

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Земляна Наталя Ігорівна**

УДК 547.792

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**«Конденсовані гетероцикли – продукти взаємодії аліфатичних єнонів з 3-аміно-1,2,4-триазолом та 5-амінопіразолом»**

02.00.03 – органічна хімія  
(хімічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

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

\_\_\_\_\_ Н.І. Земляна

Науковий керівник:  
Ліпсон Вікторія Вікторівна,  
доктор хімічних наук, професор

Харків – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Земляна Н. І.* Конденсовані гетероцикли – продукти взаємодії аліфатичних енонів з 3-аміно-1,2,4-триазолом та 5-амінопіразолом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (хімічні науки). – Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України»; Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2019.

*Актуальність теми.* Азолазини, які поєднують у своєму складі піразольний і 1,2,4-триазольний фрагменти з піридиновим, піримідиновим або іншим азиновим циклом, тривалий час є об'єктами сталого інтересу як з боку органічної хімії, так і медико-біологічних досліджень, що обумовлено лікоподібністю таких структур. Серед них виявлено речовини з антибактеріальною, протівірусною, протипухлинною, інотропною, вазо- і бронходилататорною, снодійною, протизапальною активністю, а також сполуки, ефективні при анорексії, нарко- і алкозалежності, нейродегенеративних захворюваннях та метаболічних розладах, що супроводжують цукровий діабет II типу. Особливу увагу привертають оксо(гідрокси)похідні азолазинів, які, з одного боку, є ізостерами нуклеїнових основ та їх метаболітів – гуаніну, гіпоксантину, ксантину, а з іншого, завдяки наявності вказаних функціональних груп, придатні до подальшої модифікації. У синтезі піразоло- та 1,2,4-триазолоазинів найбільшого поширення набули методи, які ґрунтуються на реакціях відповідних  $\alpha$ -аміноазолів з 1,3-біелектрофілами. Лідерами серед біфільних компонентів циклоконденсацій є  $\alpha,\beta$ -ненасичені карбонільні сполуки, в яких еноновий фрагмент  $C=C-C=O$  має різноманітне структурне оточення. Реакції аміноазолів з цими реагентами, на відміну від взаємодії з  $\beta$ -дикетонами та кетоестерами, характеризуються підвищеною регіоселективністю. Тому залучення до таких процесів не досліджених раніше аліфатичних енонів, їх синтетич-

них попередників або еквівалентів, встановлення регіонаправленості їх взаємодії з аміноазолами та з'ясування ймовірних шляхів подальших хімічних перетворень синтезованих у такий спосіб сполук, є актуальними, мають певне теоретичне і практичне значення.

Отже, *дисертація присвячена* встановленню направленості взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу та 5-амінопіразолу з аліфатичними єнонами та їх синтетичними попередниками, як складовими багатокomпонентних реакцій, і дослідженню хімічних властивостей та ізомерного складу одержаних азолазинів.

Серед способів побудови піразоло- та 1,2,4-триазолоазинів конденсації 2,3-ненасичених карбонільних сполук з відповідними  $\alpha$ -аміноазолами привертають увагу дослідників завдяки підвищеній регіоскерованості. Втім проблема направленості формування азинового циклу не є вичерпаною, і при залученні до таких реакцій не досліджених раніше єнонів та єналів постає знову. До того ж при утворенні частково або повністю гідрованих азолазинових систем потребує з'ясування питання щодо їх просторової будови. Так, у реакціях 3-аміно-1,2,4-триазолів з 3-фенілпропеналем при піперидиновому каталізі відсутність селективності атаки електрофільних центрів у молекулі єналю з боку аміноазолів веде до суміші тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5- та -7-олів з азометином з переважним вмістом 7-гідроксиізомерів, а у випадку 4-метилпент-3-ен-2-ону в аналогічних умовах поряд з триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олом утворюється продукт алкілування 3-аміно-1,2,4-триазолу за атомом N<sup>1</sup>, не здатний до подальшої циклізації в азолопіримідин. Одержані у такий спосіб 5-фенілтетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол та 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол виявляють властивості і спиртів, і циклічних аміналю й амінокетону відповідно, що підтверджується утворенням етерів та естерів, а також взаємодією з амінами і гідразинами. 5-Феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол при кип'ятінні у морфоліні зазнає ретророзпаду і перетворюється на 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-іл)етан-1-он. Втім взаємодія 5-

феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу з первинними і вторинними амінами гетероциклічного та ароматичного рядів, а також трикомпонентна конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу з 3-фенілпропеналем і надлишком аміну приводить до 7-амінозаміщених 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Наявність у складі молекул цих сполук двох хіральних центрів обумовлює існування їх у вигляді діастереомерних пар, співвідношення яких у розчинах визначається відмінностями у розчинності індивідуальних форм, а не специфікою перебігу реакцій їх утворення.

Трикомпонентні конденсації 3-алкіл-5-амінопіразолів з ароматичними, арилаліфатичними, гетероциклічними альдегідами та циклоалканонами регіоселективні і завершуються утворенням піразоло[3,4-*b*]піридинових систем. Втім різна направленість формування піридинового циклу у реакціях за участю циклопентанону, 1,3-циклопентандіону, 1,3-індандіону, 1,3-циклогександіону та димедону обумовлена відмінностями інтермедіатів, що утворюються на проміжних стадіях процесу. При формуванні дигідропіридинового циклу за участю 1,3-дикетонів і альдегідів карбонільна група проміжних енонів взаємодіє з 5-аміногрупою аміноазолу, що приводить до конденсованих систем з лінійним, а не ангулярним, як у випадку циклопентанону, розташуванням циклів. У доміно-реакціях за участю гетериламінів, циклопентанону й альдегідів інтермедіатами виступають азометини, які при взаємодії з кетоном утворюють піразоло[3,4-*b*]піридини ангулярної будови.

Наявність у складі частково гідрогенізованих 4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів декількох нуклеофільних центрів уможливорює їх подальшу хімічну модифікацію. Так, алкілування 3,7,7-триметил-4-феніл- та -(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів метилйодидом у суперосновному середовищі у м'яких умовах проходить за N<sup>2</sup> та N<sup>9</sup> атомами біциклічної системи зі збереженням дигідроструктури піридинового кільця. А при тривалому кип'ятінні цих сполук у ДМФА з надлишком метилйодиду утворюються 1,2,3,7,7-пентаметил-5-оксо-4-феніл- та -(фенілвініл)-

2,4,5,6,7,8-гексагідро-1*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-9-ій йодиди. Отже, алкілювання відбувається за атомами N<sup>1</sup> та N<sup>2</sup> піразольного циклу.

У доміно-реакціях ізатинів з 5-амінопіразолами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном спостерігаються два напрямки взаємодії ізатину з нуклеофілами. Один з них у результаті приєднання C<sup>4</sup> реакційного центра амінопіразолу до карбонільної групи ізатину приводить до 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів. А інший – конденсація за Кньювенегелем ізатину з діоксан-4,6-діоном – започатковує каскадний процес, який завершується утворенням основних продуктів реакції – піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів.

Будову всіх одержаних сполук надійно доведено за допомогою комплексу фізико-хімічних методів дослідження, а саме, елементного аналізу, мас-спектрометрії, високоефективної рідинної хроматографії, інфрачервоної спектроскопії, <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C спектроскопії ядерного магнітного резонансу, рентгеноструктурних досліджень.

Скринінг піразоло[3,4-*b*]піридинів, проведений за показниками антиоксидантної *in vitro* та гіпоглікемізуючої активності *in vivo*, дозволив відібрати низку сполук, перспективних для подальшого вивчення їх специфічної антидіабетичної дії у експериментальних тварин. Виразні гіпоглікемічні, інсулінсенсibiliзуючі ефекти 3,7,7-триметил-4-(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону, а також достовірне зниження маси абдомінального жиру, як загального, так і за окремими фракціями, за умов 14-денного перорального введення цієї сполуки у дозі 50 мг/кг, виявлено на моделі цукрового діабету 2 типу у щурів, викликаного введенням стрептозоточину на тлі високовуглеводного та високожирового раціону харчування. Ці ефекти були на рівні або трохи поступалися дії препарату порівняння метформіну.

У дисертації *вперше*: (1) розроблено способи синтезу раніше не описаних 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 7-амінозаміщених 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро- та 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]-

триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 1-метил-5-арил-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинів, 3,7,7-триметил-4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів, у тому числі на основі багатоконпонентних реакцій, які характеризуються високою регіоселективністю. (2) досліджено хімічні перетворення частково гідрогенізованих 5,5,7-триметил- та 5-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 3,7,7-триметил-4-феніл- та 4-(фенілвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів у реакціях з нуклеофільними та електрофільними реагентами. (3) доведено, що взаємодія тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів з первинними і вторинними амінами, а також трикомпонентна конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу з 3-фенілпропеналем і надлишком аміну приводить до 7-амінозаміщених тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, що існують у вигляді двох діастереомерів, співвідношення яких у розчинах визначається відмінностями у розчинності індивідуальних форм, а не особливостями перебігу реакцій їх утворення. (4) показано, що у реакціях ізатинів, 5-амінопіразолів і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону спостерігаються два конкуруючих напрямки взаємодії, один з яких веде до піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів, а інший – до 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів.

*Практичне значення одержаних результатів:* (а) розроблено методики спрямованого синтезу частково гідрогенізованих 7-гідрокси- та 7-амінозаміщених [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 5-арилциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинів, 4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 4-арилвініл-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів. У роботі описано 95 речовин, які одержано вперше. Запропоновано способи хімічної модифікації 7-гідрокси[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідинів та піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, які дозволяють суттєво урізноманітнити набір замісників у базових структурах під потреби медичної хімії. Розроблені методи застосовано при одержанні сполук, при-

значених для фармакологічних випробувань з метою оцінки їх антидіабетичної активності (акт про використання у ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ ШПЕП, м. Харків) від 23 січня 2018 р.). (б) На моделі експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів доведено наявність певних специфічних антидіабетичних властивостей у 3,7,7-триметил-4-(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону. Одержані результати будуть використані для подальшого пошуку сполук із зазначеною активністю серед похідних піразолохінолінів, а також при підготовці навчальних посібників, лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей.

**Ключові слова:** 3-аміно-1,2,4-триазол, 5-амінопіразол, карбонільні сполуки, циклічні СН кислоти, азолазини, доміно-реакції, регіоселективність, хімічні властивості, антидіабетична активність.

## ABSTRACT

*Zemlyana N. I.* Condensed heterocycles – products of the interaction of aliphatic enons with 3-amino-1,2,4-triazole and 5-aminopyrazole. – Qualifying scientific work, the manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry (Chemistry). – State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” National Academy of Science of Ukraine; V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2019.

*Actuality of the subject.* For a long time, azoloazines, which combine in their structure a fragment of pyrazole or 1,2,4-triazole with pyridine, pyrimidine and other azine cycles, are objects of constant interest from organic chemistry and biomedical research, due to the drug-like nature of such structures. Among them substances with antimicrobial, antiviral, antitumor, inotropic, vaso- and bronchodilator, hypnotic, anti-inflammatory activities were found, as well as compounds effective for anorexia, drug- and alcohol addiction, neurodegenerative diseases and metabolic disorders accompanying type II diabetes. Oxo(hydroxy) derivatives of azoloazines attract special attention, because, on the one hand, are isosters of nucleic bases and their metabolites - guanine, hypoxanthine, xanthine, and on the other hand, due to the presence of these functional groups, are suitable for further modification. Methods based on the reactions of the corresponding  $\alpha$ -aminoazoles with 1,3-bielectrophiles has become the most widespread for synthesis pyrazolo- and 1,2,4-triazoloazines. The leaders among the biphilic components of cyclocondensations are  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, where the enono moiety  $C=C-C=O$  has a diverse structural environment. Reactions of aminoazoles with these reagents, in contrast to the interaction with  $\beta$ -diketones and ketoesters, are characterized by high regioselectivity. Thus, the involvement previously non-investigated aliphatic enons, their synthetic precursors or equivalents to such processes, regioselectivity of their interaction with aminoazoles and finding possible ways for



further chemical transformations of compounds synthesized in this way are relevant and have certain theoretical and practical significance.

Thus, the *thesis is dedicated* by establishing the direction of the interaction of 3-amino-1,2,4-triazole and 5-aminopyrazole with aliphatic enones and their synthetic precursors, as components of multi-component reactions, investigating chemical properties and isomeric composition obtained azoloazines.

Among the methods for constructing pyrazolo- and 1,2,4-triazoloazines condensation of 2,3-unsaturated carbonyl compounds with the corresponding aminoazoles attract the attention of researchers by high regioselectivity. However, the problem of the direction of the formation of the azine cycle is inexhaustible, and reappears with the participation of previously unexamined enons and enals. Moreover, the problem that needs to be solved in the formation of partially or fully hydrogenated azoloazine systems is to clarify the issue of their spatial structure. In piperidine catalyzed reactions of 3-amine-1,2,4-triazoles with 3-phenylpropenal, non-selectivity of aminoazole attack on electrophilic centers in enal molecule is observed, resulting in a mixture of isomeric tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5- and -7-oles and azomethine, with a predominant content of 7-hydroxy isomers. In the case of 4-methylpent-3-en-2-one under similar conditions along with triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ole the product of alkylation 3-amine-1,2,4-triazole through the N<sup>1</sup> atom is formed, unable to further cyclization to azolopyrimidine. Obtained in such way 5-phenyltetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ole and 5,5,7-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ole have been shown to possess properties of both alcohols and cyclic amins and amino ketones, respectively, as evidenced by the ability to form ethers and esters, as well as by interaction with amines and hydrazines. 5-Phenyltetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ole by refluxing in morpholine undergoes retro cleavage and turns into 1-phenyl-2-(7-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-yl)ethan-1-one. But, in reactions with primary and secondary heterocyclic or aromatic amines 5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ole, as well as three component condensation 3-amine-1,2,4-triazoles with 3-phenylpropenal and

amine lead to the formation 7-aminosubstitued 5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. The presence of two chiral centers in the composition of the molecules of these compounds determines their existence in the form of diastereomeric pairs, the ratio in solutions is defined by differences in the solubility of individual forms, not by the specificity of the reactions of their formation.

Three component condensation 3-alkylpyrazol-5-amine with aromatic, aryl-aliphatic, heterocyclic aldehydes and cycloalkanones proceed regioselectively and lead to the formation of pyrazolo[4,3-*b*]pyridine systems. However, the ways of the formation of the pyridine ring in reactions involving cyclopentanone and cyclopentane-1,3-dione, indane-1,3-dione, 1,3-cyclohexanedione, dimedone are different due to the different intermediates formed at the transitional stages of the process. The formation of the dihydropyridine cycle with the participation of 1,3-diketones and aldehydes, occurs with the interaction of the carbonyl group of intermediate enones with the 5-amino group of aminoazoles, and leads to condensed systems with a linear, rather than angular, unlike of cyclopentanone, arrangement of cycles. In domino-reactions involving of heterylamines, cyclopentanone and aldehydes, azomethines act as intermediates, and interacting with ketones, form pyrazole[3,4-*b*]pyridines of an angular structure. 3,7,7-Trimethyl-4-[(*E*)-2-phenylvinyl]-2,4,6,7,8,9-hexahydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-one was used as model to study alkylation and acylation of the synthesized compounds.

The presence in the partially hydrogenated 4-(arylvinyl)-5*H*-pyrazole[3,4-*b*]quinoline-5-ones of the several nucleophilic centers makes possible their further chemical modification. The alkylation of 3,7,7-trimethyl-4-[(*E*)-2-phenylvinyl]-2,4,6,7,8,9-hexahydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-one of methyl iodide in the superbasic system KOH–DMF at mild conditions involved N<sup>2</sup> and N<sup>9</sup> nitrogen atoms of the bicyclic and the dihydrostructure of the pyridine ring was preserved. By prolonged heating of these compounds with an excess of methyl iodide in DMF under reflux formed 1,2,3,7,7-pentamethyl-5-oxo-4-[(*E*)-2-phenyl- and -phenyl-

2,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-9-ium iodides. Thus, the N<sup>1</sup> and N<sup>2</sup> atoms of the pyrazole ring are involved in alkylation.

In the domino-reactions of isatins, 5-aminopyrazoles and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione two competing directions of the interaction of isatin with nucleophiles are observed. One of them is the nucleophilic addition of the C<sup>4</sup> reaction center of aminopyrazole to the carbonyl group of isatin, which results in 3-(5-aminopyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxidolines. Another one is the Knoevenagel condensation of isatin with dioxane-4,6-dione – a domino process that starts formation of the predominant reaction products – pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones.

The structure of the synthesized compounds was reliably proved by the complex of physico-chemical methods, particularly, elemental analysis, mass-spectrometry, high-performance liquid chromatography (HPLC), infrared spectroscopy, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy, X-ray analysis.

The screening of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, carried out according to the indicators for antioxidant *in vitro* and hypoglycemic activity *in vivo*, allowed to reveal a number of compounds that are promising for further study of their specific antidiabetic action in experimental animals. Expressive hypoglycemic and insulin-sensitizing effects have been experimentally detected for the 3,7,7-trimethyl-4-[(*E*)-2-phenylvinyl]-2,4,6,7,8,9-hexahydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-one, as well as a significant reduction in the weight of abdominal fat, both in general and in individual fractions, under conditions of 14-day oral administration of this substance with of 50 mg/kg body weight, using the model of diabetes mellitus 2 type in rats, caused by the injection of streptozotocin against the background of high-fat diet. These effects were at a level or slightly inferior to the effects of the metformin comparison drug.

In the Thesis *for the first time*: (1) Methods for the synthesis of previously not described 5,5,7-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-oles, 7-amino-substituted 5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro- and 5,5,7-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, 1-methyl-5-aryl-3,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, 3,7,7-trimethyl-4-(arylvinyl)-5*H*-py-

razolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones, 3-alkyl-4-arylvinyl-4,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridin-5(2*H*)-ones, 3-alkyl-4-arylvinyl-4,10-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridine-5(2*H*)-ones, pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones, including based on highly selective multicomponent condensations, have been developed. (2) chemical transformations of the partially hydrogenated 5,5,7-trimethyl- and 5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-oles, 3,7,7-trimethyl-4-phenyl- and -4-[phenylvinyl]-5*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones were investigated in reactions with nucleophilic and electrophilic reagents. (3) It has been proved that the interaction tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-oles with primary and secondary amines, also three component condensation 3-amine-1,2,4-triazoles with 3-phenylpropenal and an excess of the amine, lead to 7-aminosubstitued 5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, which exist as diastereomeric pairs, and isomer ratio in solutions depends from differences in the solubility of individual forms, not from the specifics of the reactions of their formation. (4) Found that in the reactions of isatins, 5-aminopyrazoles and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione two competing directions of the interaction are realized, one of them lead to pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones, another one results in 3-(5-aminopyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxindolines.

*The practical significance of the obtained results:* (a) the methods of the directed synthesis of partially hydrogenated 7-hydroxy- and 7-aminesubstitued [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-oles, 5-arylcyclopenta[*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, 4-arylvinyl-5*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones, 4-arylvinyl-4,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridin-5(2*H*)-ones, and 5,5,7-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, 3-alkyl-4-arylvinyl-4,10-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridine-5(2*H*)-ones, pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones. In the course of the study, 95 substances were obtained for the first time. The methods of chemical modification of 7-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones are proposed, which allow to significantly diversify the set of substituents in the basic structures for the needs of

medical chemistry. The developed methods have been used in the output of samples of compounds intended for pharmacological tests in order to evaluate their antidiabetic properties (the act of using in the SI "Institute for the Problems of Endocrine Pathology of V.Ya. Danilevsky, NAMS of Ukraine" (SI IPEP, Kharkiv, January 23, 2018). (b) Certain specific antidiabetic properties have been experimentally proved for the 7,8-dihydro-3,7,7-trimethyl-4-phenylvinyl-2,4,6,7,8,9-hexahydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-one using the model of diabetes mellitus type 2 in rats. The obtained results will be used to further search for substances with this kind of activity among the pyrazoloquinoline derivatives, as well as in the preparation of textbooks, lecture courses and workshops for students of chemical specialties.

**Key words:** 3-amino-1,2,4-triazole, 5-aminopyrazole, carbonyl compounds, cyclic CH-acids, azoloazines, domino-reactions, regioselectivity, chemical properties, chemical properties, anti-diabetic activity.

## СПИСОК ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

#### *Наукові праці у наукових фахових виданнях України:*

1. Синтез та аналіз якості субстанції 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону – нової біологічно активної сполуки з комплексною антидіабетичною дією / Н.І. Земляна, С.В. Кравченко, Л.Є. Нікішина, В.В. Ліпсон // Вісник Харківського національного університету, серія "Хімія". – 2017.– вип. 29 (52). – С. 53-60. *Здобувачкою оптимізовано методикку синтезу цільової сполуки, здійснено синтез декількох її серій для проведення фармакологічних випробувань, підготовлено статтю до друку.*

2. Домино-реакції ізатинів з 5-амінопіразолами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном / Н.І. Земляна, Т. М. Карножицька, Т.Л. Павловська, О.В. Мазепа, В.І. Мусатов, В.В. Ліпсон // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2018. – Т. 16, вип.4(64). – С. 3-10. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

#### *Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:*

3. Домино-реакции 3-метилпиразол-5-аминна с арил(гетарил)альдегидами, циклопентаноном, циклопентан-1,3-дионом и индан-1,3-дионом / В.В. Липсон, В.В. Бородинна, Н.И. Земляная, М.Г. Широкова, В.И. Мусатов, С.В. Шишкина, Д.С. Софронов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, вып. 5. – С. 714-721. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus).*

4. Циклоконденсации 3-алкилпиразол-5-аминов с 3-арилпроп-2-енальями и циклическими 1,3-дикетонами / Н.И. Земляная, В.В. Бородинна, В.И. Мусатов, С.В. Шишкина, Д.С. Софронов, В.В. Липсон // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, вып. 4. – С. 576-585. *Здобувачкою виконано синтетичну час-*

*тину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus).*

5. Синтез и химические превращения 5-алкил(фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов / Н.И. Земляная, Т.М. Карножицкая, В.И. Мусатов, И.С. Коновалова, С.В. Шишкина, В.В. Липсон // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54, вып. 8. – С. 1227-1235. *Здобувачкою здійснено синтез цільових сполук, вивчено їх хімічні властивості, доведено будову спектральними методами, підготовлено статтю до друку. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus).*

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Земляная, Н. И. Синтез и превращения 5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримид-7-олов / Н. И. Земляная // X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 17-19 квітня 2012 р. : тези доп. – Харків, 2012. – С. С-13. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та представлено доповідь.*

7. Synthesis and chemical properties of partially hydrogenated hydroxyl 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / N. Zemlyanaya, Т. М. Karnozhitskaya, V. V. Borodina, V. V. Lipson, M. G. Shirobokova, S. V. Shishkina, N. V. Zavadskaya, I. M. Gella // «Chemistry of nitrogen containing heterocycles CNCH-2012» VI International Conference, 12-16 November 2012 : abstracts – Kharkiv, 2012. – P-90. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

8. Земляна, Н.І. Синтез та хімічні перетворення частково гідрогенізованих 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримідин-7-олів / Н.І. Земляна, В.В. Липсон, Т. М. Карножицька // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю Національної академії наук України, 16-20 вересня 2013 р. : тези доп. – Чернівці, 2013. – С-60. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

9. Пошук нових структурних типів інгібіторів ферменту 11 $\beta$ -HSD1 – потенційних антидіабетичних засобів / В.В. Липсон, Ф.Г. Яременко, В.В. Полто-

рак, О.І. Гладких, Н.С. Красова, Ж.А. Лещенко, Н. І. Земляна, М. Л. Бабак, О.М. Петрова, Т.О. Зубатюк // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : Українська наук.-практ. конф., присвячена 100-річчю з дня народження д-ра хім. наук, проф. П.О. Петюніна. 24 - 25 квітня 2014 р. : тези доп. – Харків, 2014. – С. 55. *Здобувачкою здійснено синтез 4-арилвініл-2Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4Н,6Н,9Н)-онів.*

10. Three component reactions of 3-methyl-5-aminopyrazole with aryl(hetaryl)-aldehydes and cyclic CH-acids / N.I. Zemlyanaya, V.V. Borodina, M.G. Shirobo-kova, V.I. Musatov, S.V. Shishkina, V.V. Lipson // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015» : VII International Conference, 9-13 November 2015, – Kharkiv, 2015. – P-23. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

11. Земляна Н.І. Трикомпонентна конденсація 3-метилпіразол-5-аміну з арил(гетарил)альдегідами, циклопентаноном, циклопентан-1,3-діоном та індан-1,3-діоном / Н.І. Земляна, В.В. Ліпсон // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 11-13 травня 2016 р. : тези доп. – Харків, 2016. – С. 10. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та представлено доповідь.*

12. Земляна Н.І. Синтез, хімічні перетворення і антидіабетичні властивості 7,8-дигідро-4-стирил-2Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів / Н.І. Земляна, В.В. Ліпсон, В.В. Бородіна, В.І. Мусатов, Н.С. Красова, О.І. Гладких // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. – С. 118. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*



## ЗМІСТ

|  | Стор. |
|--|-------|
| СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,<br>СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....  | 19    |
| ВСТУП.....   | 20    |
| РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ І ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЗОЛОАЗИНІВ -<br>ПРОДУКТІВ ВЗАЄМОДІЇ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА 3(5)-<br>АМІНОПІРАЗОЛУ З 2,3-НЕНАСИЧЕНИМИ КАРБОНІЛЬНИМИ<br>СПОЛУКАМИ (огляд даних літератури)..... | 25    |
| 1.1 Реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу та 3(5)-амінопіразолу з<br>2,3-ненасиченими карбонільними сполуками.....  | 27    |
| 1.2 Хімічні перетворення оксо(гідрокси)азолоазинів.....  | 47    |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....   | 50    |
| РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ І ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 5-АЛКІЛ(АРИЛ)-<br>4,5,6,7-ТЕТРАГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5- <i>a</i> ]ПІРИМІДИН-7-ОЛІВ...   | 52    |
| 2.1 5-Заміщені 4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i> ]піримідин-7-<br>оли.....   | 52    |
| 2.2 Експериментальна частина.....  | 75    |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....   | 86    |
| РОЗДІЛ 3. ПІРАЗОЛОПІРИДИНОВІ СИСТЕМИ В РЕАКЦІЯХ<br>3(5)-АМІНОПІРАЗОЛІВ З АРИЛ(ГЕТАРИЛ)АЛЬДЕГІДАМИ ТА<br>ЦИКЛОАЛКАНОНАМИ.....   | 88    |
| 3.1 Циклоконденсації 3-метил-5-амінопіразолу з ароматичними<br>альдегідами та циклопентаноном.....   | 88    |
| 3.2 Взаємодія 3-метил-5-амінопіразолу з ароматичними,<br>гетероциклічними альдегідами та 1,3-циклопентандіоном.....  | 91    |
| 3.3 Циклоконденсації 3-метил-5-амінопіразолу з ароматичними<br>альдегідами та індандіоном.....   | 93    |
| 3.4. Синтез піразолопіридинових похідних у реакціях  |       |

|  |     |
|--|-----|
| 3-алкілпіразол-5-амінів з цинамовими альдегідами<br>та циклічними 1,3-дикетонами.....  | 95  |
| 3.5 Хімічні перетворення 4-арилвінільних похідних<br>піразоло[3,4- <i>b</i> ]хінолін-5-ону.....  | 100 |
| 3.6 Виготовлення та аналіз якості субстанції 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2 <i>H</i> -піразоло[3,4- <i>b</i> ]хінолін-5-ону – нової біологічно активної сполуки з комплексною антидіабетичною дією..... | 103 |
| 3.7 Дослідження антидіабетичної дії 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2 <i>H</i> -піразоло[3,4- <i>b</i> ]хінолін-5-ону 44d на моделі цукрового діабету 2 типу у щурів.....                                  | 112 |
| 3.8 Дослідження гострої токсичності 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2 <i>H</i> -піразоло[3,4- <i>b</i> ]хінолін-5-ону 44d.....   | 119 |
| 3.9 Експериментальна частина.....  | 120 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....   | 135 |
| РОЗДІЛ 4 ДОМІНО-РЕАКЦІЇ ІЗАТИНІВ З НІТРОГЕНОВМІСНИМИ БІНУКЛЕОФІЛАМИ ТА ЦИКЛІЧНИМИ СН-КИСЛОТАМИ.....  | 137 |
| 4.1 Реакції 5-амінопіразолів з ізатинами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном.....  | 137 |
| 4.2 Експериментальна частина.....  | 141 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4 .....  | 149 |
| ВИСНОВКИ.....  | 150 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....  | 153 |
| Додаток 1. СПИСОК ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ .....  | 178 |

**СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

|           |  |
|-----------|--|
| ВЕРХ      | Високоєфективна рідинна хроматографія        |
| д         | дублет                                       |
| ДМСО/DMSO | Диметилсульфоксид                            |
| ДМФА/DMF  | N,N'-диметилформамід                         |
| Град      | Градус                                       |
| ІЧ        | Інфрачервоний                                |
| м         | мультиплет                                   |
| м.ч.      | мільйонна частка                             |
| РСД       | рентгеноструктурне дослідження               |
| с         | синглет                                      |
| т         | триплет                                      |
| ТМС       | Тетраметилсилан                              |
| ТШХ       | тонкошарова хроматографія                    |
| ЯМР 13С   | ядерний магнітний резонанс на атомах карбону |
| ЯМР 1H    | ядерний магнітний резонанс на протонах       |
| CDI       | Карбодімідазол                               |
| COSY      | кореляційна спектроскопія                    |
| DMAP      | N,N'-диметиламінопіридин                     |
| L-pro     | L-пролін                                     |
| NOE       | ядерний ефект Оверхаузера                    |
| Py        | Піридин                                      |
| RT        | нормальні умови                              |
| TBATB     | тетрабутиламонію трибромід                   |
| TMSCl     | Триметилхлорсилан                            |
| Ts        | <i>n</i> -толїлсульфоніл                     |
| TSA, TSOH | <i>n</i> -толуолсульфонова кислота           |

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Азолоазини, які поєднують у своєму складі піразольний і 1,2,4-триазольний фрагменти з піридиновим, піримідиновим або іншим азиновим циклом, тривалий час є об'єктами сталого інтересу як з боку органічної хімії, так і медико-біологічних досліджень, що обумовлено *лікоподібністю* таких структур. Серед них виявлено речовини з антибактеріальною, противірусною, протипухлинною, інотропною, вазо- і бронходилататорною, снодійною, протизапальною активністю, а також сполуки ефективні при анорексії, нарко- і алкозалежності, нейродегенеративних захворюваннях та метаболічних розладах, що супроводжують цукровий діабет II типу. Особливу увагу привертають оксо(гідрокси)похідні азолоазинів, які, з одного боку, є ізостерами нуклеїнових основ та їх метаболітів – гуаніну, гіпоксантину, ксантину, а з іншого, завдяки наявності вказаних функціональних груп, придатні до подальшої модифікації. У синтезі піразоло- та 1,2,4-триазолоазинів найбільшого поширення набули методи, які ґрунтуються на реакціях відповідних  $\alpha$ -аміноазолів з 1,3-біелектрофілами. Лідерами серед біфільних компонентів циклоконденсацій є  $\alpha,\beta$ -ненасичені карбонільні сполуки, в яких єноновий фрагмент  $C=C-C=O$  має різноманітне структурне оточення. Реакції аміноазолів з цими реагентами, на відміну від взаємодії з  $\beta$ -дикетонами та кетоестерами, характеризуються підвищеною регіоселективністю. Тому залучення до таких процесів недосліджених раніше аліфатичних єнонів, їх синтетичних попередників або еквівалентів, встановлення регіонаправленості їх взаємодії з аміноазолами та з'ясування ймовірних шляхів подальших хімічних перетворень синтезованих у такий спосіб сполук, є актуальними, мають певне теоретичне і практичне значення.

Метою роботи є встановлення направленості взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу та 5-амінопіразолу з аліфатичними єнонами та їх синтетичними попередниками, як складовими багатокomпонентних реакцій, і дослідження хімічних властивостей та ізомерного складу одержаних азолоазинів. Для досягнення поставленої мети необхідно розв'язати наступні задачі:

- визначити направленість взаємодії і можливість формування азолоазинових систем у реакціях 3-аміно-1,2,4-триазолів, 3(5)-амінопіразолів з 3-фенілпропеналем, 4-метилпент-3-ен-2-оном, ароматичними та гетероциклічними альдегідами і циклічними СН-кислотами;
- вивчити хімічні властивості частково гідрогенізованих оксо-, гідрокси-похідних азолоазинів, одержаних в результаті зазначених реакцій;
- встановити ізомерний склад синтезованих 7-гідрокси- та 7-алкіл(арил)-амінопохідних тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів та піразоло[3,4-*b*]піридинових похідних.

**Об'єкти дослідження** – реакції циклоконденсації, у тому числі й багатоконпонентні, як метод формування конденсованих та спіросполучених похідних триазоло[1,5-*a*]піримідинів та піразоло[3,4-*b*]піридинів.

**Предмет дослідження** – 3-фенілпропеналь, 4-метилпент-3-ен-2-он, циклічні СН-кислоти, 7-гідрокси- та 7-алкіл(арил)амінопохідні тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів, піразоло[3,4-*b*]піридинові системи та продукти їх хімічної модифікації.

**Методи дослідження** – органічний синтез, фізико-хімічні і спектральні методи: ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  спектроскопія, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), мас-спектрометрія та рентгеноструктурні дослідження (РСД), елементний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В дисертації вперше:

- розроблено способи синтезу раніше не описаних 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 7-амінозаміщених 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро- та 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 1-метил-5-арил-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинів, 3,7,7-триметил-4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів у тому числі на основі багатоконпонентних реакцій, які характеризуються високою регіоселективністю;

- досліджено хімічні перетворення частково гідрогенізованих 5,5,7-триметил- та 5-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 3,7,7-триметил-4-феніл- та 4-(фенілвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів у реакціях з нуклеофільними та електрофільними реагентами;
- доведено, що взаємодія тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів з первинними і вторинними амінами, а також трикомпонентна конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу з 3-фенілпропеналем і надлишком аміну приводить до 7-амінозаміщених тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, що існують у вигляді двох діастереомерів, співвідношення яких у розчинах визначається відмінностями у розчинності індивідуальних форм, а не особливостями перебігу реакцій їх утворення;
- з'ясовано, що у реакціях ізатинів, 5-амінопіразолів і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону реалізуються я два конкуруючих напрямки взаємодії, один з яких веде до піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів, а інший – до 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробці методик спрямованого синтезу частково гідрогенізованих 7-гідрокси- та 7-амінозаміщених [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 5-арилциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинів, 4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 4-арилвініл-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів. У роботі описано 95 речовин, які одержано вперше. Запропоновано способи хімічної модифікації 7-гідрокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, які дозволяють суттєво урізноманітнити набір замісників у базових структурах під потреби медичної хімії. Розроблені методи застосовано при одержанні сполук, призначених для фармакологічних випробувань з метою оцінки їх антидіабетичної активності (акт про використання у ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ ШПЕП, м. Харків) від 23 січня 2018 р.). На моделі експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів доведено наявність певних специфічних

антидіабетичних властивостей у 3,7,7-триметил-4-(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону. Одержані результати будуть використані для подальшого пошуку сполук із зазначеною активністю серед похідних піразолохінолінів, а також при підготовці навчальних посібників, лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є складовою частиною планових наукових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах НДР: «Синтез нових представників гетероциклічних сполук на основі оптично активних природних речовин та їх аналогів» (№ держреєстрації 0113U001413).

**Особистий внесок автора.** Систематизація даних літератури за темою дисертації, синтез цільових сполук, а також аналіз одержаних результатів виконанні здобувачкою особисто. Постановка завдань, обговорення результатів досліджень та формулювання висновків здійснені спільно з науковим керівником – д.х.н., проф. В. В. Ліпсон. Рентгеноструктурні дослідження проведено під керівництвом к.х.н. С. В. Шишкіної у ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Авторка висловлює подяку с.н.с. ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, к.б.н. В. І. Мусатову за реєстрацію ЯМР спектрів, д.х.н. Турову О. В. (Київський національний університет імені Тараса Шевченка) за виконання спеціальних ЯМР досліджень, к.х.н. Мазепі О. В. (Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАНУ, м. Одеса) за реєстрацію мас-спектрів. Методики аналітичної атестації зразків речовин, призначених для проведення фармакологічних випробувань, розроблено під керівництвом к.х.н., с.н.с. Нікішиної Л. Є у відділі медичної хімії ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». У цьому ж закладі у відділі експериментальної ендокринології під керівництвом д.м.н., проф. В. В. Полторака вивчені антидіабетичні властивості синтезованих сполук.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертації було подано на X, XII Всеукраїнських конференціях молодих вчених та студентів з ак-

туальних питань хімії (м. Харків, 2012, 2016 pp.), VI, VII International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" (м. Харків, 2012, 2015 pp.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013 р.), Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (м. Харків, 2014), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.).

**Структура и обсяг роботи.** Дисертація викладена на 180 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (202 найменування); містить 83 схеми, 31 рисунок та 13 таблиць.



## РОЗДІЛ 1

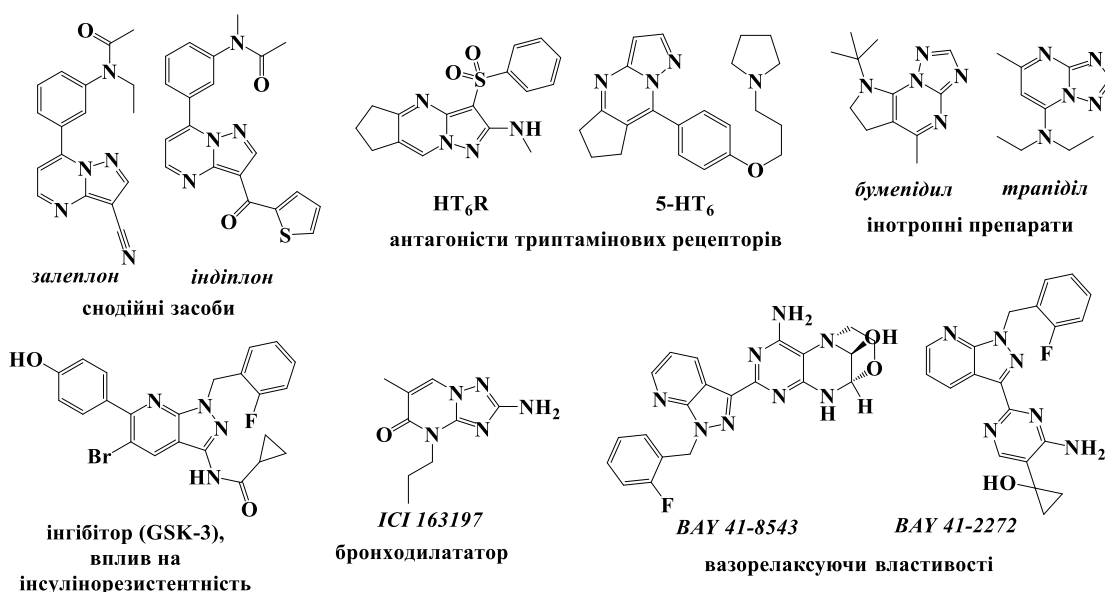
### СИНТЕЗ І ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЗОЛОАЗИНІВ - ПРОДУКТІВ ВЗАЄМОДІЇ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА 3(5)-АМІНОПІРАЗОЛУ З 2,3-НЕНАСИЧЕНИМИ КАРБОНІЛЬНИМИ СПОЛУКАМИ

(огляд даних літератури)

Сталий інтерес до азолазінів, що триває з 70-х років минулого століття і до тепер, обумовлений так званою *лікоподібністю* таких структур. У їх синтезі найбільшого поширення набули методи, які ґрунтуються на реакціях відповідних  $\alpha$ -аміноазолів з 1,3-біелектрофільними сполуками. Вони висвітлені у багатьох роботах, в оглядах [1,2] проаналізовано публікації, що вийшли до 1980 р. Результати подальших досліджень узагальнено у аналогічних роботах 1990-2018 рр. [4-17,3-22] і монографіях [23-27]. Лідерами серед біфільних *будівельних блоків* є  $\alpha,\beta$ -ненасичені карбонільні сполуки, в яких еноновий фрагмент  $C=C-C=O$  має різноманітне структурне оточення. Реакції аміноазолів з такими реагентами, на відміну від взаємодії з  $\beta$ -дикетонами та кетоестерами, характеризуються високою регіоселективністю. Суттєвий внесок у розвиток цього розділу хімії нітрогеновмісних гетероциклів був зроблений в останні два десятиліття, завдяки широкому розповсюдженню технологій комбінаторного синтезу у створенні бібліотек *лікоподібних* речовин, призначених для молекулярного високопродуктивного скринінгу у клітинних і біохімічних системах. Найбільш затребуваними виявилися методи, що ґрунтуються саме на регіоселективних багатокомпонентних конденсаціях за участю синтетичних попередників карбонільних 1,3-біелектрофілів, в тому числі, з використанням нових способів активації хімічних процесів, зокрема, мікрохвильової та ультразвукової. Найбільш відомими представниками піразоло- та 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів, як серед тих, що вже давно знайшли використання у медичній практиці, так і серед структур-лідерів, є снодійні засоби залеплон [28,29] та індіплон [30], інотропні препарати трапідил і бумепідил, бронходилататор ІСІ-163197 [31] та антагоністи триптамінових ре-

цепторів (5-HT<sub>6</sub>) [32,33]. Серед піразоло[3,4-*b*]піридинів представлені активатори розчинної гуанілатциклази BAY 41-2272 и BAY 41-8543, яким притаманні вазорелаксуючі властивості [34,35], інгібітори глікогенсинтази кінази-3 (GSK-3), перспективні як потенційні засоби впливу на інсулінорезистентність (схема 1.1) [36]. Пошук біологічно активних сполук серед триазоло- та піразолоазинів з різними видами фармакологічної дії триває, про що свідчать дані патентних джерел [37-56].

Схема 1.1



Тому залучення до реакцій аміноазолів недосліджених раніше біектрофілів та з'ясування регіонаправленості їх взаємодії не втратило актуальності. До того ж, принцип *подібності до ліків* передбачає відповідність структури біологічно активної сполуки певним критеріям, як то правило Ліпінськи [57] у різних його модифікаціях, а також можливість подальшого урізноманітнення замісників у базовій структурі за рахунок вже існуючих функціональних груп, або шляхом введення нових.

Виходячи із завдань даної дисертаційної роботи у представленому літературному огляді систематизовано дані стосовно методів формування азолоазинових систем за участю 3-аміно[1,2,4]триазолів та 3(5)-амінопіразолів з 2,3-ненасиченими карбонільними реагентами, головним чином аліфатичними енонами, а також способів, які базуються на багатокомпонентних конденса-

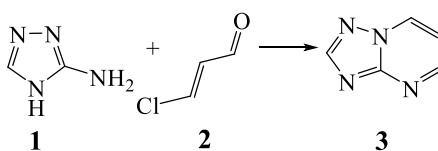
ціях зазначених амінів з синтетичними попередниками або еквівалентами таких біфільних сполук. До того ж розглянуті шляхи хімічної модифікації оксо(гідрокси)азолоазинів.

### 1.1 Реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу та 3(5)-амінопіразолу з 2,3-ненасиченими карбонільними сполуками

Наявність у молекулах 3-аміно-1,2,4-триазолу та 3(5)-амінопіразолу окрім аміногрупи двох ендоециклічних нуклеофільних центрів і несиметричність ненасичених карбонільних сполук створює альтернативу як у формуванні азинового циклу, так і у розташуванні у ньому замісників при взаємодії цих реагентів між собою.

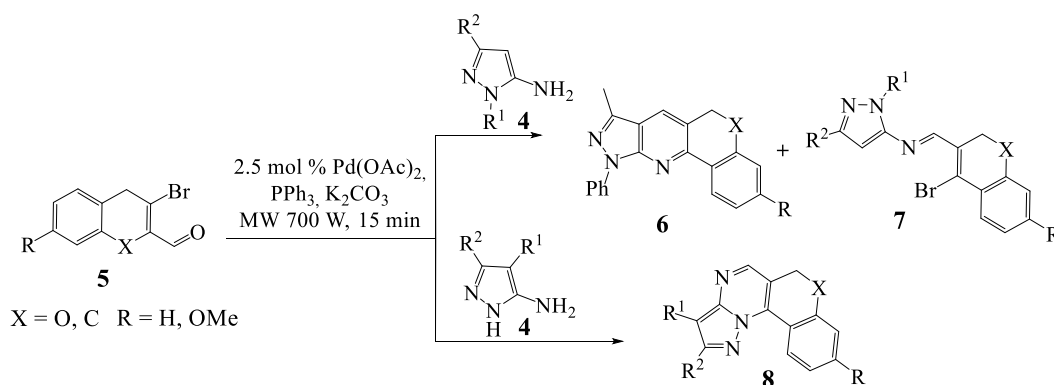
Ненасиченим алкілюючим агентом, що веде до утворення 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **3** виступає 3-хлоракролеїн у реакції з 3-аміно-1,2,4-триазолом **1** (схема 1.2) [58].

Схема 1.2



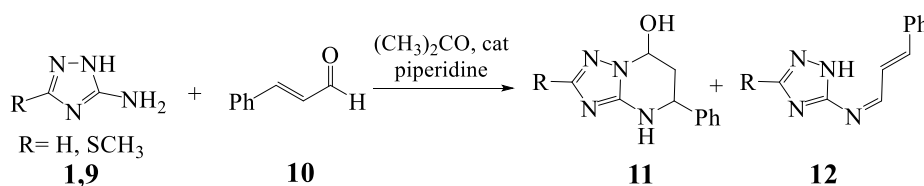
К. Shekarrao із співавторами показали, що циклічний аналог 3-бромоакролеїну **5** з 5-амінопіразолами **4** у присутності паладієвого каталізатора демонструє дві направленості взаємодії (схема 1.3). При тривалому (24 год) кип'ятінні реакційної суміші у ДМФА або ДМСО основним продуктом реакції є азометин **7**, а при мікрохвильовій активації за відсутності розчинника протягом 15 хв утворюються хінолінони **6** з виходами 45-81 %. Без каталізатора в умовах мікрохвильового опромінення основним продуктом знов стає азометин **7**. В аналогічних процесах за участю C<sup>4</sup> заміщених амінів, коли у складі бінклеофілу у взаємодії беруть участь лише атоми Нітрогену, відбувається формування хіназолінонів **8**. Серед синтезованих сполук виявлені речовини з протипулинною активністю, зіставною з такою у доксорубіцину [59].

Схема 1.3



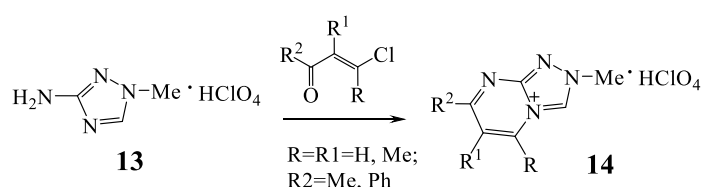
Взаємодія 3-амінотриазолу **1** та його 5-метилтіоаналога **9** з 3-фенілпропеналем **10** у середовищі ацетону або у 2-пропанолі при піперидиновому каталізі відбувається за двома напрямками з утворенням суміші сполук, з якої виділено біциклічний продукт – 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло-[1,5-*a*]піримідин-7-ол **11** та у переважній кількості азометин –  $\text{N}^5$ -(3-фенілпропенілден)-1*H*-1,2,4-триазол-5-амін **12** (схема 1.4) [60].

Схема 1.4



В результаті циклоконденсації перхлорату 1-метил-3-аміно-1,2,4-триазолу **13** з метил- $\beta$ -хлоровінілкетонами утворюються 1-метил-1,2,4-триазоло-[4,3-*a*]піримідинію перхлорати **14** (схема 1.5) [61].

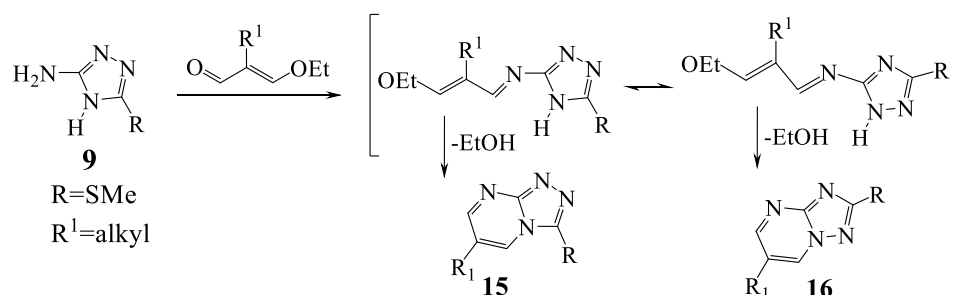
Схема 1.5



Суміш 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]- **15** та -[1,5-*a*]піримідинів **16** одержано у реакції 3-аміно-5-метилсульфаніл-1,2,4-триазолу **9** з 3-етоксиакролеїном (схема 1.6) [62]. Останній, не дивлячись на те, що формально є  $\alpha, \beta$ -ненасиченим альдегідом, у даному випадку можна розглядати як фіксовану енольну форму

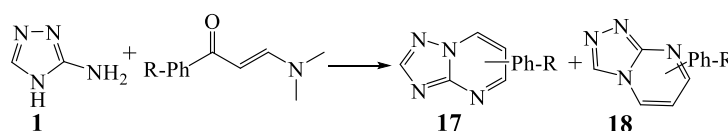
1,3-дикарбонільної сполуки. Цим, ймовірно, й обумовлена втрата регіоселективності у розглянутій циклоконденсації.

Схема 1.6



Аналогічна втрата селективності взаємодії, яка приводить до сумішей продуктів **17**, **18** відмічена й у реакції 3-амінотриазолу **1** з β-алкіламіноєнонами (схема 1.7) [63].

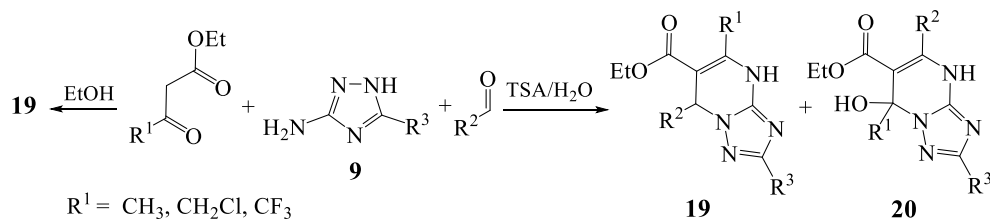
Схема 1.7



Гліденові похідні ціано- та ацетоацетатного естерів з єноновим C=C–C=O фрагментом, що утворюються *in situ* у трикомпонентних конденсаціях за участю бензальдегідів, відповідних ациклічних СН-кислот та аміно-1,2,4-триазолу, в залежності від умов проведення реакції приводять як до індивідуальних триазолопіримідинів, так і до суміші позиційних ізомерів. До того ж, при формуванні азинового кільця не завжди відбувається відщеплення молекули води, в результаті гідроксигрупа у ньому зберігається.

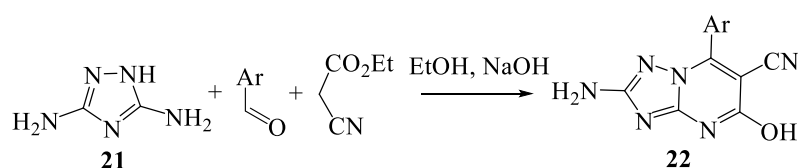
Направленість трикомпонентної конденсації 3-аміно-5-алкілтіо-1,2,4-триазолів **9** з ароматичними альдегідами та β-кетоестерами залежить від природи розчинника та властивостей β-кетоестеру (схема 1.8). З етилацетоацетату та етилхлороацетоацетату у водному середовищі при каталізі толуенсульфо кислотою (TSA) одержано суміш продуктів **19** та **20**. За участю етилтрифлуорацетату зафіксовано тільки продукти **19**. Згідно даним дослідження [64] в етанолі без каталізатора конденсація відбувається селективно з утворенням продукту **19**[65].

Схема 1.8



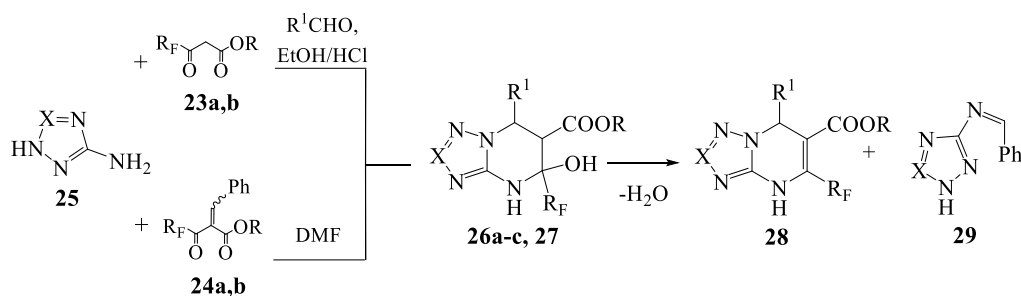
У конденсації 3,5-діамінотриазолу **21** з ароматичними альдегідами і ціаноацетоацетатом в основному середовищі утворюються 2-аміно-5-гідрокси[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідинкарбонітрили **22** (схема 1.9) [66].

Схема 1.9



Стабільні 5-гідрокси-1,2,4-три(тетра)азоло[1,5-а]піримідини одержано при взаємодії флуорозаміщених естерів **23a,b** з альдегідами та 3(5)-амінотри(тетра)азолами **25a,b** (схема 1.10). У реакційній суміші виявлені також продукти дегідратації **27** та азометини **28a,b** [67].

Схема 1.10



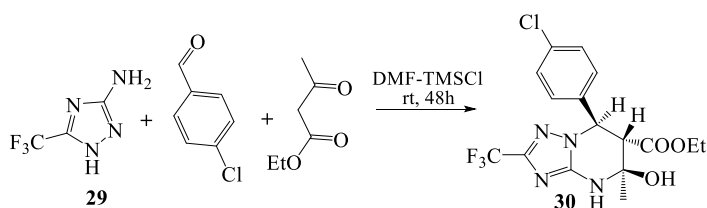
**23a, 24a, 26a–c, 27, 6a**,  $R_F = \text{CF}_3$ ,  $R = \text{Et}$ ; **23b, 24b, 28b**,  $R_F = \text{H}(\text{CF}_2)_2$ ,  $R = \text{Me}$ ; **26a,b, 28a**,  $R^1 = \text{Ph}$ ; **26c, 27**,  $R^1 = \text{Me}$ ; **26b**,  $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ; **25a, 27, 28a,b, 29a**,  $X = \text{CH}$ ; **25b, 26a–c, 28**,  $X = \text{N}$ .

Більш високі виходи сполук **26a,b, 27** спостерігалися у двокомпонентних реакціях іліденових похідних естерів **24** з аміноазолами. У структурах **26a-c, 27** наявні три хіральні атоми Карбону, що дає можливість утворення чотирьох діастереоізомерів та чотирьох енантіомерів. Формування єдиного діастереоізомеру підтверджено для сполук **26a,b** даними ЯМР, а спектри три-

азолопіримідинів **26с**, **27** містять дублюючі сигнали двох ізомерів у співвідношенні, відповідно, 3:2 та 9:1 [67].

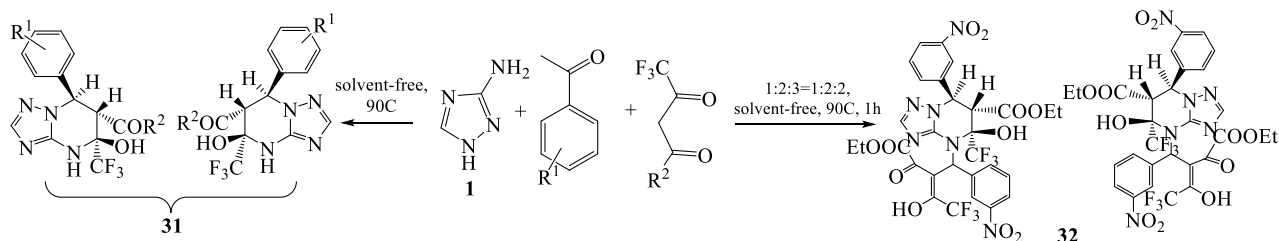
Іншою групою дослідників в аналогічній реакції за участю *n*-хлоробензальдегіду, CF<sub>3</sub>-заміщеного амінотриазолу **29** та ацетоацетатного естеру, було виділено індивідуальний діастереоізомер – 5-гідрокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин **30** (схема 1.11). Будова сполуки **30** підтверджена дослідженням NOE [68].

Схема 1.11



У роботі [69] описано стерео- та регіоконтрольований синтез 5-гідрокситриазолопіримідинів **31** на базі 1,1,1-трифлуорпентан-2,4-діону без каталізатора і розчинника з високими виходами (схема 1.12). Будова продуктів доведена <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C та <sup>19</sup>F ЯМР-спектрами, а для сполуки **31a** ще й даними ROESY та NOE експериментів.

Схема 1.12

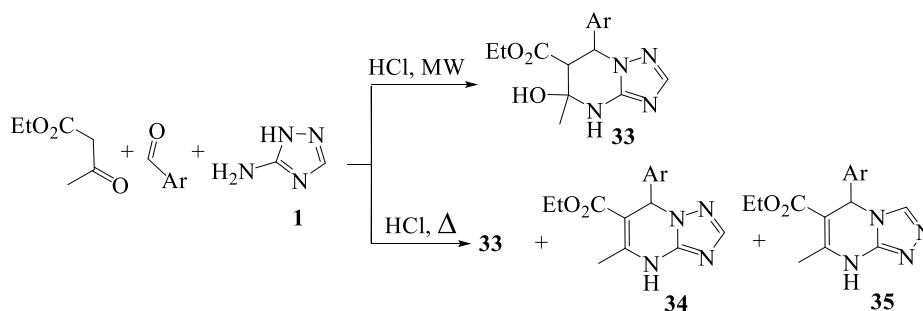


**31a** R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>; **31b** R<sup>1</sup>=4-CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; **31c** R<sup>1</sup>= 4-OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>; **31d** R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>= OEt; **31e** R<sup>1</sup>= 4-CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = OEt; **31f** R<sup>1</sup>=4-OMe, R<sup>2</sup>= OEt; **31g** R<sup>1</sup>= 4-Cl R<sup>2</sup>= OEt

У випадку 3-нітробензальдегіду замість очікуваних триазолопіримідинів **31** одержано продукти їх N<sup>4</sup>-алкілування **32**. На думку авторів, це відбувається за участю надлишку альдегіду та дикарбонільної сполуки. Сполука **32** існує у вигляді діастереомерів з *R*- і *S*- конфігурацією, завдяки появі у структурі четвертого хірального центру [69].

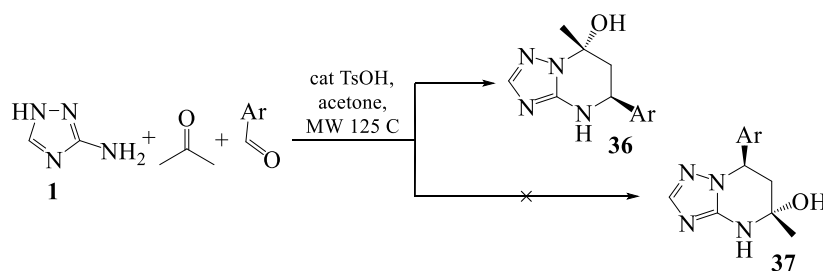
Стабільні 7-арилтетрагідро[1,2,4]триазолопіримідин-5-оли **33**, які не мають у своєму складі  $\text{CF}_3$ -груп, одержано в умовах мікрохвильового опромінення, а при термічній активації утворювалась суміш дегідратованих похідних **34**, **35** (схема 1.13) [70, 71].

Схема 1.13



Конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу, ароматичних альдегідів та ацетону з каталітичною кількістю TsOH приводить до 5-арил-7-метил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів **36** з помірними виходами (схема 1.14). Ізомерні продукти будови **37** не виявлені. Спроби підвищити виходи сполук **36** варіюванням температури та тривалості процесу не мали успіху [72].

Схема 1.14

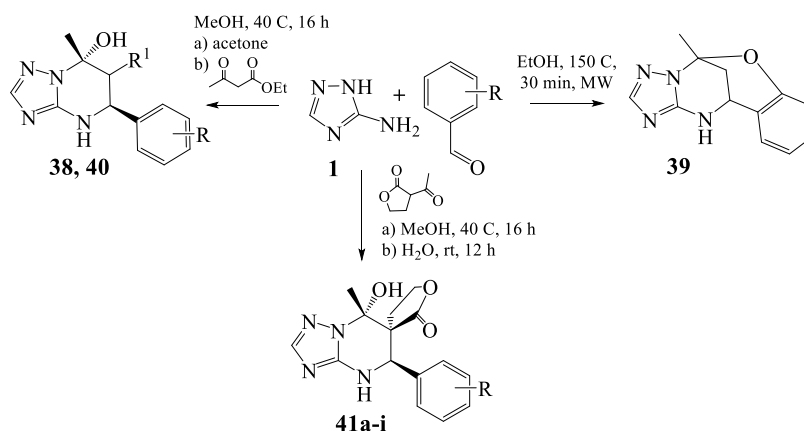


В аналогічній реакції за участю саліцилового альдегіду в залежності від умов утворюються або ((5*R*,7*S*)-5-(2-гідроксифеніл)-7-метил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол **38** або бензоксодіазоцини **39** з оксигеновим містком (схема 1.15). При використанні ацетоацетатного естеру (шлях **b**) одержано дигідрокси похідну **40a**. З 3-ацетил-дигідрофуран-2(3*H*)-оном у метанолі реакція відбувається регіоселективно (шлях **a**) і приводить до єдиного продукту спірогідрокситриазоло[1,5-*a*]піримідину **41a** [73]. Пізніше авторами було розроблено «зелену» методику синтезу спіросполук **41** в м'яких



умовах у водному середовищі (шлях **b**), яка забезпечила збереження гідроксильної функції [74].

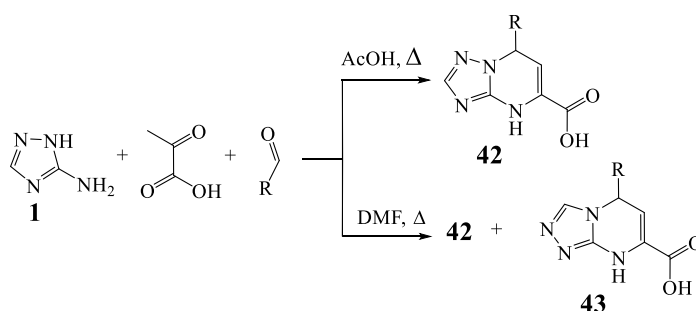
Схема 1.15



**31a** 2-OH R<sup>1</sup>= H; **40a** R = OH, R<sup>1</sup>= COOEt; R = **41a** 2-OH, **41b** 2-OH, 3-OMe, **41c** 2-OH, 4-Me, **41d** 2-OH, 11-Me, **41e** 2-OH, 11-Cl, **41f** 2-OH, 11-Br, **11g** 2-OH, 11-I, **11h** 2-OMe, **11i** 2-OEt.

3-Аміно-1,2,4-триазол **1** у реакції з бензальдегідами та пірвіноградною кислотою у середовищі AcOH утворює 7-арил-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонову кислоту **42**, а у ДМФА в результаті втрати позиційної селективності – суміш триазоло[1,5-*a*]- та триазоло[4,3-*a*]піримідин-карбонових кислот **42**, **43**, які не вдалося розділити (схема 1.16) [75].

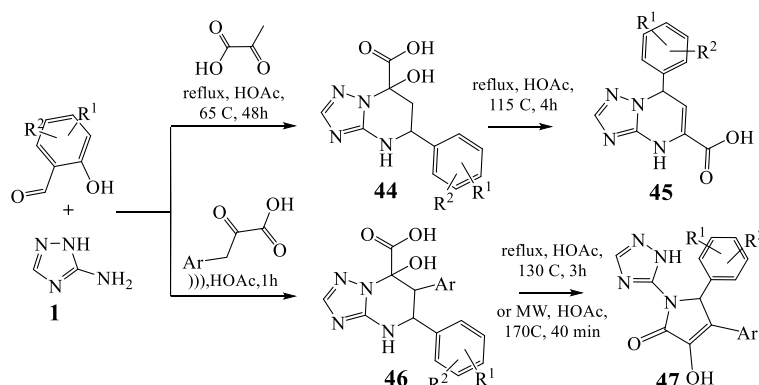
Схема 1.16



Втім взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** з саліциловими альдегідами та пірвіноградною кислотою веде до продуктів протилежної направленості – 7-гідрокси-5-арил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинкарбонових кислот **44** (схема 1.17) [76]. Підвищення температури реакції спричиняє перегрупування у дигідрополуку **45**. Арилпірвіноградні кислотні у такій конденсації за умов ультразвукової активації утворюють аналогічні структу-

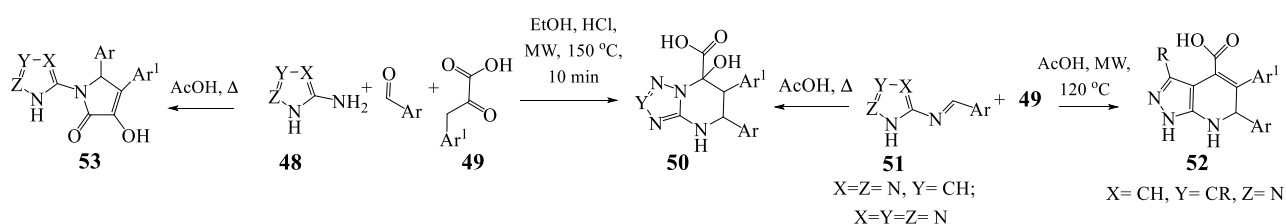
рам **44** продукти **46**, також здатні до перегрупування у більш жорстких умовах, але не в азолопіримідині, а у гідроксипіроліноні **47** [77].

Схема 1.17



Будова продуктів взаємодії  $\alpha$ -аміноазолів **48** з бензальдегідами та арил-піровиноградними кислотами **49** (схема 1.18) [78], встановлена методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, NOESY та РСД, свідчить про те, що в цьому випадку з ендоециклічним реакційним центром аміну взаємодіє кетогрупа кислоти, а з екзоциклічною аміногрупою – атом карбону у  $\beta$ -положенні ненасиченого проміжного інтермедіату, або карбонільна група бензальдегіду при іншій послідовності стадій утворення сполук **50**. Така направленість спостерігається як у трикомпонентній реакції, проведеній в етанолі під дією мікрохвильового опромінення, так і при кип'ятінні азометинів **51** з кетокислотами **49** у середовищі  $\text{AcOH}$ . В обох випадках одержано 7-гідрокситетрагідропохідну **50**.

Схема 1.18

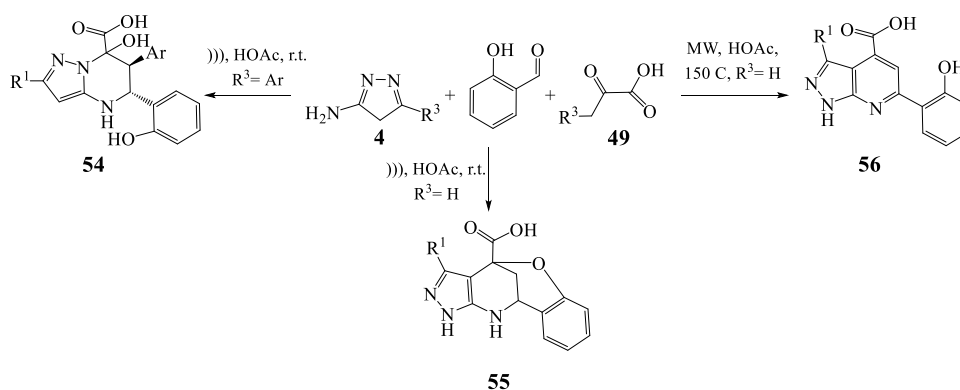


Використання 3(5)-амінопіразолів в умовах мікрохвильового опромінення у середовищі ацетатної кислоти приводило до утворення 4,5-дигідропіразоло[3,4-*b*]піридинів **52** або їх суміші з гетероароматичними аналогами. При кип'ятінні в  $\text{AcOH}$  за відсутності MW-впливу відбувалося ацилювання

аміногрупи з подальшою конденсацією з бензальдегідами, і замість очікуваних конденсованих азолоазинів, були виділені азолопіролінони **53**.

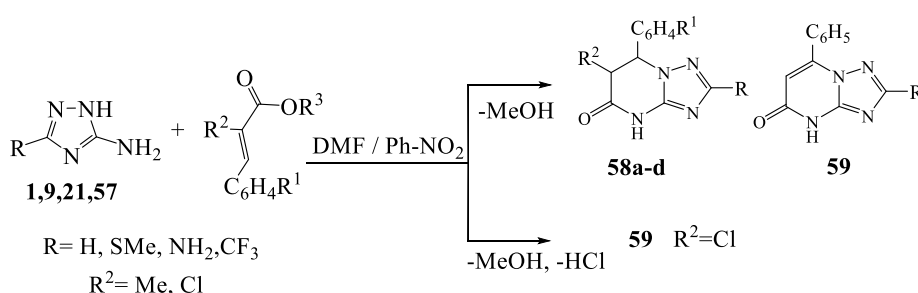
При варіюванні умов у трикомпонентній реакції 5-амінопіразолу **4**, саліцилового альдегіду та піровиноградних кислот можливо одержати два типи структур – бензоксазотин-4-карбокси похідні **55**, піразолопіридинові кислоти **56**, втім арилпіровиноградні кислоти при мікрохвильовому опроміненні утворюють тільки піразолопіримідини **54** (схема 1.19) [76].

Схема 1.19



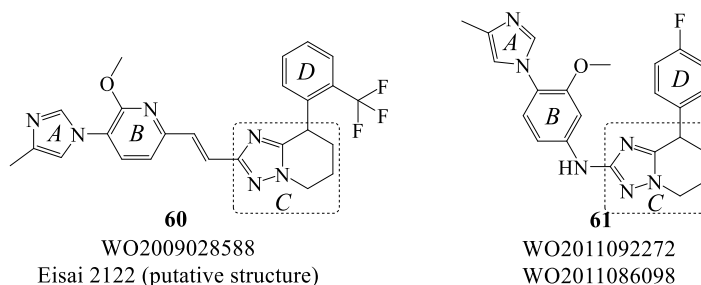
Циклоконденсації 3-аміно-1,2,4-триазолу та його 5-заміщених аналогів з естерами коричних кислот при тривалому кип'ятінні у ДМФА або нітробензолі завершуються утворенням виключно триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-онів **58**, **59** (схема 1.20) [79].

Схема 1.20



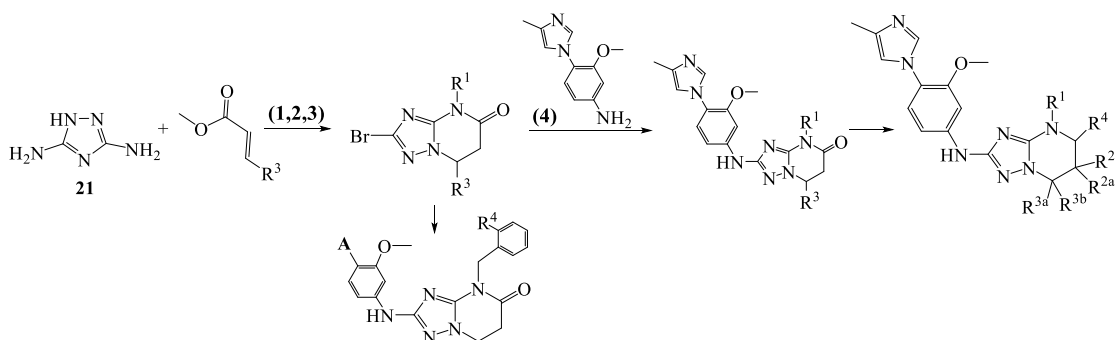
Серед похідних тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів виявлені модулятори  $\gamma$ -секретази non-NSAID типу, які впливають на синтез А $\beta$ -пептидів, у такий спосіб зменшуючи утворення амілоїдних бляшок при хворобі Альцгеймера (схема 1.21). Існують дослідження впливу модифікації А, В, С, D кілець на ефективність сполук з ряду триазолопіримідинів будови **60** і **61**. [80, 81]

## Схема 1.21



Виходячи з цих відомостей, Yngve et al. синтезували бібліотеку тетрагідропіримідинових сполук у реакції 1*H*-1,2,4-триазоло-3,5-діаміну **21**, відповідних естерів ненасичених кислот, з послідовною модифікацією кожного кільця (схема 1.22). Серед синтезованих речовин є сполуки карбонільною та гідроксильною групами у піримідиновому циклі. Подальше дослідження підтвердило наявність у них зазначеної вище активності [82].

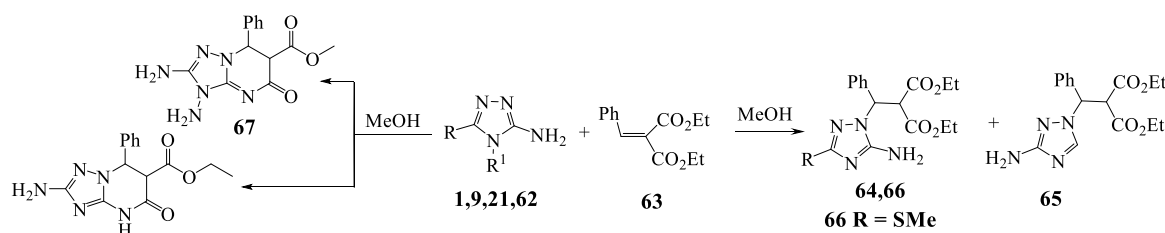
## Схема 1.22



- 1) pyridine, reflux, 5 days; (2) isoamyl nitrite, CuBr<sub>2</sub>, acetonitrile, 70 C, 1.5 h; (3) R<sup>1</sup>Br, NaH, DMF, rt; (4) Pd(OAc)<sub>2</sub>, XantPhos, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxane, heating.

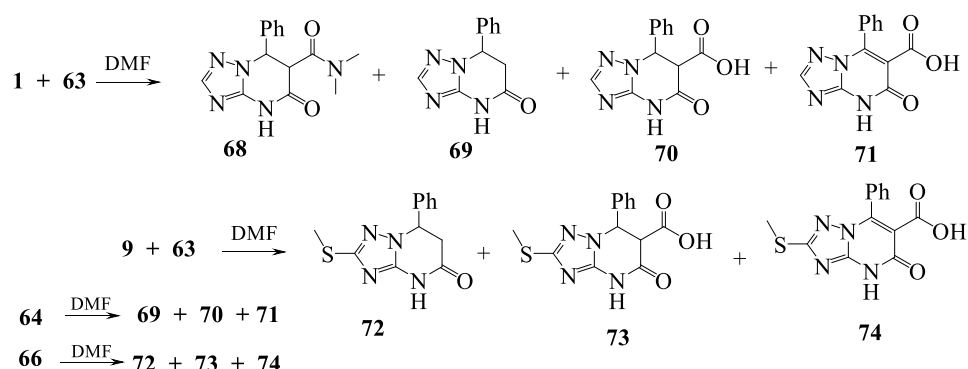
Діетилбензиліденмалонат **63** при взаємодії з 3-аміно-1,2,4-триазолом **1**, его 5-метилтіо- **9**, 5-аміно- **21** та 4,5-діаміно- **62** похідними у м'яких умовах алкілує ендоциклічні нуклеофільні центри у молекулах азолів, і лише β-адукти за N<sup>2</sup> положенням здатні до подальшої циклізації шляхом ацилювання аміногрупи у більш жорстких умовах при кип'ятінні у ДМФА (схема 1.23) [83].

## Схема 1.23



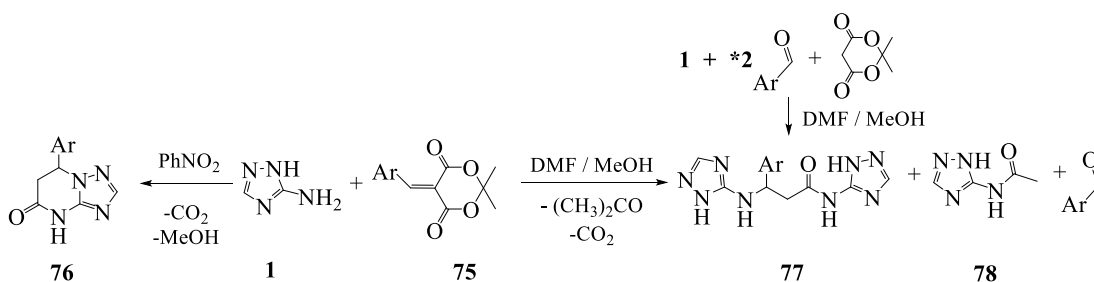
При кип'ятінні у ДМФА утворюється суміш триазолопіримідинонів, яку вдалося частково розділити (схема 1.24).

Схема 1.24



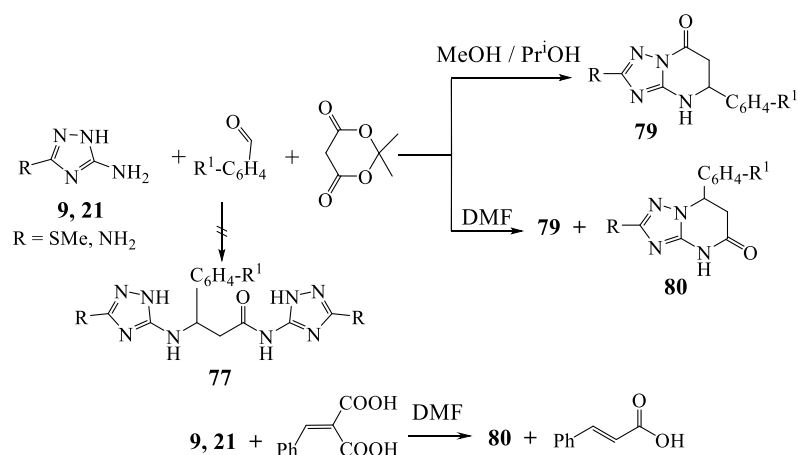
У реакціях іліденових похідних кислоти Мельдрума **75** або їх синтетичних попередників – альдегідів та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону – з 3-аміно-1,2,4-триазолом **1** у залежності від умов проведення синтезу спостерігається дві направленості взаємодії, які приводять до утворення триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-онів **76** у високо киплячому нітробензені або до триазолілпропіонамідів у суміші з триазоліацетамідом **78** та вихідним альдегідом у ДМФА чи спиртах (схема 1.25) [84].

Схема 1.25



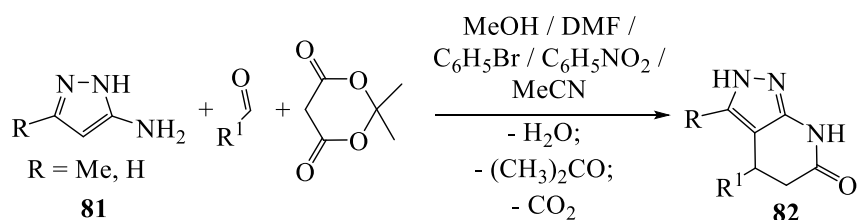
У випадку 5-заміщених 3-амінотриазолів у м'яких умовах утворюються 7-оксотриазолопіримідини **79**, а у ДМФА – суміші 5- **80** та 7-оксопохідних **79** (схема 1.26) [85]. Перегрупування триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-онів **79** при тривалому кип'ятінні у ДМФА на 5-оксоізомери **80** свідчить про кінетичний контроль реакції у спиртах, та термодинамічний – у високо киплячому ДМФА. Реакції за участю іліденових похідних маленової кислоти у ДМФА ведуть до триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-онів.

Схема 1.26



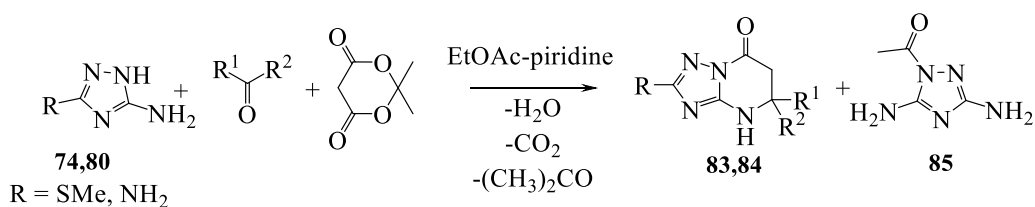
У взаємодії 3(5)-амінопіразолів **80** з ароматичними та гетероциклічними альдегідами та кислотою Мельдрума не залежно від умов синтезу (розчинника, тривалості кип'ятіння або витримування за кімнатної температури) утворюються піразоло[3,4-*b*]піридин-6-они **82** (схема 1.27) [86].

Схема 1.27



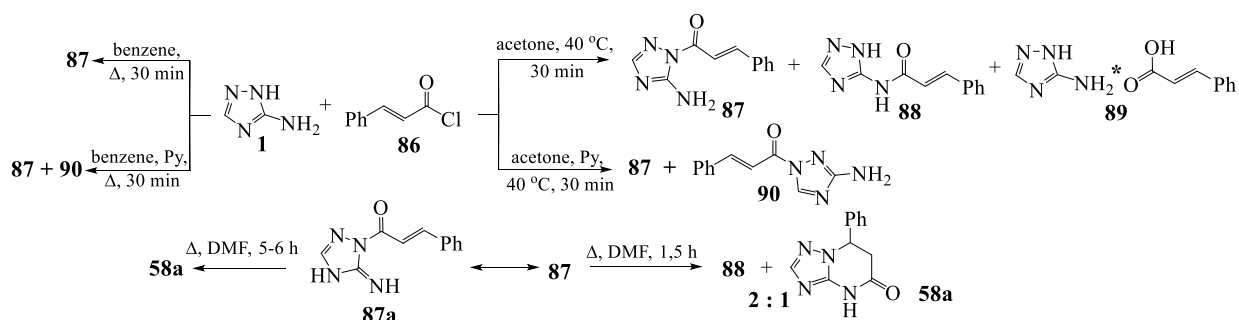
Трикомпонентна конденсація аміотриазолів **9,21** з 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном та кетонами у середовищі EtOAc-піридин регіоселективна і завершується утворенням 7-оксопохідних **83,84** (схема 1.28) [87].

Схема 1.28



Серед ацилюючих реагентів з еноновим фрагментом у складі молекули найбільш реакційноздатним, але найменш селективним є цинамоїлхлорид (схема 1.29) [88].

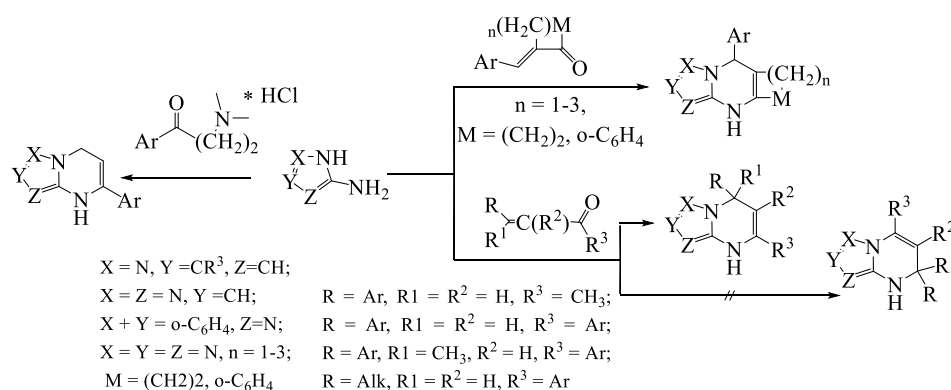
Схема 1.29



3-Амінотриазол **1** в еквімолярному співвідношенні з цинамоїлхлоридом **86** в ацетоні утворює суміш трьох сполук – ацилпохідної **87** (основний продукт), аміду **88** та солі **89** (схема 1.29). При піридиновому каталізі, як в ацетоні, так і у бензені, мішенню електрофільної атаки стають ендоециклічні атоми Нітрогену  $N^1$  і  $N^2$ . Цинамоїльна похідна **88** при кип'ятінні у ДМФА перетворюється на продукт ацилювання екзоциклічної аміногрупи **88**, який циклізується у тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-5-он **58a**.

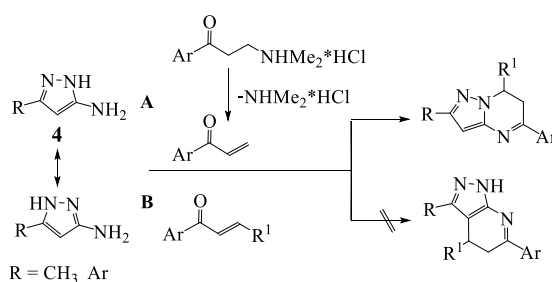
Синтезу дигідроазолоазинів на основі  $\alpha$ -аміноазолів та 2,3-ненасичених енонів – халконів, бензальацетонів, бензальциклоалканонів, а також гідрохлоридів основ Манніха присвячено багато публікацій (схема 1.30) [3,9,15, 89-126]. На великій кількості об'єктів із залученням надійних методів встановлення будови речовин (РСД, ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ ) доведено, що у переважній більшості випадків реалізується один напрямок гетероциклізації, що відповідає взаємодії  $\beta$ -карбонного атома енонової системи з ендоециклічним реакційним центром аміноазолів, а карбонільної групи – з аміногрупою [3, 8, 9, 15].

Схема 1.30



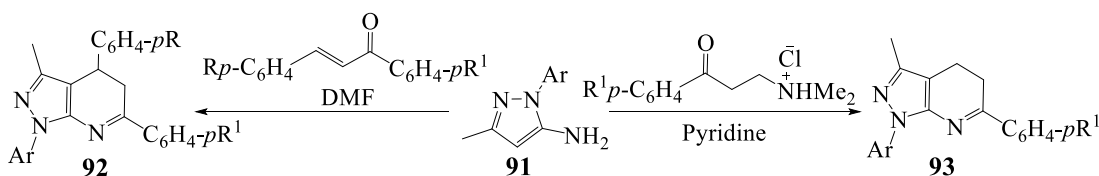
Питання щодо позиційної направленості конденсації найчастіше виникає у випадку реакцій за участю 3(5)-амінопіразолів незаміщених за  $N^1$  та  $C^4$  ендочиклічними нуклеофільними центрами, адже у 3-аміно-1,2,4-триазолах нуклеофільні властивості атомів Нітрогену  $N^4$  та  $N^2$  у гідразинному фрагменті суттєво диференційовані. Отже, за відсутності замісника у  $C^4$ -положенні похідних 5-амінопіразолу **4** в реакціях з халконами та  $\beta$ -диметиламінопропіофенонами алкілування відбувається за атомом Нітрогену  $N^1$  (схема 1.31) [91,102].

Схема 1.31



Визначеність у позиційній спрямованості конденсації  $N^1$ -заміщених 5-амінопіразолів з халконами та  $\beta$ -диметиламінопропіофенонами спрощує встановлення будови продуктів реакції до вибору лише між двома ізомерами. В усіх публікаціях на цю тему [91,105,106] достеменно доведено утворення піразоло[3,4-*b*]піридинів **92**, **93**, в яких замикання азинового кільця відбулося внаслідок взаємодії  $C^4$ -нуклеофільного центра аміну з  $\beta$ -карбоним атомом енонової системи, а аміногрупи – з карбонільною групою (схема 1.32).

Схема 1.32

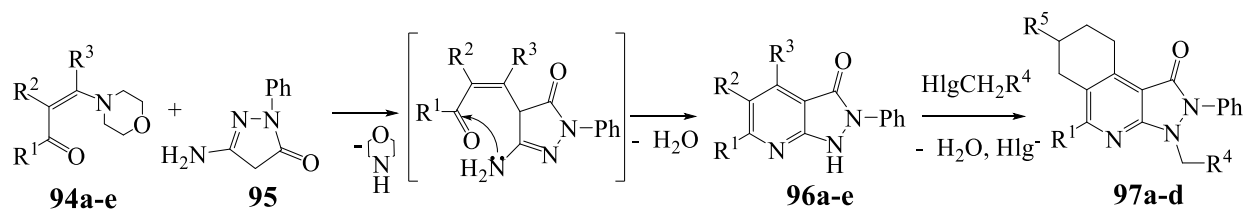


Прикладом такої направленості побудови гетероциклічної системи є наведений у статті [127] синтез, в якому роль  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук відіграють енамінокетони **94a-e** (схема 1.33). Їх конденсація з 3-аміно-1-фенілпіразолоном **95** в етанолі за кімнатної температури веде до піразоло[3,4-*c*]ізохінолінів **96**. Сполуки **96**, здатні до подальшої конденсації у реак-



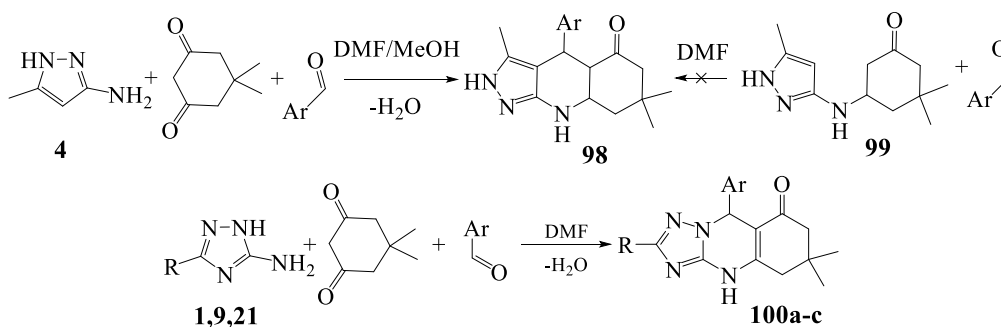
ціях з алкілгалогенідами перетворюються на ангулярні азолазинові системи **97** [127].

Схема 1.33



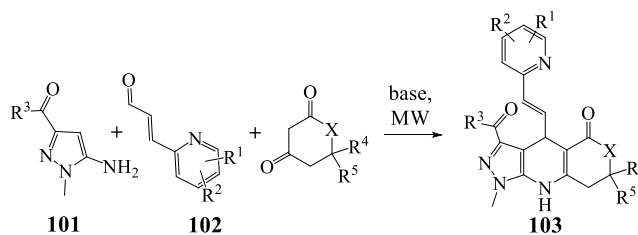
Взаємодії  $\alpha$ -аміноазолів з арилметиленциклоалканонами або їх синтетичними попередниками – альдегідами і циклічними кетонами присвячена значна кількість публікацій. Хінолінони **98** і хіназолінони **100a-c**, одержані у доміно-реакціях 5-аміно-3-метилпіразолу **4**, 3-амінотріазолів **9,21** з ароматичними альдегідами та димедоном (схема 1.34) [115,116, 128-132]. Проте отримати ці сполуки шляхом конденсації бензальдегіду з енаміном **99** не вдалось, таким чином, останній виступає тільки продуктом супутнього процесу [115,116]. Будова піразоло[3,4-*b*]хінолінонів доведена даними ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та РСД.

Схема 1.34



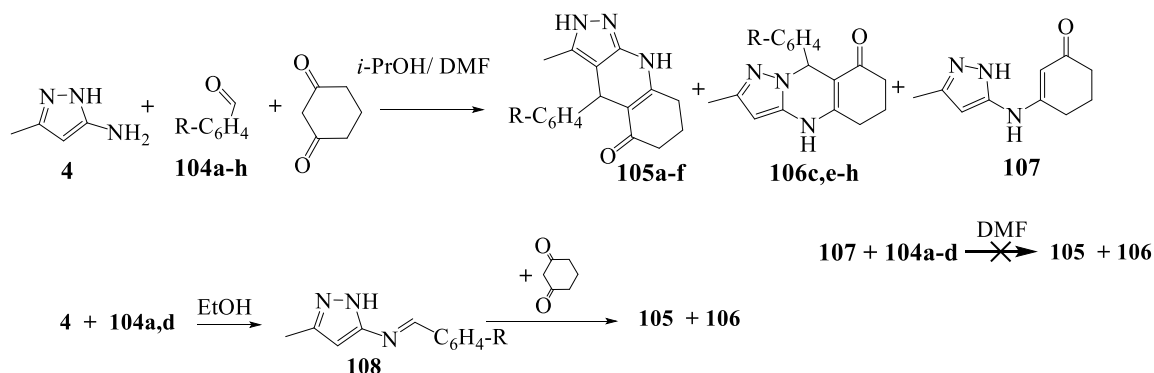
Піразоло[3,4-*b*]хінолінонові системи **103** синтезовано з високими виходами у конденсації гетероциклічних аналогів коричневого альдегіду - (*E*)-3-(піридин-2-іл)акриальдегідів **102** з 5-амінопіразолами **101** та циклічними дикетонами (схема 1.35). У патенті [133] зазначено, що сполуки **103** є високоспецифічними інгібіторами рецептору PAR1 та виявляють властивості антикоагулянтів.

## Схема 1.35



Каскадні реакції 3(5)-амінопіразолів з ароматичними альдегідами та 1,3-циклогександіоном ведуть до суміші хінолінонів **105a-e** та хіназолінонів **106a-c,d-h** з енамінокетоном **107** (схема 1.36). Співвідношення ізомерів **105** і **106** залежить від електронних властивостей замісника у арильному фрагменті. У реакціях за участю *para*-заміщених бензальдегідів з донорними замісниками спостерігається переважне утворення хінолінонів **105b-e**. У випадку використання 4-диметиламінобензальдегіду **104d** такий трициклічний продукт **105d** стає єдиним.

## Схема 1.36



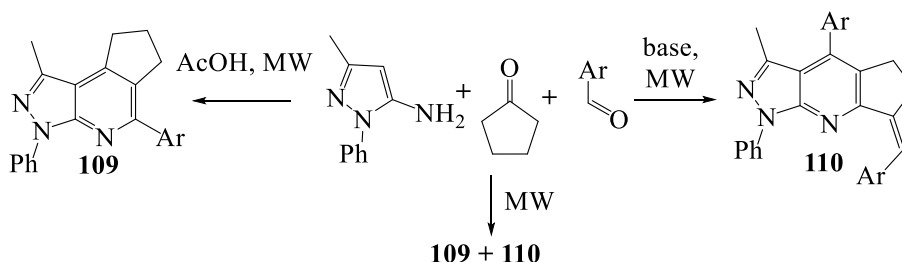
**104, 105, 105, 106, 108:** a R=H; b R=4-CH<sub>3</sub>; c R=4-OCH<sub>3</sub>; d R=4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; e R=4-Cl; f R=4-F; g R=4-COOH; h R=4-NO<sub>2</sub>

Із зростанням електроноакцепторних властивостей замісника у ароматичному кільці основними продуктами циклоконденсації стають хіназоліни **106**. Сполука **107**, як і в описаному вище випадку, не є інтермедіатом на шляху утворення піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів **105** або -[5,1-*b*]хіназолін-8-онів **106**, а з'являється в результаті конкуруючого з циклоконденсаціями процесу, і тому присутня у всіх реакційних сумішах. Втім при проведенні зустрічного синтезу з використанням азометинів **108a,d,h** і циклогександіону

знов одержано суміші трициклічних похідних **105**, **106** та індивідуальні сполуки **105d** і **106h**, відповідно. Таким чином, азометини у конденсаціях якщо і утворюються, то виступають у якості «депо» бензальдегідів і у реакційних сумішах не накопичуються.

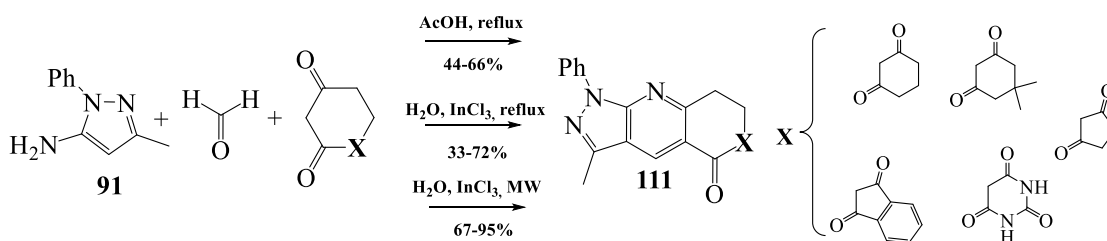
Регіокеровані методи синтезу похідних піразолопіридину з використанням мікрохвильового опромінення запропонував Wang зі співавторами [134]. У кислотному середовищі *N*<sup>l</sup>-феніл-5-амінопіразол **91**, циклопентанон, ароматичні та гетероциклічні альдегіди у співвідношенні 1:1:1.5 утворюють піразоло[3,4-*b*]піридини **109** ангулярної будови з високими виходами, за умов основного каталізу та мольному співвідношенню 1:1:2 одержано сполуки **110** з лінійним розташуванням циклів (схема 1.37). При відсутності каталізатора утворюється суміш речовин **109** та **110**.

Схема 1.37



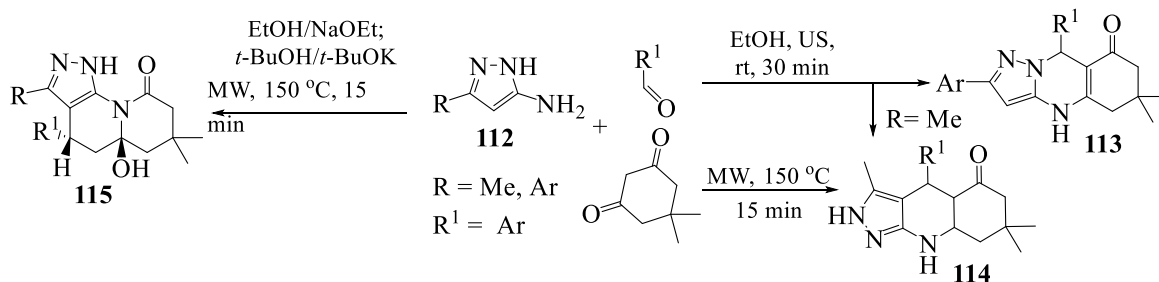
На прикладі реакції за участю 3-метил-1-феніл-1*H*-піразоло-5-аміну **91**, параформу та низки циклічних β-дикетонів досліджено вплив каталізатора на вихід продуктів реакції. Мікрохвильове опромінення у водному середовищі, з кислотою Л'юїса InCl<sub>3</sub> дозволяє одержувати хінолінони **111** із задовільним або високим виходом, на відміну від проведення реакції в умовах кип'ятіння в оцтовій кислоті чи середовищі H<sub>2</sub>O/InCl<sub>3</sub> (схема 1.38). [136].

Схема 1.38



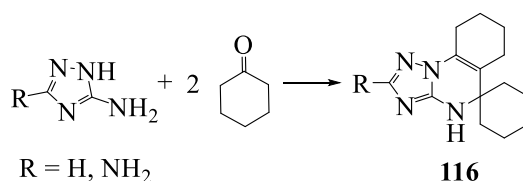
Конденсація 3-арил-5-амінопіразолів **112** з ароматичними альдегідами і димедоном за кімнатної температури та ультразвукової активації завершується утворенням піразоло[5,1-*b*]хіназолінонів **115** (схема 1.39). При швидкому розігріві до 150 °С при мікрохвильовому опроміненні взаємодія 3-метил-5-амінопіразолу з тими ж реагентами веде до піразоло[3,4-*b*]хінолінонів **114**. У таких же умовах, але за наявності у реакційній суміші сильних основ (EtONa або *t*-BuOK), одержані 5-гідрокси-3-феніл-4-арилгексагідропіразоло[4,3-*c*]хіналізин-9-они **115**. Останні утворюються в результаті розкриття карбоциклу і подальшого перегрупування, які ініційовані нуклеофільною атакою карбонільної групи сильними основами [26].

Схема 1.39



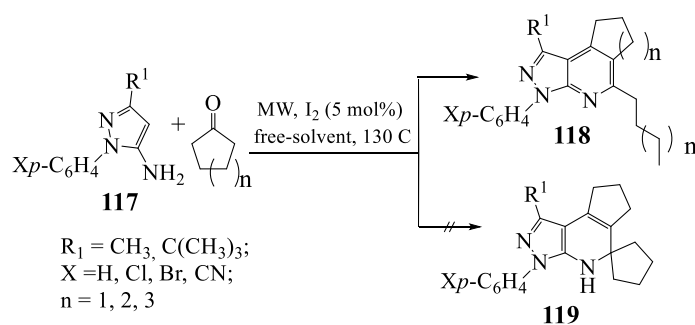
Спіросполуки **116** одержано у реакціях 3-аміно- та 3,5-діаміно-1,2,4-триазолів з двократним надлишком циклогексанону (схема 1.40) [118].

Схема 1.40



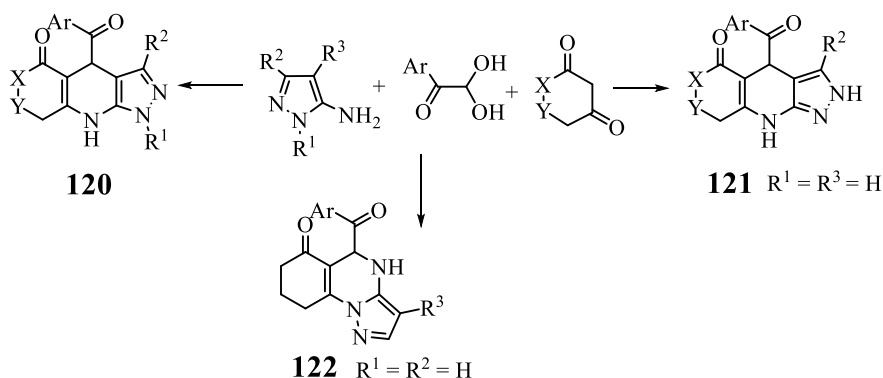
В аналогічній реакції 5-амінопіразол **117** з трикратним надлишком циклопентанону у присутності каталітичної кількості молекулярного йоду утворює з високими виходами циклопентан[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридини **118** (схема 1.41). Участь у такій конденсації різноманітних *N*-заміщених 5-амінопіразолів та циклоалканонів з різним розміром циклу дозволяє одержувати однореакторно з високими виходами ангулярні піразолопіридинові системи з алкілним фрагментом, проте спіросполуки будови **119**, аналогічні **116** у описаній вище взаємодії, не були виділені [136].

Схема 1.41



Доміно-реакції амінопіразолів **117** з арилглюксялями та циклічними 1,3-дикетонами за направленістю формування азинового циклу не відрізняються від аналогічних реакцій за участю ароматичних альдегідів та дикетонів (схема 1.42).

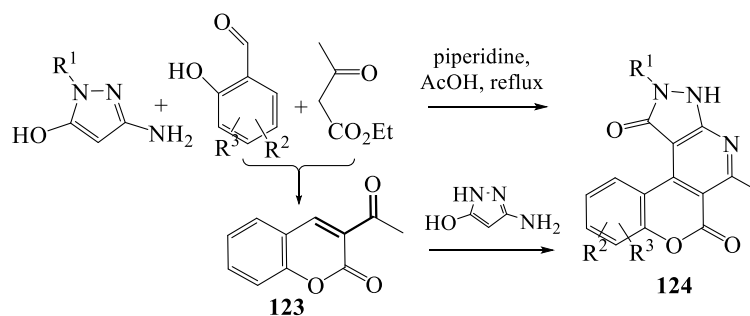
Схема 1.42



Незаміщені та N-заміщені аміни в етанолі утворюють піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-они **120**, **121**, а при проведенні реакцій з C<sup>4</sup>-заміщеними амінами одержано піразоло[1,5-*a*]хіназолінони **122** [137].

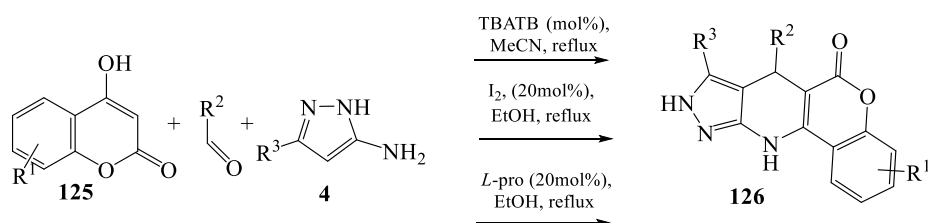
Антибактеріальну активність виявили 2,3-дигідрохромено[4,3-*d*]піразоло[3,4-*b*]піридин-1,6-діони **124** – продукти конденсації N<sup>1</sup> заміщених 3-амінопіразол-5-онів, саліцилальдегідів та етилацетоацетату при піперидиновому каталізі в ацетатній кислоті. Інтермедіатом у цій реакції виступає 3-ацетилкумарин **123**, який у двокомпонентній реакції дозволяє одержати такі самі гетероциклічні системи **124** (схема 1.43) [138].

Схема 1.43



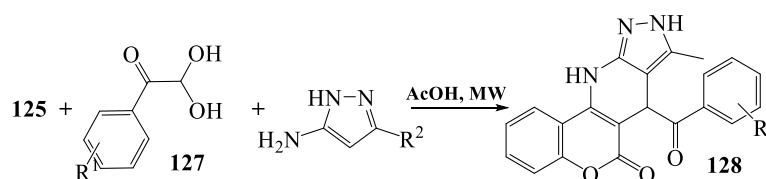
Ghosh зі співавторами синтезували ряд дигідрохромено[3,4-*b*]піразоло-[4,3-*e*]піридин-6(7*H*)онів **126** з високими виходами реакцією 4-гідроксикумарину **125**, альдегідів та 5-аміно-3-метилпіразолу **4** в ацетонітрилі з ТВАТВ-каталізом (схема 1.44) [139]. Введення у взаємодію аліфатичних альдегідів дозволило одержати насичені дигідрохроменопіразолопіридини, які не вдалося синтезувати в більш ранніх дослідженнях цієї конденсації з використанням молекулярного йоду як каталізатора [140]. Пізніше про утворення піразоло[3,4-*b*]піридинонів **4 126** при *L*-проліновому каталізі повідомила інша група авторів [141].

Схема 1.44



Використання у цій трикомпонентній конденсації арилглюксалів **126** в умовах мікрохвильової активації в ацетатній кислоті також приводить до гетероциклічних сполук **128**, замикання піридинового кільця відбувається у той же спосіб, що й з іншими СН-кислотами (схема 1.45) [142].

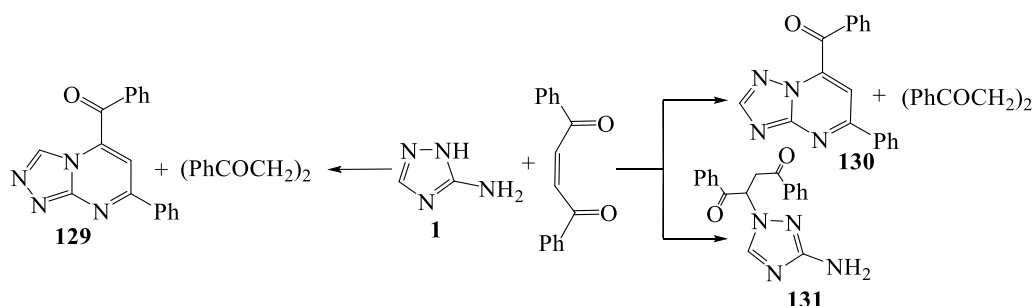
Схема 1.45



У реакціях 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** з ненасиченими кетонами зазвичай приймає участь атом N<sup>2</sup> азольного циклу [8,15]. Проте у реакції цього аміну з

дибензоїетиленом беруть участь усі нуклеофільні центри, що є прикладом втрати позиційної селективності (схема 1.46) [100].

Схема 1.46

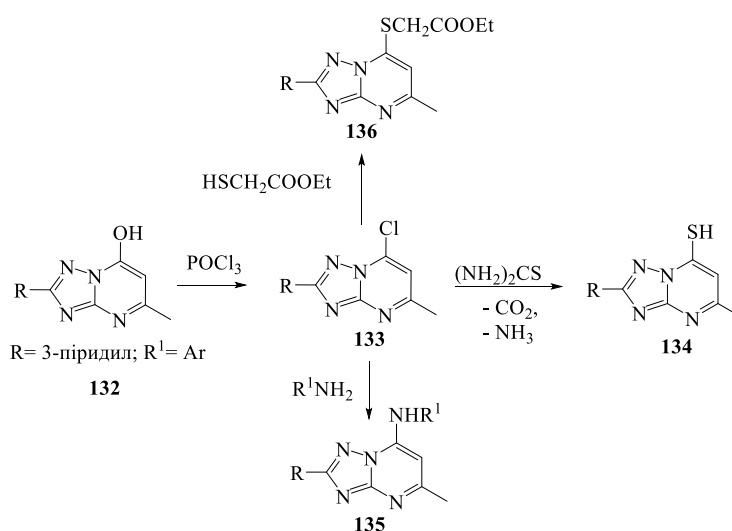


## 1.2 Хімічні перетворення оксо(гідрокси)азолоазинів

Виходячи із завдань даної дисертаційної роботи у цій частині огляду літературних джерел розглянуто хімічні властивості лише оксо(гідрокси)-похідних азолоазинів.

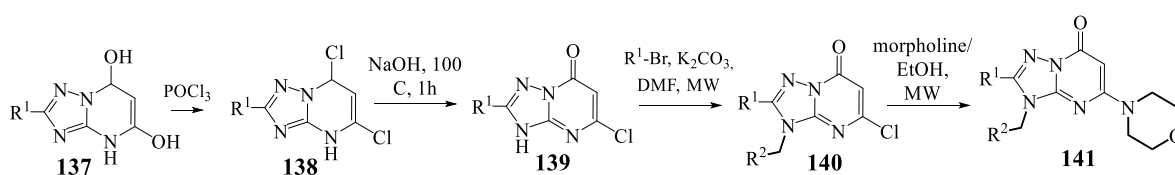
Найбільш відоме перетворення сполук з оксо(гідрокси)групою у 7-му положенні 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинової системи – заміна цієї групи на галоген. У такий спосіб відкривається доступ до розмаїття нових похідних. Ця модифікація широко використовується у синтезі біологічно активних речовин з метою підвищення їх розчинності або введення до складу молекул певних фармакофорів (схема 1.47) [143, 144].

Схема 1.47



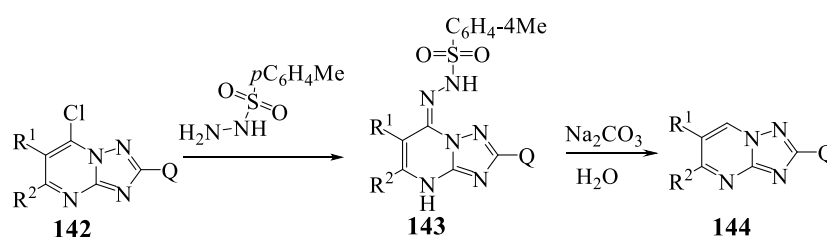
Прикладом є синтез потенційних  $\beta$ -ізоформних селективних інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази, перспективних протипухлинних агентів. Дигідрокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини **137** перетворюють на дигалогенпохідні, які гідролізують до триазоло[1,5-*a*]піримідин-7(3*H*)-онів **139**, з подальшим селективним алкілуванням за N<sup>3</sup> атомом азольного фрагмента (схема 1.48). У сполуках **140**, що утворилися, обробкою морфоліном заміщують галоген і одержують цільові продукти **141** з високою протипухлинною активністю [145].

Схема 1.48



Реакційна здатність атома галогену в азіолопіримідинах змінюється у залежності від його розташування у циклі наступним чином: 7>5>6. 7-Хлоропохідні подібні до ацилхлоридів і гідролізуються вже під дією вологи повітря, 6- та 5-заміщені є більш стабільними. Суттєва різниця у здатності до заміщення при C<sup>5</sup>- та C<sup>7</sup>-атомах дозволяє використовувати різноманітні нуклеофільні агенти: з м'якими реакція відбуватиметься за C<sup>7</sup>-, а з жорсткими за C<sup>5</sup>-центром [146,147]. У такий спосіб у 7-е та/чи 5-е положення триазолопіримідинової системи вводять NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, SH, SR, SAr, OR, NHNH<sub>2</sub>, SCN, CN та ін. групи, або *видаляють* OH чи C=O групу з азінового циклу. Як приклад, можна навести реакцію триазолопіримідину **142** з *p*-толуїлсульфонілгідрозидом (схема 1.49) [148]. Подальший гідроліз сульфогідрозону **143** дозволяє одержати незаміщений у C<sup>7</sup> атома триазоло[1,5-*a*]піримідин **144**.

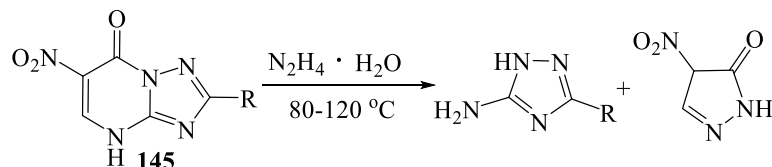
Схема 1.49





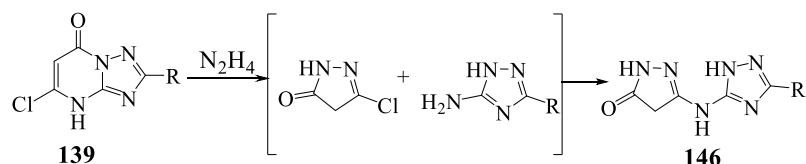
Гідразиноліз триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-онів, на відміну від описаного вище перетворення, відбувається у більш жорстких умовах і супроводжується розкриттям піримідинового циклу (схема 1.50) [146,149].

Схема 1.50



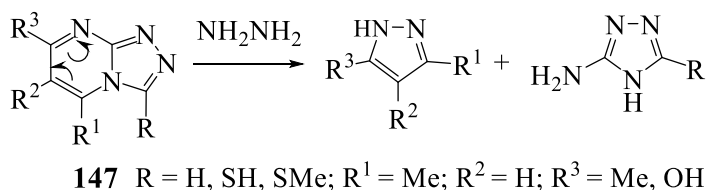
На думку автора огляду [146], ця реакція дозволяє довести будову триазолопіримідинів. У випадку 5-хлоро-7-оксо похідної **139** обидва азоли взаємодіють між собою і утворюють 3-(1,2,4-триазоліламіно)піразол-5-они **146** (схема 1.51).

Схема 1.51



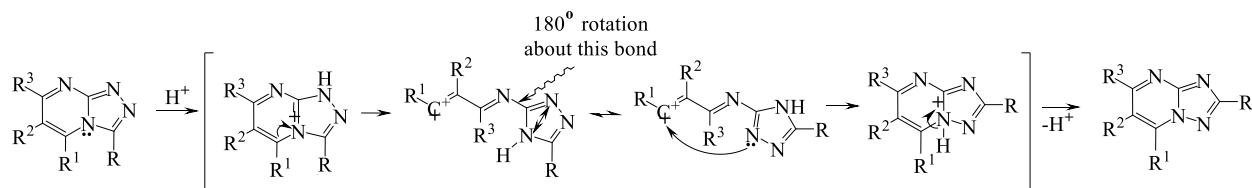
Втім слід взяти до уваги, що при гідразинолізі 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідинів **147** також утворюються піразол та 3-амінотриазол **9** (схема 1.52) [6,150].

Схема 1.52



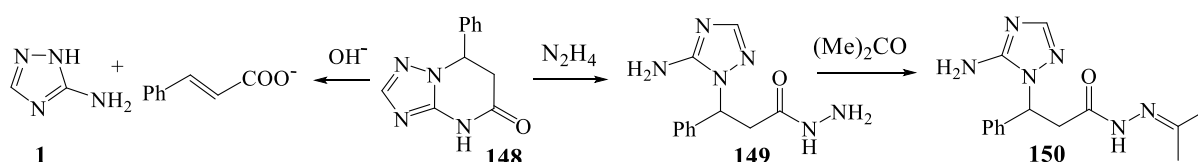
Взаємоперетворення між 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]- та -[1,5-*a*]піримідинами відбувається через розкриття азинового циклу як у основному, так і кислотному середовищі або при нагріванні і має назву перегрупування Дімрота. Усі стадії N,N'-рециклізації є зворотними, втім відмінності у термодинамічній стабільності між [4,3-*a*]- та -[1,5-*a*]-ізомерами ведуть процес у напрямку утворення триазоло[1,5-*a*]піримідинів (схема 1.53).

Схема 1.53



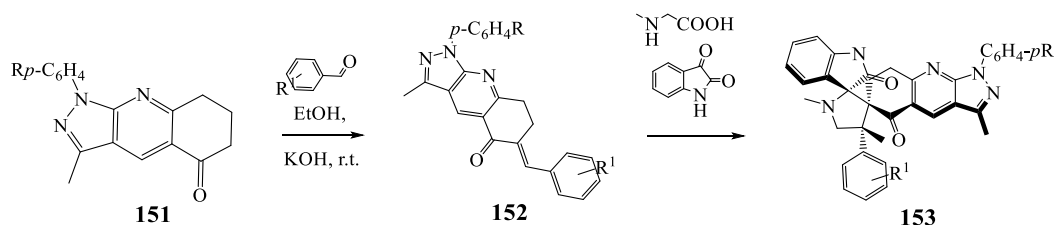
Триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-они **148** виявляють властивості циклічних амідів (схема 1.54). Вони стійкі до кислотного гідролізу у водно-спиртовому середовищі, але в основному середовищі розпадаються на вихідний амін та цинамат. При гідразинолізі утворюють гідразид **149**, який одночасно є й β-адуктом. З карбонільними сполуками він легко перетворюється на гідразон **150** [151].

Схема 1.54



Піразоло[3,4-*b*]хінолінони **151**, які містять групу C=O у карбоциклі легко вступають у конденсацію з бензальдегідами лише за умов відсутності замісників у хіноліноновому фрагменті, що, ймовірно, обумовлено стеричними чинниками (схема 1.55). Одержані у такий спосіб 6-ариліденпіразоло[3,4-*b*]хінолінони **152** взаємодіють з саркозином та ізатином, перетворюючись на спіросполучені гетероциклічні системи **153** [152].

Схема 1.55



## Висновки до розділу 1

Аналіз літературних джерел, присвячених методам синтезу азолазинів, дозволяє зробити висновок, що найбільш затребуваними є способи одержання цих сполук, які ґрунтуються на реакціях  $\alpha$ -аміноазолів та єнонів з вираженою диференціацією електрофільних центрів в останніх, що дозволяє проводити певною мірою регіокероване конструювання конденсованих систем. Найменш дослідженими 2,3-ненасиченими карбонільним сполуками у таких процесах є 3-фенілпропеналь та 4-метилпент-3-ен-2-он. Достатньо широко висвітлено результати досліджень циклоконденсацій 3-аміно-1,2,4-триазолу, його 5-заміщених похідних та 3(5)-амінопіразолу з арилметиліденпохідними циклічних СН-кислот, а також їх синтетичними попередниками – ароматичними альдегідами і 1,3-циклоалкандіонами, ізопропіліденмалонатом та їх еквівалентами – відповідними адуктами Міхаелю. Втім направленість формування азинового циклу у таких реакціях при заміні розчинника і різних способах активації є неоднозначною, що часто веде до утворення сумішей продуктів і потребує ретельного вивчення їх складу та будови індивідуальних сполук. Відомості щодо хімічних перетворень оксо-(гідрокси)похідних обмежуються заміною цих груп на галоген та розкриттям азинового циклу в основному або кислотному середовищі.

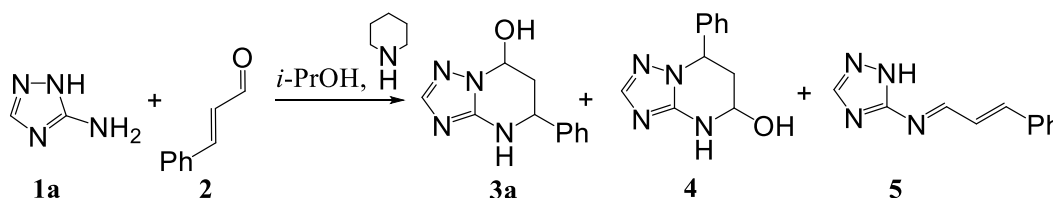
Отже, залучення нових 2,3-ненасичених карбонільних реагентів до побудови азолазинових систем здатне забезпечити розмаїття оригінальних об'єктів для скринінгу, а також сприятиме з'ясуванню питань регіоспрямованості утворення азинового кільця у таких процесах. До того ж, вивчення хімічних властивостей вперше синтезованих сполук розширить відомості щодо реакційної здатності азолазинових систем і можливих способів їх функціоналізації під потреби медичної хімії та фармакології.

## РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ І ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 5-АЛКІЛ(АРИЛ)-4,5,6,7-  
ТЕТРАГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРИМІДИН-7-ОЛІВ<sup>1</sup>2.1 5-Заміщені 4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-оли

З аналізу даних літератури випливає, що взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу і його 5-метилтіоаналога з 3-фенілпропеналем у середовищі ацетону або у 2-пропанолі при піперидиновому каталізі відбувається за двома напрямками з утворенням суміші сполук, з якої виділено біциклічний продукт – 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол та у переважній кількості азометин – N<sup>5</sup>-(3-пропеніліден)-1*H*-1,2,4-триазол-5-амін [60]. З метою з'ясування наявності серед продуктів цієї реакції триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-олу та перетворення азометину на відповідні гідрокситриазоло[1,5-*a*]піримідини нами відтворено циклоконденсацію між 3-аміно-1,2,4-триазолом **1a** і цинамальдегідом **2** у 2-пропанолі при піперидиновому каталізі у збільшених завантаженнях (схема 2.1).

Схема 2.1



При цьому, окрім описаних раніше триазолопіримідин-7-олу **3a**, який одержано з виходом 47 % та азометину **5** (26 %), у реакційній суміші виявлено у незначній кількості сполуку будови **4**. Співвідношення між 7-гідрокси-**3a** та 5-гідрокситетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідином **4** складає ~ 10:1 за даними ЯМР Н. При тривалому кип'ятінні азометину **5** у 2-пропанолі з каталітичною кількістю піперидину знов одержано суміш 7- та 5-гідрокси-похідних у співвідношенні 1.2:1. За своїми фізико-хімічними характеристиками

<sup>1</sup> У розділі 2 і далі використовується нумерація сполук, незалежна від такої в огляді даних літератури.

триазоло[1,5-*a*]піримідин **3a** та азометин **5** співпадають з речовинами, описаними у роботі [60].

Остаточню будову сполуки **3a** доведено в результаті РСД (рис. 2.1). У сполуці **3a** піримідиновий цикл знаходиться у конформації несиметричного *напівкрісла* (параметри складчатості [153]:  $S = 1.76$ ,  $\Theta = 87.5^\circ$ ,  $\Psi = 6.4^\circ$ ). Відхилення атомів  $C^3$  і  $C^4$  від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають  $-0.08 \text{ \AA}$  і  $0.57 \text{ \AA}$ , відповідно. Гідроксильна група розташована аксіально (торсійний кут  $C^2-N^2-C^5-O^1 -92.9(2)^\circ$ ), а фенільний замісник – екваторіально по відношенню до циклу і розгорнутий відносно зв'язку  $N^4-C^3$  (торсійні кути  $C^2-N^4-C^3-C^6 -153.0(2)^\circ$ ,  $N^4-C^3-C^6-C^7 37.3(3)^\circ$ ).

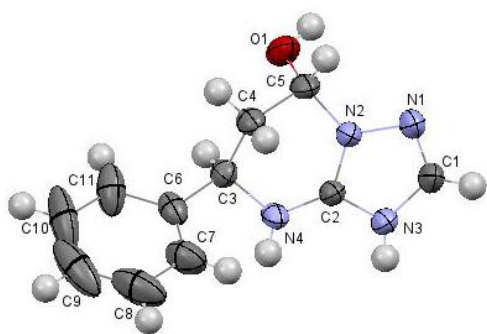


Рис. 2.1 Молекулярна будова сполуки **3a** за результатами РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю

Виділити триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-ол **4** без домішки 7-гідрокси ізомера **3a** при перекристалізації з різних розчинників не вдалося. При спробі провести розділення колоновою хроматографією на силікагелі з використанням метанолу як елюенту одержано метиловий етер

**4a** з виходом 5 %. При цьому триазолопіримідин-7-ол **3a** залишився адсорбованим на колонці, його перетворення на метиловий етер, як показано нижче, потребує більш жорстких умов (див. схему 2.3 та рис. 2.6). Склад і будову метоксипохідної **4a** доведено за допомогою мас-спектру, даних елементного аналізу, ІЧ та ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **4a** (рис. 2.2) спостерігаються сигнали метиленових протонів з  $\delta$  2.03 (т) та 2.33 (д), синглет  $\text{MeO}$  групи з  $\delta$  3.28 м.ч, сигнали метинових протонів: розширений синглет для  $C^7\text{H}$  та дублет дублетів для  $C^5\text{H}$  при 4.64, 5.10 м.ч відповідно. Синглет метинового протона триазольного циклу перекрит сигналами ароматичних протонів, розширений синглет групи  $\text{NH}$  спостерігається при 8.42 м.ч.

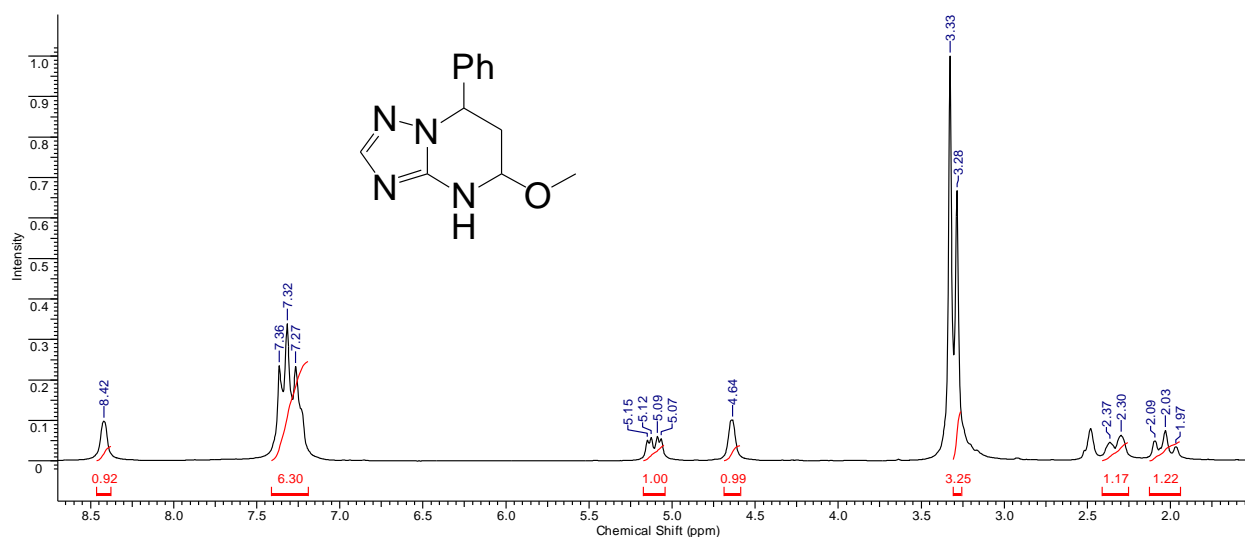


Рис. 2.2 ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **4a** у ДМСО- $d_6$

Остаточню будову сполуки **4a** доведено за результатами РСД (рис.2.3). У сполуці **4a** піримідиновий цикл знаходиться у конформації несиметричного *напівкрісла* (параметри складчатості [153]:  $S = 1.82$ ,  $\Theta = 89.8^\circ$ ,  $\Psi = 22.1^\circ$ ). Відхилення атомів  $C^4$  та  $C^5$  від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають  $0.47 \text{ \AA}$  і  $-0.23 \text{ \AA}$ , відповідно. Фенільний замісник розташований екваторіально і розгорнутий відносно ендочикличного зв'язку  $N^4-C^3$  (торсійні кути  $C^1-N^4-C^3-C^7$   $142.5(1)^\circ$ ,  $N^4-C^3-C^7-C^8$   $-44.8(2)^\circ$ ). Метоксигрупа орієнтована аксіально, а її метильний замісник знаходиться у *+sc*-конформації відносно зв'язку  $N^1-C^5$  (торсійні кути  $C^1-N^1-C^5-O^1$   $80.5(1)^\circ$ ,  $N^1-C^5-O^1-C^6$   $63.2(2)^\circ$ ).

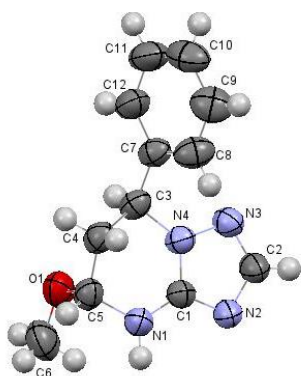
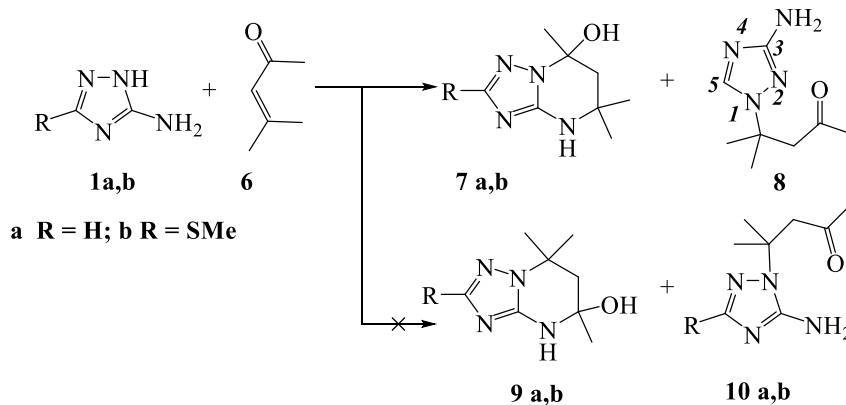


Рис. 2.3 Молекулярна будова сполуки **4a** за результатами РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю

Для розширення ряду частково гідрогенізованих гідроксипохідних триазолопіримідинів, які не містять арильного замісника та вивчення їх хімічних властивостей нами досліджено взаємодію амінотриазолів **1a,b** з 4-метилпент-3-ен-2-оном **6** (схема 2.2) [154]. При кип'ятінні аміну **1a** з надлишком ненасиченого кетону **6**

ацетоні у присутності каталітичної кількості піперидину протягом 24 год одержано суміш сполук **7a**, **8** з низькими виходами. Реакція за участю аміну **1b** у таких самих умовах супроводжувалася осмоленням реакційної суміші. Підвищити вихід триазолопіримідину **7a** і β-адукту **8** вдалося при тривалому (30 діб) витримуванні аміну **1a** та єнону **6** у співвідношенні (1:3.5) в ацетоні у присутності каталітичної кількості піперидину за кімнатної температури. В аналогічних умовах з амінотриазолу **1b** протягом 10 діб одержано триазолопіримідин **7b**. Сполуки ізомерної будови **9**, **10** у жодному з експериментів не виявлені.

Схема 2.2

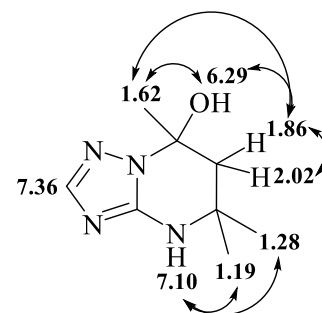


Будову сполук **7a,b** і **8** доведено спектральними методами, склад підтверджено елементним аналізом. У ІЧ спектрах триазолопіримідинів **7a,b** найбільш характерною є широка смуга поглинання в області  $3256\text{-}2932\text{ см}^{-1}$ , яка є суперпозицією коливань гідрокси-, іміно-, метильних і метиленових груп. Спектр β-адукту **8** відрізняється від описаних вище наявністю смуг поглинання групи  $\text{NH}_2$  в інтервалі  $3432\text{-}3152$  та карбонільної групи при  $1712\text{ см}^{-1}$ .

У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  триазолопіримідинів **7a,b** у сильному полі виявлені сигнали усіх метильних груп, резонанс метиленових протонів, які утворюють АВ систему, спостерігається як дублет дублетів при  $1.91\text{-}1.93\text{ м.ч.}$ , у слабкому полі присутні сигнали груп ОН та NH у вигляді розширених синглетів з  $\delta$   $6.27$  та  $7.07\text{-}7.19\text{ м.ч.}$  відповідно, а також у випадку сполуки **7a** синглет метинового протона триазольного циклу при  $7.35\text{ м.ч.}$  Зробити однозначний вибір між структурами **7** та **9**, спираючись лише на наведені спект-

ральні дані, неможливо. Остаточню будову доведено на основі результатів NOE експерименту (схема 2.3) та результатів РСД монокристалу сполуки **7a** (рис. 2.4). Сингнал протона групи NH ( $\delta$  7.10 м.ч) корелює з сигналами двох метильних груп при 1,19 та 1.28 м.ч. У випадку альтернативної будови сигнал протона цієї групи корелював би лише з сигналом однієї групи CH<sub>3</sub>. Звідси випливає, що група OH розташована у C<sup>7</sup> атома бициклічної системи.

Схема 2.3



У сполуці **7a** тетрагідропіримідиновий цикл знаходиться у конформації *напівкрісла* в обох молекулах (**A** та **B**), виявлених у незалежній частині елементарної комірки (параметри складчатості [154]:  $S = 0.70$ ,  $\Theta = 35.7^\circ$ ,  $\Psi = 25.7^\circ$  у молекулі **7a** (**A**) і  $S = 0.67$ ,  $\Theta = 39.0^\circ$ ,  $\Psi = 15.4^\circ$  у молекулі **7a** (**B**)). Відхилення атомів C<sup>4</sup> та C<sup>5</sup> від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають  $-0.38 \text{ \AA}$  і  $0.29 \text{ \AA}$  у молекулі **7a** (**A**) та  $0.47 \text{ \AA}$  і  $-0.17 \text{ \AA}$  у молекулі **7a** (**B**). В обох молекулах метильний замісник при атомі C<sup>3</sup> займає екваторіальне, а гідроксильна група – аксіальне положення (торсійні кути C<sup>1</sup>-N<sup>4</sup>-C<sup>3</sup>-C<sup>8</sup>  $135.1(2)^\circ$  у молекулі **7a** (**A**),  $136.9(2)^\circ$  у молекулі **7a** (**B**) та C<sup>1</sup>-N<sup>4</sup>-C<sup>3</sup>-O<sup>1</sup>  $102.7(2)^\circ$  у молекулі **3a** (**A**),  $-100.1(2)^\circ$  у молекулі **3a** (**B**)).

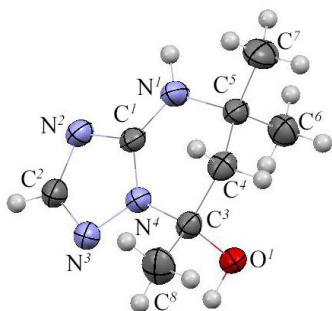


Рис. 2.4 Будова молекули 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу **7a** за даними РСД.

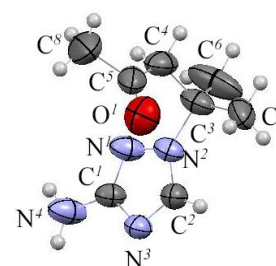


Рис. 2.5 Будова молекули 4-(3-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-4-метилпентан-2-ону **8** за даними РСД.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H β-адукту **8** відрізняється від спектру конденсованої сполуки **7a** в області резонансу аліфатичних протонів (у ньому сигнали метиленової групи представлені синглетом з  $\delta$  2.87 м.ч.), відсутністю сигналу групи OH та наявністю розширеного синглету аміногрупи при 5.18 м.ч. Спо-

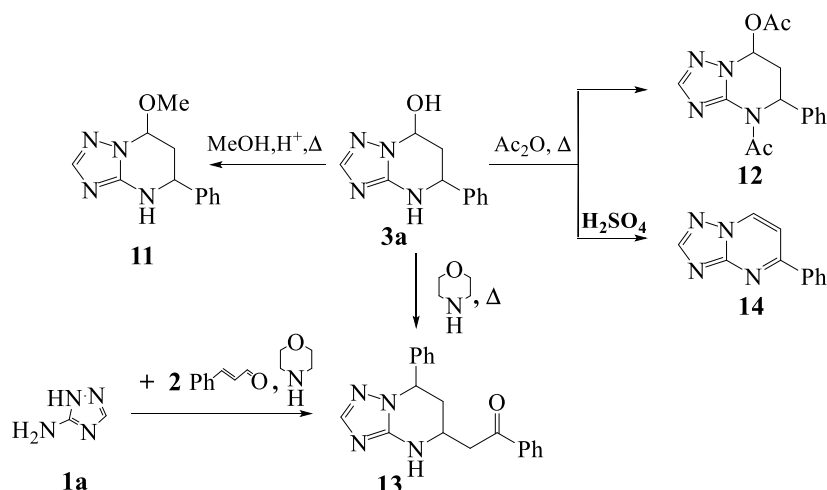


стерігається також зсув у слабке поле на 0.6 м.ч. сигналу метиногого протона триазольного циклу у порівнянні з аналогічним сигналом у спектрі триазолопіримідину **7a**. Це свідчить на користь наявності замісника у сполуці **8** біля N<sup>1</sup>, а не атома N<sup>2</sup> триазольного циклу, як в альтернативній структурі **10** [88]. Остаточно будову β-адукту **8** доведено на основі результатів РСД його монокристалу (рис. 2.5). У кристалах сполуки **8** замісник при атомі N<sup>2</sup> в обох молекулах, виявлених у незалежній частині елементарної комірки, розгорнутий таким чином, що атом C<sup>4</sup> знаходиться у –*ac*-положенні відносно зв'язку C<sup>2</sup>-N<sup>4</sup> (торсійний кут C<sup>2</sup>-N<sup>4</sup>-C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup> –118.7(4)° у молекулі **8 (A)** та –137.1(4)° у молекулі **8 (B)**). Метилкарбонільний фрагмент знаходиться у +*sc*-конформації відносно зв'язку N<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> і дещо некопланарний зв'язку C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup> (торсійні кути N<sup>2</sup>-C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>-C<sup>5</sup> 52.8(4)° у молекулі **8 (A)**, 55.2(5)° у молекулі **8 (B)** і C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>-C<sup>5</sup>-O<sup>1</sup> 16.5(6)° у молекулі **8 (A)**, 12.4(7)° у молекулі **8 (B)**).

Виходячи з будови сполук **7a** та **8** можна припустити, що першим актом взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу **1a** з еноном **6** є алкілування β-карбоним атомом ненасиченого кетону ендо- та екзоциклічних нуклеофільних центрів у аміноазолі. Продукт алкілування за ендоциклічним центром N<sup>1</sup> (β-адукт **8**) не здатний до подальшої внутрішньомолекулярної циклоконденсації. У випадку 5-аміно-3-метилсульфаніл-1,2,4-триазолу **1b** електрофільній атаці за N<sup>2</sup> атомом, мабуть, перешкоджає наявність замісника у сусіднього атома Каробону. Ймовірно, тому реакція за участю аміну **1b** відбувається регіоселективно з утворенням триазолопіримідину **7b**.

Хімічні властивості тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів вивчені нами на прикладі 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу **3a** та 5,5,7-триметилпохідної **7a** [154]. Наявність у складі цих сполук вторинної аміно- і гідроксигрупи дозволяє проводити їх модифікацію доволі широким набором реагентів (схема 2.4). [155,156].

## Схема 2.4



При тривалому кип'ятінні протягом 40 год у метанолі при кислотному каталізі гідроксигрупа у сполучі **3a** перетворюється на етерну з низьким виходом. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  7-метоксипохідної **11** подано на рис. 2.6.

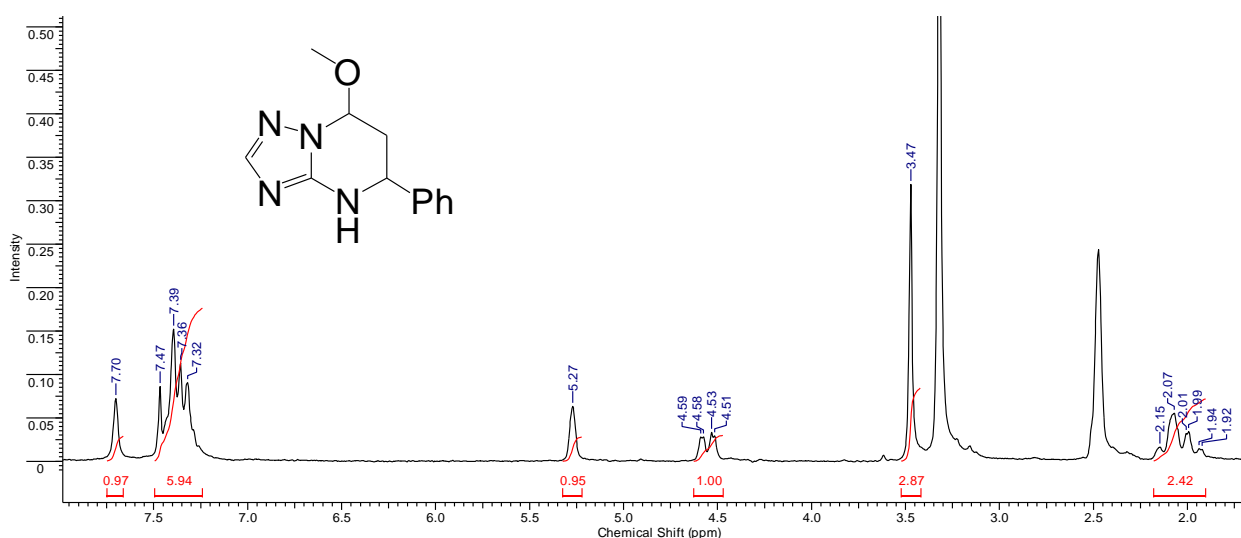


Рис. 2.6 ЯМР  $^1\text{H}$  сполучі **11** у ДМСО- $d_6$

Ацилювання триазолопіримідину **3a** відбувається за обома нуклеофільними центрами з утворенням діацетильної похідної **12**, будову якої поряд із спектральними методами підтверджено даними РСД (рис. 2.7).

Тетрагідропіримідиновий цикл в обох молекулах сполучі **12**, виявлених у незалежній частині елементарної комірки, знаходиться у конформації асиметричне *напівкрісло* (параметри складчатості:  $S = 0.70$ ,  $\Theta = 35.6^\circ$ ,  $\Psi = 14.2^\circ$  у молекулі **12** (A) та  $S = 0.67$ ,  $\Theta = 39.1^\circ$ ,  $\Psi = 18.1^\circ$  у молекулі **12** (B)).

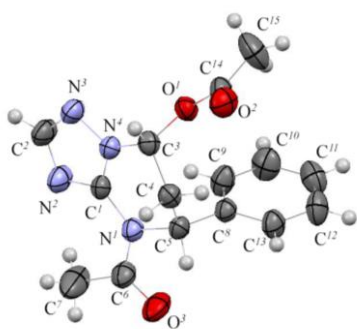


Рис. 2.7 Молекулярна будова сполуки **12** згідно даним РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю.

Відхилення атомів  $C^4$  і  $C^5$  від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає  $0.50 \text{ \AA}$  та  $-0.16 \text{ \AA}$  у молекулі **12 (A)** і  $0.46 \text{ \AA}$  та  $-0.20 \text{ \AA}$  у молекулі **12 (B)**. Фенільний та естерний замісники локалізовані у аксіальному положенні (торсійні кути  $C^1-N^4-C^3-O^1$   $-100.2(2)^\circ$  у **12 (A)**,  $105.2(2)^\circ$  у **12 (B)**,  $C^1-N^1-C^5-C^8$   $93.7(2)^\circ$  у **12 (A)**,  $-94.3(2)^\circ$  у **12 (B)**) і знаходяться у *цис*-конформації відносно циклу (псевдо-торсійний кут  $O^1-C^3\dots C^5-C^8$   $-3.6(1)^\circ$  у **12 (A)**,  $1.1(1)^\circ$  у **12 (B)**). При цьому площини естерного і фенільного замісників дещо розгорнуті відносно відповідних ендоциклічних зв'язків  $N^4-C^3$  і  $N^1-C^5$  (торсійні кути  $N^4-C^3-O^1-C^{14}$   $-165.1(2)^\circ$  у **12 (A)**,  $165.7(1)^\circ$  у **12 (B)**,  $N^1-C^5-C^8-C^{13}$   $-14.5(2)^\circ$  у **12 (A)**,  $24.3(2)^\circ$  у **12 (B)**).

Тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол **3a** виявився доволі стійким до дегідратації. При короткотривалому (30 хв) кип'ятінні сполуки **3a** у толуолі або ДМФА, а також під дією поліфосфорної кислоти і при тривалому (25 год) кип'ятінні у ацетонітрилі в присутності цеоліту  $4\text{ \AA}$  ця речовина залишалася незмінною, що суттєво відрізняє її від моноциклічних структурних аналогів – 6-гідрокси-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів [157,158]. Спроба здійснити це перетворення кип'ятінням у морфоліні привела не до дигідропохідної, а до продукту **13** з низьким виходом. Згідно даним ІЧ спектроскопії, у складі сполуки **13** є карбонільна група ( $\nu_{C=O}$   $1688 \text{ см}^{-1}$ ). У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  представлені сигнали двох груп  $\text{CH}_2$  у вигляді мультиплетів при 2.21 і 2.35 м.ч., один з яких частково перекритий сигналами ДМСО- $d_6$ , двох  $\text{CH}$  протонів, один у вигляді мультиплету розташований при 3.79 м.ч., а інший у вигляді триплету – при 5.51 м.ч. Сигнал метинового протона триазольного циклу перекритий сигналами 10 (за інтегральною інтенсивністю) ароматичних протонів. Розширений синглет групи  $\text{NH}$  спостерігається при 7.10 м.ч., його ідентифіковано на підставі дейтерообміну з  $\text{D}_2\text{O}$ . Наявність

цих спектральних даних і співставлення результатів елементного аналізу з мас-спектром підтвердило наше припущення щодо утворення сполуки **13** у результаті ретрозпаду триазолопіримідину **3a** на аміноазол **1a** і цинамальдегід **2** і подальшого перебігу каскадного процесу між аміном і двома молекулами альдегіду. При проведенні реакції між аміном **1a** і цинамальдегідом **2** у мольному співвідношенні (1:2) у киплячому морфоліні сполуку **13** одержано із задовільним виходом. РСД монокристалу цієї речовини дозволило однозначно встановити її будову як 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-іл)етан-1-ону (рис. 2.8).

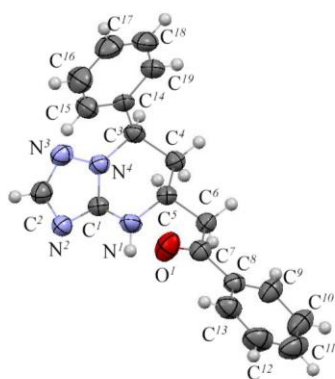


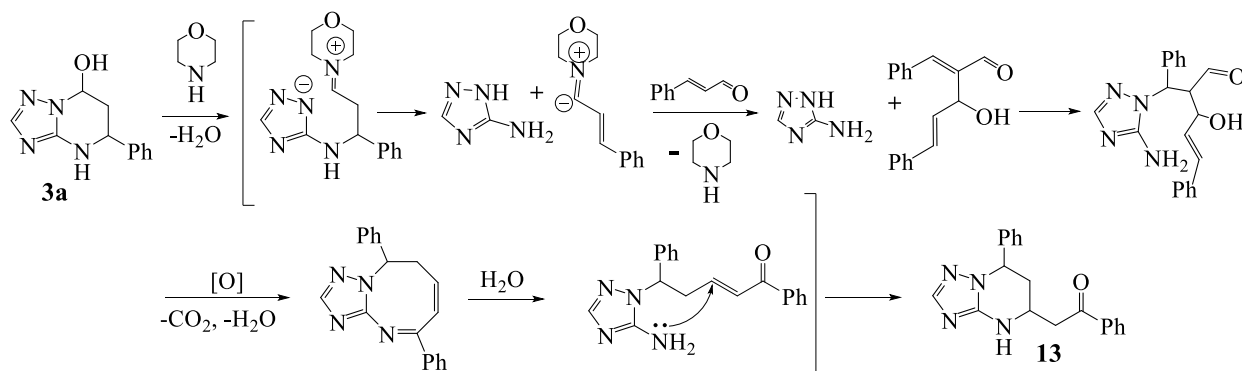
Рис. 2.8. Будова молекули сполуки **13** згідно даним РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю

Тетрагідропіримідиновий цикл сполуки **13** знаходиться у конформації асиметричне *напівкрісло* з параметрами складчатості  $S = 0.75$ ,  $\Theta = 37.9^\circ$ ,  $\Psi = 10.8^\circ$ . Відхилення атомів  $C^4$  і  $C^5$  від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають  $-0.60 \text{ \AA}$  і  $0.12 \text{ \AA}$ , відповідно. Фенільний замісник розташований аксіально, а його площина копланарна ендоциклічному зв'язку  $N^4-C^3$  (торсійні кути  $C^1-N^4-C^3-C^{14} - 100.2(1)^\circ$ ,  $N^4-C^3-C^{14}-C^{15} 6.3(2)^\circ$ ). Замісник при атомі  $C^5$  знаходиться в екваторіальному положенні (торсійний кут  $C^1-N^1-C^5-C^6 - 158.9(1)^\circ$ ). Бензоїльний фрагмент знаходиться у *-sc*-конформації відносно зв'язку  $N^1-C^5$ , і є практично копланарним зв'язку  $C^5-C^6$  (торсійні кути  $N^1-C^5-C^6-C^7 - 69.6(1)^\circ$ ,  $C^5-C^6-C^7-O^1 - 5.1(2)^\circ$ ).

Виходячи із структури кетону **13** можна запропонувати наступний механізм його утворення з триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу **3a** (схема 2.5) [154]. Реакція супроводжується ретророзпадом триазолопіримідину **3a**, взаємодією при морфоліновому каталізі двох молекул цинамальдегіду з утворенням (*E*)-2-((*E*)-бензиліден)-3-гідрокси-5-фенілпент-4-еналю і приєднанням до нього за Міхаелем амінотриазолу з подальшим окисненням, декарбоксілуванням і

конденсацією  $\beta$ -адукту у (4*E*,6*Z*)-5,9-дифеніл-8,9-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазоцин з рециклізацією останнього у кетон **13**.

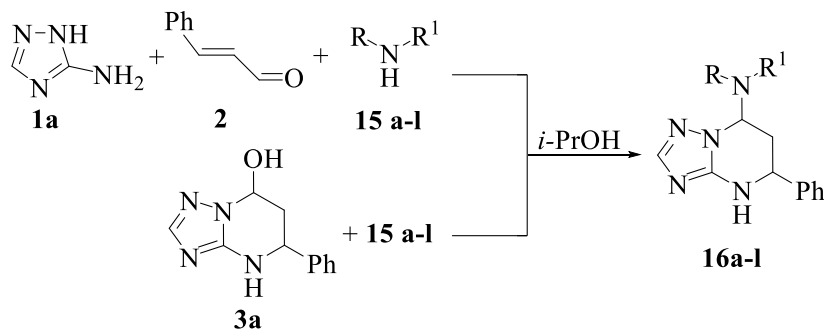
Схема 2.5



Здійснити дегідратацію сполуки **3a**, перетворивши її на гетероароматичний 5-фенілтриазоло[1,5-*a*]піримідин **14**, вдалося лише при кип'ятінні в ацетатному ангідриді у присутності сульфатної кислоти (схема 2.4). При цьому поряд з відщепленням води відбулося й окиснення. Сполука **14** за фізико-хімічними та спектральними характеристиками співпадає з продуктом гетероароматизації 5-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину бромом в ацетатній кислоті, який описано раніше [159].

У реакціях з первинними та вторинними амінами 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол **3a** та 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол **7a** виявляють властивості циклічних аміналю та амінокетону відповідно. Заміна ОН-групи на вторинну або третинну аміногрупу відбувається при тривалому кип'ятінні еквімолярних кількостей гідроксиної **3a** та відповідного аміну у спиртовому середовищі (схема 2.6). Аналогічні результати одержано і у трикомпонентних конденсаціях за участю амінотриазолу **1a**, коричневого альдегіду **2** й амінів **15a-l**, які у даному випадку використовують не у каталітичній, а еквімолярній кількості.

Схема 2.6



**16: a**  $R+R^1=(\text{CH}_2)_5$ ; **b**  $R+R^1=(\text{CH}_2)_4$ ; **c**  $R+R^1=(\text{CH}_2)_2(\text{NMe})(\text{CH}_2)_2$ ;  
**d**  $R+R^1=(\text{CH}_2)_2(\text{NEt})(\text{CH}_2)_2$ ; **e**  $R+R^1=(\text{CH}_2)_2(\text{NC}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2)_2$ ;  
**f**  $R+R^1=(\text{CH}_2)_2(\text{NC}_6\text{H}_4\text{-4F})(\text{CH}_2)_2$ ; **g**  $R+R^1=\text{CH}_2(\text{o-C}_6\text{H}_4)(\text{CH}_2)_2$ ; **h**  $R=R^1=\text{Et}$ ;  
**i**  $R=\text{C}(\text{Me})_3$ ; **j**  $R=\text{H}$ ;  $R^1=\text{CH}_2\text{-Ph}$ ; **k**  $R=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-Ph}$ ; **l**  $(\text{CH}_2)_2(\text{CO})(\text{CH}_2)_2$

Взаємодія 7-гідрокситриазолопіримідинів з амінами забезпечує кращі виходи, ніж трикомпонентна конденсація, після якої продукти у більшості випадків можна виділити як індивідуальні речовини лише після хроматографування на колонці з силікагелем. Будову і склад сполук **16a-l** доведено спектральними методами і елементним аналізом [160].

У ІЧ спектрах амінопохідних **16a-l** спостерігається інтенсивне поглинання в області  $2900\text{-}2860\text{ см}^{-1}$ , притаманне коливанням метиленових ланок аміну, та широка смуга при  $3200\text{ см}^{-1}$ , характерна для асоційованої NH групи.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **16** зареєстровані у ДМСО- $d_6$ , мають складний характер, що обумовлено існуванням цих речовин у вигляді діастереомерних пар через наявність в їх структурі двох асиметричних атомів карбону  $\text{C}^5$  та  $\text{C}^7$ . На рис. 2.9 наведено спектр піперидинової похідної **16a**. У ньому відсутній сигнал гідроксильного протона, який проявляється у спектрі його синтетичного попередника **3a** як дублет при 7.02 та 6.99 м.ч. для іншого ізомеру. Однозначно для речовини **16a** вдається провести віднесення сигналів ароматичних протонів, що розташовані в інтервалі 7.30-7.45 м.ч., NH-груп з  $\delta$  7.57 та 7.15 м.ч. (обмінюються з  $\text{D}_2\text{O}$ ) і метиленових протонів амінного замісника, які спостерігаються у сильному полі. З останніми частково перекриваються сигнали метиленової групи тетрагідропіримідинового циклу. Синглет метиленового протона триазольного фрагмента перекрито мультиплетом фенільних

протонів. Чотириспінова система протонів частково гідрогенізованого піримідинового кільця проявляється як триплет з  $\delta$  5.89 і двох мультиплетів з  $\delta$  4.67 і 4.49 м.ч.

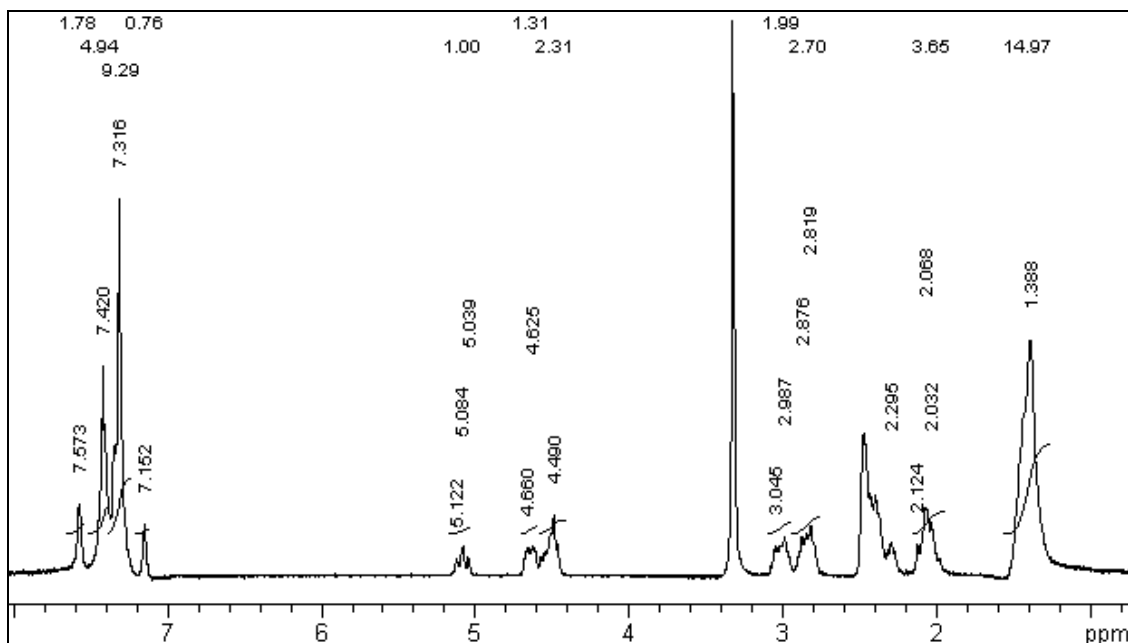


Рис. 2.9 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **16a**, зареєстрований у ДМСО- $d_6$

Остаточню встановити будову амінопохідної **16a** вдалося лише за допомогою РСД (рис. 2.10). В результаті їй було приписано структуру 5-феніл-7-піперидил-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину.

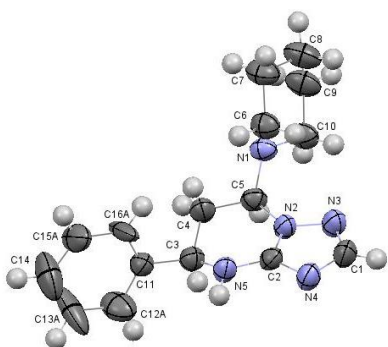


Рис. 2.10 Будова молекули сполуки **16a** згідно даним РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю

У сполуці **16a** піримідиновий цикл знаходиться у конформації несиметричного *напівкрісла* (параметри складчатості [153]:  $S = 1.7$ ,  $\Theta = 83.5^\circ$ ,  $\Psi = 43.7^\circ$ ). Відхилення атомів  $C^3$  і  $C^4$  від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають  $0.45 \text{ \AA}$  і  $-0.16 \text{ \AA}$ , відповідно. Піперидиновий та фенільний замісники знаходяться у екваторіальному положенні (торсійні кути  $C^2-N^2-C^5-N^1$   $133.4(2)^\circ$ ,  $C^2-N^5-C^3-C^{11}$   $-169.4(1)^\circ$ ).

Піперидиновий цикл розгорнутий відносно біциклічного фрагмента (торсійний кут  $N^2-C^5-N^1-C^6$   $-50.8(2)^\circ$ ), а атом  $N^1$  має пірамідальну конфігурацію, сума валентних кутів, центрованих на ньому, складає  $341^\circ$ . Фенільний замісник разупорядкований за двома положеннями (А та В) із заселеністю 53 : 47 % внаслідок обертання навколо зв'язку  $C^3-C^{11}$  (торсійний кут  $N^5-C^3-C^{11}-C^{16}$   $70.3(4)^\circ$  у конформері А та  $42.9(4)^\circ$  у конформері В).

Для незаперечного віднесення сигналів протонів піримідинового кільця у спектрах ЯМР  $^1H$  речовин **16a-1** знадобилися додаткові експерименти. Найбільш прийнятним об'єктом для проведення таких досліджень виявилася диетиламінопохідна **16h**. У її спектрі сигнали  $CH_2$ -групи замісника не перекриваються із сигналами метиленових протонів тетрагідропіримідинового кільця. Для сполуки **16h** зареєстровано спектри у ДМСО- $d_6$  та дейтеробензолі при двох різних температурах. На рис. 2.11 та 2.12 подано спектри **16h** у ДМСО- $d_6$  при  $T = 293$  та  $353 K$  відповідно.

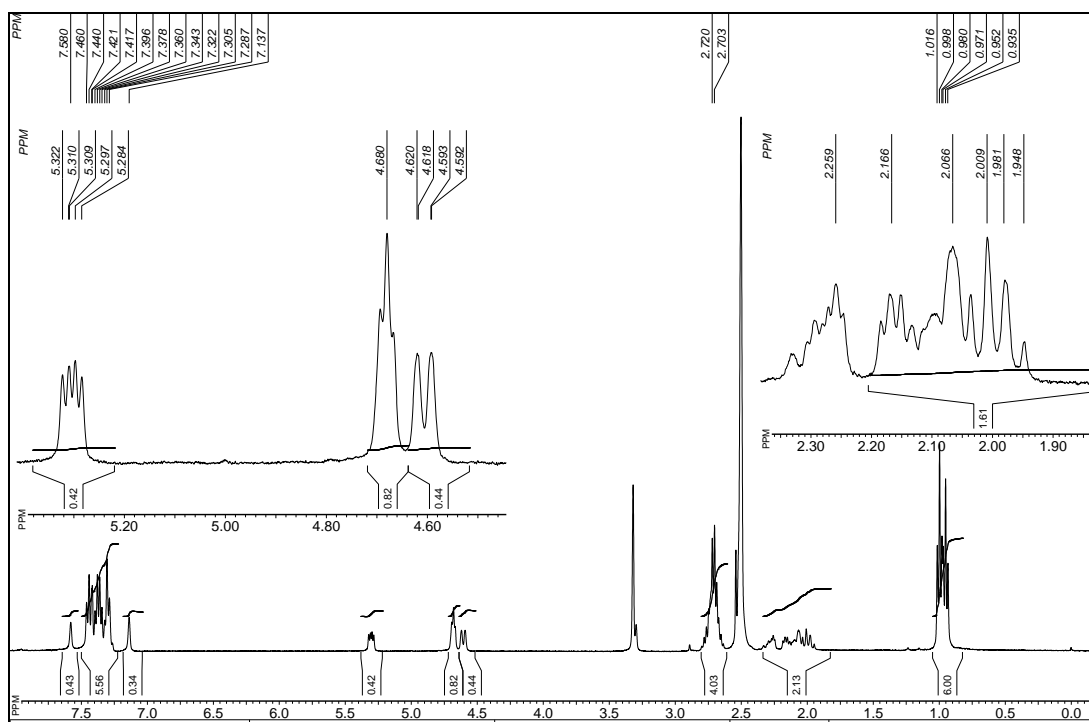


Рис. 2.11 Спектр сполуки **16h** у ДМСО- $d_6$  при  $T = 293 K$



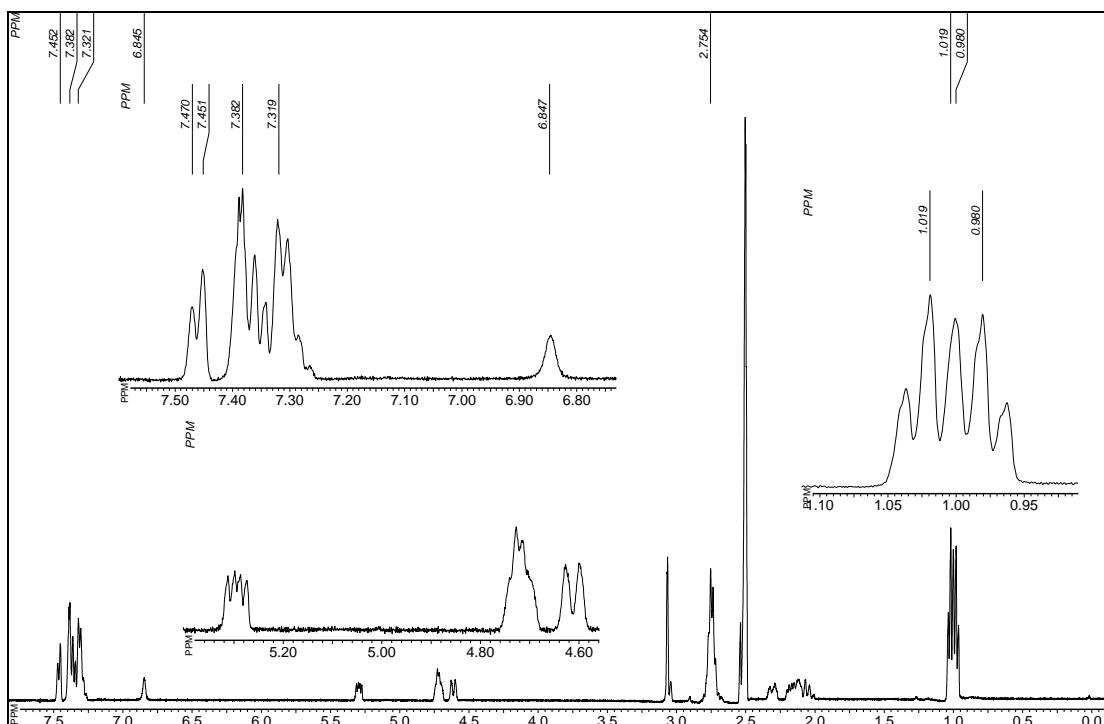


Рис. 2.12 Спектр сполуки **16h** у ДМСО- $d_6$  при  $T = 353\text{ K}$

Порівняння цих спектрів свідчить, що суттєво змінюється при підвищенні температури лише хімічний зсув для синглетів з  $\delta$  7.58 та 7.13 м.ч. Це дозволяє віднести ці сигнали до протонів NH-груп діастереомерної пари. Співвідношення інтенсивностей сигналів, які відповідають різним формам сполуки **16h**, при підвищенні температури залишається незмінним і складає 3:4.

У дейтеробензолі сигнали різних протонівмісних груп чітко диференційовані, що обумовлено сольватацією молекул досліджуваної речовини магнітно-анізотропним розчинником (рис. 2.13, 2.14). На підвищення температури від 293 K до 333 K реагує лише хімічний зсув протонів NH груп. Порівняння спектрів, які одержано у бензолі, зі спектрами у ДМСО- $d_6$  показує, що співвідношення різних форм молекули **16h** змінюється при зміні розчинника. У дейтеробензолі воно складає 2:1. Факт зміни співвідношення форм при зміні розчинника свідчить про наявність рухливої рівноваги.

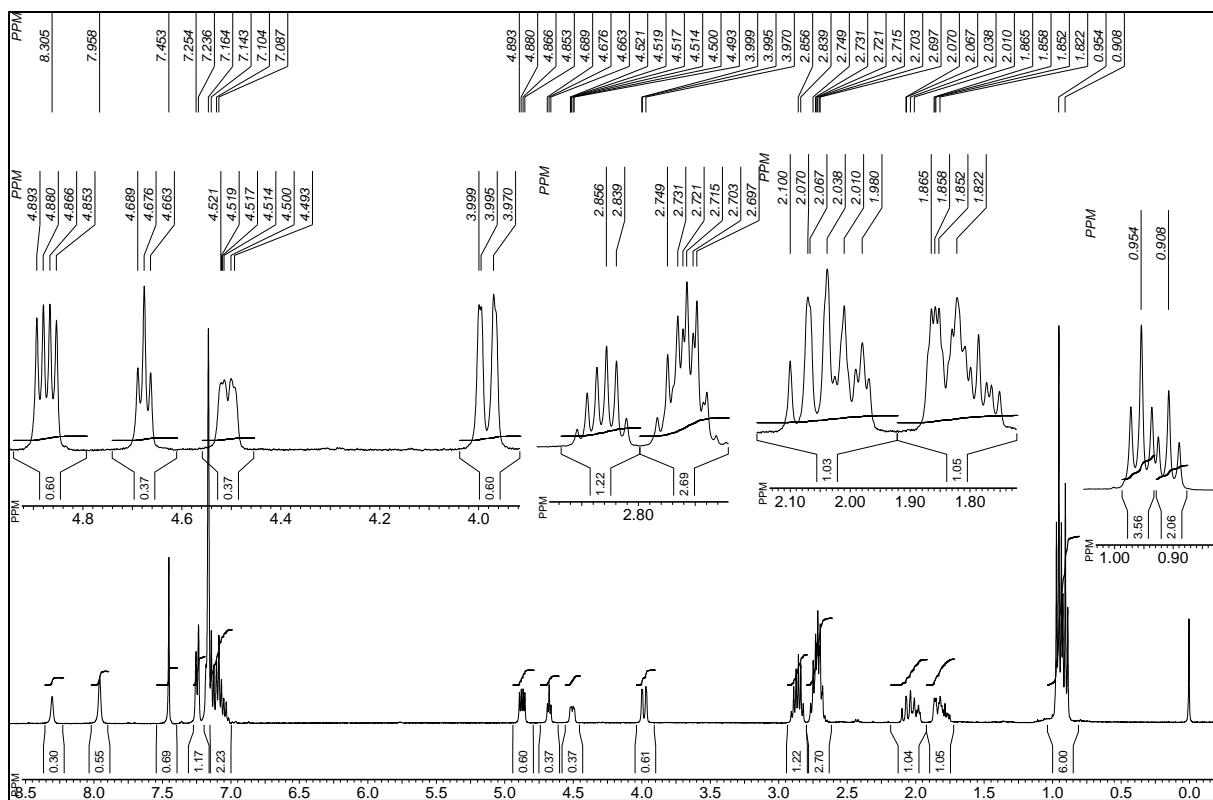


Рис. 2.13 Спектр сполуки **16h** у дейтеробензолі при температурі 293 K

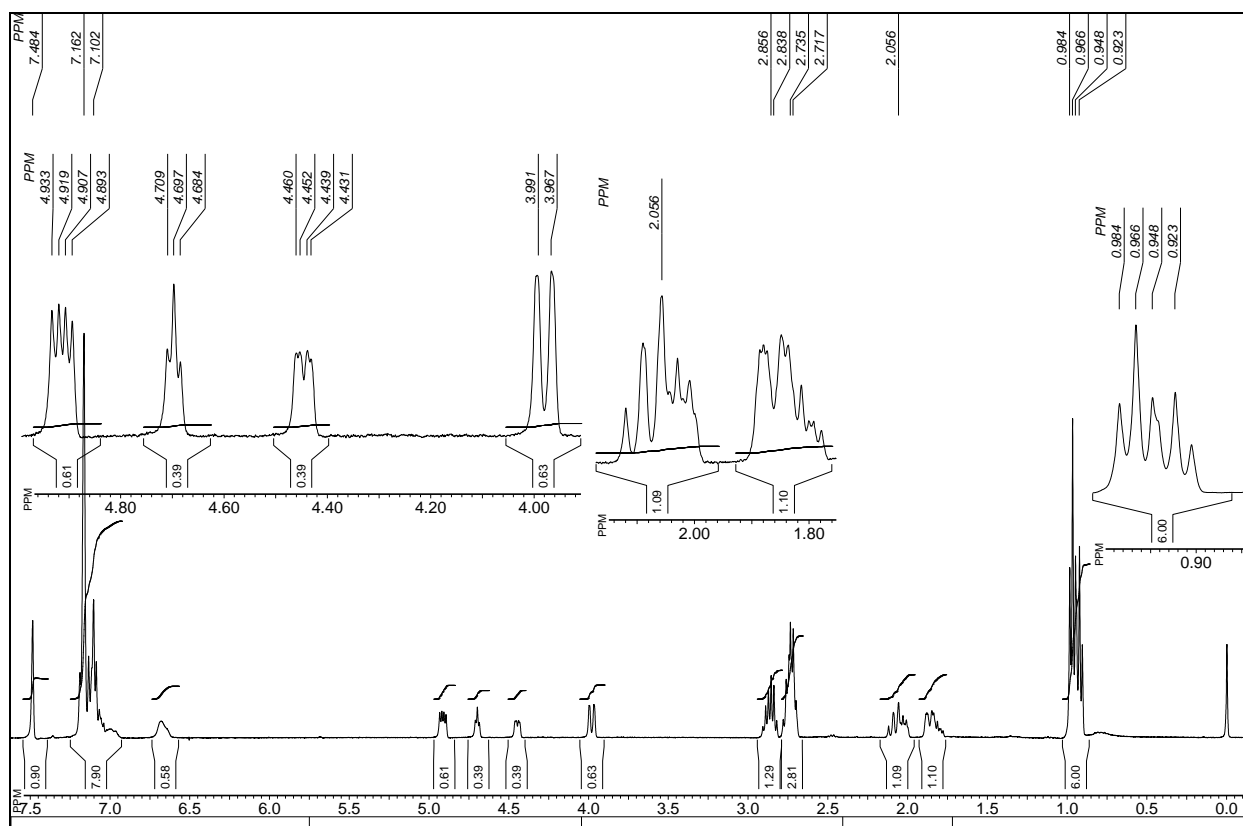
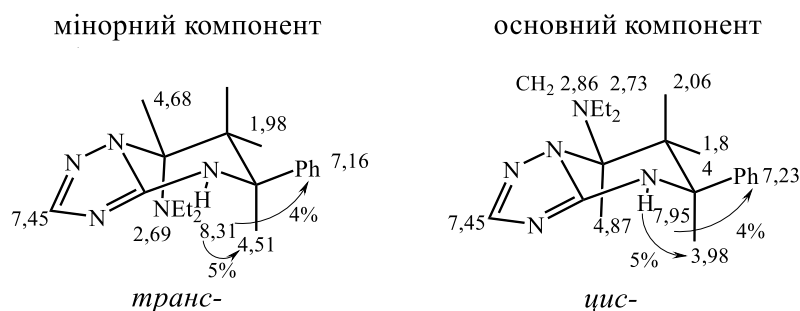


Рис. 2.14 Спектр сполуки **16h** у дейтеробензолі при температурі 333 K

Для з'ясування природи подвоєння сигналів у спектрах сполуки **16h** було застосовано метод селективного ядерного ефекту Оверхаузера (NOE). З метою встановлення зв'язку протона з певним атомом Нітрогену, вивчено величини NOE при насиченні кожного з двох його сигналів з хімічними зсувами при  $\delta$  8.31 (мінорний компонент) та  $\delta$  7.95 м.ч. (основний компонент). Виявлену картину NOE-відгуків наведено на схемі 2.7.

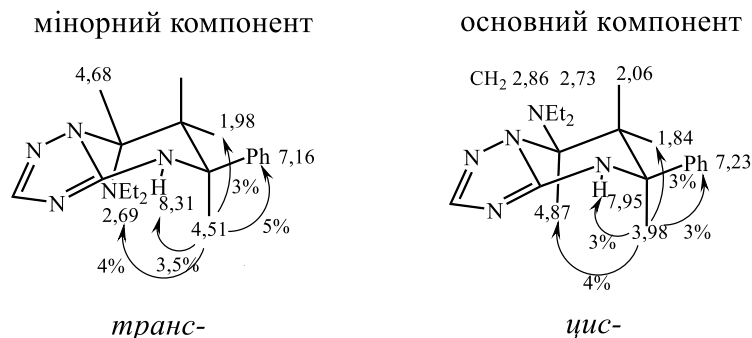
Схема 2.7



З неї витікає, що в обох формах діетиламінопохідної **16h** існує магнітна взаємодія між протоном NH-групи та *орто*-протонами фенільного замісника, сигнали якого розташовано у діапазоні  $\delta$  7.15-7.25 м.ч. Це означає, що фрагменти молекули, які розглядаються, є просторово зближеними. Картина, яка спостерігається, свідчить також про відсутність таутомерних перетворень і про локалізацію протона NH у обох формах молекули при атомі нітрогену піримідинового кільця. Крім того, відмічено ефект Оверхаузера між сигналом протона NH-групи і сигналами при  $\delta$  4.51 та 3.98 м.ч. Таким чином, останні відповідають хімічному зсуву метинового протона  $C^5H-Ph$ , який розташовано в обох формах сполуки **16h** поряд з іміногрупою.

З'ясувати просторову будову двох форм сполуки **16h** можна на основі NOE експерименту при додатковому опроміненні сигналу  $C^5H-Ph$ . В цих умовах має місце NOE з сигналами усіх близько розташованих протонів (схема 2.8).

## Схема 2.8



Найбільш важливою відмінністю ефектів, які спостерігаються для двох форм сполуки **16h**, є наявність NOE між сигналом  $C^5H$  мінорного компонента і сигналом метиленових протонів діетиламіногрупи, розташованих у спектрі при 2.69 м.ч. Це дозволяє стверджувати, що у мінорному компоненті протон  $C^5H$  і група  $NEt_2$  є просторово наближеними й, відповідно, діаксіальними. Для основного компонента суміші даний ефект не спостерігається. Тому у цій формі сполуки **16h** протон  $C^5H$  і діетиламіногрупа розташовані у різних площинах, тобто  $NEt_2$ -група у цьому випадку є екваторіальною.

Віднесення сигналів до певних груп протонів у переважному та мінорному ізомерах у спектрі сполуки **16h** на основі метода NOE дозволило розрахувати КССВ між протонами у чотириспіновій системі частково гідрогенізованого піримідинового кільця. Окрім того, проведено теоретичний розрахунок спектра сполуки **16h** і порівняно його з експериментальним, зареєстрованим у дейтеробензолі (табл. 2.1). Розбіжність експериментальних і розрахункових величин для окремих КССВ, ймовірно, пов'язано з недоліками у параметризації програми AM1, яку використовували при розрахунках.

Таблиця 2.1

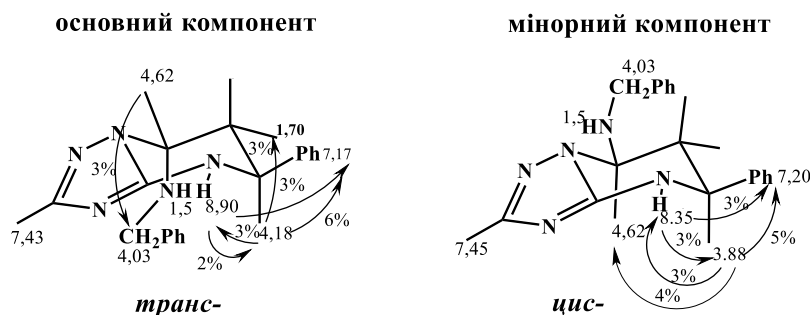
Експериментально визначені та розраховані значення КССВ для *цис* (*ee*) і *транс* (*ea*) ізомерів сполуки **16h**

| <i>Цис</i> ( <i>ee</i> ) |                 |    |               |               | <i>Транс</i> ( <i>ea</i> ) |                 |    |               |               |
|--------------------------|-----------------|----|---------------|---------------|----------------------------|-----------------|----|---------------|---------------|
|                          |                 |    |               |               |                            |                 |    |               |               |
|                          | $\delta$ , м.ч. |    | $J^3$ , Гц    | $J^{3*}$ , Гц |                            | $\delta$ , м.ч. |    | $J^3$ , Гц    | $J^{3*}$ , Гц |
| H <sub>a</sub>           | 4.88            | ac | 10.7          | 11.3          | H <sub>a</sub>             | 4.69            | ac | 5.4           | 5.4           |
| H <sub>b</sub>           | 3.99            | ad | 5.0           | 3.3           | H <sub>b</sub>             | 4.52            | ad | 5.4           | 1.7           |
| H <sub>c</sub>           | 2.07            | bc | 11.0          | 11.9          | H <sub>c</sub>             | 2.0             | bc | 3.6           | 4.0           |
| H <sub>d</sub>           | 1.85            | bd | 2.0           | 4.6           | H <sub>d</sub>             | 1.8             | bd | 8.9           | 11.8          |
|                          |                 | dc | $J^2 = -13.2$ | $J^2 = -13.2$ |                            |                 | dc | $J^2 = -14.4$ | $J^2 = -14.6$ |

\*)- розрахована КССВ

Отже, основним компонентом у дейтеробензолі є *цис*-ізомер сполуки **16h**. Методом селективного NOE визначено й ізомерний склад розчину сполуки **16j** у дейтеробензолі. Виявлені ефекти подано на схемі 2.9.

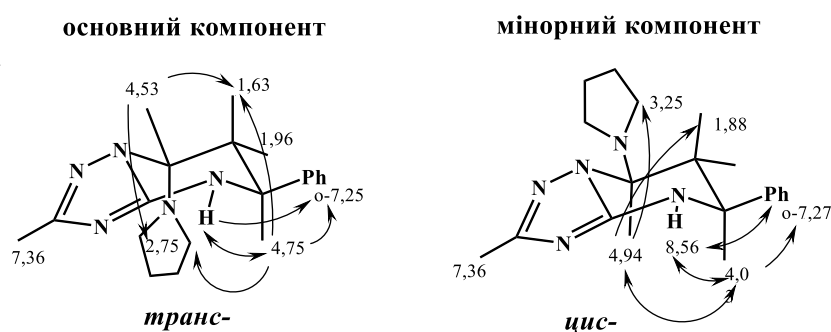
Схема 2.9



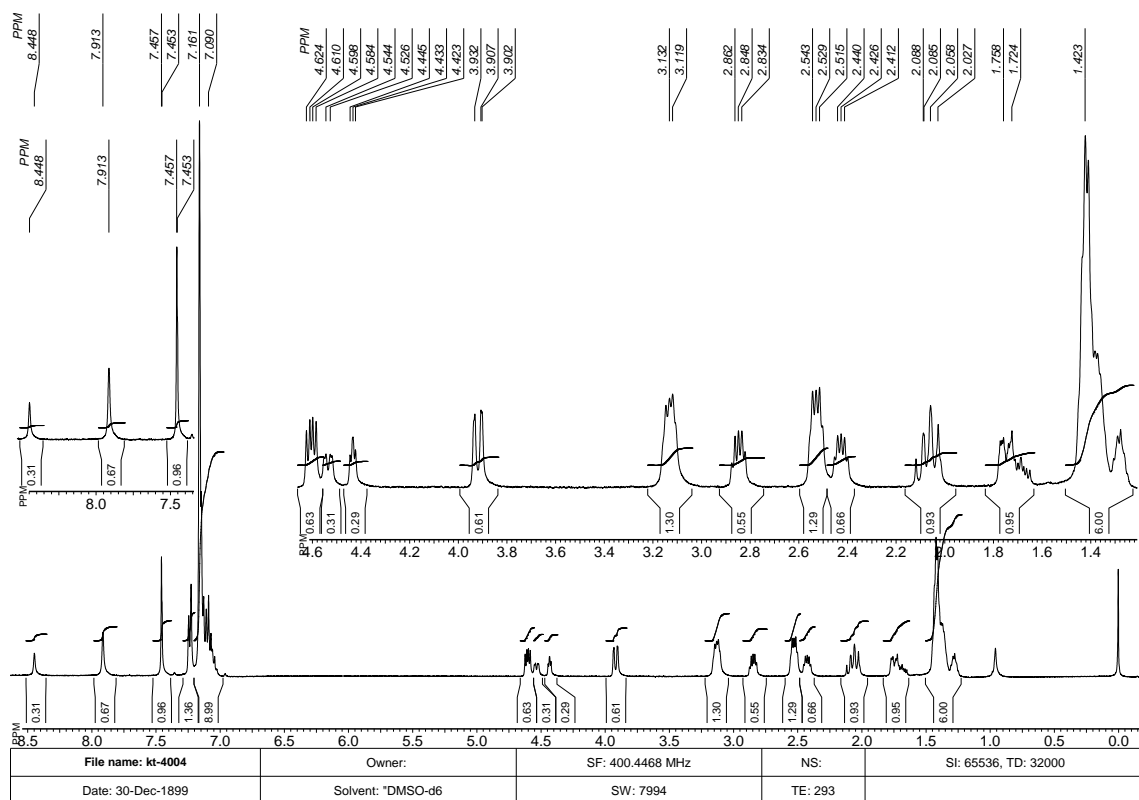
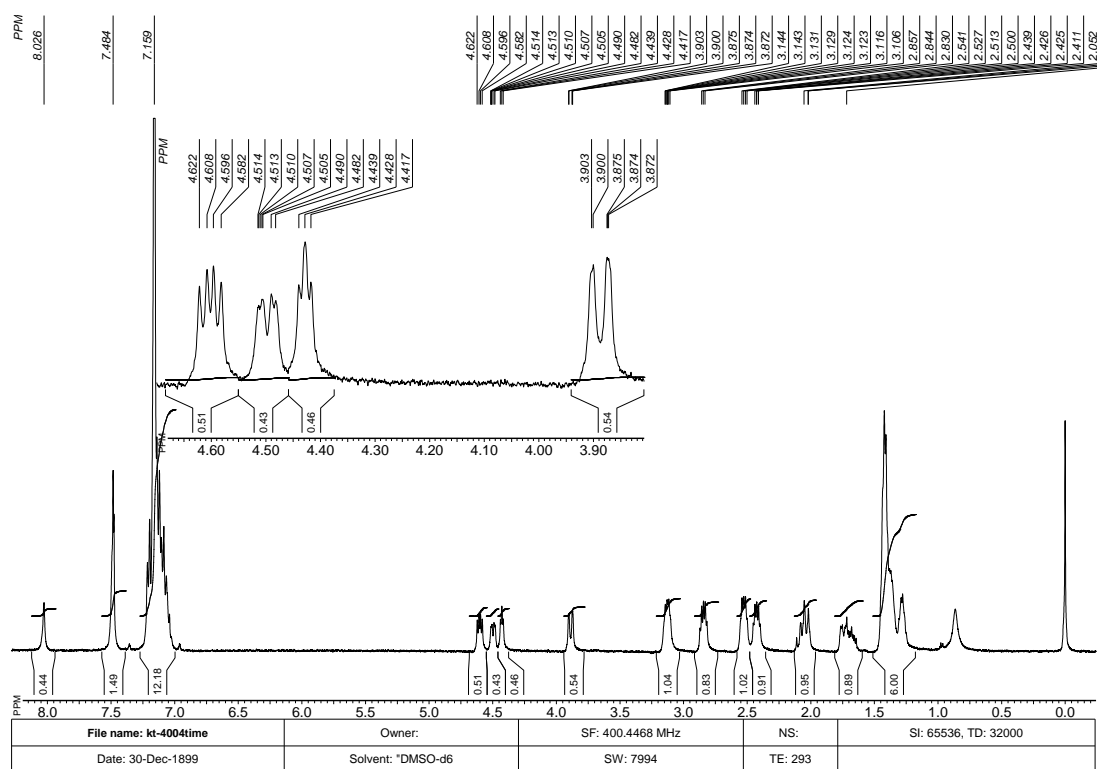
Між собою ізомери розрізняються орієнтацією бензиламінового замісника. У основному компоненті суміші він розташований аксіально, а у мінорному – екваторіально. У мінорного ізомера NOE спостерігається між C<sup>5</sup>H з  $\delta$  3.88 м.ч. і протоном C<sup>7</sup>H з хімічним зсувом 4.62 м.ч. Отже, орієнтація названих протонів є діаксіальною.

За такою ж методикою визначено ізомерний склад піролідиназаміщеної сполуки **16b** (схема 2.10). Між собою ізомери розрізняються орієнтацією піролідинового залишку. У основному компоненті суміші він розташований аксіально, а у мінорному – екваторіально. Це видно з того, що в основному компоненті спостерігається значний NOE між протонами піролідинового фрагмента з  $\delta$  2.75 м.ч. та протоном  $C^5H$  з хімічним зсувом 4.75 м.ч. і свідчить, що зазначені фрагменти у молекулі є діаксіальними. У мінорного ізомера NOE спостерігається між  $C^5H$  з  $\delta$  4.03 м.ч. і протоном  $C^7H$  з  $\delta$  4.94 м.ч. Звідси витікає висновок щодо діаксіальної орієнтації названих протонів.

Схема 2.10



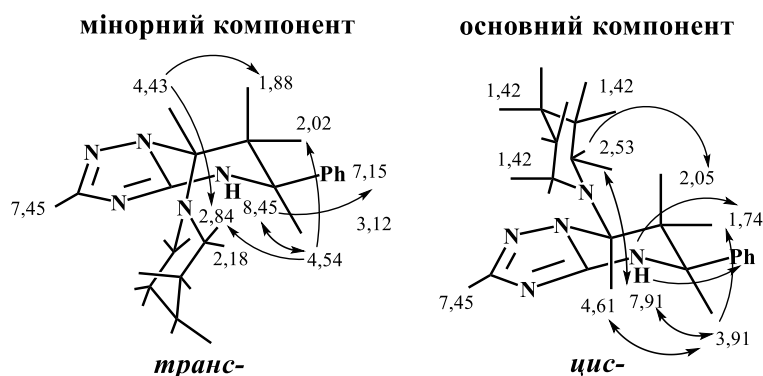
Успішне використання метода селективного NOE на прикладі сполук **16b,h,j** дозволило повернутися до більш складного спектру піперидинової похідної **16a**. У розчині сполуки **16a** у дейтеробензолі одразу після приготування співвідношення ізомерів складає 3:1 згідно даним ЯМР  $^1H$  (рис. 2.15). Через певний час у такому розчині утворюється осад. Виявилось, що в ньому міститься переважно один (найменш розчинний) з компонентів суміші, а розчин при цьому поступово збагачується більш розчинним ізомером. Для виділеного осаду було зареєстровано спектр, і співвідношення компонентів у ньому відрізнялося від вихідного. На рис. 2.16 наведено спектр такого розчину, з якого видно, що співвідношення компонентів суміші наближується до еквімольного.

Рис. 2.15 Спектр сполуки **16a** в дейтеробензолі при температурі 293 КРис. 2.16 Спектр сполуки **16a** (осад) в дейтеробензолі при температурі 293 К

Встановлено, що переважний компонент є *цис*-ізомером, у якому фенільний та піперидиновий замісники мають екваторіальну орієнтацію (схема

2.11). На це вказує наявність помітного NOE між сигналами з хімічними зсувами 4.61 та 3.91 м.ч., які відповідають протонам частково гідрогенізованого піримідинового кільця, що мають діаксіальну орієнтацію. У мінорному компоненті спостерігається NOE між сигналами протонів піперидинового циклу з хімічним зсувом 2.84 м.ч. і сигналом групи  $C^5H$  при 4.54 м.ч. Це свідчить про діаксіальну орієнтацію названих протонів. Звідси витікає, що у даному ізомері піперидиновий залишок має аксіальну орієнтацію.

Схема 2.11

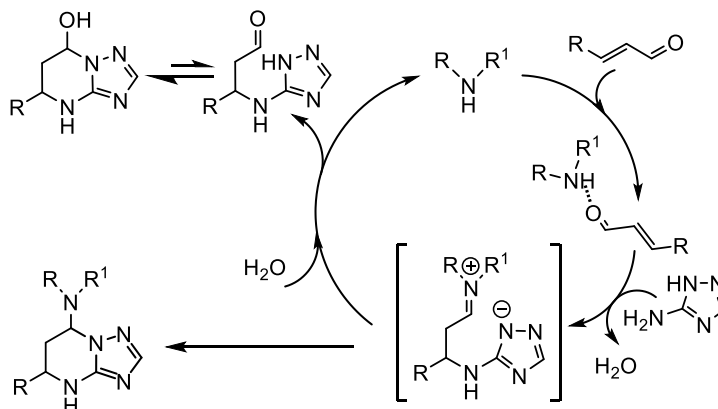


Таким чином, спираючись на ці дані, можна узагальнити: для піролідинової **16b** і бензиламінової **16j** похідних основними компонентами розчинів є *транс*-ізомери, а для піперидинової **16a** і діетиламінової **16h** – *цис*-ізомери. Ці відмінності обумовлені не специфікою перебігу реакцій 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу **3a** з амінами, а різною розчинністю відповідних форм сполук **16a,b,h,j**.

Отже, підсумовуючи розгляд взаємодії 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу **3a** з різними амінами, слід зазначити, що електрофільні властивості атома карбону, зв'язаного з гідроксильною групою, дозволяють проводити заміну цієї групи на вторинну або третинну аміногрупу в умовах надлишку відповідного аміну. У формалізованому вигляді механізм утворення гідроксипохідної та заміни OH-групи на третинну аміногрупу у присутності вторинного аміну можна подати наступним чином (схема 2.12).



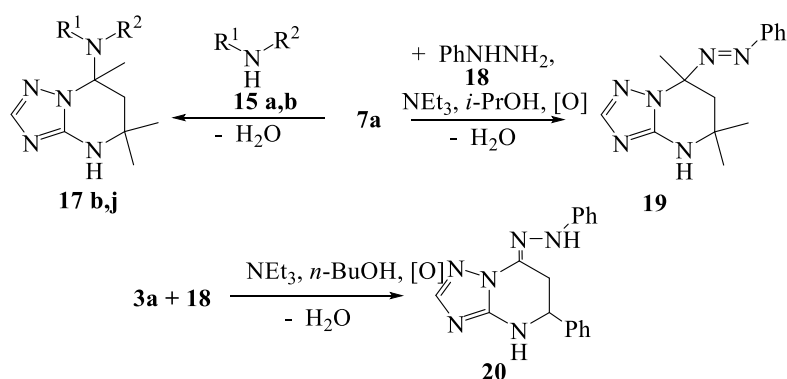
Схема 2.12



На першому етапі відбувається утворення високореакційноздатного імінієвого катіону з цинамальдегіду та аміну. Далі він взаємодіє переважно з екзоциклічним нуклеофільним центром амінотриазолу ( $\text{NH}_2$ -групою). В залежності від співвідношення аміну та води спостерігається або елімінування аміну і замикання піримідинового кільця з утворенням тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу, або утворення амінозаміщеного продукту.

5,5,7-Триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол **7a** при тривалому (10 год) витримуванні з еквімольною кількістю піролідину **15b** або бензиламіну **15j** при 98-100 °С також утворює 7-амінозаміщені похідні **17b,j** (схема 2.13).

Схема 2.13



**15** (a)  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ; (j)  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$

Сполуку **19** одержано кип'ятінням у 2-пропанолі суміші триазолопіримідину **7a** з двократним надлишком гідрохлориду фенілгідразину **18** у присутності триетиламіну протягом 22 год. 5-Фенілтриазоло[1,5-*a*]піримідин-7-

ол **3a** при кип'ятінні у *n*-бутанолі з надлишком гідрохлориду фенілгідазину **18** у присутності того ж каталізатора протягом 8 год перетворюється на гідразон **20**. Збереження у складі сполук **17b,j**, **19** і **20** тетрагідропіримідинового кільця та присутність залишку відповідного аміну або гідазину підтверджено даними ЯМР  $^1\text{H}$ , мас-спектрами і елементним аналізом (див. підрозд. 2.2).

У мас-спектрі сполуки **19** пік молекулярного іону відсутній, проте є сигнал, що відповідає масі фрагмента, що утворився в результаті відщеплення від вихідної молекули залишку фенілгідазину. Остаточну будову азолоазину **19** доведено РСД (рис. 2.17).

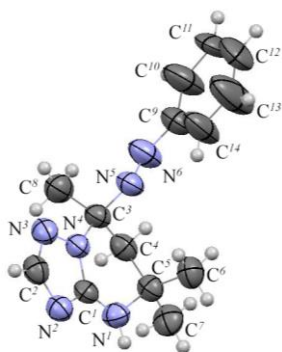


Рис. 2.17 Будова молекули (*E*)-5,5,7-триметил-7-(фенілдіазеніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину **19** за даним РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з вірогідністю 50 %.

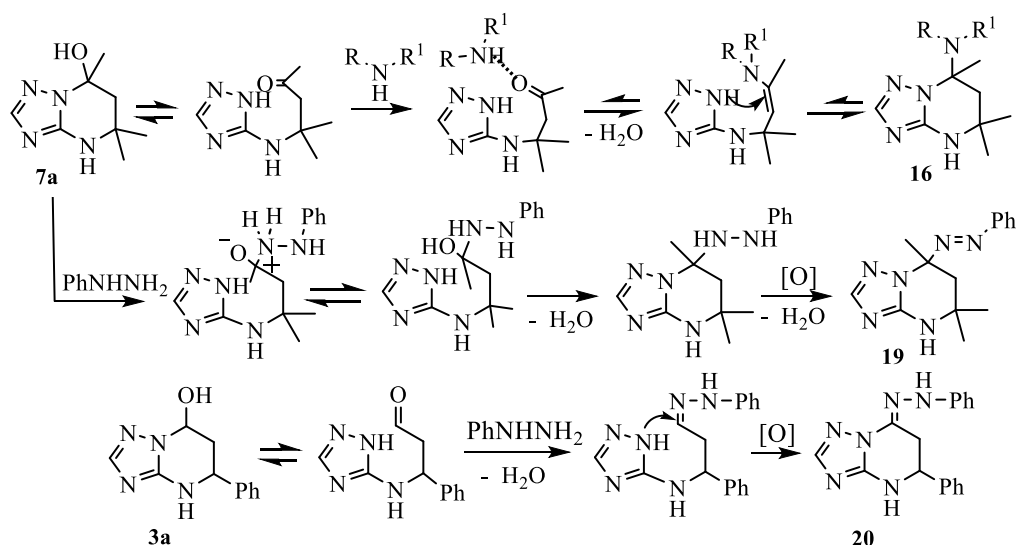
У сполучі **19** тетрагідропіримідиновий цикл знаходиться у конформації асиметричне *напівкрісло* з параметрами складчатості  $S = 0.72$ ,  $\Theta = 36.6^\circ$ ,  $\Psi = 21.0^\circ$ . Відхилення атомів  $C^4$  і  $C^5$  від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають  $0.25 \text{ \AA}$  та  $-0.44 \text{ \AA}$  відповідно. Фенілдіазенільний замісник орієнтований аксіально (торсійний кут  $C^1-N^4-C^3-N^5 -110.8(3)^\circ$ ), а подвійний зв'язок  $N^5-N^6$  антиперіпларний ендочиклічному зв'язку  $N^4-C^3$  (торсійний кут  $N^4-C^3-N^5-N^6 -172.2(3)^\circ$ ). Ароматичний цикл знаходиться у *ap*-конформації відносно зв'язку  $C^3-N^5$  та розупорядкований за двома

положеннями (**A** та **B**) у співвідношенні 70:30 % в результаті обертання навколо зв'язку  $N^6-C^9$  (торсійні кути  $C^3-N^5-N^6-C^9 -179.7(3)^\circ$ ,  $N^5-N^6-C^9-C^{14} 19.4(6)^\circ$  у конформері **19** (**A**) і  $-13.7(8)^\circ$  у конформері **16** (**B**)).

Виходячи з будови сполук **17b,j**, **19** і **20**, можна запропонувати наступний механізм їх утворення з відповідних гідроксипохідних (схема 2.14). В усіх випадках реакції супроводжуються розкриттям піримідинового кільця з подальшою нуклеофільною атакою аміном або гідазином атома Карбону карбонільної групи, що вивільнилася, дегідратацією і циклізацією. У реак-

ціях за участю фенілгідразину відбувається окиснення проміжного продукту атмосферним киснем.

Схема 2.14



Таким чином, у перетвореннях за участю амінів та гідразинів сполуки **3a,b** і **7a** проявляють властивості аміналю і амінокетону відповідно.

## 2.2. Експериментальна частина

ІЧ спектри зареєстровані на спектрометрі Perkin Elmer Spectrum One FTIR у таблетках KBr, спектри ЯМР <sup>1</sup>H розчинів досліджуваних сполук у ДМСО-*d*<sub>6</sub> – на спектрометрі «Varian MR-400» (400 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри одержано на приладі Varian 1200L GC-MS (EI 70 eV). Елементний аналіз виконано на елементному аналізаторі EA-3000 Eurovektor (CHNS-аналіз). Температуру плавлення визначено за допомогою блоку Кофлера.

**7-Феніл-5-метокси-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-ол (4a).** Суміш 1.68 г (20 ммоль) амінотризолу **1a** з 2.64 г (20 ммоль) цинамальдегіду **2**, 0.75 мл піперідину у 10 мл 2-пропанолу кип'ятили 5 хв, жовтий осад азометину **5** у кількості 1.3 г (26 %) відфільтровували. З охолодженого фільтрату виділяли триазоло[1,5-а]піримідин **3a** у вигляді безбарвного осаду, кристалізували з 2-пропанолу. Вихід сполуки **3a** 2.35 г (47 %), т.пл 237-238 °С. Після видалення 2-пропанолу з фільтрату утворився зали-

шок, з якого за допомогою метанолу вилучили 0.42 г (20%) вихідного амінотриазолу **1a**. Маслоподібний залишок хроматографували на колонці з силікагелем (розмір часток 100/250 мкм) з метанолом у якості елюента та виділяли білий осад метилового етеру **4a** з виходом 0.250 г (5%), т.пл 150-5 °С, ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3240-2832 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1616, 1552, 1056 (OMe). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.03 т (1H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>,  $J_{AB} = 12$  Гц), 2.03 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>,  $J_{AB} = 12$  Гц), 3.28 с (3H, OMe), 4.64 р.с (1H, C<sup>7</sup>H), 5.10 д.д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 5$  Гц, 12 Гц), 7.27-7.36 м (6H, 5H Ph, 1H, C<sup>2</sup>H), 8.41 р.с (1H, NH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 230 (93) [M]<sup>+</sup>, 199 (70), 171 (35), 147 (100), 115 (58), 77 (54). Знайдено, %: С 62.50; Н 6.08; N 24.25. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: С 62.59; Н 6.13; N 24.33.

**5,5,7-Триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-ол (7a).** А. Суміш 10 ммоль аміну **1a**, 15 ммоль кетону **6**, 10 моль % піперидину у 5 мл ацетону кип'ятили 24 год. Реакційну суміш охолоджували і відфільтровували сполуку **7a**. З фільтрату виділяли адукт **8**. Вихід **7a** 0.36 г (20 %), т.пл. 210-215 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3256-2932 (NH, OH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.17 с (3H, Me), 1.28 с (3H, Me), 1.61 с (3H, Me), 1.93 д.д (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>,  $J_{AB} = 14$  Гц), 6.27 р.с (1H, OH), 7.07 р.с (1H, NH), 7.35 с (1H, C<sup>2</sup>H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 182 (45) [M]<sup>+</sup>, 167 (55), 149 (30), 125 (100), 84 (96). Знайдено, %: С 52.81; Н 7.63; N 30.69. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: С 52.75; Н 7.69; N 30.77.

Б. Суміш 10 ммоль аміну **1a**, 35 ммоль кетону **6**, 10 моль % піперидину у 7 мл ацетону витримували за кімнатної температури протягом 30 діб до появи кристалів сполуки **7a**, які відфільтровували. Вихід **7a** 0.67 г (37 %). З фільтрату виділяли адукт **8**.

**4-(3-Аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-4-метилпентан-2-он (8).** Вихід 0.1 г (5 %) за методом А; 0.36 г (20 %) за методом Б, т.пл. 120-122 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3432-3152 (NH<sub>2</sub>), 2980-2932 (CH<sub>2</sub>, Me), 1712 (CO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.48 с (6H, 2Me), 1.92 с (3H, Me), 2.87 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.18 р.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.93 с (1H, C<sup>3</sup>H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 181 (25) [M-1]<sup>+</sup>, 83

(100), 43 (55). Знайдено, %: С 52.71; Н 7.64; N 30.73.  $C_8H_{14}N_4O$ . Розраховано, %: С 52.75; Н 7.69; N 30.77.

**2-Метилсульфаніл-5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-ол (7b).** Синтезували з аміну **1b** за методом **Б** протягом 10 діб. Вихід 1.07 г (47 %), т.пл. 209-211 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3264-2948 (NH, OH,  $CH_2$ , Me). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.17 с (3H, Me), 1.28 с (3H, Me), 1.59 с (3H, Me), 1.91 д.д (2H,  $C^6H_2$ ,  $J_{AB} = 14$  Гц), 2.40 с (3H, SMe), 6.28 р.с (1H, OH), 7.19 р.с (1H, NH). Знайдено, %: С 47.32; Н 6.94; N 24.51; S 14.00.  $C_9H_{16}N_4OS$ . Розраховано, %: С 47.37; Н 7.02; N 24.56; S 14.04.

**7-Метокси-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (11).** Розчин 2 ммоль сполуки **3a** у 5 мл метанолу у присутності каталітичної кількості  $H_2SO_4$ . кип'ятили 40 год, осад, що утворився при охолодженні, відфільтровували. Вихід 0,1 г (20 %), т.пл. 204-206 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3220-2940 (NH, CH,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.99-2.14 м (2H,  $CH_2$ ), 3.47 с (3H, OMe) 4.55 д.д. (1H,  $C^5H$ ,  $J_{AB} = 3.6$  Гц), 5.27 р.с. (1H,  $C^7H$ ), 7.33-7.40 м (5H, Ph), 7.47 с (1H,  $C^2H$ ), 7.70 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 62.53; Н 6.10; N 24.29.  $C_{12}H_{14}N_4O$ . Розраховано, %: С 62.59; Н 6.13; N 24.33.

**4-Ацетил-5-феніл-4,5-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл ацетат (12).** Розчин 2 ммоль сполуки **3a** у 1 мл ацетатного ангідриду кип'ятили 10 год, при охолодженні із суміші відфільтровували безбарвні кристали сполуки **12**. Вихід 0.18 г (60 %), т.пл. 136-138 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1764 (CO), 1684 (CO), 1200 (C-O-C). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.09 с (3H,  $CH_3$ ), 2.63 с (3H,  $CH_3$ ), 2.97 м (2H,  $CH_2$ ), 5.99 м (1H,  $C^5H$ ), 6.20 д.д (1H,  $C^7H$ ,  $J_{AB} = 4$  Гц), 7.09-7.34 м (5H, Ph), 7.93 с (1H,  $C^2H$ ). Знайдено, %: С 60.14; Н 5.37; N 18.70.  $C_{15}H_{16}N_4O_3$ . Розраховано, %: С 60.00; Н 5.33; N 18.67.

**1-Феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-іл)етан-1-он (13).** А. Розчиняли 1 ммоль сполуки **3a** у 1 мл морфоліну і кип'ятили 2 год, додавали 2 мл 2-пропанолу і залишали у холодильнику до утворення кристалічного осаду, який відфільтровували і промивали на фільтрі 2-пропанолом.

**Б.** Суміш 1 ммоль аміноазолу **1а** та 2 ммоль 3-фенілпроп-2-ен-1-олу у 1,5 мл морфоліну кип'ятили 2.5 год, виділяли сполуку **13** як описано вище. Вихід 0.07 г (23 %) за методом **А**; 0.13 г (42 %) за методом **Б**, т.пл. 255-257 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3264-2948 (NH, OH, CH<sub>2</sub>, Me), 1688 (CO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.21 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.35 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 м (1H, C<sup>5</sup>H), 5.51 т (1H, C<sup>7</sup>H,  $J = 4.6$  Гц), 7.10 р.с (1H, NH), 7.00 – 7.94 м (11H, 1H C<sup>2</sup>H, 10H 2 Ph). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 318 (17) [M]<sup>+</sup>, 290 (10) [M-CO]<sup>+</sup>, 213 (28) [M-PhCO]<sup>+</sup>, 199 (39) [M-PhCOCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 186 (21) [M-PhCOCH<sub>2</sub>CH]<sup>+</sup>, 172 (10) [M-PhCOCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 105 (69) [PhCO], 77 (100) [Ph]. Знайдено, %: С 71.73; Н 5.69; N 17.63. С<sub>19</sub>Н<sub>18</sub>Н<sub>4</sub>О. Розраховано, %: С 71.70; Н 5.66; N 17.61.

**5-Фенілтриазоло[1,5-а]піримідин (14).** Розчин 2 ммоль триазолопіримідину **3а** у 2 мл ацетатного ангідриду у присутності каталітичної кількості Н<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> кип'ятили 1 год, виливали суміш на лід, екстрагували СНСl<sub>3</sub>. Екстракт промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> до рН 7, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, видаляли розчинник при зниженому тиску, до залишку додавали суміш гексану, метанолу та ССl<sub>4</sub> (3:1:1) і витримували у холодильнику 2 доби, відфільтровували безбарвні кристали сполуки **14**. Вихід 0.25 г (63 %), т.пл. 186-188 °С (літ. т.пл. 187-188 °С [7]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 7.61 м (3H, *m,n*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.99 д (1H, C<sup>6</sup>H,  $J = 7$  Гц), 8.30 м (2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.69 с (1H, C<sup>2</sup>H), 9.46 д (1H, C<sup>7</sup>H,  $J = 7$  Гц).

**5-Феніл-7-(піперидин-1-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (16а).** **А.** Суміш 1 ммоль триазоло[1,5-а]піримідин-7-олу **7а** та 1 ммоль піперідину **15а** кип'ятили у 2-пропанолі протягом 2 год, охолоджували та відфільтровували білий аморфний осад сполуки **16а**.

**Б.** Суміш 1 ммоль аміноазолу **1а**, 1 ммоль 3-фенілпроп-2-ен-1-олу **2** та 1.5 ммоль піперідину **15а** кип'ятили у 2-пропанолі протягом 4 год, охолоджували та відфільтровували білий аморфний осад сполуки **16а**.

Вихід 0.17 г (60 %) за методом **А**, 0.05 г (18 %) за методом **Б**, т.пл. 203-205 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3204-3044, 2936-2856 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 3.02 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.39 м (14H, CH<sub>2</sub>), 4.64 м (1H,

C<sup>5</sup>H), 5.08 м (1H, C<sup>7</sup>H), 2.07 м (4H, C<sup>6</sup>H), 7.57 р.с (NH, 1H), 7.15 (1H), 7.42-7.32 м (12H, Ph), Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 283[M]<sup>+</sup> (25), 252 (100), 206 (40), 174 (50), 149 (55), 77 (10). Знайдено, %: С 67.85; Н 7.41; N 24.74. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 67.82; Н 7.47; N 24.71.

**5-Феніл-7-піролідин-1-ил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин (16b).** Вихід 0.11 г (41%), т.пл. 165-166 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: (200 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:), 2.68-1.68 м (8H, CH<sub>2</sub>), 3.17-2.78 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 4.55 м (2H, C<sup>5</sup>H+C<sup>7</sup>H), 5.40-5.35 м (1H, C<sup>7</sup>H), 7.40-7.18 м (6H, 5H<sub>Ar</sub>+1H C<sup>2</sup>H), 7.54 р.с (1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 23.4, 24.1, 36.3, 47.3, 49.4, 51.2, 54.7, 69.9, 70.6, 126.5, 127.5, 128.5, 142.3, 148.5, 154.1. LC-MS: [M] 269 Макс. пік. t= 0.821, 97.21%. Знайдено, %: С 66.87; Н 7.13; N 26.05. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 66.89; Н 7.11; N 26.00.

**7-(4-Метилпіперазин-1-іл)-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин (16c):** вихід 0.17 г (57%), т.пл. 187-189 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3208-2780 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2.12 м (6H, 2Me), 2.28 м (8H, CH<sub>2</sub>) 2.83-3.07 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>) 4.53 м (1H, C<sup>5</sup>H), 4.64-5.16м (1H, C<sup>7</sup>H), 7.18-7.42м (10H, 2Ph, + 1H C<sup>2</sup>H), 7.59 р.с (1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 34.3, 36.3, 45.6, 45.8, 47.0, 48.1, 51.6, 54.2, 54.8, 55.1, 70.9, 73.3, 126.3, 126.4, 126.6, 127.4, 127.4, 128.3, 128.4, 141.7, 142.2, 148.4, 148.5, 154.3, 155.9. LC-MS: [M] 298 Макс. пік. t= 0.809, 89.24%. Знайдено, %: С 64.42; Н 7.46; N 28.14. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>. Розраховано, %: С 64.40; Н 7.43; N 28.16.

**7-(4-Етилпіперазин-1-іл)-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин (16d):** Вихід 0.22 г (70%), т.пл. 199-201 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3204-3044, 2980-2780 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 0.95 м (3H, Me), 2.06 м (2H, CH<sub>2(et)</sub>), 2.28 м (8H, 4CH<sub>2(piperaz.)</sub>), 3.06-2.86 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 4.52 с (1H, C<sup>5</sup>H), 5.13 т (1H, C<sup>7</sup>H), 7.43-7.18 м (6H, Ph + 1H C<sup>2</sup>H), 7.60 р.с (1H, NH). LC-MS: [M] 312 Макс. пік. t= 0.811, 90.65%. Знайдено, %: С 65.39; Н 7.71; N 26.88. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>. Розраховано, %: С 65.36; Н 7.74; N 26.90.

**5-Феніл-7-(4-фенілпіперазин-1-іл)-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин (16e)** Вихід 0.3 г (83%) за методом А, 0.06 г (17 %)

за методом **Б**, т.пл. 215-216 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3064-3040, 2980-2844 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.11-2.21 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 2.63-2.68 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.05-3.11 м (6H, 3CH<sub>2</sub>) 4.62 р.с (1H, C<sup>5</sup>H), 4.68-5.25м (1H, C<sup>7</sup>H), 6.71-7.34 м (10H, 2Ph), 7.45 с (1H, C<sup>2</sup>H) 7.64 р.с (1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 34.8, 36.9, 47.9, 48.9, 48.9, 49.3, 52.1, 54.8, 71.4, 73.8, 115.9, 119.3, 126.8, 127, 127.9, 128.9, 129.3, 142.2, 142.7, 149.2, 151.4, 151.6, 154.9, 156.5. LC-MS: [M] 360 Макс. пік. t= 0.822, 64.89%. Знайдено, %: С 69.94; Н 6.69; N 23.34. С<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>. Розраховано, %: С 69.97; Н 6.71; N 23.31.

**7-[4-(4-Флуорофенілпіперазин-1-іл)-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідин (16f)**. Вихід Вихід 0.15 г (40 %), за методом **А**, 0.11 г (29 %) за методом **Б**, т.пл. 217-219 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3180-3068, 2980-2828 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.11-2.21 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 2.63-2.69 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.00-3.04 м (6H, 3CH<sub>2</sub>) 4.62 с (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 8$  Гц), 4.70-5.22 м (1H, C<sup>7</sup>H,  $J = 8$ ,  $J = 16$  Гц), 6.89-7.37 м (9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.45 с (1H, C<sup>2</sup>H), 7.64 р.с (1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 34.8, 36.9, 47.9, 48.8, 49.8, 50.1, 50.6, 52.1, 54.72, 74.3, 115.6, 115.8, 117.7, 126.8, 127.1, 127.9, 128.04, 128.9, 142.2, 142.7, 149.0, 149.2, 149.4, 154.1. LC-MS: [M] 378 Макс. пік. t= 0.813, 72.10%. Знайдено, %: С 66.63; Н 6.11; N 22.20. С<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>. Розраховано, %: С 66.65; Н 6.13; N 22.21.

**2-(5-Феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (16g)**. Вихід 0.15 г (45%), т.пл. 195-196 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3204-3044, 2984-2808 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.19 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 2.82, 4.35-3.66 м (6H, CH<sub>2</sub>), 4,76 т (1H C<sup>5</sup>H), 4.61-5.37 м (1H C<sup>7</sup>H,  $J = 6$ ,  $J = 16$  Гц), 7.07 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.25-7.45 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sup>2</sup>H), 7.68 р.с (1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 29.6, 30.0, 34.9, 37.2, 46.7, 49.9, 50.5, 52.2, 54.8, 71.4, 74.0, 125.9, 126.2, 126.8, 127.1, 128.0, 128.9, 134.96, 135.4, 142.2, 142.8, 149.1, 155.1, 156.6. LC-MS: [M] 331 Макс. пік. t= 0.814, 81.35%. Знайдено, %: С 66.61, Н 6.10, N 22.19. С<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 66.65, Н 6.13, N 22.21.



***N,N*-Діетил-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-амін (16h)** Вихід 0.1 г (37 %), т.пл. 145-147 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3196-3008, 2956-2840 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 0.89-0.91 к (6H, 2Me), 1.87-2.04 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 2.15-2.25 к (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 2.63-2.73 м (8H, 2CH<sub>2</sub>\*, +2CH<sub>2</sub>), 4.62-4.68 м (2H, C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>\*+C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 5.25-5.32 м, 4.57 м (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>\*+ C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 7.14 р.с (1H, NH), 7.29-7.44 (10H, Ph\*+ C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.58 р.с (1H, NH\*). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :14.8, 15.8, 44.8, 54.9, 69.3, 71.98, 126.5, 126.9, 127.1, 127.95, 128.9, 148.8, 156.6. LC-MS: [M] 271 Макс. пік. t= 0.811, 96.20%. Знайдено, %: С 66.34; Н 7.78; N 25.84. С<sub>15</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 66.39; Н 7.80; N 25.81.

***N*-(трет-бутил)-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-амін (16i)** Вихід 0.13 г (48%), т.пл. 145-147 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.08 м (9H, 3Me), 1.87-2.07 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 4.73 д.д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 12$  Гц), 5.03 р.с (1H, C<sup>7</sup>H), 7.18-7.39 м (7H, Ph, C<sup>2</sup>H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 29.94, 49.97, 55.3, 53.4, 62.5, 64.9, 126.4, 126.7, 127.5, 128.4, 142.4, 148.1, 153.3. Розраховано, %: С 66.39; Н 7.80; N 25.81. Знайдено, %: С 66.35; Н 7.78; N 25.84. С<sub>15</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>5</sub>.

***N*-Бензил-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-амін (16j)** Вихід 0.19 г (62%), т.пл. 115-117 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3252-3008, 2956-2836 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.08 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.98 м (2H, CH<sub>2</sub>(б<sub>3</sub>)), 4.60-5.10 м (1H, C<sup>7</sup>H), 4,79 м (1H, C<sup>5</sup>H), 7.18-7.37 м (10H, 2Ph), 7.45 с (1H, C<sup>2</sup>H), 7.50 р.с (1H, NH). Знайдено, %: С 70.78; Н 6.23; N 22.95. С<sub>18</sub>Н<sub>19</sub>Н<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 70.80; Н 6.27; N 22.93.

**5-Феніл-*N*-(1-фенілетил)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-амін (16k)** Вихід 0.21 г (66%), т.пл. 184-185 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3324-3028, 2964-2872 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.21 д (3H, Me,  $J= 4$  Гц), 1.99 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 4.44 м (1H, C<sup>5</sup>H), 4.35-4.82 м (1H, C<sup>7</sup>H), 7.19-7.46 м (12H, 2Ph, C<sup>2</sup>H, NH). (+FAB): 320 (35), 236 (100), 173(70), 105 (70). Знайдено, %: С 71.41; Н 6.66; N 21.91. С<sub>19</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>5</sub>. Розраховано, %: (319) С 71.45; Н 6.63; N 21.93.

**1-(5-Феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-піридин-4(1H)-он (16l).** Вихід 30 г (11 %), т.пл. 210-216 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3212-2836 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.14-2.36 м (16H 4CH<sub>2</sub>\* + 4CH<sub>2</sub>) 2.78 м (4H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>\* + C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 4.75 м (2H, C<sup>5</sup>H\* + C<sup>5</sup>H), 4.59-5.34 м (2H, C<sup>7</sup>H\* + C<sup>7</sup>H), 7.25-7.45 м (12H, 2Ph, 2C<sup>2</sup>H), 1.67 р.с ( 2H, 2NH). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 24.2, 24.5, 26.1, 34.6, 36.7, 48.8, 49.5, 51.96, 54.4, 71.6, 74.3, 126.3, 126.5, 127.4, 128.4, 128.5, 141.9, 142.5, 148.4, 148.6, 154.6, 156.1. Знайдено, %: С 67.84; Н 7.42; N 24.5. С<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 67.82; Н 7.47; N 24.7.

**5,5,7-Триметил-7-(піролідин-1-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (17b).** Суміш 0.5 ммоль триазоло[1,5-а]піримідин-7-олу **7a** та 2 ммоль піролідину **15b** нагрівали на водяній бані протягом 10 год, додавали 3 мл гексану і відфільтровували аморфний осад сполуки **17b**, яку очищали перекристалізацією з суміші ацетон-гексан (3:1). Вихід 0.16 г (33 %), т.пл. 148-150 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3244-2964 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.15 с (3H, Me), 1.27 с (3H, Me), 1.56 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.60 с (3H, Me), 1.73-2.24 д.д (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>,  $J_{AB} = 14$  Гц), 2.35 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.80 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.92 р.с (1H, N<sup>4</sup>H), 7.33 с (1H, C<sup>2</sup>H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 235 (10) [M]<sup>+</sup>, 165 (70) [M-N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 150 (10), 125 (50), 110 (100), 83 (62), 68 (40). Знайдено, %: С 61.24; Н 8.87; N 29.73. С<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 61.28; Н 8.94; N 29.79.

**N-Бензил-5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-амін (17j).** Синтезували за методикою, яка описана вище для сполуки **17b**. Вихід 0.06 г (45 %), т.пл. 138-140 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3378-2862 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.20 с (3H, Me), 1.27 с (3H, Me), 1.64 с (3H, Me), 1.96 д.д (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>,  $J_{AB} = 14$  Гц), 2.74 д.д. (1H, NH,  $J = 6$  Гц), 3.21-3.53 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.96 р.с (1H, N<sup>4</sup>H), 7.16-7.30 м (5H, Ph), 7.43 с (1H, C<sup>2</sup>H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 271 (14) [M]<sup>+</sup>, 165 (10) [M-HNCH<sub>2</sub>Ph]<sup>+</sup>, 147 (100), 91 (79). Знайдено, %: С 66.45; Н 7.78; N 25.76. С<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 66.42; Н 7.75; N 25.83.

**(E)-5,5,7-триметил-7-(фенілдіазеніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (19).** Суміш 1 ммоль триазолопіримідину **7a** и 2 ммоль гідрохлориду фенілгідазину **18** у 10 мл 2-пропанолу у присутності триетил-аміну кип'ятили 22 год, охолоджували і відфільтровували кристали сполуки **19**. Вихід 0.11 г (42 %), т.пл. 185-186 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3392-2850 (NH, CH<sub>2</sub>, Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 0.85 с (3H, Me), 1.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.63 с (3H, Me), 2.11-2.36 д.д (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>  $J_{AB} = 14$  Гц), 7.36 р.с (1H, N<sup>4</sup>H), 7.50-7.65 м (5H, Ph, 1H, C<sup>2</sup>H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 165 (100) [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 135 (12) [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-N<sub>2</sub>-2(Me)], 77 (55) [Ph]. Знайдено, %: С 62.63; Н 6.02; N 31.30. С<sub>14</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>6</sub>. Розраховано, %: С 62.67; Н 5.97; N 31.34.

**(E)-5-феніл-7-(2-фенілгідазоно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (20).** Синтезували кип'ятінням в *n*-бутанолі протягом 8 год у відповідності до методики, описаної вище для сполуки **19**. Вихід 0.25 г (82 %), т.пл. 212-214 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3500-2800 (NH, CH<sub>2</sub>), 1684 (C<sup>7</sup>=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.96 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 4.85 т (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 4$  Гц), 6.69-7.22 м (5H, Ph), 7.35 м (5H, Ph), 7.89 с (1H, C<sup>2</sup>H), 8.60 р.с (1H, N<sup>4</sup>H), 10.73 7.65 р.с (1H, NH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 304 (70) [M]<sup>+</sup>, 248 (20), 173 (100), 129 (12), 93 (45). Знайдено, %: С 67.15; Н 5.19; N 27.56. С<sub>17</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>6</sub>. Розраховано %: С 67.11; Н 5.26; N 27.63.

**Рентгеноструктурне дослідження сполуки 3a.** Кристали триазолопіримідину **3a** триклінні, С<sub>13</sub>Н<sub>13</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>F<sub>3</sub>, при 20°С  $a = 7.0499(4)$ ,  $b = 7.5965(6)$ ,  $c = 14.707(1)$  Å,  $\alpha = 100.059(6)^\circ$ ,  $\beta = 94.912(5)^\circ$ ,  $\gamma = 103.624(6)^\circ$ ,  $V = 745.5(2)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 330.27$ ,  $Z = 2$ , просторова група P $\bar{1}$ ,  $d_{\rho_{03}} = 1.471$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.131$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 340$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 5284 віддзеркалень (2582 незалежних,  $R_{int} = 0.021$ ) виміряні на дифрактометрі «X-callibur» (MoK <sub>$\alpha$</sub>  випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканувань,  $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$ ).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [161]. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини й уточнені за моделлю *наїзника* з  $U_{i30} = nU_{\text{екв}}$  негідро-

генового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим ( $n=1.5$  для гідроксильної групи та  $n=1.2$  для інших атомів Гідрогену). Атоми Гідрогену при атомах Нітрогену уточнені ізотропно. Структура уточнена за  $F^2$  повноматричним МНК в наближенні для негідрогенових атомів до  $wR_2 = 0.129$  за 2469 віддзеркаленнями ( $R_1 = 0.048$  за 1990 віддзеркаленнями з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.061$ ).

**Рентгеноструктурне дослідження сполуки 4a.** Кристали триазолопіримідину **4a** моноклінні,  $C_{12}H_{14}N_4O$ , при  $20^\circ C$   $a = 16.1007(7)$ ,  $b = 8.3868(4)$ ,  $c = 9.0676(4)$  Å,  $\beta = 100.096(4)^\circ$ ,  $V = 1205.47(9)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 230.27$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $P2_1/c$ ,  $d_{роз} = 1.269$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(MoK_\alpha) = 0.085$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 488$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 11138 віддзеркалень (3512 незалежних,  $R_{int} = 0.029$ ) виміряні на дифрактометрі «X-callibur» ( $MoK_\alpha$  випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканувань,  $2\theta_{max} = 60^\circ$ ).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [161]. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини й уточнені за моделлю *наїзника* з  $U_{izo} = nU_{екв}$  негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим ( $n=1.5$  для метильної групи та  $n=1.2$  для інших атомів Гідрогену). Атом Гідрогену при атомі Нітрогену уточнено ізотропно. Структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним МНК в наближенні для негідрогенових атомів до  $wR_2 = 0.117$  за 3366 віддзеркаленнями ( $R_1 = 0.042$  за 1618 віддзеркаленнями з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.872$ ).

**Рентгеноструктурне дослідження сполук 7a, 8, 12, 13 та 19** проведено на дифрактометрі «Xcalibur-3» ( $MoK_\alpha$  випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування). Структури розшифровані прямим методом за допомогою комплексу програм SHELXTL [161]. Положення атомів гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені за моделлю *наїзника* з  $U_{izo} = nU_{екв}$  негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим ( $n=1.5$  для метильних груп і  $n=1.2$  для інших атомів гідрогену). У структурах **7a**, **13** та **19** атоми гідрогену, що беруть участь у міжмолекулярних водневих зв'язках (гідроксильні та аміногрупи), уточнені в ізотропному наближенні. Кристалографічні дані та параметри експерименту наведені у

табл. 2.1. Координати атомів, а також повні таблиці довжини зв'язків і валентних кутів депоновані у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)), відповідні номери CCDC наведені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2.

**Кристаліграфічні дані та параметри експерименту для сполук 7а, 8, 12, 13 та 19**

| Параметр                             | 7а         | 8             | 12         | 13         | 19         |
|--------------------------------------|------------|---------------|------------|------------|------------|
| Елементарна комірка                  |            |               |            |            |            |
| $a$ , Å                              | 5.6679(6)  | 26.000(2)     | 8.718(1)   | 12.2767(7) | 6.390(1)   |
| $b$ , Å                              | 30.761(3)  | 26.000(2)     | 11.264(1)  | 12.4727(5) | 29.293(5)  |
| $c$ , Å                              | 10.950(1)  | 11.924(1)     | 15.685(2)  | 11.9634(6) | 8.254(1)   |
| $\alpha$ , deg                       | 90.0       | 90.0          | 94.367(8)  | 90.0       | 90.0       |
| $\beta$ , deg                        | 90.017(9)  | 90.0          | 96.634(9)  | 117.359(7) | 102.55(2)  |
| $\gamma$ , deg                       | 90.0       | 90.0          | 98.894(9)  | 90.0       | 90.0       |
| $V$ , Å <sup>3</sup>                 | 1909.1(4)  | 8060.6(3)     | 1504.6(3)  | 1627.0(2)  | 1508.2(4)  |
| $F(000)$                             | 784        | 3136          | 632        | 672        | 576        |
| Сингонія                             | Моноклінна | Тетрагональна | Триклінна  | Моноклінна | Моноклінна |
| Просторова група                     | $P2_1/n$   | $I4_1/a$      | $P\bar{1}$ | $P2_1/c$   | $P2_1/n$   |
| $Z$                                  | 8          | 32            | 4          | 4          | 4          |
| $T$ , К                              | 293        | 293           | 293        | 293        | 293        |
| $\mu$ , мм <sup>-1</sup>             | 0.089      | 0.084         | 0.095      | 0.084      | 0.077      |
| $d_{\text{ввч}}$ , г/см <sup>3</sup> | 1.268      | 1.201         | 1.326      | 1.300      | 1.191      |
| $2\Theta_{\text{max}}$ , °           | 60         | 50            | 60         | 60         | 50         |
| Виміряно віддзеркалень               | 17826      | 27673         | 17127      | 16155      | 10076      |
| Незалежних віддзеркалень             | 5344       | 3497          | 8612       | 4662       | 2612       |
| $R_{\text{int}}$                     | 0.067      | 0.041         | 0.028      | 0.038      | 0.053      |
| Віддзеркалень з $F > 4\sigma(F)$     | 3487       | 1968          | 5862       | 2732       | 1388       |
| Параметри                            | 257        | 241           | 401        | 221        | 225        |
| $R_I$                                | 0.069      | 0.082         | 0.078      | 0.050      | 0.068      |
| $wR_2$                               | 0.153      | 0.233         | 0.244      | 0.100      | 0.165      |
| $S$                                  | 1.042      | 0.936         | 0.995      | 0.964      | 0.924      |
| CCDC номер                           | 1566886    | 1566887       | 1566888    | 1566890    | 1566889    |

**Рентгеноструктурне дослідження сполуки 16а.** Кристали триазолопіримідину **16а** моноклінні,  $\cdot C_{16}H_{21}N_5$ , при 20°C  $a = 5.2913(3)$ ,  $b = 10.9267(4)$ ,  $c$

$= 26.8399(9) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 91.280(4)^\circ$ ,  $V = 1551.4(1) \text{ \AA}^3$ ,  $M_r = 283.38$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $P2_1/c$ ,  $d_{\text{роз.}} = 1.213 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.076 \text{ мм}^{-1}$ ,  $F(000) = 608$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 8871 віддзеркалень (2721 незалежних,  $R_{\text{int}} = 0.031$ ) виміряні на дифрактометрі «X-callibur» ( $\text{MoK}_\alpha$  випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканувань,  $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$ ).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [161]. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини й уточнені за моделлю *наїзника* з  $U_{\text{ізо}} = 1.2U_{\text{екв}}$  негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим. Структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до  $wR_2 = 0.096$  за 2678 віддзеркаленнями ( $R_1 = 0.040$  за 1377 віддзеркаленнями з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.780$ ).

## Висновки до розділу 2

1. У реакціях 3-аміно-1,2,4-триазолів з 3-фенілпропеналем та 4-метилпент-3-ен-2-оном в умовах піперидинового каталізу спостерігається відсутність селективності атаки електрофільних центрів у молекулах енонів амбідентними нуклеофілами, що приводить до утворення суміші ізомерних тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5- та -7-олів з азометином, а у випадку 4-метилпент-3-ен-2-ону ще й з продуктом алкілування 3-аміно-1,2,4-триазолу за атомом  $N^1$ , нездатного до подальшої циклізації в азілопіримідин.
2. 5-Феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол при кип'ятінні у морфоліні зазнає ретрозпаду і перегрупування у 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-іл)етан-1-он.
3. 5-Фенілтетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу та 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу притаманні властивості і спиртів, і циклічних аміналю й амінокетону відповідно, що підтверджується здатністю до утворення етерів та естерів, а також взаємодією з

амінами і гідразинами. Взаємодія 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло-[1,5-*a*]піримідин-7-олу з амінами гетероциклічного та ароматичного рядів, а також трикомпонентна конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу з 3-фенілпропеноном і надлишком аміну приводить до 7-амінозаміщених 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Наявність у структурі цих сполук двох асиметричних атомів  $C^5$  та  $C^7$  обумовлює існування їх у вигляді двох діастереомерів, співвідношення яких у розчинах визначається відмінностями у розчинності індивідуальних форм, не специфікою перебігу реакцій їх утворення.

Основні положення цього розділу висвітлено у наступних публікаціях авторки [154, 155, 156, 160].

## РОЗДІЛ 3

### ПІРАЗОЛОПІРИДИНОВІ СИСТЕМИ В РЕАКЦІЯХ 3(5)- АМІНОПІРАЗОЛІВ З АРИЛ(ГЕТАРИЛ)АЛЬДЕГИДАМИ ТА ЦИКЛОАЛКАНОНАМИ

Раніше було встановлено, що у трикомпонентних конденсаціях 3-метил-5-амінопіразолу з ароматичними альдегідами або арилглюксалями та 4,4-диметил- і 5,5-диметилциклогексан-1,3-діонами як у спиртах, так і у ДМФА реалізується лише одна направленість взаємодії, яка приводить до утворення частково гідрогенізованих 4-арил- або 4-ароїлзаміщених піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів [162,163]. Втім в аналогічних доміно-реакціях за участю того ж самого аміноазолу, *n*-заміщених ароматичних альдегідів та циклогексан-1,3-діону, як циклічної СН-кислоти, одержано суміші 3-метил-4-арилпіразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів і 2-метил-9-арилпіразоло[5,1-*b*]хіназолін-8-онів, співвідношення ізомерів в яких залежить від електронної природи замісника у ароматичному кільці [164].

Цей фрагмент дослідження присвячений з'ясуванню направленості взаємодії 3-метил- та 3-ізопропіл-5-амінопіразолів з ароматичними, гетероциклічними альдегідам і такими циклічними СН-кислотами як циклопентанон, циклопентан-1,3-діон, 1,3-індандіон, циклогексан-1,3-діон та димедон у різних умовах, а також обговоренню хімічних перетворень продуктів циклоконденсацій у реакціях алкілування та ацилювання на прикладі 3,7,7-триметил-4-[(*E*)-2-фенілвініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону.

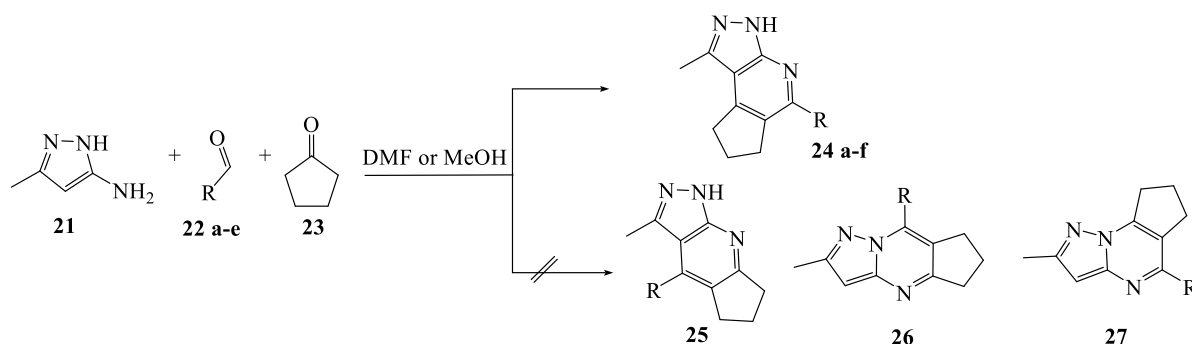
#### 3.1 Циклоконденсації 3-метил-5-амінопіразолу з ароматичними альдегідами та циклопентаном

При кип'ятінні еквімолярних кількостей аміну **21**, альдегідів **22a-f** та циклопентанону **23** як у ДМФА, так і в метанолі одержані 4-арилзаміщені 3,6,7,8-тетрагідроциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридини **24a-f**. Сполуки ізо-



мерної будови **25-27** у жодному з експериментів не виявлені (схема 2.1) [165,166].

Схема 3.1



R: **a** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4, **c** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-4, **d** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4, **e** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4, **f** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH-4

Будову сполук **24a-f** доведено спектральними методами, склад встановлено елементним аналізом. В ІЧ спектрах найбільш характеристичною є широка смуга поглинання в області 3152-2952  $cm^{-1}$ , яка є суперпозицією коливань групи NH, метильної і метиленових груп. У спектрі сполуки **24f** спостерігається інтенсивне поглинання в області 3460-2800  $cm^{-1}$ , яке виникає у результаті накладення смуг, що відповідають коливанням метиленових фрагментів, метильної групи, а також асоційованих груп COOH та NH, а валентні коливання групи C=O проявляються при 1692  $cm^{-1}$ .

Зробити вибір між ізомерами **24**, **25** та **26**, **27** дозволяє аналіз спектрів ЯМР <sup>1</sup>H. На спектрограмах представлені сигнали ароматичних протонів, трьох метиленових і метильної груп. Наявність розширеного синглету протона NH і відсутність резонансу метиленового протона піразольного циклу свідчить на користь структур **24** і **25**. Вибір між ними ґрунтується на результатах експерименту з NOE за участю сполуки **24c**. Встановлено, що опромінення протонів метильної групи, розташованої у піразольному кільці ( $\delta$  2.95 м.ч.), не спричиняє відгуку протона NH цього ж циклу ( $\delta$  12.85 м.ч.) та орто-протонів арильного фрагмента. Отже, вони не знаходяться у безпосередній просторовій близькості до вказаної групи CH<sub>3</sub> у структурі **24c**. Це дозволяє припустити ангулярне сполучення піридинового і циклопентанового кілець у

сполуці **24c**. Остаточно будову одержаних сполук встановлено у результаті РСД монокристалу піразолопіридинону **4a** (рис. 3.1a)

Усі негідрогенові атоми ангулярного трициклічного фрагмента молекули **24a** лежать у одній площині з точністю  $0.02 \text{ \AA}$ , а. відхилення атома  $C^6$  від цієї площини складає  $0.35 \text{ \AA}$ . Фенільний замісник помітно розгорнутий відносно плаского фрагмента трициклу [торсійний кут  $C^8C^9C^{10}C^{11}$   $47.0(2) \text{ град}$ ] внаслідок помітного стеричного відштовхування, про що свідчать скорочені внутрішньомолекулярні контакти  $H^{11} \dots C^7$   $2.79 \text{ \AA}$  (сума ван-дерваальсових радіусів [167]  $2.87 \text{ \AA}$ ),  $C^{11} \dots C^7$   $3.20 \text{ \AA}$  ( $3.42 \text{ \AA}$ ),  $H^{15} \dots N^1$   $2.65 \text{ \AA}$  ( $2.67 \text{ \AA}$ ). У кристалі молекули **24a** утворюють центросиметричні димери (рис.3.1б) за рахунок міжмолекулярного водневого зв'язку  $N^2H \dots N^{1'}$  (1-x, y, 1.5-z)  $H \dots N$   $2.08 \text{ \AA}$   $NH \dots N$   $169^\circ$ .

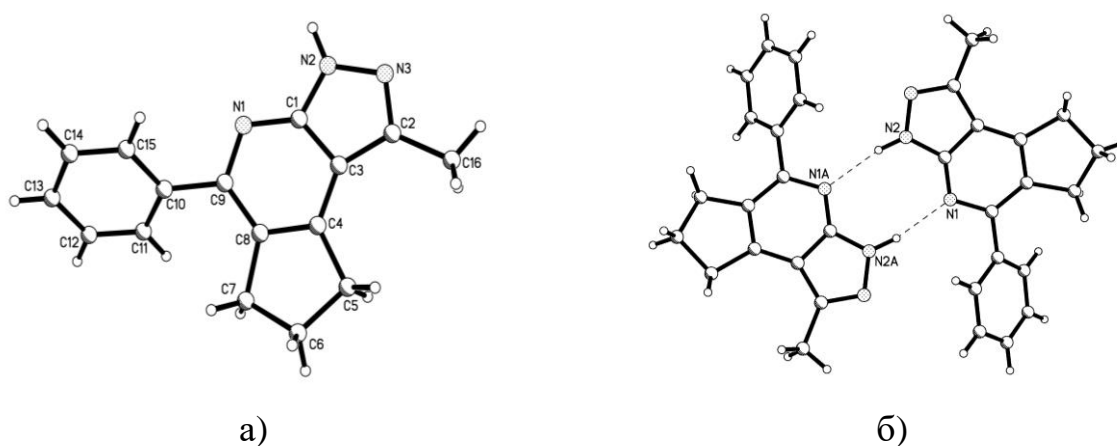
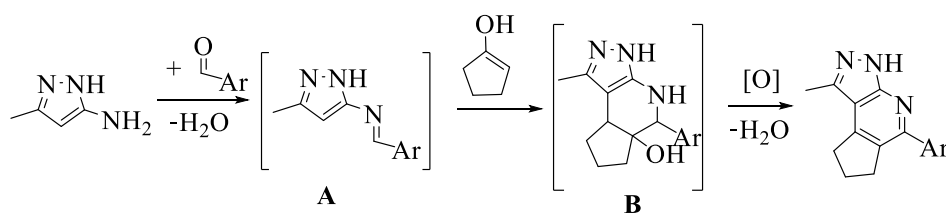


Рис. 3.1 а) Молекулярна будова 3-метил-4-феніл-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридину **24a** за даними РСД; б) димери молекул **24a** у кристалі.

Таким чином, виходячи з даних щодо будови піразолопіридинів **24**, можна запропонувати наступний механізм їх утворення (схема 3.2).

Схема 3.2

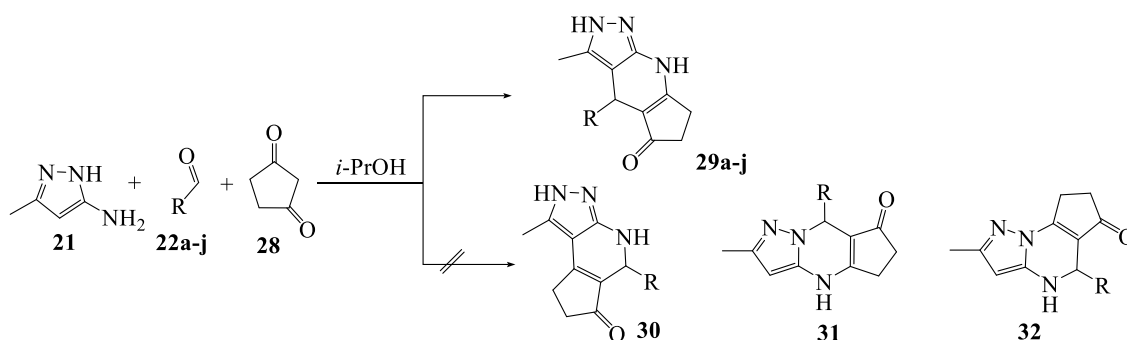


Інтермедіатом у цих конденсаціях ймовірно виступає азометин **A**, який у свою чергу, через проміжний аміноспирт **B** веде до піразоло[3,4-*b*]піридинів ангулярної будови. Механізм утворення піразолопіридинових систем через проміжний азометин, але за участю 1-феніл-3-метил-5-амінопіразолу в умовах мікрохвильової активації процесу та кислотному каталізі, постулюється авторами роботи [134]. Одержаний нами результат свідчить, що при наявності альтернативи між  $C^4$  та  $N^1$  нуклеофільними центрами у молекулі амінопіразолу **21** у різних розчинниках та за відсутності будь-якого каталізатора спостерігається формування тетрагідроциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинів.

### 3.2. Взаємодія 3-метил-5-амінопіразолу з ароматичними, гетероциклічним альдегідами та 1,3-циклопентандіоном

Кип'ятіння (30-40 хв) еквімольних кількостей аміноазолу **21**, альдегідів **22a-j** і циклопентан-1,3-діону **28** у 2-пропанолі завершується утворенням частково гідрогенізованих піразолопіридинів **29a-j**. Сполуки ізомерної будови **30-32** не виявлені (схема 3.3).

Схема 3.3



R: **a**  $C_6H_5$ , **b**  $C_6H_4CH_3-4$ , **c**  $C_6H_4OCH_3-4$ , **d**  $C_6H_4N(CH_3)_2-4$ , **e**  $C_6H_4Cl-4$ , **f**  $C_6H_4F-4$ , **g**  $C_6H_4COOH-4$ , **h**  $C_6H_4NO_2-4$ , **i** тіофен-2-іл, **j** 1-феніл-3-(4-метоксифеніл)піразол-4-іл

В ІЧ спектрах речовин **29a-j** присутні смуга поглинання карбонільної групи при 1583-1597 та широка смуга в області 2853-3363  $cm^{-1}$ , яка відповідає коливанням асоційованих груп NH, метильної і метиленових груп. У спектрі

карбоксіпохідної **29g** валентні коливання карбонілу представлені високо інтенсивною смугою при  $1683\text{ см}^{-1}$ . На основі ІЧ спектрів неможливо провести віднесення одержаних сполук до піразолопіридинових **29**, **30** або піримідинових **31**, **32** систем [168].

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **29a-j**, одержаних на основі циклопентан-1,3-діону, відрізняються від спектрів продуктів конденсації циклопентанону **24** в області резонансу аліфатичних протонів і протонів групи NH. Про утворення у трикомпонентній конденсації структур не ангулярної **30**, **32**, а лінійної будови **29**, **31** свідчить наявність резонансу протонів NH та СН дигідроазинового циклу у вигляді синглетів. Зробити вибір між дигідропіридиновими **29** і піримідиновими **31** системами на користь перших дозволяє відсутність у спектрах сполук **29a-j** сигналу метинового протона піразольного циклу. Висновок щодо існування цих речовин у ДМСО- $d_6$  у таутомерній формі  $\text{N}^2\text{H}$  оснований на результатах експерименту з NOE за участю сполуки **29a** (рис. 3.2).

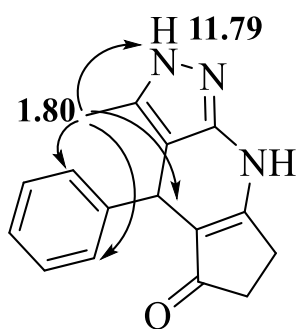


Рис. 3.2 NOE кореляції сигналів в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі сполуки **29a**

Опромінення протонів метильної групи при атомі  $\text{C}^3$  ( $\delta$  1.80 м.ч.) спричиняє відгук протонів NH піразольного циклу ( $\delta$  11.79 м.ч.), *орто*-протонів бензольного кільця і метинового протона  $\text{C}^4\text{H}$ , що свідчить про їх близьке просторове розташування з вказаною групою  $\text{CH}_3$ .

Остаточну будову одержаних речовин встановлено у результаті РСД монокристалу піразолопіридинону **29f**, в якому ця сполука існує як сольват з 2-пропанолом (рис. 3.3а). Усі негідрогенові атоми трициклічного фрагмента лежать в одній площині з точністю  $0.02\text{ \AA}$ . 4-Флуорофенільний замісник знаходиться в аксиальному положенні і розгорнутий практично ортогонально площині трициклу [торсійні кути  $\text{C}^{10}\text{C}^3\text{C}^4\text{C}^8$   $129.1(3)$  град,  $\text{C}^4\text{C}^3\text{C}^{10}\text{C}^{15}$   $100.5(3)$  °]. У кристалі молекули **29f** утворюють центросиметричні димери (рис. 3.3б) зв'язані міжмолекулярним водневим зв'язком  $\text{N}^1\text{H}\dots\text{N}^2$  (1-х, 2-у,

1-z) Н...N 2.01 Å NH...N 175°. Димери, у свою чергу, зв'язані через місткові сольватні молекули 2-пропанолу Н-зв'язками N<sup>3</sup>H...O<sup>1s'</sup> (1+x, y, z) Н...O 2.03 Å NH...O 164° та O<sup>1s</sup>H...O<sup>1'</sup> Н...O 1.84 Å OH...O 177°.

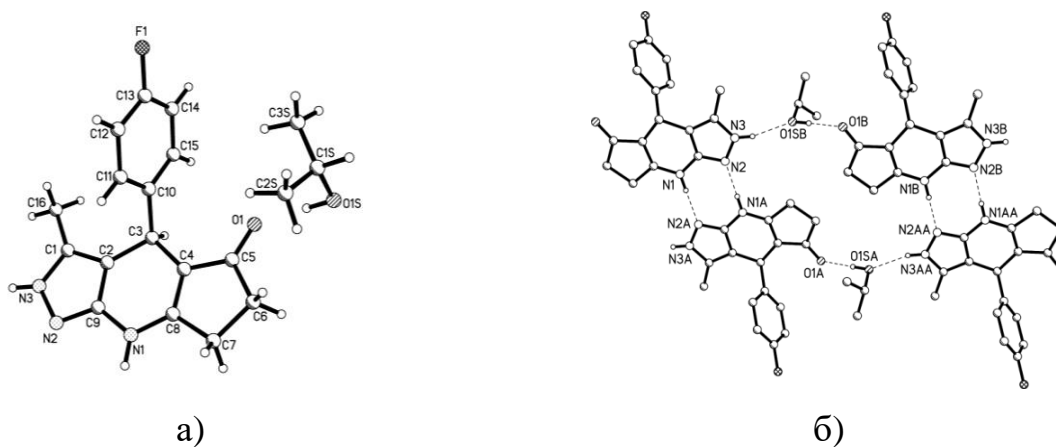
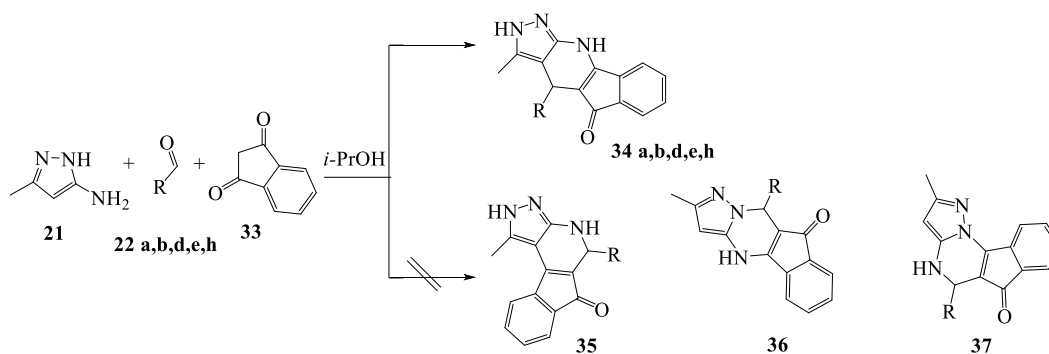


Рис. 3.3. а) Молекулярна будова сполуки **29f** за даними РСД; б) упаковка молекул **29f** у кристалі.

### 3.3 Циклоконденсації 3-метил-5-амінопіразолу з ароматичними альдегідами та індандіоном

Короткотривале (15-20 хв) перемішування еквімольних кількостей аміноазолу **21**, альдегідів **22a,b,d,e,h** та 1,3-індандіону **33** у 2-пропанолі при 25-30 °С завершується утворенням 3-метил-4-арил-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів **34**. Як і в описаних вище експериментах, сполук ізомерної будов **35-37** не виявлено (схема 3.4).

Схема 3.4



R: **a** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4, **d** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-4, **e** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4, **h** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4

В ІЧ спектрах індено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів **34a,b,d,e,h** присутні смуги поглинання асоційованих груп NH при 3234-3187 і карбонільної групи в області 1667-1655  $\text{cm}^{-1}$ .

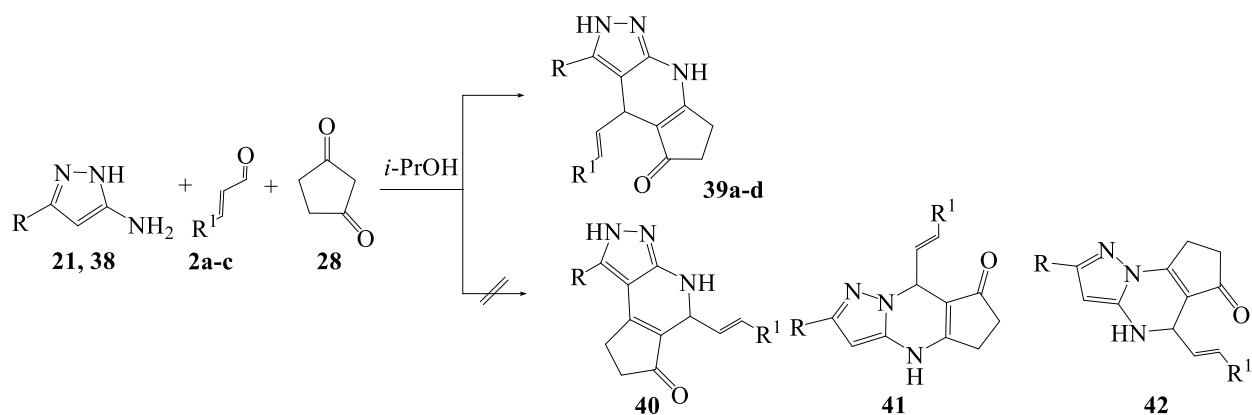
У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **34a,b,d,e,h** спостерігаються сигнали усіх протонівмісних груп. Найбільш слабкопольним з них є розширений синглет протона NH піразольного циклу з  $\delta$  12.03-12.21 м.ч.. Про утворення у трикомпонентній конденсації структур не ангулярної **35, 37**, а лінійної будови **34, 36** свідчить наявність резонансу протонів NH та CH дигідроазинового циклу у вигляді синглетів. Зробити вибір між дигідропіридиновими **34** та піримідиновими **36** системами на користь перших дозволяє відсутність у розглянутих спектрах сигналу метиного протона піразольного циклу.

Отже, трикомпонентні конденсації за участю 3-метил-5-амінопіразолу, ароматичних, гетероциклічних альдегідів та циклічних СН-кислот (циклопентанону, циклопентандіону, індандіону) регіоселективні і завершуються утворенням дигідропіразолопіридинових систем. Утім, направленість формування піридинового циклу у реакціях за участю циклопентанону та циклічних 1,3-дикетонів різна. У циклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинах **34** азинове кільце замикається у результаті електрофільної атаки атома  $\text{C}^4$  у молекулі аміну з боку карбонільної групи 1,3-біелектрофілу, який утворюється на першій стадії доміно-реакції у результаті конденсації циклопентанону і альдегіду. При формуванні дигідропіридинового кільця у сполуках **29** і **34** карбонільна група 1,3-ненасиченого кетону взаємодіє з аміногрупою аміноазолу, що приводить до утворення конденсованих систем з лінійним, а не ангулярним, як у першому випадку, розташуванням циклів.

### 3.4 Синтез піразолопіридинових похідних у реакціях 3-алкілпіразол-5-амінів з цинамовими альдегідами та циклічними 1,3-дикетонами

При кип'ятінні еквімолярних кількостей амінів **21,38**, альдегідів **2a-c** та циклопентан-1,3-діону **28** у 2-пропанолі одержано частково гідрогенізовані піразолопіридины **39a-d**. Сполуки ізомерної будови не виявлені (схема 3.5).

Схема 3.5



1 R: **a** Me, **b** *i*-Pr ; 2 R<sup>1</sup>: **a** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, **c** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4; 6 R: **a-c** Me, **d** *i*-Pr; R<sup>1</sup>: **a** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, **c,d** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4

В ІЧ спектрах речовин **39a-d** присутня смуга поглинання карбонільної групи при 1584-1595  $cm^{-1}$  та широка смуга в області 2853-3401  $cm^{-1}$ , яка відповідає коливанням асоційованих груп NH, метильної й метиленових груп. У спектрах нітропохідних **39c,d** відмічені смуги поглинання валентних коливань нітрогрупи при 1340  $cm^{-1}$  та 1530  $cm^{-1}$ . Виходячи лише з цих даних, неможна провести віднесення синтезованих сполук до піразолопіридинових **39,40** або -піримідинових **41,42** систем [169].

Наявність у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **39a-d** резонансу протонів групи NH та CH дигідроазинового циклу як синглета з  $\delta$  10.1 і дублета при 4.4 м.ч. відповідно свідчить про утворення у трикомпонентній конденсації структур не ангулярної **40,42**, а лінійної будови **39, 41**. Зробити вибір між дигідропіридиновими **39** та піримідиновими **41** системами на користь перших дозволяє відсутність у спектрах сполук **39a-d** сигналу метиного протона піразольно-

го циклу. Висновок щодо існування розглянутих речовин у середовищі ДМСО- $d_6$  у таутомерній формі  $N^2H$  базується на результатах експерименту NOE за участю сполуки **39b** (рис.3.4.). Опромінення протонів метильної групи біля атома  $C^3$  ( $\delta$  2.03 м.ч.), веде до відгуку протона NH піразольного циклу

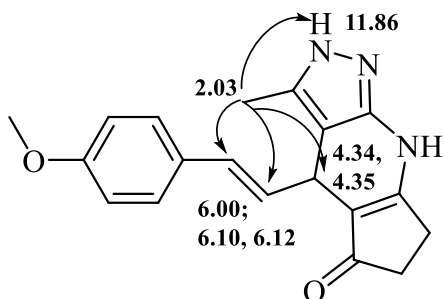


Рис. 3.4 NOE кореляції сигналів у спектрі ЯМР  $^1H$  сполуки **39b**

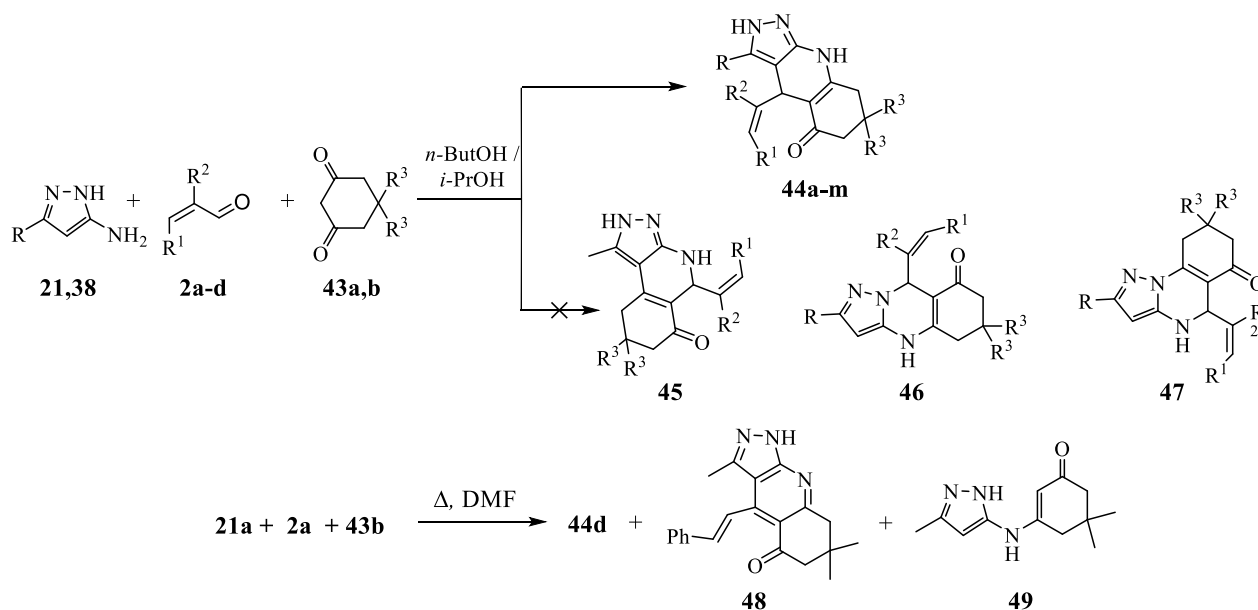
( $\delta$  11.86 м.ч.), сигналів метинового протона  $C^4H$  (4.34, 4.35 м.ч.), вінільних протонів (6.00 та 6.12 м.ч.) і ледь вираженого відгуку від *орто*-протонів арильного кільця, що свідчить про їх близьке просторове розташування із вказаної групою  $CH_3$  і є переконливим доказом утворення піразолопіридинів **39**.

При короткотривалому (10-15 хв) кип'ятінні еквімольних кількостей амінів **21,38**, альдегідів **2a-d** і 1,3-дикетонів **43a,b** у *n*-бутанолі або 2-пропанолі одержано хінолінони **44a-k** з хорошими виходами. Сполук альтернативної будови **45-47** у жодному з експериментів не виявлено (схема 3.6).

При проведенні циклоконденсації між 3-метил-5-амінопіразолом **21**, альдегідом **2a** та димедоном **43b** у киплячому ДМФА в умовах вільного доступу атмосферного кисню поряд зі сполукою **44d** відмічено утворення піразолохінолінону **48** у значній кількості та енамінокетону **49** з низьким виходом. Спроба перетворити останній на піразолохінолінон **44d** при тривалому кип'ятінні з альдегідом **2a** у ДМФА виявилася марною. У реакційній суміші був присутній вихідний енамінон **49** із домішкою смол і цинамової кислоти. Отже, сполука **49** не є синтетичним попередником піразолохінолінонів **49**, а утворюється у результаті конкуруючого з циклоконденсацією процесу при проведенні реакції у висококиплячому ДМФА. Раніше було встановлено, що перетворення енамінокетону **49** на 4-арилзаміщені піразоло[3,4-*b*]хінолінони спостерігається лише при кип'ятінні його з бензальдегідами в умовах кислотного каталізу, коли є можливість ретророзпаду на вихідний 1,3-дикетон та аміноазол [170].



## Схема 3.6



**21** R: Me, **38** R: *i*-Pr; **2** R<sup>1</sup>: **a,d** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **b** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, **c** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4, R<sup>2</sup>: **a-c** H, **d** Me; **43**, **45 a** R<sup>3</sup>: H, **b** R<sup>3</sup>: Me; **44 a** R: Me, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>: H; **b** R: Me, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>: H; **c** R: Me, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>: H; **d** R=R<sup>3</sup>: Me, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>: H; **e** R=R<sup>3</sup>: Me, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, R<sup>2</sup>: H; **f** R=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>: Me, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **g** R=R<sup>3</sup>: Me, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4, R<sup>2</sup>: H; **h** R: *i*-Pr, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>: H; **i** R: *i*-Pr, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>: H; **j** R: *i*-Pr, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>: H; **k** R: *i*-Pr, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>: H, R<sup>3</sup>: Me; **l** R: *i*-Pr, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, R<sup>2</sup>: H, R<sup>3</sup>: Me; **m** R: *i*-Pr, R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4, R<sup>2</sup>: H, R<sup>3</sup>: Me

В ІЧ спектрах речовин **44a-m** найбільш характеристичні смуги поглинання карбонільної групи при 1580-1587 та широка смуга в області 2834-3260  $cm^{-1}$ , яка відповідає коливанням асоційованих груп NH, метильної та метиленових груп.

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H сполук **44a-m**, які одержано на основі циклогексан-1,3-діонів, відрізняються від спектрів продуктів конденсації циклопентан-1,3-діону **39** в області резонансу метильних і метиленових протонів. Про утворення у трикомпонентній конденсації структур не ангулярної **45**, **47**, а лінійної будови **44,46** свідчить наявність резонансу протонів групи NH та CH дигідроазинового циклу у вигляді синглету з  $\delta$  9.6 і дублета 4.6 м.ч. відповідно.

Зробити вибір між дигідропіридиновими **44** та піримідиновими **47** системами на користь перших дозволяє відсутність у спектрах сполук **44a-m**

сигналу метинового протона піразольного циклу. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  піразолохінолінону **48** відрізняється від спектрів речовин **44** з дигідропіридиновим циклом у структурі відсутністю резонансу протонів груп NH та CH азинового кільця і мультиплетністю сигналів винільного фрагмента. Висновок щодо існування сполук **44d** і **48** у середовищі ДМСО- $d_6$  у таутомерній формі  $\text{N}^2\text{H}$  і  $\text{N}^1\text{H}$  відповідно ґрунтується на результатах експерименту NOE (рис. 3.5).

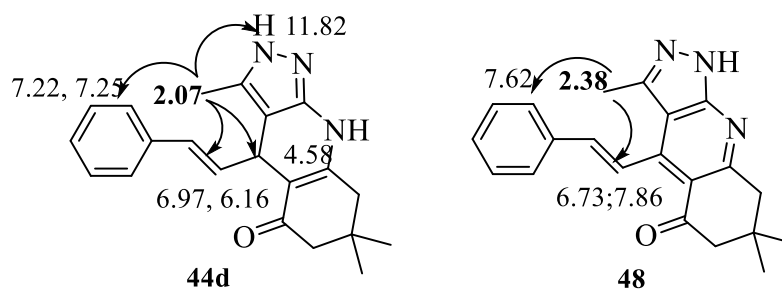


Рис. 3.5 NOE кореляції сигналів в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах сполук **44d** і **48**

Остаточно будову сполук **44** встановлено РСД на прикладі монокристалів піразолохінолінону **44d** (рис. 3.6). У незалежній частині елементарної комірки виявлено дві молекули (**A** та **B**) з дещо різними геометричними параметрами. Частково насичений гексеноновий цикл трицикличного фрагмента знаходиться у конформації *sofa* (параметри складчастості [153]:  $S = 0.64$ ,  $\Theta = 42.6^\circ$ ,  $\Psi = 3.4^\circ$  у молекулі **A** та  $S = 0.65$ ,  $\Theta = 41.8^\circ$ ,  $\Psi = 2.0^\circ$  у молекулі **B**).

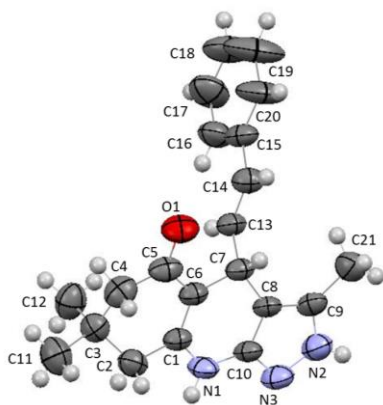


Рис. 3.6 Молекулярна будова сполуки **44d** згідно даним РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50% вірогідністю.

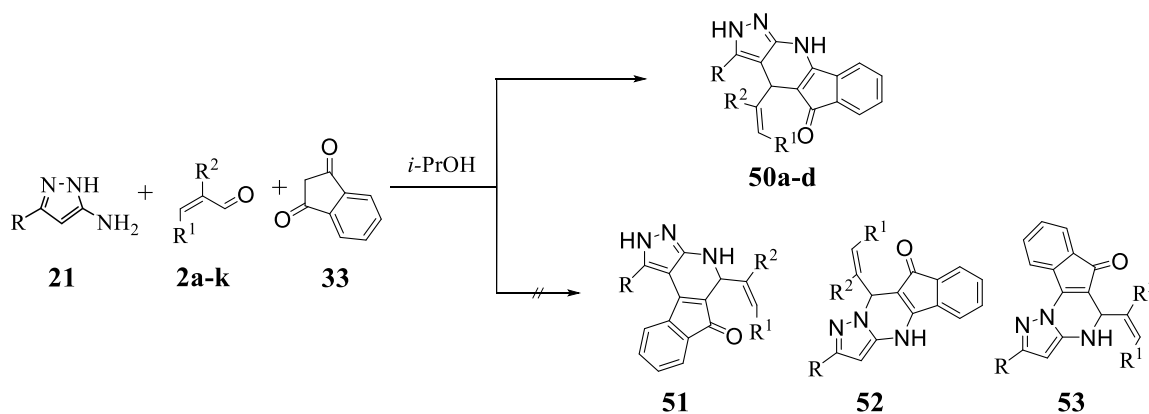
Відхилення атома  $\text{C}^3$  від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає  $-0.61 \text{ \AA}$  в обох молекулах. Плаский з точністю  $0.01 \text{ \AA}$  фенілвінільний замісник орієнтований псевдо-аксіально відносно до дигідропіримідинового циклу (торсійний кут  $\text{C}^1\text{-C}^6\text{-C}^7\text{-C}^{13}$   $113.6(5)^\circ$  у молекулі **A**  $114.5(5)^\circ$  у молекулі **B**) і розгорнутий відносно зв'язку  $\text{C}^6\text{-C}^7$  (торсійний кут  $\text{C}^6\text{-C}^7\text{-C}^{13}\text{-C}^{14}$   $128.0(5)^\circ$  **A**  $122.3(5)^\circ$  **B**). Фенільний замісник та трицик-

лічний фрагмент знаходяться у *s-trans* конформації відносно до подвійного зв'язку  $\text{C}^{13}\text{-C}^{14}$  (торсійний кут  $\text{C}^7\text{-C}^{13}\text{-C}^{14}\text{-C}^{15}$   $178.9(5)^\circ$  **A**  $178.8(5)^\circ$  **B**). У крис-

талі молекули А та В утворюють мережу міжмолекулярних водневих зв'язків:  $N^{1a}\text{-H}\dots N^{3b}$  (1-х, 1-у, 1-з) Н...N 2.10 Å N-H...N 156°;  $N^{1b}\text{-H}\dots N^{3a}$  (х, 1-у, 0.5+з) Н...N 2.17 Å N-H...N 159°;  $N^{2a}\text{-H}\dots O^{1b}$  (1.5-х, -0.5+у, 1.5-з) Н...О 1.90 Å N-H...О 162°;  $N^{2b}\text{-H}\dots O^{1a}$  Н...О 1.93 Å N-H...О 154°.

Короткотривале (15-20 хв) перемішування еквімольних кількостей аміноазолів **21,38**, альдегідів **2a,b,d** та індандіону **33** у 2-пропанолі при 25-30 °С завершується утворенням 3-алкіл-4-арилвініл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів **50a-c**. Як і в описаних вище експериментах, сполуки ізомерної будови **51-53** виділені не були (схема 3.7).

Схема 3.7



**21** R: Me, **38** R: *i*-Pr; **2 a-c** R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **a,c** R<sup>2</sup>: H, **b** R<sup>2</sup>: Me; **50 a,b** R: Me, **c** R: *i*-Pr; **a,b** R<sup>1</sup>: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **a,c** R<sup>2</sup>: H, **b** R<sup>2</sup>: Me

У ІЧ спектрах індено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів **50a-c** присутні смуги поглинання асоційованих груп NH при 3176-2854 та карбонільної групи в області 1564-1560  $cm^{-1}$ .

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **50a-c** відмічені сигнали усіх протонівмісних груп. Про утворення у трикомпонентній конденсації структур не ангулярної **51, 53**, а лінійної будови **50, 52** свідчить наявність резонансу протонів груп NH і CH дигідроазинового циклу як синглета з δ 11.1, дублета δ 4.55 у випадку сполук **50a,c** та синглета з δ 4.6 м.ч. у спектрі азіолоазину **50b** відповідно.

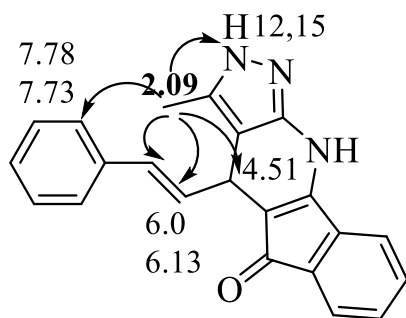


Рис. 3.7 NOE кореляції сигналів в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі сполуки **50a**

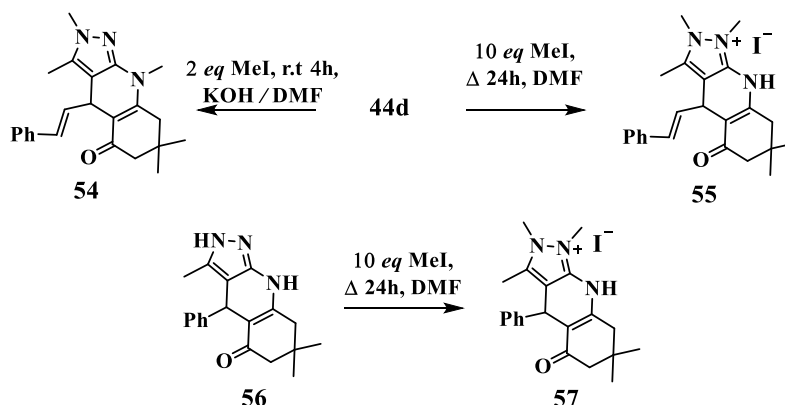
Зробити вибір між дигідропіридиновими **50** і піримідиновими **52** системами на користь перших дозволяє відсутність у розглянутих спектрах сигналу метинового протона піразольного циклу. Згідно результатам експерименту NOE сполука **50a** присутня у розчинах ДМСО- $d_6$  у таутомерній формі  $\text{N}^2\text{H}$  (рис. 3.7).

Таким чином, доміно-реакції за участю 3-алкіл-5-амінопіразолів **21,38**, 3-арилпроп-2-еналів **2a-d** та циклічних 1,3-дикетонів **28, 33, 43** регіоселективні і завершуються утворенням піразоло[3,4-*b*]піридинових систем. При формуванні дигідропіридинового кільця у сполуках **39, 44, 50** карбонільна група 2,3-ненасичених кетонів, що утворилися на першій стадії розглянутих каскадних перетворень у результаті конденсації альдегіду з циклічною СН-кислотою, взаємодіє з 5-аміногрупою аміноазолу, що приводить до утворення конденсованих систем з лінійним, а не ангулярним розташуванням циклів.

### 3.5 Хімічні перетворення 4-арилвінільних похідних піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону

Хімічні перетворення синтезованих сполук у реакціях алкілування та ацилювання вивчені нами на прикладі 3,7,7-триметил-4-[(*E*)-2-фенілвініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону **44d**. При алкілуванні сполуки **44d** двократним надлишком метилйодиду у суперосновному середовищі (КОН-ДМФА) протягом 4 год без нагрівання одержано піразолохінолінон **54** (схема 3.8). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  цієї сполуки відрізняється від спектру його синтетичного попередника **44d** наявністю двох додаткових синглетів метильних груп і відсутністю сигналів протонів груп NH як піридинового, так і піразольного циклів. Наявність сигналу протона  $\text{C}^4\text{H}$  як дублета з  $\delta$  4.59 м.ч. свідчить про збереження дигідроструктури піридинового кільця у сполуці **54** [171].

## Схема 3.8



При кип'ятінні піразолохінолінону **44d** з 10-кратним надлишком метилйодиду протягом 24 год у ДМФА одержано сіль **55** (схема 3.8). Аналогічну сполуку **57** було виділено при проведенні алкілування у таких самих умовах 4-фенілзаміщеного піразолохінолінону **56**, описаного раніше [170].

У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктів алкілування **55** та **57** присутні сигнали двох груп NMe при 3.78, 3.88 та 3.73, 3.91 м.ч. відповідно. При цьому синглет групи NH піридинового кільця зсунуто у слабке поле приблизно на 0.5 м.ч. у порівнянні з аналогічним сигналом у спектрах вихідних хінолінонів **44d**, **56**. Це дозволяє припустити, що алкілування відбувається за атомами Нітрогену піразольного циклу. Остаточо висновок щодо будови сполук **55** та **57** зроблено на основі РСД монокристалу солі **57** (рис. 3.8).

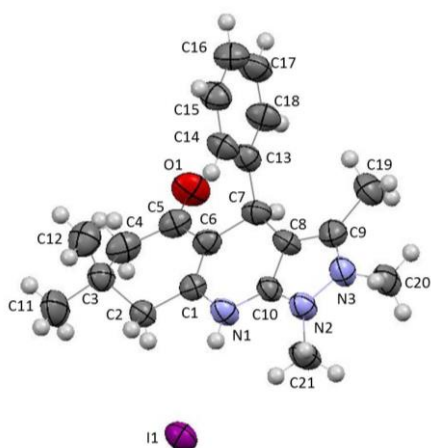
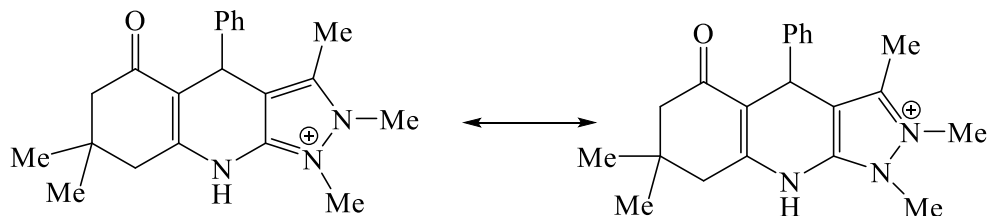


Рис. 3.8. Молекулярна будова сполуки **57** згідно даним РСД

Сполука **57** є йодидом органічного катіону. Довжина зв'язків C-C і C-N у піразольному циклі ( $\text{C}^9\text{-C}^8$  1.380(9) Å,  $\text{C}^8\text{-C}^{10}$  1.400(9) Å,  $\text{C}^{10}\text{-N}^3$  1.338(8) Å,  $\text{C}^9\text{-N}^2$  1.340(9) Å) є проміжною між середніми значеннями для  $\text{Csp}^2\text{=Csp}^2$  та  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$  або  $\text{Csp}^3\text{-N}$  и  $\text{Csp}^2\text{=N}$  зв'язків, а при обох атомах Нітрогену виявлені метильні замісники.

Це дозволяє описати будову катіону як суперпозицію двох резонансних структур з кватернізацією або одного, або іншого атомів Нітрогену у піразольному циклі (схема 3.9).

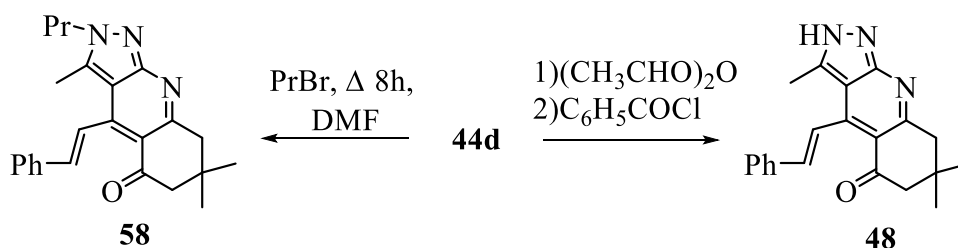
Схема 3.9



Тетрагідрогексеноновий цикл знаходиться у конформації *sofa* з параметрами складчастості  $S = 0.67$ ,  $\Theta = 50.1^\circ$ ,  $\Psi = 2.5^\circ$  і відхиленням атома  $C^3$  від середньоквадратичної площини інших атомів циклу на  $-0.67 \text{ \AA}$ . Фенільний замісник знаходиться у псевдо-аксіальному положенні і розгорнутий практично ортогонально площині дигідропіридинового циклу (торсійні кути  $C^{10}-C^8-C^7-C^{13}$   $125.4(7)^\circ$ ,  $C^8-C^7-C^{13}-C^{14}$   $-56.7(9)^\circ$ ). У кристалі катіон зв'язаний з аніоном міжмолекулярним водневим зв'язком  $N^1-H \cdots I^1$ ,  $H \cdots I$   $2.78 \text{ \AA}$   $N-H \cdots I$   $173^\circ$ .

Алкилування піразолохінолінону **44d** 1.2 мольним надлишком пропілброміду при 8 год кип'ятінні у ДМФА в умовах вільного доступу атмосферного кисню завершується утворенням сполуки **58** (схема 3.10).

Схема 3.10



У спектрі ЯМР  $^1H$  синтезованого пропілзаміщеного піразолохінолінону **58** присутні сигнали арильного фрагмента і не спостерігаються синглети вторинних аміногруп піразольного і піридинового циклів, а також дублет протона  $C^4H$ . До того ж змінюється характер розщеплення сигналів одного з вінільних протонів і ці сигнали зсуваються у більш слабе поле. Отже, у роз-

глянутій реакції поряд з введенням пропільного фрагмента, спостерігається гетероароматизація піридинового кільця, ймовірно, за участю атмосферного кисню.

Продукт гетероароматизації **48**, а не ацилювання одержано при взаємодії сполуки **44d** з ацетатним ангідридом і бензоїлхлоридом. У його спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  відсутні сигнали ацильних фрагментів і не спостерігаються синглет групи NH піридинового кільця і дублет протона  $\text{C}^4\text{H}$ . При цьому сигнали вінільних протонів проявляються як класична АВ система і зсуваються у більш слабке поле [170].

### **3.6. Виготовлення та аналіз якості субстанції 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону – нової біологічно активної сполуки з комплексною антидіабетичною дією**

З метою пошуку нових речовин з антидіабетичними властивостями, придатних для створення на їх основі пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), що супроводжується ожирінням, шляхом попереднього скринінгу за допомогою молекулярного докінгу на 3D моделях  $11\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази 1 ( $11\beta$ -HSD1) людини та експериментальних тварин з більш ніж 20 тисяч структур з рядів частково гідрогенізованих піразоло[3,4-*b*]піридинів, -хінолінонів, -[1,5-*a*]піримідинів, тіазоло[2,3-*a*]піримідинів, сульфонілпіперазинів та тіазолідинів нами було відібрано 27 структур дигідропіразоло[3,4-*b*]хінолінонів, які виявили спорідненість до вказаної мішені [172].

Зосередженість на  $11\beta$ -HSD1 обумовлена тим, що низкою тривалих клінічних спостережень доведено зв'язок між ожирінням, ЦД2 і серцево-судинними захворюваннями [173-176]. У першу чергу, в цьому зв'язку заслуговують на увагу гормональні чинники метаболічних порушень і розладів серцево-судинної системи – глюкокортикоїди – гормони кори наднирникових залоз, які є важливими регуляторами вуглеводного метаболізму. Фермент

11 $\beta$ -HSD1 відіграє ключову роль у позанаднирковому дорецепторному обміні цих гормонів, у людини він каталізує перетворення неактивного кортизону в активний кортизол в інсулін-чутливих органах і тканинах (у печінці, жировій тканині, легенях, центральній нервовій системі, ендотелії аорти) [177,178]. При ЦД2 причиною локального надлишку кортизолу і його негативного впливу на розвиток інсулінорезистентності є підвищена активність 11 $\beta$ -HSD1 у печінці та вісцеральній жировій тканині. Застосування інгібіторів цього ферменту є виправданою стратегією зниження периферичного рівня кортизолу, що, в свою чергу, сприятиме зменшенню ендогенної продукції глюкози, гіперглікемії, дисліпідемії та підвищення чутливості до інсуліну [6,7]. Тому протягом останнього десятиріччя 11 $\beta$ -HSD1 є однією з популярних мішеней у конструюванні антидіабетичних засобів [179-181].

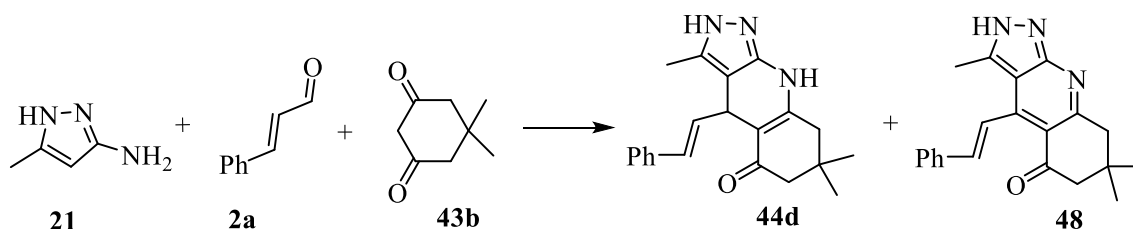
Серед відібраних шляхом віртуального скринінгу дигідропіразоло[3,4-*b*]хінолінонів найбільшу спорідненість до зазначеного ферменту (розрахований вигреш в енергії при утворенні відповідного комплексу  $E_{Doc} = -8.7(-10.3)$  ккал/моль) виявили структури, які мали у C<sup>3</sup> та C<sup>4</sup> атомів піразолохінолінолін-5-онової системи алкільну групу та арилвінільний замісник відповідно. У зв'язку з цим проведено первинні фармакологічні випробування гострої токсичності, антиоксидантної (*in vitro*) та гіпоглікемізуючої (*in vivo*) активності 3-метил-4-[(*E*)-2-арилвініл]-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, синтез їх хімічні властивості яких описано вище у розд.3.4 та 3.5, відібрано низькотоксичну (5 клас токсичності) сполуку – 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-он **44d** (умовна назва LV-2418) – перспективну для подальшого дослідження її специфічної антидіабетичної дії у експериментальних тварин з моделями ЦД2, що супроводжується ожирінням та інсулінорезистентністю [182].

Для забезпечення розширеного доклінічного вивчення специфічної дії зазначеної вище сполуки було відпрацьовано методику її синтезу, яка гарантує стабільну якість субстанції, а також запропоновано методи контролю у ній супутніх домішок та вмісту основної речовини [183].



При взаємодії еквімольних кількостей 3-метил-5-амінопіразолу **21**, 3-фенілпроп-2-еналю **2a** та 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону **43b** у середовищі розчинника поряд із цільовим піразоло[3,4-*b*]хіноліноном **10d** утворюється й продукт його окиснення **48** (схема 3.11).

Схема 3.11



Тому при відпрацюванні методики синтезу сполуки **44d** порівнювали результати відтворюваності процесу циклоконденсації у ДМФА, спиртах та ацетонітрилі. При цьому оцінювали вихід продукту в залежності від розчинника, температури і тривалості процесу. Результати експериментів наведено у табл. 3.1. Відповідно до даних табл. 3.1 впливає, що тривале кип'ятіння вихідних реагентів у будь-якому з досліджуваних розчинників сприяє накопиченню у реакційному середовищі гетероароматичної похідної **48**. Зменшити її утворення дозволяє проведення циклоконденсації у середовищі етанолу при температурі 45-55 °С і перемішуванні.

Завдяки більшій розчинності порівняно із піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-оном **44d**, сполука **48** залишається у фільтраті після вилучення цільового продукту. Втім як домішка певна її кількість потрапляє і до осаду речовини **44d**. Для вилучення її, а також супутніх речовин, на кшталт вихідних, аміну **21**, дикетону **43b** та продукту окиснення ненасиченого альдегіду **2** – цинамової кислоти випробувано декілька способів очистки: перекристалізація з *n*-бутанолу, 2-пропанолу та промивка розчинниками на фільтрі.

Таблиця 3.1

**Результати відтворення методики синтезу сполуки 44d у різних розчинниках**

| № досліду | Завантаження реагентів $\nu$ , ммоль | Розчинник, V, мл | Умови синтезу    | Механічне перемішування | Вихід, %    |            | Т. пл., °C сполуки 44d |
|-----------|--------------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|-------------|------------|------------------------|
|           |                                      |                  |                  |                         | сполука 44d | сполука 48 |                        |
| 1         | 1                                    | ДМФА, 1          | $\Delta$ , 1 год | -                       | 56          | 28         | 312-315                |
| 2         | 1                                    | ДМФА, 1          | $\Delta$ , 15 хв | -                       | 68          | 17         | 313-315                |
| 3         | 1                                    | n-бутанол, 2     | $\Delta$ , 15 хв | -                       | 53          | 14         | 314-317                |
| 4         | 10                                   | n-бутанол, 10    | $\Delta$ , 10 хв | -                       | 55          | 12         | 314-316                |
| 5         | 5                                    | 2-пропанол, 5    | $\Delta$ , 15 хв | -                       | 50          | 10         | 315-317                |
| 6         | 1                                    | етанол, 2        | $\Delta$ , 15 хв | -                       | 54          | 8          | 314-316                |
| 7         | 10                                   | етанол, 8        | 45-55 °C, 10 хв  | -                       | 62          | ~ 5        | 318-320                |
| 8         | 20                                   | етанол, 15       | 45-55 °C, 10 хв  | +                       | 73          | ~ 5        | 318-320                |
| 9         | 80                                   | етанол, 25       | 45-55 °C, 10 хв  | +                       | 70          | ~ 5        | 318-320                |
| 10        | 1                                    | ацетонітрил, 2   | $\Delta$ , 10 хв | -                       | 47          | 10         | 314-316                |

З-за низької розчинності сполуки **44d** у спиртах (табл. 3.2) для перекристалізації потрібні великі об'єми цих розчинників та тривале кип'ятіння, що також веде до часткового перетворення дигідропохідної **44d** на гетероароматичну сполуку **48**. Втрати досліджуваної субстанції при цьому наближаються до 30 %. Найбільш прийнятним методом видалення супутніх домішок є фільтрування осаду сполуки **44d** з теплої реакційної суміші і промивка його на фільтрі декількома порціями гарячого етанолу до одержання безбарвного фільтрату.

Для атестації біологічно активної сполуки **44d** були використані традиційні фармакопейні методи [184]: визначення температури плавлення, вивчення розчинності в розчинниках різної полярності, ІЧ- та УФ-спектроскопія,

розроблено методики контролю супутніх домішок, а також оцінено кількісний вміст основної речовини в синтезованих зразках.

*Визначення розчинності сполуки 44d.* Для вивчення здатності речовини розчинятися брали наважку 50 мг, поміщали у конічну колбу і додавали розчинник порціями за допомогою бюретки. Аналіз проводили за кімнатної температури. Результати наведено у табл. 3.2.

*Температуру плавлення* визначали капілярним методом [184] на приладі ПТП за допомогою термометрів ТЛ-6 з ціною поділки 0,1 °С. Речовину висушували у сушильній шафі при температурі 105 °С, розтирали і поміщали у капілярну трубку до одержання згущеного стовпчика заввишки від 4 до 6 мм. Капіляр поміщали у камеру, повітря в якій нагрівалося електричною спіраллю зі швидкістю 1 град/хв. Температура плавлення 44d становить 318-320 °С.

Таблиця 3.2.

### Вивчення розчинності сполуки 44d

| Розчинник  | Приблизна кількість розчинника, необхідна для розчинення 1 г 44d, мл | Описовий термін розчинності |
|--|--|-----------------------------|
| Етанол   | 420  | Мало розчинна               |
| Метанол  | 300  | Мало розчинна               |
| Розчин гідроксиду калію в етанолі 0,5 моль/л         | 32   | Помірно розчинна            |
| Розчин хлористоводневої кислоти в етанолі 0,1 моль/л | 70   | Помірно розчинна            |
| ДМСО   | 70   | Помірно розчинна            |
| ДМФА   | 30   | Розчинна                    |
| Хлороформ  | 3450   | Дуже мало розчинна          |

*Ідентифікація.* Для ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів зазвичай використовують спектрофотометрію в інфрачервоній і ультрафіолетовій областях спектру [184]. ІЧ-спектр сполуки у таблетках КВг зареєстрований на спектрофотометрі Specord-M 82 у діапазоні хвильових чисел від 3700 до 700  $\text{см}^{-1}$ . Найбільш характеристичним є поглинання у інтервалі

3153–2958 (суперпозиція розширеної смуги асоційованої групи NH та фрагментів CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> циклогенсанового кільця), а також карбонільної групи при 1584 см<sup>-1</sup>.

УФ-спектр речовини **44d** в етанолі реєстрували за допомогою спектрофотометру Shimadzu UV-2450 у кюветах з товщиною шару 1 см в інтервалі від 200 до 350 нм. Цей спектр має два максимуми поглинання за довжин хвиль 256 і 335 нм та мінімуми за довжин хвиль 228 і 292 нм (рис.3.9). Визначені коефіцієнти молярного поглинання для двох максимумів становлять відповідно 22600 і 15700 л/моль·см.

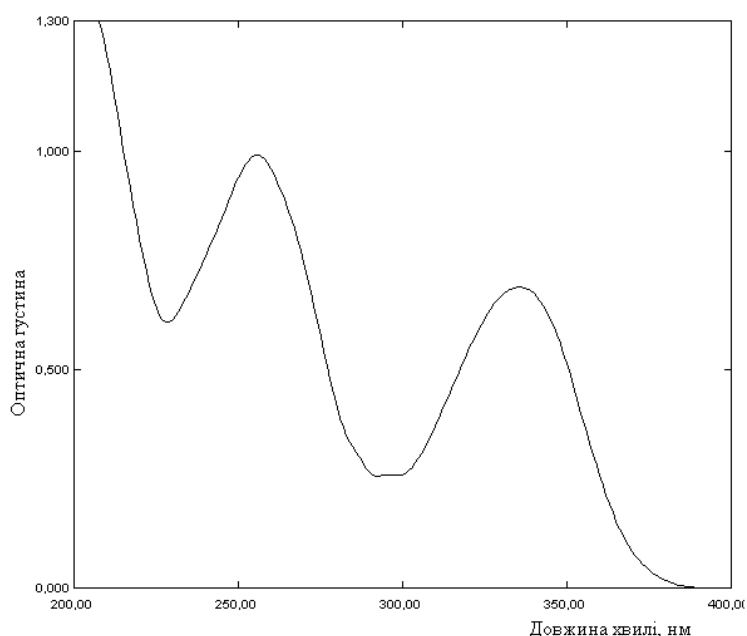


Рис. 3.9 Спектр поглинання розчину сполуки **44d** в етанолі  
( $C = 4.4 \cdot 10^{-5}$  моль/л)

#### *Випробування на хроматографічну чистоту зразків сполуки **44d**.*

При розробці методики аналізу сполуки **44d** методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) повстала задача одержати хроматограми з ефективним розділенням піків основної речовини та вихідних реагентів або побічних продуктів як можливих домішок:

домішка **A** – 5,5-диметилциклогексан-1,3-діон;

домішка **B** – 3-фенілпроп-2-енова кислота (цинамова кислота – можливий побічний продукт реакції);

домішка **C** – 3-фенілпроп-2-еналь (цинамовий альдегід);

домішка **D** – 5-аміно-3-метил-1*H*-піразол;

домішка **E** – 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(6*H*)-он **14** (можливий побічний продукт реакції).

Як модифікатори рухомої фази застосовували метанол, ацетонітрил, лаурилсульфат натрію; рН водної частини рухомої фази варіювали від 2.7 до 8.5. Найкращого розділення досягли для суміші ацетонітрилу і водного розчину фосфорної кислоти з рН 3.45.

*Приготування випробовуваного розчину.* Наважку 0.100 г зразка сполуки **44d** поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 70 мл суміші ацетонітрил – водний розчин фосфорної кислоти з рН 3.45 у співвідношенні 41:59 (рухома фаза), доводили до мітки тим же розчинником, перемішували.

*Приготування розчинів порівняння домішок.* Наважки по 0.025 г робочих стандартних зразків домішок поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у рухомій фазі, доводили об'єм розчину рухомою фазою до позначки та перемішували. У мірну колбу місткістю 50 мл поміщали 1 мл одержаного розчину, додавали 0.2 мл випробовуваного розчину, доводили об'єм розчину рухомою фазою до позначки та перемішували. Одержані розчини фільтрували через фільтр мембранний поліамідний. Розчини використовували свіжоприготованими.

Хроматографували декілька разів по 20 мкл розчину порівняння на рідинному хроматографі Agilent 1260 з УФ-детектором за таких умов:

- колонка сталева, розміром 250×4.0 мм, заповнена силікагелем октил-силільним ендкепованим для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм. Прийнятна колонка: Nucleosil 100-5 C18;

- рухома фаза: ацетонітрил – розчин фосфорної кислоти у воді з рН=3.45 (41:59);

- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;

- температура колонки 40 °С;

- детектування за довжини хвилі 250 нм.

Проводили ідентифікацію піків домішок за допомогою інформаційної хроматограми (рис. 3.10) та табл. 3.3.

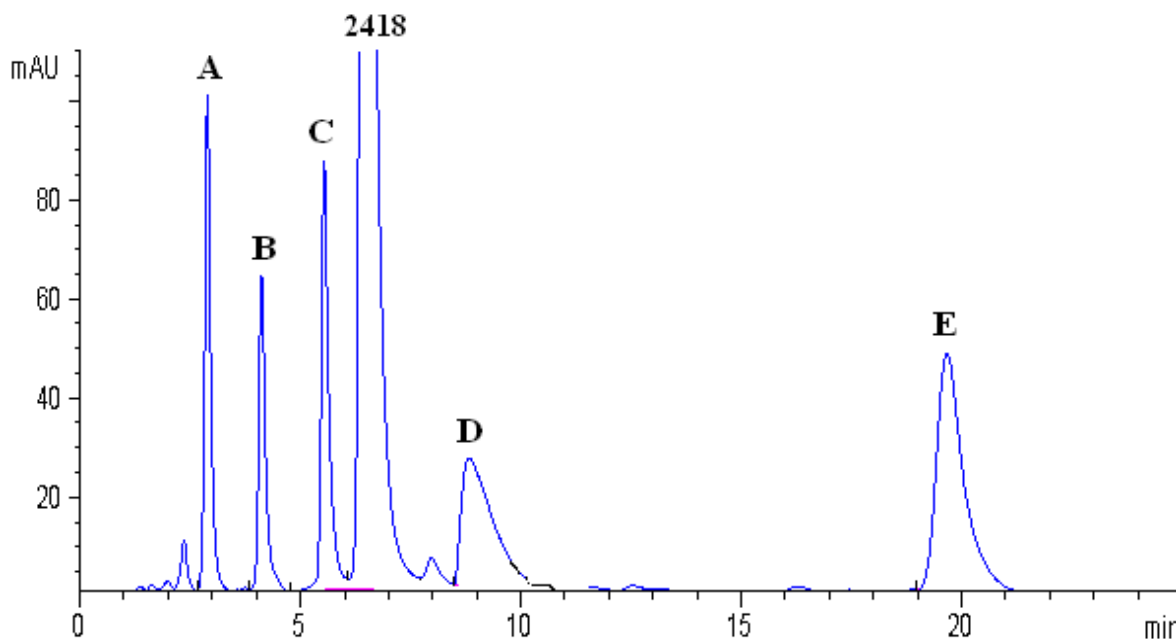


Рис. 3.10 Інформаційна хроматограма для ідентифікації піків можливих домішок у зразках сполуки **44d**

Таблиця 3.3

### Інформаційні дані для ідентифікації піків домішок у зразках сполуки **44d**

| Назва домішки  | Час утримування |           |
|--|-----------------|-----------|
|  | приблизний, хв  | Відносний |
| Домішка <b>A</b> (5,5-диметилциклогексан-1,3-діон)   | 2,891           | 0,45      |
| Домішка <b>B</b> (цинамова кислота)  | 4,119           | 0,64      |
| Домішка <b>C</b> (цинамовий альдегід)  | 5,540           | 0,86      |
| Домішка <b>D</b> (5-аміно-3-метил-1 <i>H</i> -піразол)   | 8,834           | 1,37      |
| Домішка <b>E</b> (7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2 <i>H</i> -піразоло[3,4- <i>b</i> ]хінолін-5(6 <i>H</i> )-он) <b>48</b> | 19,672          | 3,04      |
| Сполука <b>44d</b>   | 6,468           | 1         |

Придатність хроматографічної системи оцінювали за такими показниками:

- коефіцієнт розділення піків домішки **C** та сполуки **44d** має бути не менше 1.8;

- коефіцієнт симетрії піку кожної домішки має бути не більше 1.5;

- ефективність хроматографічної колонки, яку розраховано за піком кожної домішки, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок.

Поперемінно хроматографували по п'ять разів по 20 мкл розчинів порівняння і випробовуваного. На хроматограмах випробовуваного розчину середня площа піка кожної домішки не має перевищувати середню площу відповідного піка на хроматограмах розчину порівняння (не більше 0.5 % кожної домішки). За допомогою розробленої методики проаналізовано 5 зразків **44d**, одержаних за різних умов синтезу і очистки. Результати оцінки сумарної кількості домішок для кожного зразка за площами піків методом внутрішньої нормалізації наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Результати визначення сумарної кількості домішок у зразках сполуки 44d**

| Дослід № | Умови синтезу                    | Спосіб очистки                       | Сума домішок, % |
|----------|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| 1        | Бутанол, кип'ятіння              | Кристалізація з бутанолу             | 9.2             |
| 2        | 2-пропанол, кип'ятіння           | Кристалізація з 2-пропанолу          | 1.35            |
| 3        | Ацетонітрил, кип'ятіння          | Промивка ацетонітрилом на фільтрі    | 2.8             |
| 4        | Етанол, перемішування (45-55 °С) | Промивка етанолом на фільтрі         | 4.6             |
| 5        | Етанол, перемішування (45-55 °С) | Відмивка гарячим етанолом на фільтрі | 2.00            |

На рис. 3.11 подано хроматограму речовини з дослідів № 5 (див. табл.3.4), з якої видно, що крім основної сполуки зразок містить домішки **A, B, D, E**, загальна кількість яких складає 2 %. Отже вміст основної речовини 98 % є прийнятним для застосування синтезованого піразолохінолінону **4d** у фармакологічних дослідженнях.

Розроблені методики синтезу й очистки 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону **44d** дозволяють одержувати цю біологічно активну сполуку належної якості (не менше 98 % вмісту основної речовини), яку підтверджено методом ВЕРХ.

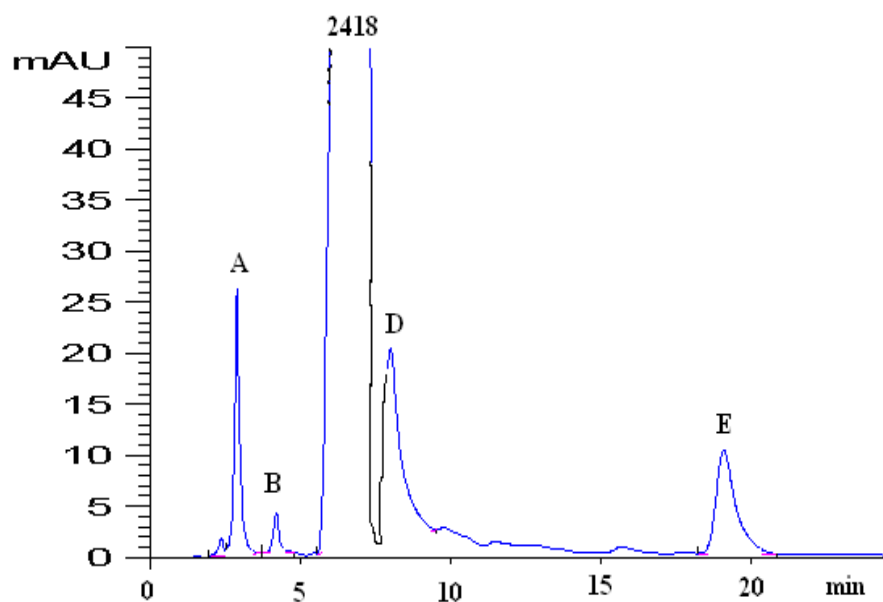


Рис. 3.11. Хроматограма розчину речовини **10d** (зразок № 5)

### 3.7 Дослідження антидіабетичної дії 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону **44d** на моделі ЦД 2 типу у експериментальних тварин

Сполуку **44d** було відібрано для подальшого дослідження у результаті попереднього скринінгу на предмет виявлення антиоксидантних властивостей серед декількох десятків гетероциклів, серед яких були й похідні піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів. Визначення антиоксидантної активності проводили на моделі окиснення ліпопротеїнів яєчного жовтка *in vitro*. Досліджувані сполуки додавали до розчину ліпідів в концентраціях 10, 40 та 100 мкмоль, загальну антиоксидантну активність розраховували в відсотках зниження вмісту МДА в порівнянні з контрольною пробою. В якості препаратів порівняння застосовували антиоксидант вітамін Є та іюнол. Дані щодо антиоксидантної



активності речовини **44d** подані у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Загальна антиоксидантна активність піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону **44d****

| Речовина   | Загальна антиоксидантна активність |                          |             |
|------------|------------------------------------|--------------------------|-------------|
|            | концентрація, мкмоль               |                          |             |
|            | 10                                 | 40                       | 100         |
| <b>44d</b> | 32,07±3,90                         | 37,03±16,70 <sup>1</sup> | 83,86±5,44  |
| Вітамін Є  | 37,43±4,24                         | 91,73±8,81               | 90,36±14,29 |
| Іюнол      | 82,81±1,81 <sup>1</sup>            | -                        | -           |

<sup>1</sup> Відхилення значуще відносно показників вітаміну Є у відповідній концентрації (P<0,001).

Цукрознижуючі властивості сполуки **44d** за 14-денного перорального введення досліджували на моделі діабету 2 типу, яка відтворює ожиріння та інсулінорезистентність (IP) у статевозрілих самців-щурів лінії Вістар [185]. Моделювання ЦД 2 типу проводили шляхом внутрішньочеревного введення стрептозотоцину в дозі 40 мг/кг маси тіла після 80-добового утримання тварин на високо жировому та високовуглеводному раціоні харчування [186]. Контрольна група відповідної статі та віку споживала стандартне харчування [187]. Досліджувану сполуку в дозі 50 мг/кг застосовували перорально протягом 14 діб. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала 3-5 % водну емульсію Твіну-80 як *placebo*. Метформін використовували в дозі 50 мг/кг маси тіла за аналогічною схемою як препарат порівняння. На 0, 85 та 100 добу експерименту визначали базальну глікемію та масу тіла експериментальних тварин.

В результаті встановлено, що в усіх групах щурів з ЦД 2 типу, відзначалося істотне підвищення базальної глікемії та ваги тіла порівняно з інтактними тваринами на 85 добу експерименту (табл. 3.6). Двотижневе вживання досліджуваної сполуки або препарату порівняння метформіну

приводило до статистично значущого зниження оцінених показників, але не нормалізувало їх (див. табл. 3.6). Отже, на моделі експериментального ЦД 2 типу у щурів було верифіковано виразний гіпоглікемічний ефект відносно базальної глікемії за умов чотирнадцятиденного перорального використання сполуки **44d**, який не поступався дії препарату порівняння метформіну.

Таблиця 3.6

**Динаміка базальної глікемії та ваги щурів лінії Вістар з ЦД 2 типу за умов введення сполуки 44d та метформіну *per os* протягом 14 діб, n=5, ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )**

| Група                     | Вага на початку дослідження, г | Вага на ... добу дослідження, г  |   | Базальна глікемія на початку дослідження, ммоль/л | Базальна глікемія на ... добу дослідження, ммоль/л          |   |
|---------------------------|--------------------------------|--|---|---|---|---|
|                           |                                | 85   | 100   |   | 85  | 100   |
| Інтактний контроль        | 227,0±3,4                      | 260,0±10,6   | 270,0±11,5  | 4,77±0,29   | 4,30±0,19   | 4,37±0,14   |
| Діабет+<br><i>placebo</i> | 203,3±6,0                      | 396,0±6,6<br>P <sub>1</sub> <0,05<br>P <sub>3</sub> <0,001                           | 423,0±7,2<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,001                         | 4,39±0,13   | 8,41±0,19<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,001 | 8,57±0,29<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,001                         |
| Діабет+<br>метформін      | 207,9±7,1                      | 399,0±5,6<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,001                          | 386,0±4,0<br>P <sub>2</sub> <0,002<br>P <sub>3</sub> <0,001                         | 4,30±0,12   | 8,35±0,28<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,001 | 6,76±0,21<br>P <sub>1</sub> <0,01<br>P <sub>2</sub> <0,05<br>P <sub>2</sub> <0,001  |
| Діабет+<br><b>44d</b>     | 197,9±3,2                      | 399,0±4,3<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>2</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,001 | 396,0±2,9<br>P <sub>1</sub> <0,05<br>P <sub>2</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,001 | 4,78±0,13   | 8,19±0,32<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,001 | 7,26±0,37<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>2</sub> <0,05<br>P <sub>3</sub> <0,001 |

Примітки:

1. P<sub>1</sub> - значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P<sub>2</sub> - значущість змін порівняно з групою "Діабет+*placebo*";
3. P<sub>3</sub> – значущість змін відносно вихідного рівня

Стан вуглеводного гомеостазу та чутливості до інсуліну наприкінці експерименту оцінювали за показниками глікемії під час проведення внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг маси тіла, 0; 30; 60 та 120 хв, табл. 3.7 ) та інсулінового тесту (0,2 Од/кг, 15, 30 та 60 хв, табл. 3.8) із визначенням відсотка зниження глікемії відносно її базального рівня та визначенням площини під глікемічною кривою (ПГК) [188, 189].

Таблиця 3.7

**Глікемія протягом ВЧТТГ у щурів лінії Вістар з ЦД 2 типу за умов введення сполуки 44d та метформіну *per os* протягом 14 діб, n=5, ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )**

| Група                   | Базальна глікемія, ммоль/л                                 | Глікемія через ... хв, ммоль/л                              |  |   | Площа під глікемічною кривою, ммоль/л/хв  |
|-------------------------|--|---|--|---|---|
|                         |  | 30  | 60   | 120   |   |
| Інтактний контроль      | 4,44±0,14  | 7,37±0,29   | 5,38±0,24  | 4,41±0,26   | 661,9±26,6  |
| Діабет + <i>placebo</i> | 8,67±0,27<br>P <sub>1</sub> <0,001                         | 17,58±0,48<br>P <sub>1</sub> <0,001                         | 15,00±0,70<br>P <sub>1</sub> <0,001                          | 11,41±0,71<br>P <sub>1</sub> <0,001                         | 1674,7±62,8<br>P <sub>1</sub> <0,001  |
| Діабет + метформін      | 6,67±0,16<br>P <sub>1</sub> <0,01<br>P <sub>2</sub> <0,001 | 11,74±0,89<br>P <sub>1</sub> <0,01<br>P <sub>2</sub> <0,001 | 10,57±0,61<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>2</sub> <0,001 | 8,31±0,40<br>P <sub>1</sub> <0,01<br>P <sub>2</sub> <0,001  | 1178,3±61,5<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>2</sub> <0,001                         |
| Діабет + <b>44d</b>     | 7,27±0,32<br>P <sub>1</sub> <0,01                          | 12,76±0,65<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>2</sub> <0,01 | 11,63±0,94<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>2</sub> <0,01  | 9,54±0,29<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,001 | 1301,5±25,3<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>2</sub> <0,001<br>P <sub>3</sub> <0,01 |

Примітки:

1. P<sub>1</sub> – значущість змін порівняно з групою «Інтактний контроль»;
2. P<sub>2</sub> – значущість змін порівняно з групою «Діабет+*placebo*»;
3. P<sub>3</sub> – значущість змін порівняно з групою «Діабет+метформін»

Отже, у результаті проведеного дослідження доведено наявність вірогідних цукрознижуючих властивостей у сполуки **44d** за умов 14-денного вживання у щурів з ЦД 2 типу, втім за виразністю фармакологічних ефектів

ця речовина поступалася препарату порівняння метформіну. В той же час, піддослідні тварини, які отримували *placebo*, характеризувалися наявністю виразної інсулінорезистентності, оскільки у них була практично відсутня реакція на екзогенний інсулін, а показник ПГК протягом інсулінового тесту більше ніж у два рази перевищував встановлений у інтактних тварин (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Дані інсулінового тесту у щурів лінії Вістар з ЦД 2 типу за умов введення речовини 44d та метформіну *per os* протягом 14 діб, n=5, ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )**

| Група                     | Базальна глікемія, ммоль/л         | Відсоток зниження глікемії після введення інсуліну через ... хв |  |                                     | Площа під глікемічною кривою, ммоль/л/хв  |
|---------------------------|------------------------------------|---|--|-------------------------------------|---|
|                           |                                    | 15  | 30   | 60                                  |   |
| Інтактний контроль        | 4,40±0,15                          | 39,89±3,60  | 46,86±3,35   | 39,83±3,32                          | 165,3±7,9   |
| Діабет+<br><i>placebo</i> | 8,34±0,29<br>P <sub>1</sub> <0,001 | 13,05±3,41<br>P <sub>1</sub> <0,001                             | 23,01±2,04<br>P <sub>1</sub> <0,001                            | 11,87±2,65<br>P <sub>1</sub> <0,001 | 426,5±17,8<br>P <sub>1</sub> <0,001   |
| Діабет+<br>метформін      | 7,05±0,37<br>P <sub>1</sub> <0,05  | 31,89±3,26<br>P <sub>2</sub> <0,001                             | 31,08±3,31<br>P <sub>1</sub> <0,05<br>0,05<P <sub>2</sub> <0,1 | 39,23±1,98<br>P <sub>2</sub> <0,001 | 288,79±11,01<br>P <sub>1</sub> <0,05<br>P <sub>2</sub> <0,001                       |
| Діабет +<br><b>44d</b>    | 7,38±0,26<br>P <sub>1</sub> <0,05  | 26,31±4,19<br>P <sub>1</sub> <0,001                             | 26,24±3,79<br>P <sub>1</sub> <0,001                            | 34,47±5,12<br>P <sub>2</sub> <0,001 | 332,4±15,6<br>P <sub>1</sub> <0,001<br>P <sub>2</sub> <0,05<br>P <sub>3</sub> <0,05 |

Вживання сполуки **44d** приводило до значущого підвищення чутливості до інсуліну та, відповідно, до вірогідного зниження показника ПГК протягом інсулінового тесту відносно оцінених характеристик групи «Діабет+*placebo*». Втім і у цьому експерименті піразолохінолінон **44d** поступався препарату порівняння.

Відтворена експериментальна модель ЦД 2 типу ґрунтується на використанні високовуглеводної та високожирової дієти, що поряд з розвитком ін-

сулінорезистентності приводить до суттєвого підвищення маси тіла тварин (див. табл. 3.6) та ожиріння. Наприкінці експерименту було проведено оцінку впливу двохтижневого вживання сполуки **44d** і препарату порівняння метформіну на масу тіла діабетичних тварин та вагу абдомінального жиру загалом і за окремими фракціями.

Так, у групи щурів, яка отримувала *placebo*, збільшення маси тіла супроводжувалося значним (від двох до трьох разів) підвищенням усіх досліджених фракцій жирової тканини, а саме, епідидимального жиру, мезенхімального, ретропарентерального та загального абдомінального жиру (див. табл. 3.6, табл. 3.9). Вживання досліджуваної сполуки та препарату порівняння протягом двох тижнів приводило до вірогідного зниження як маси тіла, так і ваги загального абдомінального жиру та його окремих фракцій у щурів з експериментальним ЦД 2 типу (див. табл. 3.6, 3.9). В той же час слід відзначити, що за останніми параметрами речовина **44d** зі статистичною достовірністю перевершувала дію референтної сполуки – метформіну, що скоріше за все пов'язано з ефектами речовини **10d** на метаболічні процеси за межами глікемічного контролю.

У зв'язку з тим, що ЦД 2 типу хвороба, яка супроводжується передчасним атерогенезом та гіпертонією, було оцінено вплив двохтижневого надання перспективної антидіабетичної речовини **44d** щурам з експериментальним ЦД 2 типу на показники артеріального тиску [190]. Встановлено, що відтворена модель ЦД 2 типу приводила до вірогідного підвищення як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску у піддослідних тварин (табл. 3.10). Показники артеріального тиску зазнали статистично значущого відновлення тільки під впливом 14-денного вживання препарату порівняння – метформіну, в той час, як показник систолічного тиску у тварин, що отримували сполуку **44d**, був вірогідно вищим, ніж у інтактного контролю.

Таблиця 3.9

Вага фракцій жирової тканини у щурів лінії Вістар з ЦД 2 типу за умов введення речовин **44d** та метформіну *per os* протягом 14 діб, n=5, ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )

| Група                     | Вага жирової тканини, г               |   |   |  |
|---------------------------|---------------------------------------|---|---|--|
|                           | епідидимальної                        | мезенхімальної  | ретропаренте-<br>ральної  | загальної<br>абдомінальної   |
| Інтактний контроль        | 4,48±0,42                             | 2,34±0,10   | 4,73±0,49   | 11,55±0,84   |
| Діабет+<br><i>placebo</i> | 9,10±2,23<br>0,05<P <sub>1</sub> <0,1 | 7,35±1,37<br>P <sub>1</sub> <0,01   | 14,64±2,31<br>P <sub>1</sub> <0,01  | 31,10±5,82<br>P <sub>1</sub> <0,02   |
| Діабет+<br>метформін      | 7,90±1,30<br>P <sub>1</sub> <0,05     | 6,16±1,18<br>P <sub>1</sub> <0,02   | 11,13±0,93<br>P <sub>1</sub> <0,001   | 25,19±2,83<br>P <sub>1</sub> <0,002  |
| Діабет +<br><b>44d</b>    | 5,98±0,44                             | 3,48±0,28<br>P <sub>1</sub> <0,01<br>P <sub>2</sub> <0,05<br>0,05<P <sub>3</sub> <0,1 | 7,14±0,55<br>P <sub>1</sub> <0,02<br>P <sub>2</sub> <0,02<br>P <sub>3</sub> <0,01 | 16,59±1,13<br>P <sub>1</sub> <0,01<br>P <sub>2</sub> <0,05<br>P <sub>3</sub> <0,05 |

Примітки:

1. P<sub>1</sub> - значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P<sub>2</sub> - значущість змін порівняно з групою "Діабет+*placebo*";
3. P<sub>3</sub> - значущість змін порівняно з групою "Діабет+метформін"

Отже, дослідження, яке проведено, доводить наявність у гетероциклічних піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону **44d** значущих комплексних антидіабетичних властивостей та обґрунтовує подальше поглиблене вивчення метаболічних антидіабетичних ефектів сполук цього ряду.

Таблиця 3.10

**Характеристика артеріального тиску у щурів лінії Вістар з ЦД 2 типу за умов введення речовин 44d та метформіну *per os* протягом 14 діб, n=5, ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )**

| Група                   | Систолічний тиск, <i>кПа</i>                                     | Діастолічний тиск, <i>кПа</i>       |
|-------------------------|--|-------------------------------------|
| Інтактний контроль      | 135,25±5,62  | 112,00±6,42                         |
| Діабет + <i>placebo</i> | 220,33±20,53<br>P <sub>1</sub> <0,01                             | 139,67±4,63<br>P <sub>1</sub> <0,01 |
| Діабет + метформін      | 158,67±10,65<br>0,05<P <sub>1</sub> <0,1<br>P <sub>2</sub> <0,05 | 125,67±7,80                         |
| Діабет + <b>44d</b>     | 205,00±22,87<br>P <sub>1</sub> <0,05                             | 125,67±6,17                         |

Примітки:

1. P<sub>1</sub> - значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P<sub>2</sub> - значущість змін порівняно з групою "Діабет+*placebo*"

### **3.8 Дослідження гострої токсичності 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-піразоло[3,4-b]хінолін-5-ону 44d**

Дослідження гострої токсичності зазначеної сполуки проведено на шести білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях масою тіла 18-23 г. Підготовку до експерименту здійснювали відповідно до загальноприйнятої схеми (голодування, маркування, зважування). Умови утримання тварин відповідали існуючим стандартам. Хімічну речовину вводили одноразово, перорально (через зонд) у вигляді суспензії на рослинній олії у дозі 5 г/кг. Контрольні тварини одержували рослинну олію.

Спостереження за тваринами проводили протягом 14 діб. При цьому оцінювали загальний стан тварин, їх поведінку, реакцію на больові подразники, частоту і глибину дихальних рухів, зовнішній вигляд волосяного та шкірного покривів, відношення до їжі та води та зміну маси тіла.

Встановлено, що за весь період спостереження сполука **44d** в дозі  $5 \text{ г/кг}$  не викликала загибелі тварин. З огляду на це введення більших доз було не доцільним. В перший день після введення речовини **44d** у піддослідних тварин рухова активність і апетит були дещо знижені. В подальшому всі тварини мали охайний вид, рівну блискучу шерсть, шкіру без слідів облісіння, виразок. Не змінювались в порівнянні з контрольними мишами реакція на болюві подразнення, частоту та глибина дихальних рухів. Впливу досліджуваної речовини на масу тіла тварин не зареєстровано (табл.3.11).

Таблиця 3.11

### Динаміка маси тіла ( $\varrho$ ) білих мишей при дослідженні гострої токсичності сполуки **44d**

| Група тварин       | Вихідні дані | Строк дослідження, доба |            |          |
|--------------------|--------------|-------------------------|------------|----------|
|                    |              | 5                       | 10         | 14       |
| Контроль           | 21,3±1,7     | 22,1±1,6                | 23,13±0,09 | 23,6±1,9 |
| Сполука <b>44d</b> | 20,00±0,06   | 21,0±0,1                | 23,2±1,8   | 23,7±0,1 |

Враховуючи отримані дані можна констатувати, що піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он **44d** за критерієм гострої токсичності належить до класу практично нетоксичних речовин – 5 клас токсичності [191].

### 3.9 Експериментальна частина

ІЧ спектри зареєстровані на приладі Perkin Elmer Spectrum One FTIR у таблетках KBr, спектри ЯМР  $^1\text{H}$  розчинів у ДМСО- $d_6$  – на спекрометрі Varian Mercury VX-200 (200 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз виконано на елементному аналізаторі EA-3000 Eurovektor. Температури плавлення визначали на пристрої Кофлера.

**Взаємодія 3-метил-5-амінопіразолу с бензальдегідами 2a-e і циклопентаноном 43b. а.** Суміш 1 ммоль аміну **21**, 1 ммоль відповідного альдегіду



**2a-e** та 1 ммоль кетону **23** у 2 мл ДМФА кип'ятили 1.5 год охолоджували, додавали 5 мл метанолу і відфільтровували сполуку **24**.

б. Суміш 1 ммоль аміну **21**, 1 ммоль відповідного альдегіду **2a-e** та 1 ммоль кетону **23** у 5 мл метанолу кип'ятили 4 год, охолоджували і відфільтровували сполуку **24**.

**1-Метил-5-феніл-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[d]піразоло[3,4-b]піридин (24a)**. Вихід 0.14 г (58 %) (а), 0.1 г (42 %) (б). т.пл. 242-244 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3152-2952 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1616 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2.09 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.53 с (3H, Me), 3.04 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.24 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.44 м (3H, Ph), 7.76 д (2H, Ph, *J* = 8 Гц), 13.02 р.с (1H, NH). Знайдено, %: С 77.03; Н 5.97; N 16.83. С<sub>16</sub>Н<sub>15</sub>Н<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 77.11; Н 6.02; N 16.87.

**1-Метил-5-(4-метилфеніл)-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[d]піразоло[3,4-b]піридин (24b)**. Вихід 0.19 г (70 %) (а), 0.16 г (61 %) (б), т.пл. 258-260 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3144-2920 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1612 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2.10 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.53 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.53 с (3H, Me), 3.05 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.25 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-7.67 д.д (4H, Ar, *J* = 8 Гц), 12.98 р.с (1H, NH). Знайдено, %: С 77.52; Н 6.40; N 15.93. С<sub>17</sub>Н<sub>17</sub>Н<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 77.57; Н 6.46; N 15.97.

**N,N-Диметил-4-(1-метил-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[d]піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)анілін (24c)**. Вихід 0.2 г (68 %) (а), т.пл. 260-262 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3144-2924 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1604 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2.09 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.51 с (3H, Me), 2.95 с [6H, N (Me)<sub>2</sub>], 3.06 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.25 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.78-7.70 д.д (4H, Ar, *J* = 8.8 Гц), 12.84 р.с (1H, NH). Знайдено, %: С 73.90; Н 6.81; N 19.14. С<sub>18</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>4</sub>. Розраховано, %: С 73.97; Н 6.85; N 19.18.

**5-(4-Хлорофеніл)-1-метил--3,6,7,8-тетрагідроциклопента[d]піразоло[3,4-b]піридин (24d)**. Вихід 0.17 г (56 %) (а), т.пл. 242-244 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3152-2960 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1620 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2.12 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 с (3H, Me), 3.05 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.53-7.80 д.д

(4H, Ar,  $J = 8.8$  Гц), 13.05 р.с (1H, NH). Знайдено, %: С 67.46; Н 4.88; Cl 12.81; N 14.70.  $C_{16}H_{14}ClN_3$ . Розраховано, %: С 67.49; Н 4.92; Cl 12.83; N 14.76.

**5-(4-Флуорофеніл)-1-метил-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[d]піразоло[3,4-b]піридин (24e)**. Вихід 0.2 г (74 %) (а), т.пл. 237-240 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3148-2952 (NH,  $CH_2$ , Me), 1616 (C=C, C=N). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.15 м (2H,  $CH_2$ ), 2.54 с (3H, Me), 3.05 м (2H,  $CH_2$ ), 3.26 м (2H,  $CH_2$ ), 7.30-7.83 м (4H, Ar), 13.02 р.с (1H, NH). Знайдено, %: С 71.84; Н 5.17; N 15.67.  $C_{16}H_{14}FN_3$ . Розраховано, %: С 71.91; Н 5.24; N 15.73.

**4-(1-Метил-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[d]піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-бензойна кислота (24f)**. Вихід 0.18 г (62 %) (а), т.пл. 250 °С (розкл.). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3460-2800 (COOH, NH,  $CH_2$ , Me), 1692 (C=O), 1608 (C=C, C=N). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.12 м (2H,  $CH_2$ ), 2.55 с (3H, Me), 3.08 м (2H,  $CH_2$ ), 3.29 м (2H,  $CH_2$ ), 7.90-8.04 д.д (4H, Ar,  $J = 8.2$  Гц), 13.15 р.с (1H, NH). Знайдено, %: С 69.59; Н 5.04; N 14.26.  $C_{17}H_{15}N_3O_2$  Розраховано, %: С 69.62; Н 5.12; N 14.33.

**3-Метил-4-феніл-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[b]піразоло[4,3-e]піридин-5(2)-он (29a)**. Суміш 0.1 г (1 ммоль) 3-метил-5-амінопіразолу **21**, 0.11 г (1 ммоль) бензальдегіду **2a**, 0.1 г (1 ммоль) циклопентан-1,3-діону **28** у 3 мл 2-пропанолу кип'ятили 40 хв, охолоджували і відфільтровували світло-жовтий осад сполуки **29a**. Вихід 0.14 г (52 %), т.пл. > 300 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3200-2855 (NH,  $CH_2$ ), 1579 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.79 с (3H, Me), 2.20 м (2H,  $CH_2$ ), 2.60 м (2H,  $CH_2$ ), 4.75 с (1H,  $C^4H$ ), 7.12 м (5H, Ph), 10.18 р.с (1H,  $N^8H$ ), 11.80 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено, %: С 72.39; Н 5.61; N 15.78.  $C_{16}H_{15}N_3O$ . Розраховано, %: С 72.45; Н 5.66; N 15.85.

Сполуки **29b-k** одержували аналогічно.

**3-Метил-4-(4-метилфеніл)-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[b]піразоло[4,3-e]піридин-5(2)-он (29b)**. Вихід 0.19 г (66 %), т.пл. 215-217 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3191 (NH,  $CH_2$ ), 1585 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.80 с (3H, Me), 2.17 м (2H,  $CH_2$ ), 2.19 с (3H,  $CH_3$ ), 2.59 м (2H,  $CH_2$ ), 4.70 с (1H,  $C^4H$ ), 6.98-7.12 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 10.15 р.с (1H,  $N^8H$ ), 11.79 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено,

дено, %: С 73.09; Н 6.05; N 15.00.  $C_{17}H_{17}N_3O$ . Розраховано, %: С 73.12; Н 6.09; N 15.05.

**3-Метил-4-(4-метоксибеніл)-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2)-он (29с).** Вихід 0.22 г (71 %), т.пл. 220-222 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3196-2858 (NH,  $CH_2$ ), 1587 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.80 с (3H, Me), 2.17 м (2H,  $CH_2$ ), 2.57 м (2H,  $CH_2$ ), 3.66 с (3H, MeO), 4.70 с (1H,  $C^4H$ ), 6.74-7.04 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 10.15 р.с (1H,  $N^8H$ ), 11.79 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено, %: С 69.12; Н 5.75; N 14.21.  $C_{17}H_{17}N_3O_2$ . Розраховано, %: С 69.15; Н 5.76; N 14.23.

**3-Метил-4-(4-диметиламінобеніл)-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2)-он (29d).** Вихід 0.2 г (64 %), т.пл. > 300 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3173-2796 (NH,  $CH_2$ ), 1588 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.82 с (3H, Me), 2.18 м (2H,  $CH_2$ ), 2.56 м (2H,  $CH_2$ ), 2.78 с (6H,  $N(Me)_2$ ), 4.64 с (1H,  $C^4H$ ), 6.53-6.95 д.д (4H, Ar,  $J = 8.4$  Гц), 10.05 р.с (1H,  $N^8H$ ), 12.03 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено, %: С 70.09; Н 6.45; N 18.15.  $C_{18}H_{20}N_4O$ . Розраховано, %: С 70.13; Н 6.49; N 18.18.

**3-Метил-4-(4-хлоробеніл)-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2)-он (29e).** Вихід 0.19 г (60 %), т.пл. 212-214 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3245-2927 (NH,  $CH_2$ ), 1583 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.80 с (3H, Me), 2.20 м (2H,  $CH_2$ ), 2.59 м (2H,  $CH_2$ ), 4.78 с (1H,  $C^4H$ ), 7.11-7.27 д.д (4H, Ar,  $J = 8.2$  Гц), 10.23 р.с (1H,  $N^9H$ ), 11.84 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено, %: С 64.09; Н 4.65; Cl 11.82; N 13.98.  $C_{16}H_{14}ClN_3O$ . Розраховано, %: С 64.11; Н 4.67; Cl 11.85; N 14.02.

**3-Метил-4-(4-флуоробеніл)-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2)-он (29f).** Вихід 0.24 г (82 %), т.пл. 290-292 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3169-2924 (NH,  $CH_2$ ), 1582 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.80 с (3H, Me), 2.21 м (2H,  $CH_2$ ), 2.59 м (2H,  $CH_2$ ), 4.78 с (1H,  $C^4H$ ), 6.95-7.17 м (4H, Ar), 10.21 р.с (1H,  $N^8H$ ), 11.84 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено, %: С 67.82; Н 4.90; N 14.80.  $C_{16}H_{14}FN_3O$ . Розраховано, %: С 67.84; Н 4.95; N 14.84.

**3-Метил-4-(4-карбоксифеніл)-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]-піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2)-он (29g).** Вихід 0.28 г (90 %), т.пл. > 300 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 2917-3300 (NH, CH<sub>2</sub>), 1683 (CO), 1584 (CO), Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.78 с (3H, Me), 2.21 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.61 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.84 с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.22-7.80 д.д (4H, Ar, *J* = 8 Гц), 10.27 р.с (1H, N<sup>8</sup>H), 11.90 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 65.99; Н 4.82; N 13.61. С<sub>17</sub>Н<sub>15</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 66.02; Н 4.85; N 13.59

**3-Метил-4-(4-нітрофеніл)-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2)-он (29h).** Вихід 0.12 г (63 %), т.пл. 260-262 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 2853-3363 (NH, CH<sub>2</sub>), 1597 (CO), 1530, 1353 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.79 с (3H, Me), 2.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.62 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.95 с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.38-8.11 д.д (4H, Ar, *J* = 8 Гц), 10.34 р.с (1H, N<sup>8</sup>H), 11.94 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 64.09; Н 4.50; N 18.04. С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 64.07; Н 4.52; N 18.06.

**3-Метил-4-(2-тієніл)-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2)-он (29i).** Вихід 0.14 г (57 %), т.пл. > 300 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3246-2850 (NH, CH<sub>2</sub>), 1582 (CO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.96 с (3H, Me), 2.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.60 м (2H, CH<sub>2</sub>), 5.11 с (1H, CH), 6.82-7.19 м (3H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>S), 10.24 р.с (1H, N<sup>8</sup>H), 11.91 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 61.99, Н 4.77, N 15.46, S 11.83. С<sub>14</sub>Н<sub>13</sub>Н<sub>3</sub>ОS. Розраховано, %: С 61.97, Н 4.79, N 15.49, S 11.82.

**4-[3-(4-Метоксифеніл)-1-фенілпіразол-1H-4-іл]-3-метил-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2)-он (29j).** Вихід 0.32 г (70 %), т.пл. 292-294 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3376-2850 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1587 (CO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.72 с (3H, Me), 2.20 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.60 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 с (3H, OMe), 4.90 с (1H, CH), 6.95-7.5 м (5H, Ph), 7.60-7.82 д.д. (4H, Ar, *J* = 8 Гц), 8.17 с (1H, CH), 10.22 р.с (1H, N<sup>8</sup>H), 11.74 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 71.40, Н 5.29, N 16.03. С<sub>26</sub>Н<sub>23</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 71.38, Н 5.30, N 16.01.

**3-Метил-4-феніл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2H)-он (34a).** Суміш 0.1 г (1 ммоль) 3-метил-5-амінопіразолу **21**, 0.11 г

(1 ммоль) бензальдегіду **2a**, та 0.16 г (1 ммоль) індантіону **33** у 3 мл 2-пропанола перемішували при температурі 25-30 °С 20 хв, осад сполуки **34a** відфільтровували. Вихід 0.17 г (54 %), т.пл. > 300 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3189 (NH), 1655 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.88 с (3H, Me), 4.91 с (1H,  $C^4H$ ), 7.19-7.55 м (5H, Ph), 11.17 р.с (1H,  $N^{10}H$ ), 12.06 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено, %: С 76.68; Н 4.80; N 13.40.  $C_{20}H_{15}N_3O$ . Розраховано, %: С 76.66; Н 4.82; N 13.41.

Сполуки **34b,d,e,h** одержували аналогічно.

**3-Метил-4-(4-метилфеніл)-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2H)-он (34b)**. Вихід 0.24 г (73 %), т.пл. > 300 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3234 (NH), 1663 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.85 с (3H, Me), 2.19 с (3H, Me), 4.87 с (1H,  $C^4H$ ), 6.98-7.57 м (4H, Ph), 11.16 р.с (1H,  $N^{10}H$ ), 12.07 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено, %: С 77.06; Н 5.21; N 12.86.  $C_{21}H_{17}N_3O$ . Розраховано, %: С 77.04; Н 5.23; N 12.84.

**4-[4-(Диметиламінофеніл)]-3-метил-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2H)-он (34d)**. Вихід 0.3 г (75 %), т.пл. 305-307 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3187 (NH), 1659 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.86 с (3H, Me), 2.78 с (6H, Me), 4.79 с (1H,  $C^4H$ ), 6.56-7.08 д.д (4H,  $C_6H_4$ ,  $J = 8$  Гц), 6.96-7.57 м (4H, Ar), 11.09 р.с (1H,  $N^{10}H$ ), 12.03 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено, %: С 74.16; Н 5.64; N 15.74.  $C_{22}H_{20}N_4O$ . Розраховано, %: С 74.14; Н 5.66; N 15.72.

**4-(4-Хлорофеніл)-3-метил-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2H)-он (34e)**. Вихід 0.21 г (60 %), т.пл. > 300 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3233 (NH), 1660 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.85 с (3H, Me), 4.95 с (1H,  $C^4H$ ), 6.98-7.66 м (4H, Ar), 11.25 р.с (1H,  $N^{10}H$ ), 12.13 р.с (1H,  $N^2H$ ). Знайдено, %: С 69.09; Н 4.04; Cl 10.16; N 12.10. С  $C_{20}H_{14}ClN_3O$ . Розраховано, %: С 69.07; Н 4.06; Cl 10.19; N 12.08.

**3-Метил-4-(4-нітрофеніл)-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2H)-он (34h)**. Вихід 0.12 г (68 %), т.пл. > 300 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3234 (NH), 1667 (CO), 1535, 1346 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.84 с (3H, Me), 5.12 с (1H,  $C^4H$ ), 7.16-7.68 м (4H, Ar), 7.47-8.11 д.д. (4H, Ar,  $J = 8$  Гц),

11.35 р.с (1H, N<sup>10</sup>H), 12.21 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С, 67.05; Н, 3.96; N, 15.61. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С С, 67.03; Н, 3.94; N, 15.63.

**Рентгеноструктурне дослідження сполук (24a).** Кристали моноклінні, C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>, при 293 К  $a$  25.732(2),  $b$  7.3712(4),  $c$  14.363(1) Å,  $\beta$  105.183(7)°,  $V$  2629.2(3) Å<sup>3</sup>,  $M$  249.31,  $Z$  8, просторова група  $C2/c$ ,  $d_{\text{роз.}}$  = 1.260 г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}_\alpha)$  = 0.077 мм<sup>-1</sup>,  $F(000)$  1056. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 12842 віддзеркалень (3824 незалежних  $R_{\text{int}}$  0.049) вимірювали на дифрактометрі Xcalibur-3 (MoK<sub>α</sub> випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{\text{макс}}$  60°).

Структуру розшифровували прямим методом за комплексом програм SHELXTL [161]. Положення атомів гідрогену виявляли з різницевого синтезу електронної густини й уточнювали за моделлю *наїзника* з  $U_{\text{изо}} = nU_{\text{екв}}$  негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим ( $n = 1.5$  для метильних груп та  $n = 1.2$  для інших атомів гідрогену). Атом гідрогену NH групи, що бере участь в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку, уточнений в ізотропному наближенні. Структуру уточнено за F<sup>2</sup> повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до  $wR_2$  0.128 за 3794 віддзеркаленнями [ $R_1$  0.053 за 1926 віддзеркаленнями з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S$  0.909]. Координати атомів, а також повні таблиці довжини зв'язків і валентних кутів депоновано у Кембриджському банку структурних даних (CCDC № 1046023) (e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).

**Рентгеноструктурне дослідження сполуки (29f).** Кристали моноклінні, C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>OF C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O, при 293 К  $a$  11.891(1),  $b$  5.7303(8),  $c$  26.934(3) Å,  $\beta$  100.97(1)°,  $V$  1801.8(4) Å<sup>3</sup>,  $M$  343.40,  $Z$  4, просторова група  $P2_1/c$ ,  $d_{\text{роз.}}$  1.266 г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}_\alpha)$  0.090 мм<sup>-1</sup>,  $F(000)$  728. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 15510 віддзеркалень (5248 незалежних,  $R_{\text{int}}$  0.102) вимірювали на дифрактометрі Xcalibur-3 (MoK<sub>α</sub> випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{\text{макс}}$  60°).

Структуру розшифровували прямим методом за комплексом програм SHELXTL [161]. Положення атомів гідрогену виявляли з різницевого синтезу

електронної густини й уточнювали за моделлю *наїзника* з  $U_{izo} = nU_{екв}$  негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим ( $n = 1.5$  для метильних груп та  $n = 1.2$  для інших атомів гідрогену). Атоми гідрогену, які беруть участь в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку, уточнені в ізотропному наближенні. Структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до  $wR_2 = 0.178$  за 5188 віддзеркаленнями з  $[R_1 0.069$  за 1615 віддзеркаленнями з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S 0.837]$ . Координати атомів, а також повні таблиці довжини зв'язків і валентних кутів депоновано у Кембриджському банку структурних даних (CCDC № 1046024) (e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).

**3-Метил-4-[(E)-2-феніл]вініл]-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[b]піразоло[4,3-e]піридин-5(2H)-он (39a).** Суміш 1 ммоль аміну **21a**, 1 ммоль альдегіду **2a** та 1 ммоль циклопентан-1,3-діону **28** у 5 мл 2-пропанолу кип'ятили 5 хв. Розчин охолоджували і відфільтровували сполуку **39a**. Вихід 0.16 г (55%), т.пл. 278-280 °С. ІЧ спектр,  $см^{-1}$ : 3402-2921 (NH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1585(C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2.05 с (3H, Me), 2.25 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.53 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.38 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 8$  Гц), 6.14 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 8$  Гц,  $J = 16$  Гц), 6.20 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц) 7.14-7.31 м (5H, Ph), 10.06 р.с (1H, N<sup>8</sup>H), 11.84 (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 74.17, Н 5.95, N 14.40. С<sub>18</sub>Н<sub>17</sub>Н<sub>3</sub>О. Розраховано, %:С 74.20, Н 5.88 N 14.42.

Аналогічно синтезували сполуки **39b-d**.

**4-[(E)-2-(4-метоксифеніл)вініл]-3-метил-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[b]піразоло[4,3-e]піридин-5(2H)-он (39b).** Вихід 0.12 г (39%), т.пл. 228-230 °С. ІЧ спектр,  $см^{-1}$ : 3182-2854 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1584. (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2.06 с (3H, Me), 2.26 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 с (3H, OMe), 4.35 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 6$  Гц), 5.99 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 16$  Гц), 6.15 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц) 6.79-7.24 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 10.08 р.с (1H, N<sup>8</sup>H), 11.86 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, С 71.04, Н 5.90, N 13.11. С<sub>19</sub>Н<sub>19</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 71.01, Н 5.96, N 13.08.

**3-Метил-4-[(E)-2-(4-нітрофеніл)вініл]-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[b]піразоло[4,3-е]піридин-5(2H)-он (39c).** Вихід 0.12 г (41 %) , т.пл. 210-214 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3391-2853 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1593 (C=O), 1342, 1533 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.06 с (3H, Me), 2.26 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.55 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.46 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 4$  Гц), 6.22 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.44 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 4$  Гц,  $J = 16$  Гц), 7.60-8.13 д.д. (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 10.19 р.с (1H, N<sup>8</sup>H), 11.95 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 64.31, Н 4.81, N 16.59. С<sub>18</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 64.28, Н 4.79, N 16.66.

**3-Ізопропіл-4-[(E)-2-(4-нітрофеніл)вініл]-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[b]піразоло[4,3-е]піридин-5(2H)-он (39d).** Вихід 0.14 г (40%), т.пл. 240-241 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3401-2853 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1593 (C=O), 1340 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.12 т (6H, Me), 2.25 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.56 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.89 м (1H, CH), 4.49 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 4$  Гц), 6.28 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.43 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 4$  Гц,  $J = 16$  Гц), 7.58-8.12 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 10.21 р.с (1H, N<sup>8</sup>H), 11.97 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 65.95, Н 5.56, N 15.31. С<sub>20</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 65.92, Н 5.53, N 15.38.

**3-Метил-4-[(E)-2-фенілвініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5H-піразоло[3,4-в]хінолін-5-он (44a).** Суміш 1 ммоль аміну **21**, 1 ммоль альдегіду **2a-d** та 1 ммоль 1,3-дикетону **43a** у 5 мл 2-пропанолу кип'ятили 5 хв. Розчин охолоджували і відфільтровували осад сполуки **44a**. Вихід 0.12 г (40%), т.пл. 270-272 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3173-2939 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1587 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.07 с (3H, Me), 2.22 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.56 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.59 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 6$  Гц), 6.02 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.17 д.д. (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 16$  Гц), 7.18-7.25 м (5H, Ph), 9.62 р.с (1H, N<sup>9</sup>H) 11.81 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 74.69, Н 6.29, N 13.78. С<sub>19</sub>Н<sub>19</sub>Н<sub>3</sub>О. Розраховано, %: С 74.73, Н 6.27, N 13.76. Аналогічно синтезували сполуки **44b-m**.

**4-[(E)-2-(4-метоксифеніл)вініл]-3-метил-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5H-піразоло[3,4-в]хінолін-5-он (44b).** Вихід 0.21 г (63%), т.пл. 288-290 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3240-2939 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1587 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.81 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.05 с (3H, Me), 2.20 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.65 с (3H,



OMe), 4.55 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 4$  Гц), 5.94 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.0 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.76-7.18 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 9.58 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.77 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 71.69, Н 6.34, N 12.5. С<sub>20</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 71.62, Н 6.31, N 12.53.

**3-Метил-4-[(E)-2-(4-нітрофеніл)вініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44с).** Вихід 0.18 г (50%), т.пл. 288-290 °С. ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3522-2854 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1587 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.08 с (3H, Me), 2.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.52 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4,65 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 6$  Гц), 6.20 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 15$  Гц), 6.45 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 15$  Гц), 7.56-8.07 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 9,69 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.85 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 65.10, Н 5.23, N 15.94. С<sub>19</sub>Н<sub>18</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 65.13, Н 5.18, N 15.99.

**3,7,7-Триметил-4-[(E)-2-фенілвініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44d).** Вихід 0.23 г (70%), т.пл. 320 °С. ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3153-2958 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1584 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 0.99 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.09 с (3H, Me), 2.21 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.35 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.60 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 6$  Гц), 6.04 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.23 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 16$  Гц), 7.14-7.24 м (5H, Ph), 9.54 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.78 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено %: С 75.61, Н 6.98, N 12.57. С<sub>21</sub>Н<sub>23</sub>Н<sub>3</sub>О. Розраховано, %: С 75.65, Н 6.95, N 12.60.

**4-[(E)-2-(4-метоксифеніл)вініл]-3,7,7-триметил-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44e).** Вихід 0.24 г (65%), т.пл. 266-268 °С. ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3177-2834 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1586 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 0.97 с (6H, Me), 2.07 с (3H, Me), 2.10 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 с (3H, OMe), 4,56 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 4$  Гц), 5.95 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.08 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 4$  Гц,  $J = 16$  Гц), 6.76-7.19 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 9,56 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.80 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 72.65, Н 6.95, N 11.59. С<sub>22</sub>Н<sub>25</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 72.70, Н 6.93, N 11.56.

**3,7,7-Триметил-4-[(E)-1-метил-2-фенілвініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44f).** Вихід 0.19 г (56 %), т.пл. >300 °С. ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3194-2867 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1586 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.:

0.99 с (6H, Me), 1.54 с (3H, Me), 2.07 с (3H, Me), 2.09 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.36 д (2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 4$  Гц), 4.58 с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.38 с (1H, CH), 7.15-7.31 м (5H, Ph), 9.56 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.77 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 76.11, Н 7.27, N 12.0. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O. Розраховано, %: С 76.05, Н 7.25, N 12.09.

**3-Ізопропіл-4-[(Е)-2-фенілвініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44g).** Вихід 0.12 г (36%), т.пл. 300-302 °С. ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3233-2891 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1584 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.13 т (6H, Me), 1.82 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.19 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.50 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.88 м (1H, CH), 4.64 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 4$  Гц), 6.01 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.18 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 4$  Гц,  $J = 16$  Гц), 7.11-7.22 (5H, Ph), 9.63 р.с (1H, N<sup>8</sup>H), 11.87 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 75.62, Н 7.0, N 12.57. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O. Розраховано, %: С 75.65, Н 6.95, N 12.60.

**3,7,7-Триметил-4-[(Е)-2-(4-нітрофеніл)вініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44h).** Вихід 0.29 г (77%), т.пл. 220-222 °С. ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3239-2866 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1599 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 0.98 с (6H, Me), 2.07 с (3H, Me), 2.11 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.56 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 4$  Гц), 6.20 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.45 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 4$  Гц,  $J = 16$  Гц), 7.54-8.07 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 9.64 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.84 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 66.61, Н 5.90, N 14.77. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 66.65, Н 5.86, N 14.81.

**3-Ізопропіл-4-[(Е)-2-(4-метоксифеніл)вініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44i).** Вихід 0.27 г (75%), т.пл. 306 °С (субл.). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3248-2896 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1580 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.12 д (3H, Me,  $J = 8$  Гц), 1.15 д (3H, Me,  $J = 8$  Гц), 1.82 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.20 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.52 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (1H, CH), 3.68 с (3H, OMe), 4.62 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 6$  Гц), 5.94 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.0 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 16$  Гц), 6.79-7.17 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 9.65 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.85 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 72.74, Н 6.91, N 11.52. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 72.70, Н 6.93, N 11.56.

**3-Ізопропіл-4-[(E)-2-(4-нітрофеніл)вініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44j).** Вихід 0.24 г (64%) , т.пл. > 300 °С. ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : (NH, CH<sub>2</sub>, Me), (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.13 д (6H, CH<sub>3</sub>,  $J = 8$  Гц), 1.15 д (3H, Me,  $J = 8$  Гц), 1.82 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.20 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.88 м (1H, CH), 4.70 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 4$  Гц), 6.21 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 16$  Гц), 6.44 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 16$  Гц), 7.54-8.08 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 9.71 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.88 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 66.69, Н 5.88, N 14.84. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 66.65, Н 5.86, N 14.81.

**3-Ізопропіл-7,7-диметил-4-[(E)-2-фенілвініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44k).** Вихід 0.15 г (42%), т.пл. 284-286 °С. ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3256-2924 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1583 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 0.97 с (6H, Me), 1.15 д (6H, Me), 2.09 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.33 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.90 м (1H, CH), 4.64 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 6$  Гц), 6.02 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.23 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 16$  Гц), 7.12-7.24 м (5H, Ph), 9.63 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.87 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 76.40, Н 7.55, N 11.60. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O. Розраховано, %: С 76.42, Н 7.53, N 11.62.

**7,7-Диметил-4-[(E)-2-(4-метоксифеніл)вініл]-3-(проп-2-іл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44l).** Вихід 0.24 г (60%), т.пл. 320-322 °С. ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3260-2872 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1580 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 0.96 с (6H, Me), 1.14 д (6H, CH<sub>3</sub>), 2.09 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.89 м (1H, CH), 3.68 с (3H, OMe), 4.60 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 4$  Гц), 5.95 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.08 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 4$  Гц,  $J = 16$  Гц), 6.76-7.17 д.д (4H, Ar,  $J = 8$  Гц), 9.60 р.с (1H, N<sup>9</sup>H), 11.85 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 73.60, Н 7.50, N 10.69. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 73.63, Н 7.47, N 10.73.

**3-Ізопропіл-7,7-диметил-4-[(E)-2-(4-нітрофеніл)вініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (44т).** Вихід 0.25 г (61%), т.пл. 282-286 °С. ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3250-2873 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1581 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 0.97 с (6H, Me), 1.12-1.15 д.д (6H, Me,  $J = 4$  Гц), 2.10 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.91 (1H, CH), 4.71 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 6$  Гц), 6.21 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 6.48 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 16$  Гц), 7.54-8.08 д.д (4H,

Ar,  $J = 8$  Гц), 9.73 р.с (1H, N<sup>9</sup>H) 11.95 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 67.91, Н 6.41, N 13.75. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 67.96, Н 6.45, N 13.78.

**3,7,7-Триметил-4-[(E)-2-фенілвініл]-1,6,7,8-тетрагідро-5H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (48)**. Вихід 0.23 г (70%), т.пл. 263-265 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3182-2866 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1667(C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.02 с (6H, Me), 2.39 с (3H, Me), 2.53 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.04 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.75 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 7.32-7.45 м (3H, Ph), 7.64 д (2H, Ph,  $J = 8$  Гц), 7.89 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 13.43 р.с (1H, N<sup>1</sup>H). Знайдено, %: С 76.08, Н 6.43, N 12.64. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O. Розраховано, %: С 76.11, Н 6.39, N 12.68.

**3-Метил-4-[(E)-2-фенілвініл]-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2H)-он (50a)**. Суміш 1 ммоль аміну **21**, 1 ммоль альдегіду **2a** і 1 ммоль 2H-інден-1,3-діону-1 **33** у 5 мл 2-пропанолу інтенсивно перемішували протягом 5 хв при 25-30 °С. Осад сполуки **50a** відфільтровували і промивали 2 мл 2-пропанолу. Вихід 0.24 г (71%), т.пл. 296 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3176-2854 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1560 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.11 с (3H, Me), 4.55 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 6$  Гц), 6.15 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 6$  Гц,  $J = 16$  Гц), 6.35 д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 16$  Гц), 7.15-7.61 м (9H, Ph, Ar), 11.12 р.с (1H, N<sup>10</sup>H), 12.15 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 77.81, Н 5.10, N 12.35. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O. Розраховано, %: С 77.86, Н 5.05, N 12.38.

Аналогічно синтезували сполуки **50b,c**.

**3-Метил-4-[(E)-1-метил-2-фенілвініл]-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2H)-он (50b)**. Вихід 0.15 г (44 %) , т.пл. 288-289 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3210-2853 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1564 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.55 с (3H, Me), 2.10 (3H, Me), 4.60 с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.54 с (1H, CH=), 7.21-7.61 м (9H, Ar, Ph), 11.09 р.с (1H, N<sup>10</sup>H), 12.11 р.с (1H, N<sup>2</sup>H). Знайдено, %: С 78.10, Н 5.49, N 11.82. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O. Розраховано, %: С 78.16, Н 5.42, N 11.89.

**3-Ізопропіл-4-[(E)-2-фенілвініл]-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2H)-он (50c)**. Вихід 0.2 г (55 %), т.пл. 276 °С. ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 3054-2854 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1562 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.15 д. (6H, Me,  $J = 8$  Гц), 2.95 м (1H, CH), 4.57 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 8$  Гц), 6.16 д.д (1H, CH<sub>вініл</sub>,  $J = 8$

$\text{Гц}$ ,  $J = 16 \text{ Гц}$ ), 6.34 д (1H,  $\text{CH}_{\text{вініл}}$ ,  $J = 16 \text{ Гц}$ ), 7.12-7.85 м (9H, Ph, Ar), 11.13 с (1H,  $\text{N}^{10}\text{H}$ ), 12.18 с (1H,  $\text{N}^2\text{H}$ ). Знайдено, %: С 75.55, Н 5.87, N 10.53.  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ . Розраховано, %: С 75.54, Н 5.83, N 10.57.

**2,3,7,7,9-Пентаметил-4-[(E)-2-фенілвініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5H-піразоло[3,4-b]хінолін-5-он (54).** Суміш 1 ммоль сполуки **44d** та 2 ммоль метилйодиду, 3.5 ммоль КОН перемішували у 2 мл ДМФА протягом 4 год при 25-30 °С. Осад відфільтровували і промивали 5 мл 2-пропанолу. Вихід 0.16 г (44%) , т.пл. >300 °С. ІЧ спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3421-2924 (NH,  $\text{CH}_2$ , Me), 1664 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.03 д (6H, Me), 2.11 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.12 с (3H, Me), 2.66 д.д. (2H,  $\text{CH}_2$ , 16 Гц), 3.31 (3H, Me), 3.63 (3H, Me), 4.63 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 4 \text{ Гц}$ ), 6.05 д (1H,  $\text{CH}_{\text{вініл}}$ ,  $J = 16 = \text{Гц}$ ), 6.14 д.д (1H,  $\text{CH}_{\text{вініл}}$ ,  $J = 4 \text{ Гц}$ ,  $J = 16 \text{ Гц}$ ), 7.14-7.25 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 76.38, Н 7.59, N 11.57.  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ . Розраховано, %: С 76.42, Н 7.53, N 11.62.

**1,2,3,7,7-Пентаметил-5-оксо-4-[(E)-2-фенілвініл]-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1H-піразоло[3,4-b]хінолін-9-іум йодид (55).** Суміш 1 ммоль сполуки **44d** та 10 ммоль метилйодиду кип'ятили у ДМФА 24 год. Сіль відфільтровували і промивали 5 мл 2-пропанолу. Вихід 0.26 г (53 %) , т.пл. 279-280 °С. ІЧ спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3148-2867 (NH,  $\text{CH}_2$ , Me), 1604 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.00 с (6H, Me), 2.07 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 с (3H, Me), 2.52 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.88 с (3H, Me), 4.68 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 4 = \text{Гц}$ ), 6.17 д (1H,  $\text{CH}_{\text{вініл}}$ ,  $J = 16 \text{ Гц}$ ), 6.23 д.д (1H,  $\text{CH}_{\text{вініл}}$ ,  $J = 4 \text{ Гц}$ ,  $J = 16 \text{ Гц}$ ), 7.14-7.29 м (5H, Ph), 10.28 р.с (1H,  $\text{N}^9\text{H}$ ). Знайдено, %: С 56.40, Н 5.70, N 8.55.  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{IN}_3\text{O}$ . Розраховано, %: С 56.45, Н 5.77, N 8.59.

**1,2,3,7,7-Пентаметил-5-оксо-4-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1H-піразоло[3,4-b]хінолін-9-іум йодид (57).** Суміш 1 ммоль сполуки **56** та 10 ммоль метилйодиду кип'ятили у ДМФА 24 год. Сіль відфільтровували і промивали 5 мл 2-пропанолу. Вихід 0.3 г (65%) , т.пл. 298-300 °С. ІЧ спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3240-2868 (NH,  $\text{CH}_2$ , Me), 1603 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,95 с (3H, Me), 1.04 с (3H, Me), 2.14 д.д. (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 16 \text{ Гц}$ ), 2.13 с (3H, Me), 2.57 д.д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 4 \text{ Гц}$ ), 3.73 с (3H, Me), 3.91 с (3H, Me), 5.05 с (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.11-7.14 м (1H, Ph),

7.21-7.26 м (4Н, С<sub>6</sub>Н<sub>5</sub>), 10.39 р.с (1Н, N<sup>9</sup>H). Знайдено, %: С 54.47, Н 5.61, N 9.02. С<sub>21</sub>Н<sub>26</sub>ІN<sub>3</sub>O. Розраховано %: С 54.43, Н 5.66, N 9.07.

**3,7,7-Триметил-4-[(Е)-2-фенілвініл]-2-пропіл-2,6,7,8-тетрагідро-5Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он (58).** Суміш 1 ммоль сполуки **44d** 1.2 ммоль пропілброміду кип'ятили 8 год у 2 мл ДМФА. Осад відфільтровували і промивали 5 мл 2-пропанолу. Вихід 0.80 г (21%) , т.пл. 104-106 °С. ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3027-2871 (NH, CH<sub>2</sub>, Me), 1669 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 0.85 т (3Н, Me), 1.02 с (6Н, Me), 1.84 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 2.40 с (3Н, Me), 2.53 с (2Н, CH<sub>2</sub>), 6.77 д (1Н, CH<sub>вініл</sub>, *J* = 16 Гц), 7.23-7.66 м (5Н, Ph), 7.88 д (1Н, CH<sub>вініл</sub>, *J* = 16 Гц). Знайдено, %: С 77.10, Н 7.25, N 11.28. С<sub>24</sub>Н<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O. Розраховано, %: С 77.18, Н 7.29, N 11.25.

#### **Рентгеноструктурне дослідження сполуки (44d).**

Кристали сполуки **44d** моноклінні, С<sub>21</sub>Н<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O, при 293°С *a* = 25.461(4), *b* = 21.917(4), *c* = 18.135(5) Å, β = 132.85(3)°, V = 7420(3) Å<sup>3</sup>, M<sub>r</sub> = 333.42, Z = 16, просторова група C2/c, d<sub>розрах</sub> = 1.194 г/см<sup>3</sup>, μ (MoK<sub>α</sub>) = 0.075 мм<sup>-1</sup>, F(000) = 2848. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 26124 віддзеркалень (6517 незалежних, R<sub>int</sub>=0.136) виміряні на дифрактометрі « Xcalibur-3» (MoK<sub>α</sub> випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, 2θ<sub>макс</sub> = 50 град).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [161]. Положення атомів Гідрогену виявлено із різницевого синтезу електронної густини й уточнено за моделлю “вершника” з U<sub>ізо</sub> = nU<sub>екв</sub> негідрогенового атома, зв'язаного з даним Гідрогеновим (n=1.5 для метильних груп та n=1.2 для інших атомів Гідрогену). Структуру уточнено за F<sup>2</sup> повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до wR<sub>2</sub> = 0.215 за 6473 відбитками (R<sub>1</sub> = 0.080 за 2578 відбиткам з F>4σ(F), S = 0.900). Координати атомів, а також повні таблиці довжини зв'язків та валентних кутів депоновано у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)) під номером CCDC 1501921.

**Рентгеноструктурне дослідження сполуки (57).** Кристали сполуки **57** моноклінні,  $C_{21}H_{26}N_3OI$ , при  $293^\circ C$   $a = 16.793(2)$ ,  $b = 6.0459(7)$ ,  $c = 21.327(3)$  Å,  $\beta = 107.98(1)^\circ$ ,  $V = 2059.6(5)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 463.35$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $P2_1/c$ ,  $d_{\text{роздах}} = 1.494$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 1.569$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 936$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 12466 віддзеркалень (3617 незалежних,  $R_{\text{int}} = 0.130$ ) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK<sub>α</sub> випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування,  $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$ ).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL. Поглинання враховано полуемпіричним методом за результатами мультисканування ( $T_{\text{min}} = 0.650$ ,  $T_{\text{max}} = 0.969$ ). Положення атомів Гідрогену виявлено з різницевого синтезу електронної густини й уточнено за моделлю “вершника” с  $U_{\text{izo}} = nU_{\text{скв}}$  негідрогенового атома, зв’язаного з даним гідрогеновим ( $n=1.5$  для метильних груп та  $n=1.2$  для інших атомів Гідрогену). Структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним МНК у анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до  $wR_2 = 0.171$  за 3592 віддзеркаленнями ( $R_1 = 0.067$  за 2357 віддзеркаленнями з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.978$ ). Координати атомів, а також повні таблиці довжини зв’язків та валентних кутів депоновано у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)) під номером CCDC 1501920.

### Висновки до розділу 3

1. Доміно-реакції за участю 3-алкіл-5-амінопіразолів **21,38**, ароматичних, гетероциклічних альдегідів та циклічних СН-кислот **23, 28, 33, 43** регіоселективні і завершуються утворенням піразоло[3,4-*b*]піридинових систем. Втім направленість формування піридинового циклу у реакціях за участю циклпентанону **23** та 1,3-дикетонів **28, 33, 43** різні за рахунок різних інтермедіатів, що утворюються на проміжних стадіях процесу. При формуванні дигідропіридинового кільця у сполуках **29, 34, 39, 44, 50** карбонільна група проміжних 1,3-ненасичених кетонів взаємодіє з 5-аміногрупою аміноазолу, що приводить до конденса-

них систем з лінійним, а не ангулярним, як у випадку циклопентанону, розташуванням циклів. В реакціях за участю циклопентанону й альдегідів інтермедіатами виступають азометини, які при взаємодії з циклопентаном утворюють піразоло[3,4-*b*]піридини ангулярної будови.

2. Алкілування 3,7,7-триметил-4-феніл- та -(арилвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів метилйодидом у суперосновному середовищі без нагрівання проходить за N<sup>2</sup> та N<sup>9</sup> атомами біциклічної системи зі збереженням дигідроструктури піридинового кільця. При тривалому кип'ятінні у ДМФА з 10 кратним надлишком метилйодиду алкілування відбувається за обома атомами N<sup>1</sup> та N<sup>2</sup> піразольного циклу і веде до утворення 1,2,3,7,7-пентаметил-5-оксо-4- феніл- та -(фенілвініл)2,4,5,6,7,8-гексагідро-1*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-9-іум йодидів.
3. В результаті оцінки гострої токсичності сполуки **44d** визначено, що вона відноситься до малотоксичних речовин (5 клас токсичності).
4. На моделі експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів, викликаного введенням стрептозотоцину на тлі високовуглеводного та високожирового раціону харчування, було верифіковано виразні гіпоглікемічні, інсулінсенсibiliзуючі ефекти сполуки **44d**, а також достовірне зниження маси абдомінального жиру, як загального, так і за окремими фракціями за умов її 14-денного перорального використання у дозі 50 мг/кг. Ці ефекти були на рівні або трохи поступалися дії препарату порівняння метформіну.

Основні положення цього розділу висвітлено у наступних публікаціях авторки [165, 166, 168, 172, 183].



## РОЗДІЛ 4

### ДОМІНО-РЕАКЦІЇ ІЗАТИНІВ З НІТРОГЕНОВМІСНИМИ БІНУКЛЕОФІЛАМИ ТА ЦИКЛІЧНИМИ СН-КИСЛОТАМИ

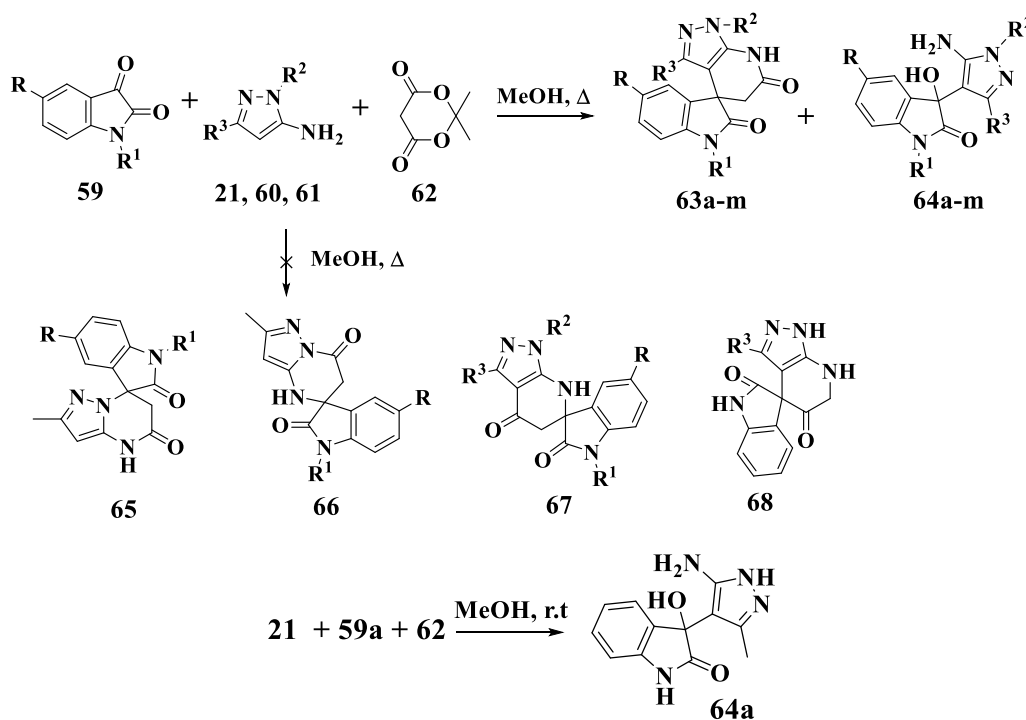
Доміно-реакції ізатинів з нітрогеновмісними бінуклеофілами та циклічними СН-кислотами набули широкого використання у синтезі 3-спіро-2-оксіндолів [191-196]. Якщо компонентами таких перетворень виступають 3-заміщені 5-амінопіразоли, то з-за наявності в їх молекулі окрім аміногрупи двох ендоциклічних нуклеофільних центрів – атомів N<sup>1</sup> і C<sup>4</sup> – існує неоднозначність у позиційній направленості циклоприєднання до аміноазолу, в наслідок чого можливе утворення як піразоло[3,4-*b*]піридинових, так і піразоло[1,5-*a*]піримідинових систем [10,197]. До того ж конденсація карбонільної сполуки з СН-кислотою на проміжній стадії каскадного процесу веде до несиметричного біелектрофілу, що створює неоднозначність у розташуванні замісників в азиновому циклі. Наша мета полягала у встановленні направленості взаємодії 5-амінопіразолів з ізатинами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном у різних умовах.

#### 4.1 Реакції 5-амінопіразолів з ізатинами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном

При кип'ятінні еквімолярних кількостей ізатинів **59** з амінами **21**, **60**, **61** та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном (кислотою Мельдрума) **62** у метанолі протягом 1.5-3.5 год одержані суміші сполук **63a-m** та **64a-m**, які розділено кристалізацією. При збільшенні тривалості кип'ятіння реакційних сумішей до 4.5 год спостерігалось значне зниження виходу обох продуктів реакцій. При проведенні реакції між ізатином, 3-метил-5-амінопіразолом **21** та діоксан-4,6-діоном **62** за кімнатної температури протягом 2 год одержано сполуку **64a** з виходом 76 %. Спіроазолоазини **65-67** ізомерної будови у жодному з експериментів за участю 3-метил-5-амінопіразолу **21**, так само, як і піразоло-

піридинони **67** у реакціях  $N^1$ -арилзаміщених амінів **60**, **61** не виявлені. Сполуки будови **68**, наведені авторами роботи [198], як продукти взаємодії ізатину, діоксандіону **62**, 3-метил- **21** та 3-феніл-5-амінопіразолів **60**, **61**, здійснених у суміші  $H_2O-EtOH$  (5:1) у присутності *n*-толуенсульфокислоти як каталізатора, також нами не зафіксовані.

Схема 4.1



**21**, **59**, **60**, **61**, **63**, **64**: **a**  $R=R^1=R^2:H$ ,  $R^3=Me$ ; **b**  $R=R^3:Me$ ,  $R^1=R^2:H$ ; **c**  $R=R^2:H$ ,  $R^1=R^3:Me$ ; **d**  $R=R^1=R^3:Me$ ,  $R^2:H$ ; **e**  $R:OCF_3$ ,  $R^1=R^2:H$ ,  $R^3:Me$ ; **f**  $R:F$ ,  $R^1=R^2:H$ ,  $R^3:Me$ ; **g**  $R:Cl$ ,  $R^1=R^2:H$ ,  $R^3:Me$ ; **h**  $R=R^3:Me$ ,  $R^1:H$ ,  $R^2:Ph$ ; **i**  $R:Me$ ,  $R^1:H$ ,  $R^2:Ph$ ,  $R^3:4-MeO-C_6H_4$ ; **j**  $R:OCF_3$ ,  $R^1:H$ ,  $R^2:Ph$ ,  $R^3:4-MeO-C_6H_4$ ; **k**  $R:F$ ,  $R^1:H$ ,  $R^2:Ph$ ,  $R^3:4-MeO-C_6H_4$ ; **l**  $R:Br$ ,  $R^1:H$ ,  $R^2:Ph$ ,  $R^3:4-MeO-C_6H_4$ ; **m**  $R:Br$ ,  $R^1:Me$ ,  $R^2:Ph$ ,  $R^3:4-MeO-C_6H_4$

Будову і склад речовин **63a-m** та **64a-m** доведено за допомогою ЯМР  $^1H$ , мас-спектрів і даних елементного аналізу. Відсутність у спектрах ЯМР  $^1H$  сполук **63** сигналів метинового протона піразольного фрагмента та аміногрупи і наявність резонансу трьох груп NH для сполук **63a-g** у слабкому полі з  $\delta$  10.4, 10.5, 11.9 (у спектрах **63h-m** двох груп NH при 10.7, 10.9) та АВ системи протонів  $CH_2$  фрагмента при 2.5-2.8 м.ч. ( $J = 16$  Гц) свідчить на користь утворення піразолопіридинової **63**, а не піримідинових **65**, **66** систем. Висновок щодо розташування 2-оксіндольного замісника відносно піразоль-

ного циклу та існування сполук **63a-g** у таутомерній формі  $N^2H$  у розчині ДМСО- $d_6$  ґрунтується на результатах експерименту NOE за участю похідної **63a** (рис. 4.1). [199].

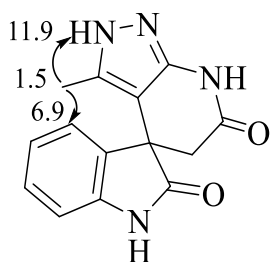


Рис. 4.1 Дані експерименту NOE для сполуки **63a**

Опромінення протонів метильної групи, розташованої біля атома  $C^3$  ( $\delta$  1.5 м.ч.) спричиняє відгук протона NH піразольного циклу ( $\delta$  11.9 м.ч.) та *орто*-протона індольного фрагмента ( $\delta$  6.9 м.ч.), що підтверджує їх просторову наближеність. У випадку  $N^1$  заміщених 5-амінопіразолів **60**, **61** утворення піримідинових похідних **65**, **66** неможливо. Розташування 2-оксіндольного фрагмента у сполуках **63h-m** також встановлено на основі результатів експерименту NOE на прикладі похідної **63m** (рис. 4.2).

Остаточну будову сполук **63** встановлено за результатами РСД на прикладі монокристалу спіропохідної **63b** (рис. 4.3). Сполука **63b** існує у кристалі як сольват з метанолом складу 1:1. У незалежній частині елементарної комірки виявлено дві молекули (**A** та **B**). Спіросполучені біциклічні фрагменти розгорнуті практично ортогонально (кут між середньоквадратичними площинами, проведеними через усі атоми відповідного біциклу, складає  $88^\circ$  у молекулі **A** та  $89^\circ$  у молекулі **B**). Частково гідрогенізований піридиновий цикл знаходиться у конформації викривленої *софи* з параметрами складчатості  $S = 1.52$ ,  $\Theta = 36.0^\circ$ ,  $\Psi = 29.6^\circ$  у молекулі **A** і  $S = 1.51$ ,  $\Theta = 39.1^\circ$ ,  $\Psi = 28.4^\circ$  у молекулі **B**. Відхилення атомів  $C^{12}$  та  $C^{13}$  від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає  $0.46 \text{ \AA}$  та  $0.16 \text{ \AA}$ , відповідно, у молекулі **A** і  $0.46 \text{ \AA}$  та  $0.18 \text{ \AA}$  у молекулі **B**.

Опромінення протонів метильної групи, розташованої біля атома  $C^3$  ( $\delta$  1.5 м.ч.) спричиняє відгук протона NH піразольного циклу ( $\delta$  11.9 м.ч.) та *орто*-протона індольного фрагмента ( $\delta$  6.9 м.ч.), що підтверджує їх просторову наближеність. У випадку  $N^1$  заміщених 5-амінопіразолів **60**, **61** утворення піримідинових похідних **65**, **66** неможливо. Розташування 2-оксіндольного

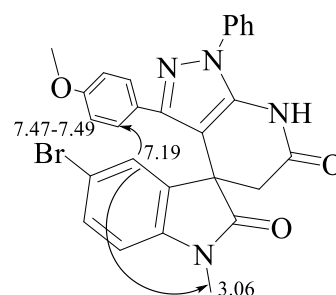


Рис. 4.2 Дані експерименту NOE для сполуки **63m**

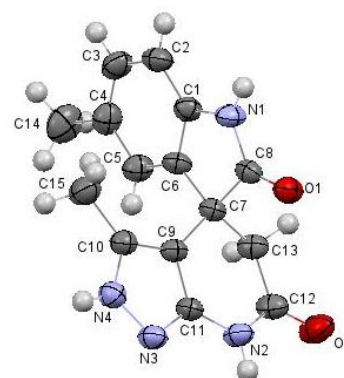
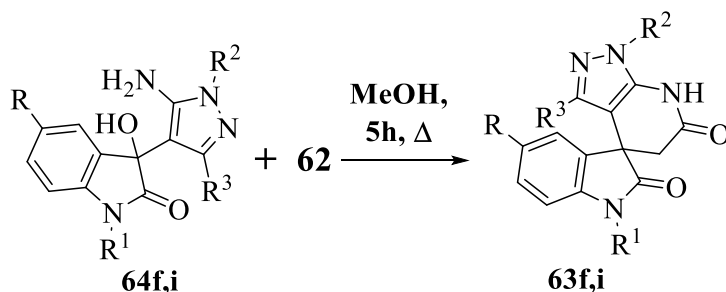


Рис. 4.3. Молекулярна будова сполуки **63b** за результатами РСД. Еліпсоїди теплових коливань показані з 50% ймовірністю.

Таким чином, у розглянутих реакціях 5-амінопіразолів **21**, **60**, **61** спостерігається утворення піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонової системи. Така сама направленість формування азинового циклу відмічена раніше й у трикомпонентних конденсаціях 3-метил-5-амінопіразолу **21** з кислотою Мельдрума, альдегідами або кетонами [200,201].

Відсутність сигналу метинового протона піразольного циклу при 5.8-6.0 м.ч. у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  адуктів **64a-m** та наявність розширених синглетів аміногрупи з  $\delta$  4.4-5.5 м.ч та ОН-групи  $\delta$  6.3-6.7 м.ч свідчить на користь їх будови як 3-(5-амінопіразол-3-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів. Мас-спектри цих сполук містять піки відповідних молекулярних іонів. Утворення подібних речовин у реакціях ізатинів з 5-амінопіразолами описано у роботі [202]. Для з'ясування здатності адуктів **64** виступати синтетичними попередниками піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів **63**, гідроксипохідні **64f,i** синтезовано у цільовий спосіб згідно методики, викладеній у публікації [202], з виходами 83 % та 35 % відповідно, і здійснено їх кип'ятіння з кислотою Мельдрума протягом 6 год у спиртовому середовищі (схема 4.2). В результаті одержано спіропохідні **63f,i** з низькими виходами з-за осмолення реакційних сумішей, втім в них методом ТШХ зафіксовано присутність слідової кількості вихідних адуктів **64f,i**, отже, повної конверсії гідроксипохідних **64** у спіросполуки **63** не відбулося.

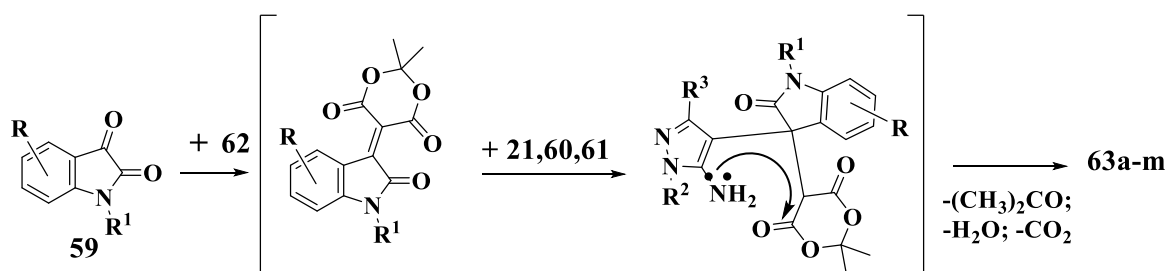
Схема 4.2



Таким чином, механізм формування піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів **63** полягає у каскаді перетворень за Кньовенагелем та Міхаелем з подальшою циклоконденсацією адукту Міхаеля, що веде до замикання азино-

вого циклу і супроводжується відщепленням ацетону, CO<sub>2</sub> та H<sub>2</sub>O (схема 4.3).

Схема 4.3



Поряд з цим спостерігається конкуруючий процес нуклеофільного приєднання амінопіразолу до ізатину, який веде до появи у реакційній суміші 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів **64**. Ці сполуки можуть зазнавати ретророзпаду на вихідний аміноазол й ізатин при тривалому нагріванні з кислотою Мельдрума. Ймовірно, різниця у швидкостях між двома процесами – конденсацією ізатинів **59** з діоксан-4,6-діоном **62** за Кньовенагелем і нуклеофільною атакою амінопіразолами атома Карбону C=O групи в ізатинах з утворенням сполук **64** та дуже повільним їх ретророзпадом на вихідні компоненти і визначає втрату регіоселективності у розглянутих доміно-реакціях.

## 4.2 Експериментальна частина

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H розчинів досліджуваних сполук у ДМСО-*d*<sub>6</sub> зареєстровані на спектрометрі «Varian MR-400» (400 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри одержані на приладі Varian 1200L GC–MS (EI 70 eV). Елементний аналіз виконано на елементному аналізаторі EA-3000 Eurovektor (CHNS-аналіз). Температури плавлення визначені за допомогою блоку Кофлера і невідкореговані.

**Загальна методика проведення трикомпонентної конденсації ізатинів, амінопіразолів з кислотою Мельдрума. Метод А.** Розчиняли 0.2 ммоль відповідних ізатинів **59**, 0.2 ммоль 5-амінопіразолів **21**, **60**, **61** та 0.2 ммоль 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону **62** у 5 мл метанолу і кип'ятили протягом 1.5-3.5 год. Розчинник видаляли під зниженим тиском, залишок кристалізува-

ли з суміші EtOH-H<sub>2</sub>O (5:1), осаді сполук **63** відфільтровували. До фільтратів додавали 10-15 мл води і одержували аморфні осаді сполук **64**, які кристалізували з 2-пропанолу.

*Метод Б.* При витримуванні розчину еквімолярних кількостей ізатину **59** (0.1 ммоль), 3-метил-5-амінопіразолу **21** (0.1 ммоль) та діоксан-4,6-діону **62** (0.1 ммоль) у метанолі за кімнатної температури протягом 2 год одержано сполуку **64a** з виходом 76 %. З фільтрату після виділення адукту **64a** вилучено й кислоту Мельдрума **62**, що не вступила в реакцію.

**3'-Метил-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'H)-діон (63a).** Тривалість кип'ятіння 1.5 год, вихід 40 %, т. пл. 310-312 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.50 (с, 3H, Me), 2.51-2.77 (д.д, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 16), 6.88 (д, 1H, Ar, *J* = 8), 6.95 (т, 1H, Ar), 7.13 (д, 1H, Ar, *J* = 8), 7.20 (т, 1H, Ar), 10.33 (р.с. 1H, NH<sub>інд.</sub>), 10.42 (р.с. 1H, NH<sub>пірид.</sub>), 11.80 (р.с. 1H, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup> 269. Знайдено, %: C, 63.08; H, 4.48; N, 21.03. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C, 62.68; H, 4.51; N, 20.88.

**3',5'-Диметил-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'H)-діон (63b).** Тривалість кип'ятіння 1.5 год, вихід 57 %, т. пл. 250-254 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.54 (с, 3H, Me<sub>піраз.</sub>), 2.20 (с, 1H, Me<sub>інд.</sub>), 2.49-2.73 (д.д, 2H, CH<sub>2</sub> *J* = 16), 6.77 (д, 1H, Ar, *J* = 8), 6.94 (с, 1H, Ar), 7.01 (д, 1H, Ar, *J* = 8), 10.44 (р.с. 2H, NH<sub>інд.</sub>+ NH<sub>пірид.</sub>), 11.89 (р.с. 1H, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup> 283. Знайдено, %: C, 64.76; H, 4.92; N, 19.79. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C, 63.82; H, 5.00; N, 19.85.

**1,3'-Диметил-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'H)-діон (63c).** Тривалість кип'ятіння 3.5 год, вихід 56 %, т. пл. 190-192 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.43 (с, 3H, Me<sub>піраз.</sub>); 2.48-2.79 (д.д, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 16), 3.14 (с, 3H, NMe) 7,01-7,06 (м, 2H, Ar), 7.19 (д, 1H, Ar, *J* = 8), 7.30 (т, 1H, Ar), 10.36 (р.с. 1H, NH<sub>пірид.</sub>), 11.81 (р.с. 1H, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 283. Знайдено, %: C, 63.87; H, 5.07; N, 19.94. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C, 63.82; H, 5.00; N, 19.85.

**1,3,5-Триметил-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'Н)-діон (63d).** Тривалість кип'ятіння 2.5 год, вихід 33 %, т.пл. 192-196 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (J, Гц): 1.44 (с, 3Н, Me<sub>піраз.</sub>), 2.22 (с, 3Н, Me), 2.48-2.73 (д,д, 2Н, CH<sub>2</sub>, J = 16), 3.10 (с, 3Н, NMe), 6.94 (д, 1Н, Ar, J = 8), 6.99 (с, 1Н, Ar), 7.10 (д, 1Н, Ar, J = 8), 10.43 (с, 1Н, NH<sub>пірид.</sub>), 11.86 (р.с, 1Н, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 297. Знайдено, %: С, 64.90; Н, 5.40; N, 18.88. С<sub>16</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 64.85; Н, 5.44; N, 18.91.

**3'-Метил-5-(трифлуорометокси)-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'Н)-діон (63e).** Тривалість кип'ятіння 1.5 год, вихід 67 %, т. пл. 248-252 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (J, Гц): 1.46 (с, 3Н, Me), 2.48-3.02 (д,д, 2Н, CH<sub>2</sub>, J = 16), 6.98 (д, 1Н, Ar, J = 8), 7.26-7.28 (м, 2Н, Ar), 10.42 (р.с, 1Н, NH<sub>інд.</sub>), 10.66 (р.с, 1Н, NH<sub>пірид.</sub>), 11.92 (р.с, 1Н, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 354. Знайдено, %: С, 51.10; Н, 3.11; N, 15.86. %: С<sub>15</sub>Н<sub>11</sub>F<sub>3</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 51.14; Н, 3.15; N, 15.90.

**5-Флуоро-3'-метил-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'Н)-діон (63f).** Тривалість кип'ятіння 2 год, вихід 59 %, т.пл. 328-330 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (J, Гц): 1.49 (с, 3Н, Me<sub>піраз.</sub>), 2.48-2.95 (д,д, 2Н, CH<sub>2</sub>, J = 16), 6.91 (д, 1Н, Ar, J = 8), 7.07-7.14 (м, 2Н, Ar), 10.45 (р.с, 1Н, NH<sub>інд.</sub>), 10.62 (р.с, 1Н, NH<sub>пірид.</sub>), 11.93 (р.с, 1Н, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 287. Знайдено, % : С, 58.79; Н, 3.81; N, 19.65. С<sub>14</sub>Н<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 58.74; Н, 3.87; N, 19.57.

**5-Хлоро-3'-метил-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'Н)-діон (63g).** Тривалість кип'ятіння 1.5 год, вихід 47 %, т.пл. 348-352 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (J, Гц): 1.53 (с, 3Н, Me<sub>піраз.</sub>), 2.52-2.86 (д,д, 2Н, CH<sub>2</sub>, J = 16), 6.89 (д, 1Н, Ar, J = 8), 7.20 (с, 1Н, Ar), 7.25 (д, 1Н, Ar, J = 8), 10.35 (р.с, 1Н, NH<sub>інд.</sub>), 10.56 (р.с, 1Н, NH<sub>пірид.</sub>), 11.85 (р.с, 1Н, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 302, 303. Знайдено, % : С, 55.61; Н, 3.60; N, 18.46 С<sub>14</sub>Н<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 55.55; Н, 3.66; N, 18.51.

**3',5-Диметил-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'Н)-діон (63h).** Тривалість кип'ятіння 1.5 год, вихід 31 %, т.пл. 248-252 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (J, Гц): 1.46 (с, 3Н, Me), 2.48-3.02 (д,д, 2Н, CH<sub>2</sub>, J = 16), 6.98 (д, 1Н, Ar, J = 8), 7.26-7.28 (м, 2Н, Ar), 10.42 (р.с, 1Н, NH<sub>інд.</sub>), 10.66 (р.с, 1Н, NH<sub>пірид.</sub>), 11.92 (р.с, 1Н, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 354. Знайдено, %: С, 51.10; Н, 3.11; N, 15.86. %: С<sub>15</sub>Н<sub>11</sub>F<sub>3</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 51.14; Н, 3.15; N, 15.90.

т.пл. 234-236 °С. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 1.51 (с, 3H, Me<sub>піраз.</sub>), 2.21 (с, 1H, Me<sub>інд.</sub>), 2.66-2.88 (д,д, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 16$ ), 6.80 (д, 1H, Ar,  $J = 8$ ), 7.00 (с, 1H, Ar), 7.04 (д, 1H, Ar,  $J = 8$ ), 7.48 (м, 5H, Ph), 10.52 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>), 10.67 (р.с, 1H, NH<sub>пірид.</sub>). Мас-спектр:  $[\text{M}+1]^+$ : 359. Знайдено,% : 70.41; H, 5.10; N, 15.56. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C, 70.38; H, 5.06; N, 15.63.

**3'-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'H)-діон (63i).** Тривалість кип'ятіння 1.5 год, вихід 41 %, т.пл. 174-176 °С. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 2.14 (с, 3H, Me<sub>піраз.</sub>), 2.54-2.88 (д,д, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 12$ ), 3.70 (с, 3H, OMe), 6.71 (д, 2H, Ar,  $J = 8$ ), 6.84 (д, 2H, Ar,  $J = 8$ ), 6.88 (д, 2H, Ar,  $J = 8$ ), 7.04 (д, 1H, Ar,  $J = 8$ ), 7.44 (т, 1H, Ph), 7.55 (т, 2H, Ph), 7.65 (д, 2H, Ph,  $J = 8$ ), 10.59 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>), 10.85 (р.с, 1H, NH<sub>пірид.</sub>). Мас-спектр:  $[\text{M}+1]^+$ : 451. Знайдено,% : C, 72.01; H, 4.90; N, 12.40. C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: C, 71.99; H, 4.92; N, 12.44.

**3'-(4-Метоксифеніл)-1'-феніл-5-(трифлуорометокси)-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'H)-діон (63j).** Тривалість кип'ятіння 3.5 год, вихід 54 %, т.пл. 176-178 °С. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 2.60-3.07 (д,д, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 16$ ), 3.63 (с, 3H, OMe), 6.60 (д, 2H, Ar,  $J = 8$ ), 6.81 (д, 2H, Ar,  $J = 8$ ), 6.95 (м, 2H, Ar), 7.09 (д, 1H, Ar,  $J = 8$ ), 7.42 (т, 1H, Ph), 7.50 (т, 2H, Ph), 7.60 (д, 2H, Ph,  $J = 8$ ), 10.80 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>), 10.85 (р.с, 1H, NH<sub>пірид.</sub>). Мас-спектр:  $[\text{M}+1]^+$ : 521. Знайдено,% : C, 62.34; H, 3.70; N, 10.73. C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Розраховано, %: C, 62.31; H, 3.68; N, 10.76.

**5-Флуоро-3'-(4-метоксифеніл)-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'H)-діон (63k).** Тривалість кип'ятіння 1.5 год, вихід 82 %, т.пл. 230-234 °С. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 2.69-2.87 (д,д, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 16$ ), 3.66 (с, 3H, OMe), 6.65 (д, 2H, Ar,  $J = 8$ ), 6.86 (м, 4H, Ar), 6.98 (м, 1H, Ar), 7.42 (т, 1H, Ph), 7.52 (т, 2H, Ph), 7.61 (д, 2H, Ph,  $J = 8$ ), 10.69 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>), 10.80 (р.с, 1H, NH<sub>пірид.</sub>). Мас-спектр:  $[\text{M}+1]^+$ : 455. Знайдено,% : C, 68.76; H, 4.23; N, 12.28. C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: C, 68.72; H, 4.21; N, 12.33.



**5-Бromo-3'-(4-метоксифеніл)-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'Н)-діон (63l).** Тривалість кип'ятіння 1.5 год, вихід 26 %, т.пл. 178-180 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.74-2.83 (д.д, 2Н, СН<sub>2</sub>, *J* = 14), 3.67 (с, 3Н, ОМе), 6.68 (д, 2Н, Ar, *J* = 8), 6.84 (м, 3Н, Ar), 7.12 (д, 1Н, Ar, *J*<sup>4</sup> = 2), 7.34 (д.д, 1Н, Ar, *J*<sup>4</sup> = 2, *J* = 8), 7.40 (т, 1Н, Ph), 7.52 (т, 2Н, Ph), 7.62 (д, 2Н, Ph, *J* = 8), 10.81 (р.с, 2Н, NH<sub>інд.</sub>+NH<sub>пірид.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 515, 516. Знайдено, %: С, 60.62; Н, 3.68; N, 10.83. С<sub>26</sub>Н<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 60.59; Н, 3.72; N, 10.87.

**5-Бromo-3'-(4-метоксифеніл)-1-метил-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'Н)-діон (63m).** Тривалість кип'ятіння 1.5 год, вихід 62 %, т.пл. 232-234 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.70-2.89 (д.д, 2Н, СН<sub>2</sub>, *J* = 16), 3.06 (с, 3Н, Ме), 3.70 (с, 3Н, ОМе), 6.71 (д, 2Н, Ar, *J* = 8), 6.74 (д, 2Н, Ar, *J* = 8), 7.05 (д, 1Н, Ar, *J* = 8), 7.19 (д, 1Н, Ar, *J*<sup>4</sup> = 2), 7.41 (т, 1Н, Ph), 7.47-7.49 (д.д, 1Н, Ar, *J*<sup>4</sup> = 2, *J* = 8), 7.52 (т, 2Н, Ph), 7.63 (д, 2Н, Ph, *J* = 8), 10.84 (р.с, 1Н, NH<sub>пірид.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 530, 531. Знайдено, %: С, 61.30; Н, 3.95; N, 10.52. С<sub>27</sub>Н<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>О<sub>3</sub> Розраховано, %: С, 61.26; Н, 4.00; N, 10.58.

**3-(5-Аміно-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-гідроксиіндолін-2-он(64a).** Вихід 11 % (*A*), т.пл. 200-202 °С (розкл.). ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.54 (с, 3Н, Ме<sub>піраз.</sub>), 4.43 (р.с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 6.26 (р.с, 1Н, ОН), 6.79 (д, 1Н, Ar, *J* = 8), 6.91 (т, 1Н, Ar); 7.17 (т, 1Н, Ar); 7.26 (д, 1Н, Ar, *J* = 8), 10.21 (с, 1Н, NH<sub>інд.</sub>), 11.08 (р.с, 1Н, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 245. Знайдено, % : С, 59.13; Н, 4.91; N, 22.86. С<sub>12</sub>Н<sub>12</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 59.01; Н, 4.95; N, 22.94.

**3-(5-Аміно-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-метиліндолін-2-он (64b).** Вихід 16 % (*A*), т.пл. 198-201 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.17 (с, 3Н, Ме<sub>піраз.</sub>), 2.16 (с, 1Н, Ме<sub>інд.</sub>), 5.04 (р.с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 6.55 (р.с, 1Н, ОН), 6.76 (д, 1Н, Ar, *J* = 8), 7.02 (т, 1Н, Ar), 7.08 (д, 1Н, Ar, *J* = 8), 10.30 (р.с, 1Н, NH<sub>інд.</sub>), 11.12 (р.с, 1Н, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 259. Знайдено, %: С, 60.40; Н, 5.43; N, 21.70. С<sub>13</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 60.45; Н, 5.46; N, 21.69.

**3-(5-Аміно-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-гідрокси-1-метиліндолін-2-он (64c).** Вихід 14 % (А), т.пл. 206-210 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.50 (с, 3H, Me<sub>піраз.</sub>), 3.09 (с, 3H, Me<sub>інд.</sub>), 4.67 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.29 (р.с, 1H, OH), 6.98 (м, 2H, Ar), 7.31 (м, 2H, Ar), 11.15 (р.с, 1H, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр: [M+1]<sup>+</sup>: 259. Знайдено, %: С, 60.48; Н, 5.40; N, 21.65. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 60.45; Н, 5.46; N, 21.69.

**3-(5-Аміно-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-гідрокси-1,5-диметиліндолін-2-он (64d).** Вихід 23 % (А), т.пл. 190-194 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.50 (с, 3H, Me<sub>піраз.</sub>); 2.22 (с, 3H, N Me<sub>інд.</sub>), 3.07 (с, 3H, Me<sub>інд.</sub>), 4.47 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.33 (р.с, 1H, OH), 6.86 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.08 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.14 (с, 1H, Ar), 11.12 (р.с, 1H, NH). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 273. Знайдено, %: С, 61.70; Н, 5.89; N, 20.52. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 61.75; Н, 5.92; N, 20.58.

**3-(5-Аміно-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-(трифлуорометокси)індолін-2-он (64e).** Вихід 18 % (А), т.пл. 245-248 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.53 (с, 3H, Me<sub>піраз.</sub>); 4.57 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.52 (р.с., 1H, OH), 6.89 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.20 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.25 (с, 1H, Ar), 10.46 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>), 11.22 (р.с, 1H, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 329. Знайдено, %: С, 47.60; Н, 3.33; N, 17.01. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 47.57; Н, 3.38; N, 17.07.

**3-(5-Аміно-3-метил-1H-піразол-4-іл)-5-флуоро-3-гідроксиіндолін-2-он (64f).** Вихід 22 % (А), т.пл. 240-245 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.60 (с, 3H, Me<sub>піраз.</sub>), 4.63 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.45 (р.с., 1H, OH), 6.77 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.35 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.39 (с, 1H, Ar), 10.40 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>), 11.12 (р.с, 1H, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 263. Знайдено, %: С, 55.02; Н, 4.20; N, 21.31. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 54.96; Н, 4.23; N, 21.36.

**3-(5-Аміно-3-метил-1H-піразол-4-іл)-5-хлоро-3-гідроксиіндолін-2-он (64g).** Вихід 8 % (А), т.пл. 235-238 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.60 (с, 3H, Me<sub>піраз.</sub>); 4.49 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.40 (р.с., 1H, OH), 6.81 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.22 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.28 (с, 1H, Ar), 10.34 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>), 11.08 (р.с, 1H, NH<sub>піраз.</sub>). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 279. Знайдено, %: С, 51.74; Н, 3.94; N, 20.15. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 51.72; Н, 3.98; N, 20.10.

**3-(5-Аміно-3-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-метиліндолін-2-он (64h).** Вихід 18 % (А), т. пл. 216 °С (розкл.). ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.44 (с, 3H, Me<sub>піраз</sub>); 2.22 (с, 3H, Me<sub>інд.</sub>), 5.25 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.55 (с, 1H, OH), 6.73 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.03 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.07 (с, 1H, Ar), 7.27 (т, 1H, Ph), 7.44 (т, 2H, Ph), 7.54 (д, 2H, Ph, J = 8), 10.23 (с, 1H, NH<sub>інд.</sub>). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 335. Знайдено, %: С, 68.20; Н, 5.37; N, 16.70. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 68.25; Н, 5.43; N, 16.76.

**3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-метиліндолін-2-он (64i).** Вихід 10 % (А), т.пл. 203-205 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.82 (с, 3H, Me<sub>інд.</sub>), 3.69 (с, 3H, OMe), 4.93 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.39 (р.с, 1H, OH), 6.61 (д, 2H, Ar, J = 8), 6.64 (д, 2H, Ar, J = 8), 6.68 (д, 2H, Ar, J = 8), 7.01 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.30 (т, 1H, Ph), 7.43 (т, 2H, Ph), 7.49 (д, 2H, Ph, J = 8), 10.29 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 427. Знайдено, %: С, 70.46; Н, 5.18; N, 13.05. C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 70.41; Н, 5.20; N, 13.14.

**3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-(трифлуорометокси)індолін-2-он (64j).** Вихід 7 % (А), т.пл. 188-190 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 3.64 (с, 3H, OMe), 5.45 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.54 (д, 2H, Ar, J = 8), 6.68 (м, 4H, Ar), 6.85 (р.с, 1H, OH), 6.99 (д, 1H, Ar, J = 8), 7.34 (т, 1H, Ph), 7.48 (т, 2H, Ph), 6.63 (д, 2H, Ph, J = 8), 10.27 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 497. Знайдено, %: С, 60.43; Н, 3.83; N, 11.23. C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Розраховано, %: С, 60.48; Н, 3.86; N, 11.29.

**3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-5-флуоро-3-гідроксиіндолін-2-он (64k).** Вихід 5 % (А), т.пл. 190-192 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 3.66 (с, 3H, OMe), 5.44 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.57 (д, 2H, Ar, J = 8), 6.60 (р.с, 1H, OH), 6.63 (д, 2H, Ar, J = 8), 6.71 (д, 2H, Ar, J = 8), 6.84 (т, 1H, Ar), 7.34 (т, 1H, Ph), 7.48 (т, 2H, Ph), 7.63 (д, 2H, Ph, J = 8), 10.11 (р.с, 1H, NH<sub>інд.</sub>). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 431. Знайдено, %: С, 67.01; Н, 4.39; N, 12.96. C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 66.97; Н, 4.45; N, 13.02.

**3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-5-бромо-3-гідроксиіндолін-2-он (64l).** Вихід 12 % (А), т.пл. 200-204 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.

(*J*, *Гц*): 3.68 (с, 3H, OMe), 5.49 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.59 (д, 2H, Ar, *J* = 8), 6.63 (р.с, 1H, OH), 6.68 (м, 4H, Ar), 6.84 (д, 1H, Ar, *J* = 8), 6.86 (с, 1H, Ar), 7.33 (т, 1H, Ph), 7.51 (т, 2H, Ph) 7.63 (д, 2H, Ph, *J* = 8), 10.27 (р.с, 1H, NH<sub>инд.</sub>). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 491. Знайдено, %: С, 58.71; Н, 3.88; N, 11.37. C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 58.67; Н, 3.90; N, 11.40.

**3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-5-бромо-3-гідрокси-1-метиліндолін-2-он (64т).** Вихід 7 % (А), т.пл. 189-192 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (*J*, *Гц*): 2.81 (с, 3H, Me), 3.68 (с, 3H, OMe), 5.50 (р.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.56 (д, 2H, Ar, *J* = 8), 6.63 (д, 2H, Ar, *J* = 8), 6.75 (р.с, 1H, OH), 6.78 (д, 1H, Ar, *J* = 8), 7.19 (с, 1H, Ar), 7.35 (т, 1H, Ph), 7.46 (д, 1H, Ar, *J* = 8), 7.48 (т, 2H, Ph), 7.63 (д, 2H, Ph, *J* = 8). Мас-спектр [M+1]<sup>+</sup>: 505, 506. Знайдено, %: С, 59.40; Н, 4.15; N, 11.12. C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 59.42; Н, 4.19; N, 11.09.

**Взаємодія адуктів 64f,i з 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном 62.** Сполуки **64f,i** синтезовано згідно методики, описаній у роботі [15]. Суміш 0.1 ммоль відповідного адукту **64** та 0.1 ммоль діоксандіону **62** у 5 мл метанолу кип'ятили 6 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, смолистий залишок розчиняли у суміші етилацетат-гексан (1:3) і хроматографували на колонці з силікагелем. Вихід сполук **63f,i** 9 % та 7 % відповідно.

**Рентгеноструктурне дослідження сполуки 63b.** Кристали сполуки **63b** триклінні, C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, при 20 °С *a* = 10.6610(6), *b* = 12.8071(6), *c* = 13.5521(7) Å, α = 63.067(5)°, β = 78.447(4)°, γ = 77.857(4)°, V = 1601.0(1) Å<sup>3</sup>, M<sub>r</sub> = 314.34, Z = 2, просторанствена група P<sub>1</sub>, d<sub>роз</sub> = 1.304 г/см<sup>3</sup>, μ(MoK<sub>α</sub>) = 0.093 мм<sup>-1</sup>, F(000) = 664. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 9233 віддзеркалень (9165 незалежних, R<sub>int</sub> = 0.029) виміряні на дифрактометрі «X-callibur» (MoK<sub>α</sub> випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканувань, 2θ<sub>макс</sub> = 60°).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [161]. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини й уточнені за моделлю *найзника* з U<sub>ізо</sub> = nU<sub>екв</sub> негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим (n=1.5 для гідроксильних та

метильних груп і  $n=1.2$  для інших атомів Гідрогену). Структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до  $wR_2 = 0.156$  за 9165 віддзеркаленнями ( $R_1 = 0.063$  за 4336 віддзеркаленнями з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.897$ ).

#### **Висновок до розділу 4**

Доведено, що у реакціях 5-амінопіразолів, ізатинів і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону спостерігаються два конкуруючих напрямки взаємодії ізатину з нуклеофілами. Один з них в результаті приєднання  $C^4$  реакційного центра амінопіразолу до карбонільної групи ізатину приводить до 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів. А інший – конденсація ізатину з діоксан-4,6-діоном за Кньюенагелем – започатковує каскадний процес, який завершується утворенням переважних продуктів реакції – піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів.

Результати розділу 4 опубліковано у наступній роботі авторки [199].

## ВИСНОВКИ

У роботі вирішено питання щодо спрямованості взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу і 5-амінопіразолів з аліфатичними єнонами та їх синтетичними попередниками – карбонільними сполуками і циклічними СН-кислотами – в залежності від умов проведення процесу, а також розширено набір відомостей щодо властивостей частково гідрогенізованих 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 3,7,7-триметил-4-феніл- та -4-(фенілвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів і на цій основі виявлено нові шляхи їх хімічної модифікації.

1. У реакціях 3-аміно-1,2,4-триазолів з 3-фенілпропеналем в умовах піперидинового каталізу спостерігається відсутність селективності атаки електрофільних центрів у молекулі єналю з боку аміноазолів, що приводить до утворення суміші ізомерних тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5- та -7-олів з азометином, а у випадку 4-метилпент-3-ен-2-ону в аналогічній реакції поряд з триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олом присутній продукт алкілювання 3-аміно-1,2,4-триазолу за атомом N<sup>1</sup>, не здатний до подальшої циклізації в азолопіримідин.

2. 5-Фенілтетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу та 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу притаманні властивості і спиртів, і циклічних аміналю й амінокетону відповідно, що підтверджується здатністю до утворення етерів та естерів, а також взаємодією з амінами і гідразинами. 5-Феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол при кип'ятінні у морфоліні зазнає ретророзпаду і перетворюється на 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-іл)етан-1-он.

3. Взаємодія 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу з амінами гетероциклічного та ароматичного рядів, а також трикомпонентна конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу з 3-фенілпропеналем і надлиш-

ком аміну приводить до 7-амінозаміщених 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Наявність у структурі цих сполук двох асиметричних атомів  $C^5$  та  $C^7$  обумовлює існування їх у вигляді двох діастереомерів, співвідношення яких у розчинах визначається відмінностями у розчинності індивідуальних форм, а не специфікою перебігу реакцій їх утворення.

4. Доміно-реакції 3-алкіл-5-амінопіразолів з ароматичними, гетероциклічними альдегідами та циклоалканонами регіоселективні і завершуються утворенням піразоло[3,4-*b*]піридинових систем. Втім різна направленість формування піридинового циклу у реакціях за участю циклопентанону та циклічних 1,3-дикетонів обумовлена відмінністю інтермедіатів, що утворюються на проміжних стадіях процесу. При формуванні дигідропіридинового циклу за участю 1,3-дикетонів і альдегідів карбонільна група проміжних  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів взаємодіє з 5-аміногрупою аміноазолу, що приводить до конденсованих систем з лінійним, а не ангулярним, як у випадку циклопентанону, розташуванням циклів. В реакціях за участю циклопентанону й альдегідів інтермедіатами виступають азометини, які при взаємодії з циклопентаном утворюють піразоло[3,4-*b*]піридини ангулярної будови.

5. Алкілування 3,7,7-триметил-4-феніл- та -(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів метилйодидом у суперосновному середовищі без нагрівання проходить за  $N^2$  та  $N^9$  атомами біциклічної системи зі збереженням дигідроструктури піридинового кільця. При тривалому кип'ятінні у ДМФА з 10 кратним надлишком метилйодиду алкілування відбувається за атомами  $N^1$  та  $N^2$  піразольного циклу і веде до утворення 1,2,3,7,7-пентаметил-5-оксо-4-феніл- та -(фенілвініл)2,4,5,6,7,8-гексагідро-1*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-9-іум йодидів.

6. У реакціях 5-амінопіразолів, ізатинів і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону спостерігаються два конкуруючих напрямки взаємодії ізатину з нуклеофілами. Один з них у результаті приєднання  $C^4$  реакційного центра амінопіразолу до карбонільної групи ізатину приводить до 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-

гідрокси-2-оксіндолінів. А інший – конденсація ізатину з діоксан-4,6-діоном за Кньовенагелем – започатковує каскадний процес, який завершується утворенням переважних продуктів реакції – піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів.

7. Виразні гіпоглікемічні, інсулінсенсibiliзуючі ефекти 3,7,7-триметил-4-(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону, а також достовірне зниження маси абдомінального жиру, як загального, так і за окремими фракціями, за умов 14-денного перорального використання цієї сполуки у дозі 50 мг/кг, верифіковано на моделі експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів, викликаного введенням стрептозотоцину на тлі високовуглеводного та високожирового раціону харчування. Ці ефекти були на рівні або трохи поступалися дії препарату порівняння метформіну.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабичев Ф. С. Методы синтеза конденсированных 1,2,4-триазолов / Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко. // Химия гетероцикл. соед. – 1977. – №2. – С. 147 – 164.
2. Кост А. А. Синтез конденсированных систем на основе реакций гетероциклических соединений, содержащих амидиновый фрагмент, с бинуклеофильными реагентами / А. А. Кост // Химия гетероцикл. соед. – 1980. – № 9. – С. 1200 - 1216
3. Десенко С. М. Дигидроазолопиримидины с узловым атомом азота: синтез, реакции, таутомерия / С. М. Десенко // Химия гетероцикл. соед. – 1994. – № 2. – С. 125 - 136.
4. Rusinov V. L. Transformations of nitropyrimidines by action of C-nucleophiles / V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin // Heterocycles. – 1995. – Vol. 40, № 1. – P. 441 - 475.
5. Ямашкин С. А. Реакции ацетоуксусного эфира с арил- и гетариламинами / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // Химия гетероцикл. соед. – 1997. – № 5. – С. 579 - 597.
6. Shaban M. A. E. The chemistry of 1,2,4-triazolopyrimidines. I: 1,2,4-triazolo-[4,3-*a*]pyrimidines / M. A. E. Shaban, A. E. A Morgaan // Advanc. Heterocycl. Chem. – 1999. – Vol. 73. – P. 131 - 176.
7. Литвинов В. П. Нуклеофильное винильное замещение в синтезе гетероциклов / В. П. Литвинов, Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко // Химия гетероцикл. соед. – 2001. – № 1. – С. 41 - 80.
8. Кофман Т. П. 5-Амино-3-нитро-1,2,4-триазол и его производные / Т. П. Кофман // Журн. органич. хим. – 2002. – Т. 38, вып. 9. – С. 1289 – 1300.
9. Chebanov V. A. Dihydroazines based on  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones reactions / V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Current Org. Chem. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. 297 - 317.

10. Anwar H. F. Recent developments in aminopyrazole chemistry / H. F. Anwar, M. H. Elnagdi // ARKIVOC. – 2009. – Vol. (1). – P. 198-250.
11. Lipson V.V. 100 Years of the Meldrum's Acid: Advances in the Synthesis of Pyridine and Pyrimidine Derivatives / V.V. Lipson, N. Yu Gorobets // Mol. Divers. – 2009. – Vol. 13. – P. 399 -419.
12. Hugel H. Microwave multicomponent synthesis / H. Hugel // Molecules. – 2009. – Vol. 14. – P. 4936-4972.
13. Bonne D. 1,3-Dicarbonyl compounds in stereoselective domino and multicomponent reactions / D. Bonne, Y. Coquerel, T. Constantieux, J. Rodriguez // Tetrahedron: *Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21. – P. 1085-1109.
14. Bariwal J. Microwave irradiation and multicomponent reactions / J. Bariwal, J. C. Trivedi, E.V. Van der Eycken // Top Heterocycl. Chem. – 2010. – Vol. 25. – P. 169-230.
15. Чебанов В.А. Многокомпонентные реакции циклизации с управляемой селективностью / В.А. Чебанов, С.М. Десенко // Химия гетероцикл. соед. – 2012. – № 4. – С. 607-625.
16. Chebanov V. A. Switchable multicomponent heterocyclization for diversity oriented synthesis / V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Div. Orient. Synth. – 2014. – Vol. 1. – P. 43-63.
17. Abdellatif K. R. A. New advances in synthesis and clinical aspects of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine scaffolds. / K. R. A. Abdellatif, R. B. Bakr // Bioorg. Chem. – 2018 – Vol. 78. – P. 341–357.
18. Mekheimer R. A. Recent developments in the chemistry of pyrazolo[4,3-c]quinolines. / R. A. Mekheimer, E. A. Ahmed, K. U. Sadek // Tetrahedron – 2012. – Vol. 68(6). – P. 1637–1667. doi:10.1016/j.tet.2011.10.088
19. Shawali A. S. Synthesis and tautomerism of aryl- and hetaryl-azo derivatives of bi- and tri-heterocycles./ A. S. Shawali // J. Adv. Research. – 2010. – Vol. 1(4). – P. 255–290. doi:10.1016/j.jare.2010.07.002

20. Pyrazoloquinazolines: Synthetic strategies and bioactivities. / M. Garg, M. Chauhan, P. K. Singh, J. M. Alex, R. Kumar // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 97. – P. 444–461. doi:10.1016/j.ejmech.2014.11.051
21. Shaabani A. 5-Amino-pyrazoles: potent reagents in organic and medicinal synthesis [Электронный ресурс] / A. Shaabani, M. T. Nazeri, R. Afshari // Mol. Divers. – 2018. : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30552550>
22. An insight on synthetic and medicinal aspects of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine scaffold / S. Cherukupalli, R. Karpoornath, B. Chandrasekaran, et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 126. – P. 298–352.
23. Десенко С. М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов. – Харьков: Фолио, 1998. – 146 с.
24. Гетероциклические системы на основе производных гуанидина и его структурных аналогов / Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев, Ю. А. Ковыгин, А. Ю. Потапов. – Воронеж: ИПЦ ВГУ, 2006. – 200 с.
25. Chebanov V. A. Azaheterocycles based on  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyls / V. A. Chebanov, S. M. Desenko, T. W. Gurley. – Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2008. – 212 p.
26. Чебанов В. А. Многокомпонентные гетероциклизации с управляемой селективностью. Реакции карбонильных соединений с азотсодержащими моно-, би- и полинуклеофилами / В. А. Чебанов, С. М. Десенко. – Saarbrücken : LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2011. – 332 с.
27. Липсон В.В. Азолоазинозные системы с частично гидрированным азиновым циклом / В. В. Липсон– Saarbrücken : LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2012. – 404 с.
28. Заявка 20023575 CZ, МПК C07D471/04. Process for preparing N-ethyl-N-[3-(3-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-phenyl]acetamide (zaleplon) / S. Radl (CZ); Leciva (CZ). – № 20020003575; Заявл. 25.10.02; Оpubл. 14.01.04, [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).

29. Zaleplon: a pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic agent for the treatment of insomnia / K. W. Weitzel, J. M. Wickman, S. G. Augustin, J. G. Strom // Clin. Ther. – 2000. – Vol. 22(11). – P. 1254 – 1267.
30. *In vivo* pharmacological characterization of indiplon, a novel pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic / A. C. Foster, M. A. Pelleymounter, M. J. Cullen et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2004. – Vol. 311(2). – P. 547 – 559.
31. Studies on cardiovascular agents. 6. Synthesis and coronary vasodilating and antihypertensive activities of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines fused to heterocyclic systems / Y. Sato, Y. Shimoji, H. Fujita et al // J. Med. Chem. – 1980. – Vol. 23. – P. 927 - 937.
32. Pat. US 2006/0009451 (A1), C07D219/02. Non-imidazole tertiary amines as histamine 3 receptor inhibitors for the treatment of cognitive and sleep disorders, obesity and other CNS disorders /Y. L. Bennani, J. T. Anderson, J. Wang and M. G. Campbell (US), Filed: 29.06.05; Pub. date 12.01.06.
33. 3-Phenylsulfonylcycloalkano[*e* and *d*]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl)amines: Potent and Selective Antagonists of the Serotonin 5-HT<sub>6</sub>Receptor / A. V. Ivachtchenko, D. E. Dmitriev, E. S. Golovina et al. // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53(14). – P. 5186–5196. doi:10.1021/jm100350r
34. Пат. 1509228 EP, МПК A61K31/505; A61P7/02. Derivatives of 2-(1-Benzyl-1H-Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3-yl)-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidine amine and the use thereof as guanylate cyclase stimulators / S. Weigand, E. Bischoff (DE); Bayer Healthcare AG (DE). – № 20030722593; Заявл. 05.05.03; Опубли. 02.03.05, [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
35. Пат. 03097063 WO, МПК C07D471/0; A61K31/505. Derivatives of 2-(1-benzyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3-yl)-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidine amine and the use thereof as guanylate cyclase stimulators / J.-P. Stasch, K. Muentz (DE). – № 2003EP04668; Заявл. 05.05.03; Опубли. 27.11.03, [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
36. 6-Aryl-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines: potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) / J. Witherington, V. Bordas, A. Gaiba et.al // Bioorg. Med.

- Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13(18). – P. 3055–3057. doi:10.1016/s0960-894x(03)00645-0
37. Пат. 101955480 (A) CN, МПК А61К 31/4745; А61Р 35/00; С07D 471/04. Pyrazolo[3,4-*b*]quinoline compound and preparation method thereof / Yanfang Wu, Limin Yang, Xinsheng Wang [et al.] (CN); Xinxiang Medical University (CN). - № CN20101110807 ; заявл. 28.01.10 ; опубл. 26.01.11.
38. Пат. 80459 UA, МПК А61Р3/10 (2007.1), С07D 249/08 (2007.1), С07D 401/04 (2007.1). Похідні триазолу як інгібітори 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази-1 / Ш. Т. Уодделл, Д. М. Сантореллі, М. М. Малетік [та ін.] (US) ; заявник і патентовласник Мерк енд Ко., Інк. (US). - № a200507211 ; заявл. 16.12.03 ; опубл. 25.09.07 ; Бюл. № 15. [www.uipv.org](http://www.uipv.org).
39. Заявка 2008142986 WO, МПК А61К 31/415, С07D 231/14, А61Р 3/00. Nitrogen-containing heterocyclic derivative having of 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitory activity / K. Masuda, T. Ogawa, T. Nakatani (JP) ; заявник Shionogi & Co (JP). - № WO2008JP58461 ; заявл. 07.05.08 ; опубл. 27.11.08. [www.ep.esp@cenet.com](mailto:www.ep.esp@cenet.com).
40. Пат. 565536 NZ, МПК С07D 231/20, С07D 487/04. Pyrazolone derivatives as 11-beta HSD1 inhibitors / K. Amrein, D. Hunziker, B. Kuhn (US) ; заявник і патентовласник Hoffman la Roche (US). - № NZ20060565536 ; заявл. 21.08.06 ; опубл. 31.03.11. [www.ep.esp@cenet.com](mailto:www.ep.esp@cenet.com).
41. Пат. 2011301163 US, МПК А61К 31/47, А61Р 17/00, С07D 215/26. Quinoline compounds as inhibitors of angiogenesis, human methionine aminopeptidase, and SIRT1, and methods of treating disorders / O. Liu Jun, J. S. Shim, C. R. Chong, S. Bhat (US) ; заявник і патентовласник Johns Hopkins University (US). - № US200913122876 ; заявл. 06.10.09 ; опубл. 08.12.11. - [www.ep.esp@cenet.com](mailto:www.ep.esp@cenet.com).
42. Пат. 2012165330 US, МПК А61К 31/429, А61Р 3/10, С07D 513/04. Quinazolinone and related analogs as sirtuin modulators / B. Vu Chi (US) ; заявник і патентовласник Sirtris Pharmaceuticals Inc. (US). - № US20100976293 ; заявл. 22.12.10 ; опубл. 28.06.12. [www.ep.esp@cenet.com](mailto:www.ep.esp@cenet.com).

43. Пат. 2014349993 US, МПК А61К 31/5025, С07D 487/04. Substituted bicyclic aza-heterocycles and analogues as sirtuin modulators / R. L. Casaubon, R. Narayan, C. Oalmann (US); заявник і патентовласник Glaxosmithkline Llc (US). - № US201214353096; заявл. 19.10.12; опубл. 27.11.14. - [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
44. Пат. 2519779RU, МПК С07D 401/12 (2006.1), А61К 31/5377, А61Р 3/10 (2006.1). Хиназолинон, хинолон и родственные аналоги в качестве модуляторов сиртуина / Б. Ву Чи, К. Оулманн, Р. Б. Перни, Б. Уайт (US); заявник і патентовласник Сертрис Фармасьютикалз Инк. (US). - № 2011117160/04; заявл. 29.09.09; опубл. 20.06.14. [www.fips.ru](http://www.fips.ru).
45. Заявка 2016203352 AU, МПК С07D 487/04. Substituted bicyclic aza-heterocycles and analogues as sirtuin modulators / C. A. Blum, J. S. Dish, S. K. Springer (US); заявник Glaxosmithkline LLC (US). - № AU2016203352; заявл. 23.05.16; опубл. 16.06.16. - [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
46. Пат. 3799DEN2012 IN, МПК С07D 471/04. Bicyclic pyridines as sirtuin modulators / Yee Ng Pui, C. Blum, L. McPherson [et al.] (US); заявник і патентовласник Sirtris Pharmaceuticals Inc. (US). - № IN2012 DELNP3799; заявл. 01.05.12; опубл. 28.08.15. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
47. Пат. 2013/296352 US, МПК С07D 471/04. Pyrazolo[4,3-c]quinolin-3(5H)-one and use thereof / NorimineYoshihiko, Takeda Kunitoshi, Nagiara Koji [et al.] (JP); заявник і патентовласник Eisai R&D Management Co., Ltd (JP). - № 13/914898; заявл. 11.06.13; опубл. 07.11.13. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
48. Заявка 2015189523 WO, МПК А61К 31/4196. Derivatives of 2H-pyrazoloquinoline inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 / R. Millet, P. Chavatte, P. Desreumaux [et al.] (FR); заявник Centre hospitalier regional et Universitaire de Lille (FR). - № WO2015FR51549; заявл. 11.06.15; опубл. 17.12.15. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
49. Заявка 2016220315 AU, МПК А61К 31/506, А61Р 3/04, С07D 403/14. Pyrazole compounds / K. K. Ho, W. Zhan, J. Zhou (US); заявник Eli Lilly and Co

- (US), Lilly China Res and Dev Co Ltd (CN). - № AU2016220315 ; заявл. 11.02.16 ; опубл. 13.07.17. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
50. Заявка 2008142986 WO, МПК А61К 31/415, С07D 231/14, А61Р 3/00. Nitrogen-containing heterocyclic derivative having of 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitory activity / К. Masuda, Т. Ogawa, Т. Nakatani (JP) ; заявник Shionogi & Co (JP). - № WO2008JP58461 ; заявл. 07.05.08 ; опубл. 27.11.08. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
51. Пат.2010035900 US, МПК А61К 31/519, А61Р 25/00, С07D 487/00. 6-Arylmethyl-substituted pyrazolopyrimidines / М. Hendrix, L. Baerfacker, С. Erb [et al.] (DE) ; заявник і патентовласник Boehringer Ingelheim Int (DE). - № US20090580725 ; заявл. 16.10.09 ; опубл. 11.02.10. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
52. Заявка 06014699 МХРА, МПК А61К 31/437, С07D 471/04, А61Р11/00. Pyrazolopyridine derivatives / Y. Abe, K. Ohne, K. Sato [et al.] (JP) ; заявник Astellas Pharma Inc. (JP). - № 14699 ; заявл. 14.12.06 ; опубл. 26.03.07. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
53. Заявка 2013128465 WO, МПК А61К 31/437, А61К 31/4725, С07D 401/06. Cyclic amide derivatives as inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase and uses thereof / J. M. R. Rao, U. Venkatesham, J. George et al. (ES) ; заявник Connexios Life Sciences Pvt. Ltd (IN). - № WO2012IN00841 ; заявл. 21.12.12 ; опубл. 06.09.13. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
54. Пат.103012397 CN, МПК А61К 31/437, А61Р 11/00, С07D 215/22. Pyrazoloquinolinone derivative and preparation method thereof as well as therapeutic application of derivative / A. Bainat, O. Duclos, N. Gillow [et al.] (US) ; заявник і патентовласник Sainuofei (US). - № CN20111424157 ; заявл. 26.09.11 ; опубл. 03.04.13. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
55. Пат. 101243080 CN, МПК А61К 31/437, А61Р 31/18, С07D 471/04. Pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl]-benzoic acid derivatives as HIV integrase inhibitors / R. S. Brent, D. Herbart, V. Perron (CA) ; заявник і патентовласник Ambrilia Biopharma Inc. (CA). - № CN2006829702 ; заявл. 27.06.2006 ; опубл. 13.08.2008. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).

56. Пат. 2018065968 US, МПК А61К 31/519, С07D 471/04. New substituted triazolopyrimidines as anti-malarial agents / M. Phillips, S. Charman, P. Rathod et al. (US); заявник і патентовласник Univ. Texas, Univ. Washington (US). - № US201615561529; заявл. 24.03.2016; опубл. 08.03.2018. [www.ep.esp@cenet.com](http://www.ep.esp@cenet.com).
57. Lipinski C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. // Drug Discovery Today: Technologies – 2004. – Vol. 1(4). – P. 337–341. doi:10.1016/j.ddtec.2004.11.007
58. Пат. 0188225 EP, МПК С07D333/00; С07D409/00; С07D487/00. Process for the preparation of herbicidal sulfonamides derived from substituted 2-amino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and novel intermediates provided therein / W. A. Kleschick, A. P. Vinogradoff, J. E. Dunbar; Dow Chemical Co (US). – № 19860100188; Заявл. 08.01.86; Опубл. 23.07.86, [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com).
59. Microwave-assisted palladium mediated efficient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, pyrazolo-[3,4-*b*]quinolines, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and pyrazolo[1,5-*a*]quinazolines / K. Shekarrao, P. Pr. Kaishap, V. Saddanapu et al. // RSC Adv. – 2014. – Vol. 4. – P. 24001–24006
60. Взаимодействие 3-амино-1,2,4-триазолов с (2*E*)-3-арилакрилальдегидами / В. В. Липсон, Т. М. Карножицкая, С. В. Шишкина и др. // Изв. РАН, Сер. хим. – 2009. – Т. 58. – С. 1400-1403.
61. Голубушина Г. М. Конденсация протонных солей *N*-алкилзамещенных *S*-амино-симм-триазолов с β-дикетонами и β-хлорвинилкетонами / Г. М. Голубушина, Г. Н. Поштарук, В. А. Чуйгук // Химия гетероцикл. соед. – 1974. – С. 565 – 569.
62. Künstlinger M. Triazolo[1,5-*a*]- und -[4,3-*a*]pyrimidine aus 3-alkoxyacroleinen und 3-amino-1,2,4-triazolen / M. Künstlinger, E. Breitmaier // Synthesis. – 1983. – № 1. – P. 44 - 47.
63. Пат. 4209621 US, МПК А61К31/505. (Substituted-phenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidines and (substituted-phenyl)-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / J. D. Al-



- bright, J. P. Dusza, R. A. Hardy (US); American Cyanamid Company (US). – № 34060; Заявл. 27.04.79; Опубл. 24.01.80, [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com).
64. Microwave-Assisted Three-Component Synthesis of 7-Aryl-2-alkylthio-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxamides and Their Selective Reduction / V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, S. M. Desenko et al. // *J. Comb Chem.* – 2006. – Vol. 8(3). – P. 427–434 doi: 10.1021/cc06002a
65. The first example of a regioselective Biginelli-like reaction based on 3-alkylthio-5-amino-1,2,4-triazole / Q. Chen, L.-L. Jiang, C.-N. Chen, G.-F. Yang // *J. Het. Chem.* – 2009. – Vol. 46(2). – P. 139–148 doi:10.1002/jhet.1
66. Ranjbar-Karimi R. Three-component synthesis of some 2-amino-5-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbonitriles and 2-(cyanoamino)-4-hydroxypyrimidine-5-carbonitriles / R. Ranjbar-Karimi, K. Beiki-Shoraki, A. Amiri // *Monatsh. Chem.* – 2010. – Vol. 141. – P. 1101-1106.
67. Synthesis of 7-Alkyl(aryl)-6-alkoxycarbonyl-5-fluoroalkyl-1,2,4-tri(tetr)azolo[1,5-*a*]pyrimidines / M. V. Pryadina, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 40, N 6, – P. 902–907.
68. Aminoheterocycles as synthons for combinatorial Biginelli reactions / S.V. Ryabukhin, A.S. Plaskon, S.Y. Boron, [et al.] // *Mol Divers.* – 2011. – Vol. 15(1). – P. 189–195. <http://dx.doi.org/10.1007/s11030-010-9253-6>
69. Rahmati, A. A regio- and stereoselective three-component synthesis of 5-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives under solvent-free conditions / A. Rahmati // *Chemical Papers.* – 2011. – Vol. 65(4). – P. 536-541.
70. Чупахин О. Н. Липофильные азотистые гетероциклы – перспективный класс противотуберкулезных препаратов / О. Н. Чупахин, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Т. 1* / под ред. В. Г. Карцева и Г. А. Толстикова. – М. : Иридиум-Пресс, 2001. – С. 176-188.

71. New synthesis of substituted 4,5,6,7-tetrahydrotriazolo[1,5-*a*]pyrimidines and 5,8-dihydrotriazolo[4,3-*a*]pyrimidines / O. V. Fedorova, M. S. Zhidovina, I. G. Ovchinnikova, G. L. Rusinov // International Conference on Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH), 2-7 October, 2006 : book of abstracts. – Kharkiv, Ukraine, 2006. – P. 66.
72. (5*S*,7*R*)-5-Aryl-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ols as products of three-component condensation / S. A. Komykhov, A. A. Bondarenko, V. I. Musatov et al. // Chem. Het. Compounds – 2017. – Vol. 53(3). – P. 378–380.
73. Unexpected alternative direction of a Biginelli-like multicomponent reaction with 3-amino-1,2,4-triazole as the urea component / N. Yu. Gorobets, Y. V. Sedash, K. S. Ostras, O. V. Zarembo et al. // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51. – P. 2095–2098.
74. Rapid formation of chemical complexity via a modified Biginelli reaction leading to dihydrofuran-2(3*H*)-one spiro-derivatives of triazolo[1,5-*a*]pyrimidine./ M. K. Gümüs, N. Yu. Gorobets, Y. V. Sedash et al. // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 58. – P. 3446–3448.
75. Three-component procedure for the synthesis of 5-aryl-5,8-dihydrotriazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylic acids / V. A. Chebanov, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko et al. // Synthesis. – 2005. – № 15. – P. 2597 - 2601.
76. Features of switchable multicomponent heterocyclizations of salicylic aldehydes and 5-aminopyrazoles with pyruvic acids and antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko et al. // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – I. 44. – P. 9261-9269.
77. Study of the Chemoselectivity of Multicomponent Heterocyclizations Involving 3-Amino-1,2,4-triazole and Pyruvic Acids as Key Reagents, and Biological Activity of the Reaction Products / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. – P. 4481–4492.
78. Cyclocondensation reactions of 5-aminopyrazoles, pyruvic acids and aldehydes. Multicomponent approaches to pyrazolopyrimidines and related products /

- V. A. Chebanov, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko et al. // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 1229 - 1242.
79. Cyclocondensation reactions of 3-amino-1,2,4-triazoles with substituted methyl cinnamates / S. M. Desenko, V.V. Lipson, O. V. Shishkin et al. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1999. – Vol. 36. – P. 205 - 210
80. Novel  $\gamma$ -secretase modulators: a review of patents from 2008 to 2010 / M. Pettersson, G. W. Kauffman, C. W. am Ende et al. // *Expert Opinion on Therapeutic Patents* – 2011. – Vol. 21(2). – P. 205–226.
81. Oehlrich D.  $\gamma$ -Secretase Modulators as Potential Disease Modifying Anti-Alzheimer's Drugs / D. Oehlrich, D. J.-C. Berthelot, H. J. M. Gijzen // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54(3). – P. 669–698. doi:10.1021/jm101168r
82. Triazolopyrimidinones as  $\gamma$ -secretase modulators: structure–activity relationship, modulator profile, and in vivo profiling / U. Yngve, K. Paulsen, I. Macsari et. al. // *Med. Chem. Commun.* – 2013. – Vol. 4. – P. 422–431.
83. Реакции  $\alpha$ -аминоазолов с диэтилбензилиденмалонатом / В. В. Липсон, Т. М Карножицкая, С.М. Десенко и др. // *ЖОрХ* – 2007. – Т. 43, вып. 2. – С. 257 -263]
84. Реакции арилиденпроизводных кислоты Мельдрума с 3-амино-1,2,4-триазолом / В.В. Липсон, С.М. Десенко, В.Д. Орлов и др. // *ХГС*. – 1999. – 5 – С.664-668.
85. Липсон В. В. Циклоконденсация 3,5-диамино-1,2,4-триазола с бензальдегидами и кислотой Мельдрума / В. В. Липсон, В. В. Бородина, М. Г. Широбокова // *Укр. хим. журн.* – 2005. – Т.71, № 6. – С. 95-99.
86. Гетероциклизации 3-амино-5-метилпиразола с производными непредельных арилалифатических кислот / В. В. Липсон, С.М. Десенко, М.Г. Широбокова и др. // *ЖОрХ*. – 2006. – Т.42, Вып. 7. – С. 1040-1045
87. Взаимодействие аминоазолов с кислотой Мельдрума и диалкилкетонами или циклогексаноном / В. В. Липсон, В. В. Бородина, М. Г. Широбокова и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 2007. – № 4. -С. 595-601

88. Реакции альфа-аминоазолов с (2*E*)-3-фенил-акрилоилхлоридом / В. В. Липсон, Т.М. Карножицкая, С.В. Шишкина и др. // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44, вып. 11. – С. 1717 - 1728
89. Образование пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов в реакции диаминобензимидазола с халконами / В. Д. Орлов, С. М. Десенко, В. П. Кругленко и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1986. – № 8. – С. 1136 - 1137.
90. Орлов В. Д. Синтез ароматических производных пиразоло[4,5-*b*]пиридина / В. Д. Орлов, Х. Кирога, Н. Н. Колос // Химия гетероцикл. соед. – 1987. – № 9. – С. 1247 - 1251.
91. Реакции 4,5-диамино-3-метил-1-фенилпиразола с диарилиденацетонами / В. Д. Орлов, Х. Кирога, А. Марруго и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1987. – № 11. – С. 1563 - 1567.
92. Циклоконденсация  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов с 3-амино-1,2,4-триазолом / В. Д. Орлов, С. М. Десенко, К. А. Потехин и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1988. – № 2. – С. 229 - 234.
93. Ароматические производные 6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина / В. Д. Орлов, Н. Н. Колос, Х. Кирога, С. М. Десенко // Химия гетероцикл. соед. – 1988. – № 7. – С. 962 - 965.
94. Орлов В. Д. Синтез и таутомерия 5,7-диарил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидинов / В. Д. Орлов, С. М. Десенко, Н. С. Пивненко // Химия гетероцикл. соед. – 1988. – № 11. – С. 1489 - 1493.
95. Оксіарильні заміщені дигідроазолопиримідинів / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. І. Бескоровайний, Б. В. Успенський // Доп. АН УРСР. Сер. Б. – 1989. – № 3. – С. 36 - 38.
96. Десенко С. М. Таутомерные формы 5-(2-оксифенил)-7-фенилдигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов // Химия гетероцикл. соед. – 1989. – № 7. – С. 1000 - 1001.
97. Десенко С. М. Циклоконденсация халконов с 2-амино- и 1,2-ди-аминобензимидазолами / С. М. Десенко, В. Д. Орлов // Химия гетероцикл. соед. – 1989. – № 8. – С. 1071 - 1075.

98. Циклоконденсация халконов с ди- и триамино-1,2,4-триазолами / С. М. Десенко, Н. Н. Колос, М. Туэни, В. Д. Орлов // Химия гетероцикл. соед. – 1990. – № 7. – С. 938 - 941.
99. Десенко С. М. Образование производных 1,2,4-триазолохиназолина в реакциях amino-1,2,4-триазолов с циклогексанонами / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада // Химия гетероцикл. соед. – 1990. – № 7. – С. 999 - 1001.
100. Реакции непредельных 1,4-дикетонов с аминокетонами / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон и др. // Докл. АН УССР, Сер. Б. – 1990. – № 7. – С. 44-47.
101. Производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина, аннелированные карбоциклами / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада, О. А. Пономарев // Химия гетероцикл. соед. – 1991. – № 1. – С. 105 - 108.
102. Десенко С. М. 2-Аминозамещенные 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада // Вестн. ХГУ. – 1991. – № 359. Химия. – С. 75 - 80.
103. Десенко С. М. Конденсация аминокетонов с бензоциклоалканонами и диметилформамидом / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада // Химия гетероцикл. соед. – 1991. – № 5. – С. 694 - 695.
104. Имин-енаминная таутомерия дигидроазолопиримидинов. 2. Синтез и таутомерия 1,4(3,4)-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон, Х. Эстрада // Химия гетероцикл. соед. – 1991. – № 9. – С. 1215 - 1219.
105. Ароматические замещенные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Н. В. Гетманский и др. // Докл. АН СССР. – 1992. – Т. 324, № 4. – С. 801 - 804.
106. Замещенные 4,5-диаминопиразолы в реакциях с халконами и ацетиларенами / В. Д. Орлов, Н. Н. Колос, Х. Кироба и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1992. – № 4. – С. 506 - 510.

107. Синтез и окисление ароматических замещенных 6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 1. – С. 109 - 113.
108. Фторсодержащие дигидропроизводные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Е. Н. Рындина и др. // Доп. АН України. Сер. Б. – 1993. – № 8. – С. 122 - 125.
109. Трехкомпонентная конденсация 3-амино-1,2,4-триазола с карбонильными соединениями – новый метод синтеза производных триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, О. В. Шишкин и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 4. – С. 481 - 485.
110. 3-Оксизамещенные пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, О. В. Шишкин и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 5. – С. 688 - 693.
111. Производные новой гетероциклической системы - 4,11-дигидро-10-Н-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидо[6,5-*c*]бензо[*b*]пиранов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Н. В. Гетманский и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 10. – С. 1433 - 1439.
112. Synthesis, characterization and *in vitro* anthelmintic activity against *Nippostrongylus brasiliensis* of new 5-aryl-2-phenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / J. Quiroga, B. Insuasti, A. Hormaza et al. // J. Heterocycl. Chem. – 1999. – Vol. 36. – P. 11 - 13.
113. Synthesis and structural analysis of 5-cyanodihydropyrazolo[3,4-*b*]pyridines // J. Quiroga, S. Cruz, B. Insuasti et al. // J. Heterocycl. Chem. – 2001. – Vol. 38. – P. 53 - 60.
114. Reaction of 5-aminopyrazoles with  $\beta$ -dimethylaminopropiophenones. Synthesis of new pyrazolo[3,4-*b*]pyridines / J. Quiroga, B. Insuasti, S. Cruz et al. // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – Vol. 35. – P. 333 - 338.
115. Synthesis of 4-aryl-4,7,8,9-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones / J. Quiroga, B. Insuasti, A. Hormaza et al. // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – Vol. 35. – P. 575-578.

116. Regioselective synthesis of 4,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(6*H*)-ones. Mechanism and structural analysis / J. Quiroga, D. Mejia, B. Insuasti et al. // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – P. 6947-6953.
117. Липсон В. В. Синтез, химические свойства, биологическая активность дигидроазолопиримидинов: Автореф. дис. ...канд. хим. наук: 02.00.03. – Харьков, 1991. – 18 с.
118. Гетманський М. В. Частково гідровані похідні триазолопіримідину та піразолобензоксазину: Автореф. дис. ...канд. хім. наук: 02.00.03. - Харків, 1993. - 16 с.
119. Комихов С. О. Дигідропохідні 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину та нові гетероциклічні системи на їх основі: Автореф. дис. ...канд. хім. наук: 02.00.03. – Харків, 1996. – 15 с.
120. Синтез и тетразола-азидная таутомерия 5,7-диарилтетразоло[1,5-*a*]пиримидинов / С. М. Десенко, Е. С. Гладков, А. С. Кагановский и др. // *Вісник ХНУ*. – 1999. – № 437. *Хімія*. Вип.3(26). – С. 103 - 106.
121. Синтез и таутомерия 6,7-дигидро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов / С. М. Десенко, Е. С. Гладков, С. А. Комыхов и др. // *Фізіологічно активні речовини*. – 2001. – № 1(31). – С. 14 - 16.
122. Частично гидрированные ароматические замещенные тетразола[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, Е. С. Гладков, С. А. Комыхов и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 2001. - № 6. – С. 811 - 819.
123. Папонов Б. В. Конденсовані гетероцикли – продукти взаємодії діаміноазолів з  $\alpha,\beta$ -ненасиченими кетонами: Автореф. дис. ...канд. хім. наук: 02.00.03. – Харків, 1999. – 14 с.
124. Кагановский А. С. Синтез, таутомерия и реакции дигидропроизводных имидазо[1,2-*a*]- и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина: Дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03. – Харьков, 2000. – 153 с.
125. Гладков Є. С. Дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідини та їх азааналози: Автореф. дис. канд. хім. наук: 02.00.03. – Харків, 2001. – 17 с.

126. Колос Н. М. Гетероциклізації за участю єнонових систем та азотовмісних бінуклеофілів: Автореф. дис. ...д-ра хім. наук: 02.00.03. – Харків, 2003. – 35 с.
127. Dyachenko I. V. Synthesis and alkylation of pyrazolo[3,4-*c*]isoquinolines and hexahydrocyclohepta[*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridines / I. V. Dyachenko, E. B. Rusanov, M. V. Vovk // *Rus. J. Org. Chem* – 2013. – Vol. 49(9). – P. 1364–1368. doi: 10.1134/s1070428013090224
128. Синтез 2-метилтио-6,6-диметил-9-арил-5,6,7,9-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хиназолинов / В. В. Липсон, В. В. Бородина, М. Г. Широбокова, Т. М. Карножицкая // *Фізіологічно активні речовини*. – 2002. – № 2. – С. 10-14.
129. Циклоконденсация аминобензимидазола с димедоном и его арилиденпроизводными / В. В. Липсон, С. М. Десенко, С. В. Шишкина и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 2003. – № 8. – С. 1194-1201.
130. Синтез 9-арил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-онов / В. В. Липсон, С. М. Десенко, М. Г. Широбокова, В. В. Бородина // *Химия гетероцикл. соед.* – 2003. – № 9. – С. 1383-1388.
131. Синтез частично гидрированных-1,2,4-триазолохиназолинов конденсацией 3,5-диамино-1,2,4-триазола с ароматическими альдегидами и димедоном / В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. В. Бородина и др. // *Журн. Органич. химии*. – 2005. – Т. 41, вып. 1. – С. 115-120.
132. Каскадные циклизации 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола с ароматическими альдегидами и циклоалканами / В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. В. Бородина и др. // *Изв. РАН, Сер. хим.* – 2006. – Т. 55, № 7. – С. 1178-1182.
133. Pat. US 2013/0040981 A1. Pyridylvinylpyrazoloquinolines As Parl Inhibitors. / Karl Schoenafinager, (US); Henning Steinhagen, (US); Scheiper, (US); Uwe Heinelt (US); Volkmar Wehner, (US); Matthias Herrmann, (US); Jacques Mauger, Oro Valley, AZ (US); Pavel Safar, Oro Valley, AZ (US); SANOFI, Paris (FR). Filed: 16.10.12; Pub. Date: Feb. 14.02.13.



134. Microwave-assisted chemoselective reaction: a divergent synthesis of pyrazolopyridine derivatives with different substituted patterns / S.-L. Wang, Y.-P. Liu, B.-H. Xu et al. // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67(48). – P. 9417–9425. doi:10.1016/j.tet.2011.09.081
135. Microwave-assisted one-pot synthesis in water of carbonylpyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives catalyzed by InCl<sub>3</sub> and sonochemical assisted condensation with aldehydes to obtain new chalcone derivatives containing the pyrazolopyridinic moiety // E. Polo, K. Ferrer-Pertuz, J. Trilleras et al. / *RSC Adv*. – 2017. – Vol. 7. – P. 50044-50055.
136. Microwave-assisted and iodine mediated synthesis of 5-*n*-alkyl-cycloalkane-*[d]*pyrazolo[3,4-*b*]pyridines from 5-aminopyrazoles and cyclic ketones / J. Gálvez, J. Quiroga, B. Insuasty, R. Abonia // *Tetrahedron Lett*. – 2014. – Vol. 55(12). – P. 1998–2002. doi:10.1016/j.tetlet.2014.02.015
137. Циклоконденсации 3(5)-аминопиразолов с арилглиоксалями и циклогексан-1,3-диолами / О. Н. Петрова, Л. Л. Замигайло, М. Г. Широбокова и др. // *Химия гетероцикл. соединений*. – 2013. – № 7. – С. 1026–1039
138. Multicomponent synthesis of 2,3-dihydrochromeno[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-1,6-diones: a novel heterocyclic scaffold with antibacterial activity / L. V. Frolova, I. Malik, P. Y. Uglinskii et al. // *Tetrahedron Lett*. – 2014. – Vol. 55. – P. 2006–2009.
139. Ghosh A. Synthesis of dihydrochromeno[4,3-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridin-6(7*H*)-ones involving one-pot three-component tandem Knoevenagel–Michael reaction catalyzed by *n*-tetrabutylammonium tribromide (TBATB) / A. Ghosh, A. T. Khan // *Tetrahedron Lett*. – 2014. – Vol. 55. – P. 2006–2009.
140. Molecular iodine catalyzed one-pot multicomponent reactions for the synthesis of dihydrochromeno[4,3-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridin-6(7*H*)-ones / S. Pal, Md. N. Khan, Sh. Karamthulla, L. H. Choudhury // *RSC Adv*. – 2013. – Vol. 3(36). – P. 15705-15711. DOI:10.1039/c3ra41569d
141. Bharti R. Molecular Diversity from the L-ProlineCatalyzed, Three-Component Reactions, of 4-Hydroxycoumarin, Aldehyde, and 3-Aminopyrazole or

- 1,3-Dimethyl-6-aminouracil / R. Bharti, T. Parvin // Synth. Communications. – 2015. – Vol. 45(12). – P. 1442–1450.
142. Multicomponent Reactions of Arylglyoxal, 4-Hydroxycoumarin, and Cyclic 1,3-C,N-Binucleophiles: Binucleophile Directed Synthesis of Fused Five and Six Membered N-Heterocycles / Md. Lokman, H. Choudhury, R. Mishra, et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 19. – P. 2789–2800.
143. Ram V.J. Chemotherapeutic agents: part XIII. Synthesis of 2-pyridyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as antimicrobial agent / V. J. Ram, D. S. Kushwaha, L. Mishra // Indian J. Chem. – 1989. – Vol. 28B, № 3. – P. 242 - 246.
144. Пат. 5059691 US, МПК C07D471/02. N-[(Dialkylamino)methylene]-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-3-carboxamides and N-[(dialkylamino)methylene]-substituted 4,5-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-3-carboxamides / J. P. Dusza, Shin S. Tseng (US); American Cyanamid Co. (US). – № 468449; Заявл. 22.01.1990; Опубл. 22.10.1991, [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com)
145. Synthesis and structure–activity relationships of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(3H)-ones as novel series of potent  $\beta$  isoform selective phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors / R. M. Sanchez, K. Erhard, M. A. Hardwicke et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – Vol. 22(9). – P. 3198–3202.
146. Fischer G. 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / G. Fischer // Advanc. Heterocycl. Chem. – 1993. – Vol. 57. – P. 81 - 183.
147. Синтез некоторых 5,7-замещенных s-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и их противоопухолевая активность / А. П. Новикова, Л. А. Чечулина, Г. М. Аношина, А. С. Барыбин // Хим.-фарм. журн. – 1981. – № 4. – С. 31 – 35.
148. Berecz G. On triazoles. XL. Non catalytic dehalogenation of some 5-chloro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives / G. Berecz, J. Reiter, J. Csaszar // J. Heterocycl. Chem. – 1999. – Vol. 36. – P. 1199 – 1212.
149. Нитроазины. 15. Реакция сужения пиримидинового цикла в 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинах / В. Л. Русинов, А. В. Мясников, О. Н. Чупахин, Г. Г. Александров // Химия гетероцикл. соед. – 1991. – № 5. – С. 665 - 668.

150. Синтез нитропроизводных азоло[1,5-*a*]пиримидина и их противовирусное действие / Т. Л. Пиличева, В. Л. Русинов, Л. Е. Егорова и др. // Хим.-фарм. журн. – 1990. – Т. 24, № 1. – С. 41 - 42.
151. Ліпсон В. В. Азолоазинові системи з частково гідрогенованим азиновим фрагментом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра хім. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / В. В. Ліпсон. – Харків, 2007. – 33 с
152. Triazolopyrimidinones as  $\gamma$ -secretase modulators: structure–activity relationship, modulator profile, and in vivo pr Triazolopyrimidinones as  $\gamma$ -secretase modulators: structure–activity relationship, modulator profile, and in vivo profiling ofiling / U. Yngve, K. Paulsen, I. Macsari et al. // Med. Chem. Commun. – 2013. – Vol. 4. – P. 422–431.
153. Синтез и химические превращения 5-алкил(фенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов / Н.И. Земляная, Т.М. Карножицкая, В.И. Мусатов, И.С. Коновалова, С.В. Шишкина, В.В. Липсон // Журнал орг. Хім. – 2018. – Т. 54(8). - С. 3-10 1227 –1235.
154. Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings / N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya // J. Phys. Org. Chem. – 1990. – Vol. 3. – P. 147–158
155. Земляная, Н. И. Синтез и превращения 5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримид-7-олов // Матеріали Х Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, Харків, 17-19 квітня 2012 р. тези доп. – Харків : Харківський нац. ун-т, 2012.- С. С-13.
156. Synthesis and chemical properties of partially hydrogenated hydroxyl 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / N. Zemlyanaya, Т. М. Karnozhitskaya, V. Borodina, V. V. Lipson, М. G. Shirobokova, S. V. Shishkina, N. V. Zavadskaya, I. M. Gella // Chemistry of nitrogen containing heterocycles : book of abstracts of VI International conference, Kharkiv, Ukraine, 12-16 november, 2012 . – Kharkiv : Eksklusiv Publ., 2012. - P. P-90.

157. Weis A. L. The factors affecting possibility of observation of annular tautomerism in dihydropyrimidine systems / A. L. Weis // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – Vol. 23, №; 4. – P. 449 - 452
158. Weis A. L. Acrolein as a synthon for 6-hydroxytetrahydropyrimidines, 1,4(1,6)-dihydropyrimidines, and pyrimidines / A. L. Weis, D. Zamir // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52. – P. 3421 - 3425
159. Орлов В.Д. Химические превращения 5,7-дизамещенных 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов / В.Д. Орлов, С.М. Десенко // *Химия гетероцикл. Соед.* – 1990. – № 12. – С. 1638-1642
160. Земляна Н. І. Синтез та хімічні перетворення частково гідрогенізованих 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-7-олів / Н. І. Земляна, В. В. Ліпсон, Т. М. Карножицька // *Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії, присвяченої 95-річчю Національної академії наук України, м. Чернівці, 16-20 вересня 2013 р. : тези доп.* – Чернівці : Чернівецький нац. ун-т, 2013. - С. С-60.
161. Sheldrick G.M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr, Sect. A.* – 2008. – Vol. 64. – P. 112-122.
162. Synthesis of partially hydrogenated pyrazolo[3,4-*b*]quinolinones by condensation of 3-amino-5-methylpyrazole with aromatic aldehydes and dimedone / V. V. Lipson, M.G. Shirobokova, O.V. Shishkin, S.V. Shishkina // *Russ. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 42(7). – P. 1015-1021.
163. Controlled Switching of Multicomponent Heterocyclizations of 5-Amino-N-arylpyrazole-4-carboxamides, 1,3-Cyclohexanediones and Aldehydes / V. Chebanov, V. Saraev, S. Shishkina et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – P. 5515-5524p.
164. Cascade cyclization of 3(5)-aminopyrazoles with aromatic aldehydes and cyclohexanediones / V.V. Lipson, N.V Svetlichnaya, V.V. Borodina et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – vol. 46. – P. 1388.
165. Домино-реакции 3-метилпиразол-5-амина с арил(гетарил)альдегидами, циклопентаном, циклопентан-1,3-дионом и индан-1,3-дионом /

- В. В. Липсон, В. В. Бородин, Н. И. Земляная, М. Г. Широбокова, В. И. Мусатов, С. В. Шишкина, Д. С. Софронов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, вып. 5. – С. 714-721.
166. Three component reactions of 3-methyl-5-aminopyrazole with aryl(hetaryl)-aldehydes and cyclic CH-acids [Text] / N. I. Zemlyanaya, V. V. Borodina, M. G. Shirobokova, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, V. V. Lipson // Chemistry of nitrogen containing heterocycles : book of abstracts of VII International conference, Kharkiv, Ukraine, 9-13 november, 2015 . – Kharkiv : Eksklusiv Publ., 2015. – P. P-23.
167. Зефирюв Ю. В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах / Ю. В. Зефирюв // Кристаллография. – 1997. – Т. 42, № 5. – С. 936-958.
168. Земляна Н.І. Трикомпонентна конденсація 3-метилпіразол-5-аміну з арил(гетарил)альдегідами, циклопентаноном, циклопентан-1,3-діоном та індан-1,3-діоном / Н. І. Земляна, Липсон В.В., XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, – Харків, 11-13 травня 2016 р. : тези доп. – Х., 2016 – С. 10.
169. Циклоконденсації 3-алкілпіразол-5-амінов с 3-арилпроп-2-еналіями и цикліческими 1,3-дикетонами / Н.И. Земляная, В.В. Бородин, В.В. Липсон, В.И. Мусатов, Д.С. Софронов, С.В. Шишкина // Журнал органической химии. – 2017.– Т. 53. – вып. 4. – С. 576-585.
170. Земляна Н.І. Синтез, хімічні перетворення і антидіабетичні властивості 7,8-дигідро-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів / Н. І. Земляна, В.В. Липсон, В.В. Бородин, В.І. Мусатов, Н.С. Красова, О.І. Гладких // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії, – Полтава, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Х., 2016 – С. С 118.
171. Пошук нових структурних типів інгібіторів ферменту 11 $\beta$ -HSD1 – потенційних антидіабетичних засобів / В. В. Липсон, Ф.Г. Яременко, В. В. Полторак, О. І. Гладких, Н. С. Красова, Ж. А. Лещенко, Н. І. Земляна, М. Л. Бабак, О. М. Петрова, Т. О. Зубатюк // Проблеми синтезу біоло-

- гічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: матер. Укр. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народження д-ра хім. наук, проф. П. О. Петюніна. – Харків, 24 - 25 квітня 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 55.
172. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. S64-S71.
173. WHO Media centre – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311>
174. Bays H. E. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys / H. E. Bays, R. H. Chapman, S. Grandy // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 61. – P. 737-747.
175. Felber J. P. Pathways from obesity to diabetes / J. P. Felber, A. Golay // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26, Suppl. 2. – P. 39-45.
176. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women / B. H. Goodpaster, S. Krishnaswami, H. Resnick et al. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 372-379.
177. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology / C. Day // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2007. – Vol. 4. – P. 32-38.
178. Безверха Т. П. Локальна реактивація глюкокортикоїдів – нова терапевтична мішень чи манливе світло в кінці тунелю? : Огляд літератури / Т. П. Безверха, М. Д. Тронько // *Ендокринологія*. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 117-135.
179. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes / A. Rafacho, H. Ortsater, A. Nadal, I. Quesada // *J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 223. – P. R49-R62.
180. Glutamate-115 renders specificity of human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 for the cofactor NAD<sup>+</sup> / P. Arnold, S. Tam, L. Yan et al. // *Molec. Cell. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 201. – P. 177-187.

181. Ефект потенційного інгібітора 11-бета-гідроксистетроїддегідрогенази 1 типу на функціонально-метаболичні показники щурів з експериментальним цукровим діабетом / Н. С. Красова, О. І. Гладких, Ж. А. Лещенко та ін. // *Ендокринологія*. – 2014. – Т.19. – С.314.
182. Синтез та аналіз якості субстанції 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону – нової біологічно активної сполуки з комплексною антидіабетичною дією / Н.І. Земляна, С.В. Кравченко, Л.Є. Нікішина, В.В. Ліпсон // *Вісник Харківського національного університету, серія "Хімія"*. – 2017.– вип. 29 (52). – С. 53-60.
183. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
184. Jurgoński A. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate / A. Jurgoński, J. Juśkiewicz, Z. Zduńczyk // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 616-626.
185. Streptozotocin-Induced Diabetes Models: Pathophysiological Mechanisms and Fetal Outcomes / D. C. Damasceno, A. O. Netto, I. L. Iessi et al. // *BioMed. Res. Intern.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-11.
186. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария [и др.]. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.
187. Полторак В. В. Методичні рекомендації з експериментального вивчення нових гіпоглікемічних засобів / В. В. Полторак, Н. І. Горбенко // *Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова*. – К. : Авіцена, 2001. – С. 396-408.
188. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp / A. Akinmokun, P. Selby, K. Ra-maiya et al. // *Diabet. Med.* – 1992. – Vol. 9, № 5. – P. 432-437.
189. *Joslin's diabetes mellitus* / Ed. C.R. Kahn et al. – 14 ed. – Boston : Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 328 p

190. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – СПб. ; М. : [б. и.], 1973. – Вып. 13. –158 с.
191. One-pot, pseudo four-component synthesis of a spiro[diindeno[1,2-*b*:2',1'-*e*]pyridine-11,3'-indoline]-trione library / R. Ghahremanzadeh, G. I. Shakibaei, S. Ahadi, A. Bazgir // J. Comb. Chem. – 2010. – Vol. 12, Issue 1. – P. 191–194. <https://doi.org/10.1021/cc900130a>
192. Novel one-pot, three-component synthesis of spiro[indoline-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine]trione library / R. Ghahremanzadeh, M. Sayyafi, S. Ahadi, A. Bazgir // J. Comb. Chem. – 2009. – Vol. 11, Issue 3. – P. 393–396. <https://doi.org/10.1021/cc8001958>
193. Jadidi K. Efficient Synthesis of Spiro[chromeno[2,3-*d*]pyrimidine-5,3'-indoline]-tetraones by a One-Pot and Three-Component Reaction / K. Jadidi, R. Ghahremanzadeh, A. Bazgir // J. Comb. Chem. – 2009. – Vol. 11, Issue 3. – P. 341–344. <https://doi.org/10.1021/cc800167h>
194. Simple and catalyst-free synthesis of oxoindolin-3-yl phosphonates / G. I. Shakibaei, S. Samadi, R. Ghahremanzadeh, A. Bazgir // J. Comb. Chem. – 2010. – Vol. 12, Issue 2. – P. 295–297. <https://doi.org/10.1021/cc900169p>
195. Simple three-component method for the synthesis of spiroindeno[1,2-*b*]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-5,3'-indolines / G. I. Shakibaei, A. Feiz, H. R. Khavasi et al. // ACS Comb. Sci. – 2011. – Vol. 13, Issue 1. – P. 96–99.
196. Shakibaei, G. I. A simple and catalyst-free three-component method for the synthesis of spiro[indenopyrazolopyridine indoline]diones and spiro[indenopyridopyrimidine indoline]triones / G. I. Shakibaei, A. Feiz, A. Bazgir // C. R. Chimie. – 2011. – Vol. 14, Issue 6. – P. 556–562.
197. . A convenient route for the synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, pyrazolo[3,4-*d*][1,6]naphthyridine and pyrazolo[3,4-*b*]quinoline derivatives / M. N. Jachak, A. B. Avhale, V. J. Medhane, R. B. Toche // J. Heterocycl. Chem. – 2006. – Vol. 43, Issue 5. – P. 1169–1175.



198. An efficient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones by a three-component reaction of 5-aminopyrazoles, isatin, and cyclic  $\beta$ -diketones / J. Quiroga, S. Portillo, A. Perez et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 2664–2666. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.067>
199. Доміно-реакції ізатинів з 5-амінопіразолами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном / Н. І. Земляна, Т. М. Карножицька, Т. Л. Павловська, О. В. Мазепа, В. І. Мусатов, В. В. Липсон // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2018. – Т. 16, вип.4(64). – С. 3-10.
200. Взаимодействие аминоазолов с кислотой Мельдрума и диалкилкетонами или циклоалканами / В. В. Липсон, В. В. Бородина, М. Г. Широбокова и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 2007. – Т. 43, вып. 4. – С. 595–601
201. Липсон В. В. Синтез и химические свойства частично гидрированных 3-метил-4-арил(гетерил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онов / В. В. Липсон, М. Г. Широбокова, В. И. Мусатов // *Журн. орг. та фармац. хімії.* – 2005. – Т. 3, вип. 3 (11). – С. 64–69.
202. Pushechnikov, A. O. Interaction of izatins with some five-membered amino-heterocycles / A. O. Pushechnikov, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev // *Synlett.* – 2002. – № 7. – P. 1140–1142. <https://doi.org/10.1055/s-2002-32573>

**СПИСОК ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:****Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***Наукові праці у наукових фахових виданнях України:*

1. Синтез та аналіз якості субстанції 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону – нової біологічно активної сполуки з комплексною антидіабетичною дією / Н.І. Земляна, С.В. Кравченко, Л.Є. Нікішина, В.В. Ліпсон // Вісник Харківського національного університету, серія "Хімія". – 2017.– вип. 29 (52). – С. 53-60. *Здобувачкою оптимізовано методика синтезу цільової сполуки, здійснено синтез декількох її серій для проведення фармакологічних випробувань, підготовлено статтю до друку.*

2. Доміно-реакції ізатинів з 5-амінопіразолами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном / Н.І. Земляна, Т. М. Карножицька, Т.Л. Павловська, О.В. Мазепа, В.І. Мусатов, В.В. Ліпсон // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2018. – Т. 16, вип.4(64). – С. 3-10. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

*Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:*

3. Доміно-реакции 3-метилпиразол-5-амин с арил(гетарил)альдегидами, циклопентаном, циклопентан-1,3-дионом и индан-1,3-дионом / В.В. Липсон, В.В. Бородина, Н.И. Земляная, М.Г. Широкова, В.И. Мусатов, С.В. Шишкина, Д.С. Софронов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, вып. 5. – С. 714-721. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus).*

4. Циклоконденсации 3-алкилпиразол-5-аминов с 3-арилпроп-2-енальями и циклическими 1,3-дикетонами / Н.И. Земляная, В.В. Бородина, В.И. Мусатов,

С.В. Шишкина, Д.С. Софронов, В.В. Липсон // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, вып. 4. – С. 576-585. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.* (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus).

5. Синтез и химические превращения 5-алкил(фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов / Н.И. Земляная, Т.М. Карножицкая, В.И. Мусатов, И.С. Коновалова, С.В. Шишкина, В.В. Липсон // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54, вып. 8. – С. 1227-1235. *Здобувачкою здійснено синтез цільових сполук, вивчено їх хімічні властивості, доведено будову спектральними методами, підготовлено статтю до друку.* (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus).

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Земляная, Н. И. Синтез и превращения 5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримид-7-олов / Н. И. Земляная // X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 17-19 квітня 2012 р.: тези доп. – Харків, 2012. – С. С-13. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та представлено доповідь.*

7. Synthesis and chemical properties of partially hydrogenated hydroxyl 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / N. Zemlyanaya, Т. М. Karnozhitskaya, V. V. Borodina, V. V. Lipson, М. G. Shirobokova, S. V. Shishkina, N. V. Zavadskaya, I. M. Gella // «Chemistry of nitrogen containing heterocycles CNCH-2012» VI International Conference, 12-16 November 2012 : abstracts – Kharkiv, 2012. – P-90. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

8. Земляна, Н.И. Синтез та хімічні перетворення частково гідрогенізованих 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олів / Н.И. Земляна, В.В. Липсон, Т. М. Карножицька // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю Національної академії наук України, 16-20 вересня 2013 р. : тези доп. – Чернівці, 2013. – С-60. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

9. Пошук нових структурних типів інгібіторів ферменту  $11\beta$ -HSD1 – потенційних антидіабетичних засобів / В.В. Ліпсон, Ф.Г. Яременко, В.В. Полторак, О.І. Гладких, Н.С. Красова, Ж.А. Лещенко, Н. І. Земляна, М. Л. Бабак, О.М. Петрова, Т.О. Зубатюк // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : Українська наук.-практ. конф., присвячена 100-річчю з дня народження д-ра хім. наук, проф. П.О. Петюніна. 24 - 25 квітня 2014 р. : тези доп. – Харків, 2014. – С. 55. *Здобувачкою здійснено синтез 4-арилвініл-2H-піразоло[3,4-b]хінолін-5(4H,6H,9H)-онів.*

10. Three component reactions of 3-methyl-5-aminopyrazole with aryl(hetaryl)-aldehydes and cyclic CH-acids / N.I. Zemlyanaya, V.V. Borodina, M.G. Shirobo-kova, V.I. Musatov, S.V. Shishkina, V.V. Lipson // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015» : VII International Conference, 9-13 November 2015, – Kharkiv, 2015. – P-23. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

11. Земляна Н.І. Трикомпонентна конденсація 3-метилпіразол-5-аміну з арил(гетарил)альдегідами, циклопентаном, циклопентан-1,3-діоном та індан-1,3-діоном / Н.І. Земляна, В.В. Ліпсон // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 11-13 травня 2016 р. : тези доп. – Харків, 2016. – С. 10. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та представлено доповідь.*

12. Земляна Н.І. Синтез, хімічні перетворення і антидіабетичні властивості 7,8-дигідро-4-стирил-2H-піразоло[3,4-b]хінолін-5-онів / Н.І. Земляна, В.В. Ліпсон, В.В. Бородіна, В.І. Мусатов, Н.С. Красова, О.І. Гладких // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. – С. 118. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*