

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТУПИЧАК Микола Анатолійович

УДК 547.772.1 + 547.791.1+ 547.791.9

ДИСЕРТАЦІЯ

1,3-ДИПОЛЯРНІ РЕАГЕНТИ У СИНТЕЗІ АЗОЛІВ

102 – Хімія

10 – Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ / М. А. Тупичак /

Науковий керівник: Обушак Микола Дмитрович, доктор хімічних наук,
професор

Львів – 2022

АНОТАЦІЯ

Тупичак Микола Анатолійович. **1,3-Дипольярні реагенти у синтезі азолів.**
– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія. Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, 2022.

Розробка ефективних і хемоселективних методів синтезу, що відповідають критеріям «зеленої хімії», та за допомогою яких можна конструювати складні молекулярні гетероциклічні системи з доступних реагентів застосовуючи малостадійні синтетичні підходи, є важливою проблемою органічної хімії та медицини. Застосування у цих методах високореакційноздатних прекурсорів дозволяє скоротити час перетворення, збільшити виходи продуктів та оптимізувати витрати. Серед таких реагентів все більшої популярності набувають 1,3-дипольні сполуки, що дозволяють ефективно одностадійно формувати різноманітні п'ятичленні гетероцикли, зокрема, азолі.

Дисертаційна робота присвячена розробці нових варіантів реакцій 1,3-дипольярного циклоприєднання, поєднанню реакції 1,3-дипольярного циклоприєднання у тандемі з іншими хімічними перетвореннями для отримання нових азолів та їх конденсованих похідних з корисними властивостями, а також вивченню властивостей отриманих сполук. Такі дослідження актуальні для створення нових ліків та вносять вагомий вклад у теоретичну та синтетичну органічну хімію.

Основна увага у роботі зосереджена на опрацюванні нових напрямів використання органічних азидів як ефективних 1,3-диполів у реакціях [3+2]-циклоприєднання, синтезі 1,2,3-триазолів та їхніх конденсованих похідних, а також вивченні поведінки альтернативних азидам 1,3-диполів у таких перетвореннях.

Розширено межі застосування термінальних алкінів у реакціях 1,3-дипольярного циклоприєднання органічних азидів до термінальних ацетиленів (CuAAC). Вперше в CuAAC-реакції був введений 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин. З'ясовано, що застосування каталітичної системи CuI/NEt₃ дозволяє отримувати

нові 4-(метилсульфонілметил)-1*H*-1,2,3-триазоли з добрими виходами. Виявлено, що таке перетворення має деякі синтетичні обмеження у використанні вихідних азидів, зокрема, 3-азидопіридину.

Досліджено особливості поведінки *bis*-алкінів у CuAAC-реакції з арилазидами. Встановлено, що взаємодія дипропаргіламоній броміду з азидами відбувається регіоселективно з утворенням *bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміну як при недостатчі, так і за надлишку азиду. Продуктів моноприєднання у цих реакціях не виявили. Причиною такої селективності реакції, вочевидь, є те, що утворений проміжний продукт моноциклоприєднання виступає ефективним лігандом для йонів Cu⁺, чим зумовлює автокаталіз реакції.

Для отримання аналога *bis*-триазолу, який би не містив аміногрупи, використали *bis*-алкін, одержаний взаємодією кислоти Мельдрума з двома еквівалентами пропаргілброміду. Реакцію 2,2-диметил-5,5-ди(проп-2-ин-1-іл)-1,3-діоксан-4,6-діону з азидом проводили у діоксані з додаванням еквівалента первинного аміну (бензиламін та аліламін) за наявності 5 мол.% CuI при 50°C. За умов реакції розкриття циклу кислоти Мельдрума не відбулося, а єдиним продуктом взаємодії був відповідний *bis*-триазол, лужний гідроліз якого з наступним декорбоксілюванням дав змогу отримати 1,3-*bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)пропан з високим виходом.

У CuAAC-реакції з азидами досліджували також раніше неописаний 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он, отриманий *O*-алкілюванням 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону пропаргілбромідом. Виявлено, що оптимальні умови для цієї реакції – CuI/Et₃N у суміші розчинників ДМФА/H₂O. За цих умов утворюються 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-они з виходами 68–81%. Синтезовані 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-они досліджували на цитотоксичну дію щодо пухлинних клітин людини: клітини мієлолейкозу людини HL-60, клітини карциноми товстої кишки людини HCT116 та сублінії HCT116 p53-/- з видаленням гена P53, клітини раку яєчника людини Skov3, клітини гліобластоми людини U251, клітини аденокарциноми молочної залози людини MDA231. Цитотоксичну активність сполук вимірювали за допомогою тесту МТТ.

Найкраще інгібував ріст пухлинних клітин 2-((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он із 3-піридилним замісником (клітини лейкозу людини HL-60, IC₅₀ = 79,5 мкМ). Загалом, клітини HL-60 виявились найчутливішими до дії досліджуваних сполук. Ще дві сполуки продемонстрували активність з IC₅₀ менше 100 мкМ. Інша клітинна лінія, яка реагувала на дію цих сполук – НСТ116 p53-/- (IC₅₀ = 83,6 мкМ і 84,8 мкМ для двох найактивніших сполук). Крім того, одна сполука виявила цитотоксичну активність щодо клітин НСТ116 з IC₅₀ = 86,6 мкМ. Більше 69% живих клітин непухлинних кератиноцитів людини лінії HaCaT було виявлено при 100 мкМ концентрації досліджуваних 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів.

Розроблено зручний метод синтезу 2-азидо-3-арилпропанових кислот із застосуванням реакції галогенарилування естерів акрилових кислот діазонієвими солями за Меєрвейном з подальшим нуклеофільним заміщенням галогену азидогрупою та гідролізом. Такий метод дозволяє отримувати у грамових кількостях 2-азидо-3-арилпропанові кислоти – реагенти для створення комбінаторних бібліотек.

З'ясовано, що 2-азидо-3-арилпропанові кислоти взаємодіють з діетиловим естером ацетилендикарбонової кислоти в умовах некаталітичної циклізації Х'юзгена з утворенням 3-арил-2-триазолілпропанових кислот. Подальшою трансформацією цих кислот були отримані похідні [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразину. Інший синтетичний підхід до [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів полягає в одержанні пропаргіламідів 2-азидо-3-арилпропанових кислот і їхній внутрішньомолекулярній циклізації при кип'ятінні в толуолі впродовж 24 год. Щоправда, у цьому випадку [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразини утворювалися з невисокими виходами, циклізація супроводжувалась побічними полімерними продуктами.

2-Азидо-3-арилпропанові кислоти дослідили в умовах некаталітичної чотирикомпонентної реакції Угі. З'ясовано, що адукти Угі утворюються при змішуванні реагентів (кислота, амін, альдегід, ізонітрil) у метанолі за кімнатної температури впродовж 20–30 хв. Цільові продукти не потребують додаткової очистки, та відокремлюються з реакційної суміші фільтруванням у вигляді

індивідуальних білих кристалічних речовин. З метою формування [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинової системи внутрішньомолекулярною циклізацією адукту Угі використали пропаргіламін як амінну компоненту. У результаті реакції Угі у м'яких умовах одержували 2-азидо-3-арил-*N*-(2-(R^3 -аміно)-2-оксо-1- R^2 -етил)-*N*-(пропаргіл)пропанаміди. Циклоприєднання азидогрупи до $C\equiv C$ -зв'язку (циклізація Х'юсена) відбувалося при кип'ятінні цих сполук у толуолі впродовж 24 год, причому 4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-они утворювались з виходами, близькими до кількісних. Показано також, що обидва процеси – реакції Угі і Х'юсена можна поєднати в однореакторному (*one-pot*) варіанті. Такий синтетичний підхід оптимізує втрати під час виділення проміжного продукту та є ефективним у випадку, коли проміжні ациклічні адукти Угі добре розчинні у метанолі, що ускладнює їх виділення.

Альтернативний шлях конструювання полізаміщених [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онових систем ми реалізували введенням у реакцію Угі (*Z*)-2-бromo-3-фенілакролеїну як носія диполярнофільної компоненти для циклізації Х'юсена.

Наші дослідження були скеровані також на розширення меж використання 1,3-диполів у реакціях [3+2]-циклоприєднання з метиленактивними сполуками, зокрема, метиленактивними нітрилами. Вперше у такій реакції були випробувані 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили. Їх одержували взаємодією ароматичних амідоксимів з 3-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-3-оксопропанонітрилом при кип'ятінні у діоксані. Реакційну здатність 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів вивчали в експериментах з арилазидами. Використання одного еквівалента метилату натрію як основного каталізатора забезпечило утворення цільових 5-аміно-1,2,3-триазолів при перемішуванні вихідних компонентів в метанолі за кімнатної температури впродовж 5–15 хв.

З метою ізостерної заміни 1,2,3-триазольного циклу на піразольний в розробці комбінаторних бібліотек для скринінгу біологічної активності ми здійснили заміну азидів нітрилімінами та вивчили можливість їхнього застосування у подібній синтетичній схемі. Арилгідразоніл хлориди,

попередники нітрилімінів, отримували взаємодією 2-хлоро-3-оксобутаноату з відповідними діазонієвими солями. Арилгідразоніл хлориди реагували з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами у розчині метанолу за наявності двох еквівалентів метилату натрію як основи при кімнатній температурі з утворенням функціоналізованих 5-амінопіразолів впродовж 5–15 хв з високими виходами та без побічних продуктів. Таким чином, заміна 1,3-дипольного реагента не змінила напрямок реакції, а виходи продуктів є співмірним.

Синтезовані похідні 5-аміно-1,2,3-триазолу та 5-амінопіразолу пройшли відбір та перебувають на дослідженні їхньої протиракової активності у Національному інституті раку (Бетезда, Меріленд, США).

Вивчена поведінка біфункціональних 3-(1*H*-пірол-2-іл)/(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилів у реакції 1,3-дипольного циклоприєднання з нітрилімініми. Вихідні 3-оксопропанонітрили отримували ацилюванням *N*-метилпіролу та індолу ціанооцтовою кислотою у розчині оцтового ангідриду при нагріванні за температури 60–70 °С. З'ясовано, що реакція біфункціональних 3-(1-метил-1*H*-пірол-2-іл)-3-оксопропанонітрилу та 3-(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилу з гідразоніл хлоридами у розчині метанолу за наявності двох еквівалентів метилату натрію відбувається регіоселективно з утворенням 5-амінопіразолів з високими виходами. Піразол-4-карбонітрили при цьому не утворюються.

Наявність в *орто*-положенні азиду естерної чи нітрильної груп приводить до спонтанної циклізації утвореного внаслідок 1,3-дипольного циклоприєднання 5-амінотриазолу з утворенням триазолопіримідинової системи. Серед різноманіття анельованих піримідинів значну перспективу як протиракові агенти мають тієно[1,2,3]триазоло[1,5-а]піримідини. З метою розширення комбінаторної бібліотеки таких сполук введенням 1,2,4-оксадіазольного фрагменту ми розробили доміно-реакцію, в якій 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили взаємодіють з етил 2-азидотіофен-3-карбоксилатами. 2-Азидотіофен-3-карбоксилати отримували з відповідних 2-амінотіофенів Гевальда. Ці азиди реагують з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами у метанольному розчині за наявності одного еквівалента

метилату натрію при кімнатній температурі, що дозволило вперше отримати 3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они. Цільові продукти виділяли із реакційної суміші у чистому вигляді фільтруванням без додаткової очистки, що узгоджується з концепціями клік-хімії та зеленої хімії. Реакція відбувається за принципом доміно: на першій стадії проходить 1,3-диполярне циклоприєднання з утворенням 5-аміно-1,2,3-триазолів, які зазнають спонтанної внутрішньомолекулярної циклізації за участі естерної та аміно груп з формуванням піримідинового циклу. Для одержаних таким чином тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів проведено скринінг протиракової активності у Національному інституті раку (США).

В аналогічну доміно-реакцію вдалося ввести і нітриліміни. Так, взаємодія (*Z*)-2-(2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-3-карбоксилатів з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами у метанольному розчині за наявності двох еквівалентів метилату натрію при кімнатній температурі приводила до утворення 5-оксо-3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідинів. На відміну від азидів, тієнілгідразоніл хлориди вступали у реакцію значно повільніше, що можна пояснити дезактивацією тіофеновим ядром хлоргідразонної групи та додатковими стеричними утрудненнями. Тривалий час реакції сприяв також побічним реакціям переестерифікації.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше досліджено 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин та 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он в CuAAC-реакції. З'ясовані особливості взаємодії ди(проп-2-ин-1-іл)аміну з арилазидами та синтезовано нові *біс*-триазоли. Одержано раніше неописані кон'югати 1,2,3-триазолу і 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону та досліджено їх протиракову активність.

Встановлено, що продукти галогенарилювання акрилатів за реакцією Меєрвейна є зручними реагентами для синтезу 2-азидо-3-арилпропанових кислот. Виходячи з 2-азидо-3-арилпропанових кислот, розроблено методи отримання 2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)-3-арилпропанових кислот та їхніх похідних, а також 4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів.

Запропоновано новий підхід до синтезу заміщених [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів шляхом поєднання чотирикомпонентної реакції Угі та некаталітичної циклізації Х'юсена, що дозволяє отримувати цільові продукти з високими виходами без застосування каталізаторів.

Описано новий приклад клік-реакції гідразонілгалогенідів з метиленактивними нітрилами. З'ясовано, що нітриліміни є високореакційноздатними реагентами у взаємодії з метиленактивними нітрилами, та можуть бути застосовані у синтезі як альтернативні азидам 1,3-диполі, для ізостерних замінів 1,2,3-триазольного циклу *1H*-піразольним, що розширює синтетичні можливості розроблених методів, зокрема для скринінгу на біологічну активність одержаних сполук. Отримано раніше неописані 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-*1H*-піразоли та 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-*1H*-1,2,3-триазоли. Показано, що взаємодія 3-(*1H*-пірол-2-іл)/(*1H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилів з нітрилімінами відбувається регіоселективно з утворенням 5-амінопіразолів.

Розроблено доміно-реакцію, в якій 2-амінотіофен-3-карбоксилати чи 2-(2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-3-карбоксилати взаємодіють з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами з утворенням тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів та піразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-5(4*H*)-онів.

Ключові слова: 1,3-диполярні реагенти, 1,3-диполярне циклоприєднання, азиди, нітриліміни, 1,2,3-триазоли, піразоли, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразини, тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини, CuAAC-реакція, циклізація Х'юсена, 2-азидо-3-арилпропанові кислоти, бензо[*c*]хромен-6-они, солі діазонію, протипухлинна активність, кристалічна структура.

SUMMARY

Tupychak M. A. **1,3-Dipolar reagents in the synthesis of azoles.** – Qualification research paper published as the manuscript.

Thesis for the scientific degree of Doctor of Philosophy, specialty 102 – Chemistry, Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, 2022.

The development of efficient and chemoselective methods of synthesis that meet the criteria of "green chemistry", and which can be used to construct complex molecular heterocyclic systems from available reagents using low-step synthetic approaches, is an important problem in organic chemistry and medicine. The use of highly reactive precursors in these methods can reduce conversion time, increase product yields and optimise costs. Among such reagents, 1,3-dipolar compounds that allow the efficient one-step formation of various five-membered heterocycles, (particularly azoles), are becoming increasingly popular.

This dissertation is focused on the development of new variants of 1,3-dipolar cycloaddition reactions. It also explores a combination of 1,3-dipolar cycloaddition in tandem with other chemical transformations in order to obtain new azoles and their condensed derivatives with useful properties, and study of the properties of the obtained compounds. The research is relevant to the development of new drugs and makes a significant contribution to theoretical and synthetic organic chemistry.

The main focus of the work is on the development of new directions for the use of organic azides as effective 1,3-dipoles in [3+2]cycloaddition reactions, synthesis of 1,2,3-triazoles and their condensed derivatives, as well as studying the behaviour of alternative azides 1,3-dipoles in such transformations.

The research has expanded the limits of application of terminal alkynes in reactions of 1,3-dipolar cycloaddition of organic azides to terminal acetylenes (CuAAC). For the first time, 3-(methylsulfonyl)prop-1-yne was introduced in the CuAAC reaction. The outcome demonstrated that the use of the catalytic system CuI/NEt₃ allows obtaining new 4-(methylsulfonylmethyl)-*1H*-1,2,3-triazoles with good yields. This conversion has been found to have some synthetic limitations in the use of starting azides, in particular 3-azidopyridine.

The peculiarities of the behavior of *bis*-alkynes in the CuAAC reaction with aryl azides have been studied. It was found that the interaction of di(prop-2-yn-1-yl)ammonium bromide with azides occurs regioselectively with the formation of *bis*((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amine both in the absence and in excess of azide. No monoaddition products were detected in these reactions. The reason for such selectivity of the reaction, apparently, is that the formed intermediate product of monocycloaddition is an effective ligand for Cu⁺ ions, which causes autocatalysis of the reaction.

Bis-alkyne obtained by reacting Meldrum's acid with two equivalents of propargyl bromide was used to obtain an *bis*-triazole analog that did not contain amino groups. The reaction of 2,2-dimethyl-5,5-di(prop-2-yn-1-yl)-1,3-dioxane-4,6-dione with azide was performed in dioxane with the addition of the one equivalent of the primary amine (benzylamine and allylamine) in the presence of 5 mol.% CuI at 50 °C. Under the conditions of the reaction, the disclosure of the Meldrum's acid cycle did not occur, and the only product of the interaction was the corresponding *bis*-triazole, alkaline hydrolysis of which followed by decarboxylation afforded 1,3-*bis*(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propane with high yield.

The previously undescribed 2-(prop-2-yn-1-yloxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one obtained by *O*-alkylation with propargyl bromide of 2-hydroxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one was also studied in the CuAAC reaction with azides. It was found that the optimal conditions for this reaction are CuI/Et₃N in a DMF/H₂O solvent mixture. Under these conditions, 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-ones were formed with yields of 68–81%. The synthesized 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-ones was studied for cytotoxic effects on human tumor cells: human myelogenous leukemia HL-60, human colon carcinoma cells HCT116 and subline HCT116 p53^{-/-} with the removal of the P53 gene, human ovarian cancer cells Skov3, human glioblastoma cells U251 and human breast adenocarcinoma cells MDA231. The cytotoxic activity of the compounds was measured by the MTT test. The best suppressor of tumor cell growth was 2-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6*H*-benzo[*c*]chromene-6-one with a 3-pyridyl substituent (human leukemia HL-60 cells, IC₅₀ = 79.5 μM). In general, HL-60 cells were found to

be the most sensitive to the test compounds. Two other compounds showed activity with an IC_{50} of less than 100 μM . Another cell line that responded to these compounds was HCT116 p53^{-/-} (IC_{50} = 83.6 μM and 84.8 μM for the two most active compounds). In addition, one compound showed cytotoxic activity against HCT116 cells with IC_{50} = 86.6 μM . More than 69% of living cells of non-neoplastic human keratinocytes of the HaCaT line were detected at 100 μM concentration of the studied 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-ones.

A convenient method for the synthesis of 3-aryl-2-azidopropanoic acids using the halogenarylation reaction of esters of acrylic acids with diazonium salts according to Meyerwein with subsequent nucleophilic substitution of halogen by azido group and hydrolysis has been developed. This method allows to obtain in gram quantities of 2-azido-3-arylpropanoic acids — reagents for creating combinatorial libraries.

2-Azido-3-arylpropanoic acids were found to react with diethyl but-2-ynedioate under non-catalytic Huisgen cycloaddition to form 3-aryl-2-triazolylpropanoic acids. Subsequent transformation of these acids yielded [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazine derivatives. Another synthetic approach to [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines is to prepare 2-azido-3-phenyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamides and their intramolecular cyclization by boiling in toluene for 24 hours. However, in this case [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines were formed with low yields, and the cyclization was accompanied by polymer by-products.

2-Azido-3-arylpropanoic acids were studied under a non-catalytic four-component Ugi reaction. It was found that Ugi adducts are formed by mixing reagents (acid, amine, aldehyde, isonitrile) in methanol at room temperature for 20-30 minutes. The target products do not require further purification and are separated from the reaction mixture by filtration as individual white crystalline substances. Propargylamine was used as an amine component to form the [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazine system by intramolecular cyclization of the Ugi adduct. Ugi reaction under mild conditions gave 2-azido-3-aryl-*N*-(2-oxo-1- R^2 -2- R^3 -ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamides. The cycloaddition of the azido group to the $\text{C}\equiv\text{C}$ bond (Huisgen cyclization) occurred by boiling these compounds in toluene for 24 h, producing 4,5-dihydro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-6(7*H*)-ones in near-quantitative yields. It is also

shown that both Ugi and Huisgen reactions can be combined in a one-pot version. This synthetic approach optimizes the losses during the isolation of the intermediate and is effective when the intermediate acyclic admixtures of Ugi are well soluble in methanol, which complicates their isolation.

An alternative way to construct polysubstituted [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazine-6(7*H*)-one system was implemented by reacting Ugi (*Z*)-2-bromo-3-phenylacroleine as a carrier of a dipolarophilic component for Huisgen cyclization.

Our research was also aimed at expanding the use of 1,3-dipoles in [3+2]cycloaddition reactions with active methylene compounds, in particular active methylene nitriles. 2-(3-Aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles were tested for the first time in this reaction. They were prepared by reacting aromatic amidoximes with 3-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-oxopropanenitrile by boiling in dioxane. The reactivity of 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles was studied in experiments with aryl azides. The use of one equivalent of sodium methylate as the main catalyst ensured the formation of the target 5-amino-1,2,3-triazoles when the starting components were stirred in methanol at room temperature for 5–15 min.

In order to isosterically replace the 1,2,3-triazole cycle with a pyrazole one in the development of combinatorial libraries for screening biological activity, we replaced azides with nitrileimines and studied the possibility of their use in a similar synthetic scheme. Arylhydrazonyl chlorides, precursors of nitrileimines, were prepared by reacting 2-chloro-3-oxobutanoate with the corresponding diazonium salts. Arylhydrazonyl chlorides were reacted with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles in methanol solution in the presence of two equivalents of sodium methylate as a base at room temperature to form functionalized 5-aminopyrazoles for 5-15 minutes with high yields and no by-products. Thus, the replacement of the 1,3-dipole reagent did not change the direction of the reaction, and the product yields are commensurate.

The synthesized derivatives of 5-amino-1,2,3-triazole and 5-aminopyrazole have been selected and are being studied for their anticancer activity at the National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA).

The behaviour of bifunctional 3-(*1H*-pyrrol-2-yl)-/(*1H*-indol-3-yl)-3-oxopropanonitriles in the 1,3-dipolar cycloaddition reaction with nitriliminans has been studied. The starting 3-oxopropanonitriles were prepared by acylation of *N*-methylpyrrole and indole with cyanoacetic acid in acetic anhydride solution under heating at 60–70 °C. It was found that the reaction of bifunctional 3-(1-methyl-*1H*-pyrrol-2-yl)-3-oxopropanenitrile and 3-(*1H*-indol-3-yl)-3-oxopropanenitrile with hydrazonyl chlorides in methanol solution in the presence of two equivalents of sodium methylate occurs regioselectively with the formation of 5-aminopyrazoles in high yields. No pyrazole-4-carbonitriles are formed.

The presence of ester or nitrile groups in the *ortho*-position leads to the spontaneous cyclization of the 5-aminotriazole formed as a result of 1,3-dipolar cycloaddition with the formation of the triazolopyrimidine system. Among the variety of annelated pyrimidines, thieno[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines have significant prospects as anticancer agents. In order to expand the combinatorial library of such compounds by introducing the 1,2,4-oxadiazole moiety, we developed a domino reaction in which 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles react with ethyl 2-azidothiophene-3-carboxylates. 2-Azidothiophene-3-carboxylates were obtained from the corresponding 2-aminothiophenes Gewald's. These azides react with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles in methanol solution in the presence of one equivalent of sodium methylate at room temperature, which allowed for the first time to obtain 3-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(*4H*)-ones. The target products were isolated from the reaction mixture in pure form by filtration without further purification, consistent with the concepts of click chemistry and green chemistry. The reaction proceeded on the domino principle: in the first stage there is a 1,3-dipolar cycloaddition with the formation of 5-amino-1,2,3-triazoles, which undergo spontaneous intramolecular cyclization with the participation of ester and amino groups with the formation of the pyrimidine ring. The thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(*4H*)-ones thus obtained were screened for antitumor activity at the National Cancer Institute (USA).

Nitrileimines were introduced into a similar domino reaction. Thus, the interaction of (*Z*)-2-(2-(1-chloro-2-ethoxy-2-oxoethylidene)hydrazineyl)thiophene-3-

carboxylates with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles in methanol solution in the presence of two equivalents of sodium methylate at room temperature led to the formation of 5-oxo-3-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydropyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidine-2-carboxylates. Unlike azides, thienylhydrazonyl chlorides reacted much slower, which can be explained by the deactivation of the thiophene nucleus of the chlorhydrazone group and by additional steric difficulties. The long reaction time also contributed to the transesterification side reactions.

The scientific novelty of the results.

3-(Methylsulfonyl)prop-1-yne and 2-(prop-2-yn-1-yloxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one were investigated for the first time in the CuAAC reaction. The peculiarities of the interaction of di(prop-2-yn-1-yl)amine with aryl azides have been elucidated and new *bis*-triazoles were synthesized. Previously undescribed conjugates of 1,2,3-triazole and 6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one were obtained and their anticancer activity was investigated.

The haloarylation products of acrylates by the Meerwein reaction, which were obtained from commercially available starting compounds, are convenient reagents for the synthesis of 2-azido-3-arylpropanoic acids. Methods for the preparation of 2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3-arylpropanoic acids and their derivatives as well as 4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines were developed on the basis of 2-azido-3-arylpropanoic acids.

A new approach to the synthesis of substituted [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines by combining a four-component Ugi reaction and non-catalytic Huisgen cyclization was proposed, which allows to obtain high-yield target products without the use of catalysts.

A new example of the click reaction of hydrazonyl halides with active methylene nitriles is described. It was found that nitrileimines are highly reactive reagents in the interaction with active methylene nitriles, and can be used in the synthesis as alternatives to 1,3-dipole azides, for isostere substitutions of 1,2,3-triazole ring by 1*H*-pyrazole, which expands the synthetic capabilities of the developed methods, in particular, for screening for the biological activity of the obtained compounds. The 4-(1,2,4-oxazol-5-yl)-5-amino-1*H*-pyrazoles and 4-(1,2,4-oxazol-5-yl)-5-amino-1*H*-

1,2,3-triazoles, which were not described previously, were obtained. It is shown that the interaction of 3-(*1H*-pyrrol-2-yl)/(*1H*-indol-3-yl)-3-oxopropanonitrile with nitrileimines occurs regioselectively with the formation of 5-aminopyrazoles.

A domino reaction has been developed in which 2-aminothiophene-3-carboxylates or (2-(1-chloro-2-ethoxy-2-oxoethylidene)hydrazineyl)thiophene-3-carboxylates react with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles with the formation of thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(*4H*)-ones and pyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidines.

Keywords: 1,3-dipolar reagents, 1,3-dipolar cycloaddition, azides, nitrileimines, 1,2,3-triazoles, pyrazoles, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines, thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(*4H*)-ones, CuAAC, Huisgen cycloaddition, 2-azido-3-arylpropanoic acids, diazonium salts, antitumor activity, crystal structure.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових періодичних виданнях іноземних держав, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних (Scopus та Web of Science)

1. Shyuка O. Ya., Martyak R. L., **Тупичак М. А.**, Pokhodylo N. T., Obushak M. D. Facile synthetic route to benzo[c]chromenones and thieno[2,3-c]chromenones. Synth. Commun. 2017. Vol. 47. Iss. 24. P. 2399–2405. DOI: 10.1080/00397911.2017.1380833. **Квартиль – Q3**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез бензо[с]хроменонів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
2. **Тупичак М. А.**, Shyuка O. Ya., Pokhodylo N. T., Obushak M. D. Nitrileimines as an alternative to azides in base-mediated click [3+2]cycloaddition with methylene active nitriles. RSC Adv. 2020. Vol.10. P. 13696–13699. DOI: 10.1039/d0ra01417f. **Квартиль – Q2**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез 5-аміно-1,2,3-триазолів та 5-амінопіразолів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
3. **Тупичак М. А.**, Obushak M. D. New methods for the synthesis of substituted 4,5,6,7-tetrahydro[1,2, 3]triazolo[1,5-a]pyrazines (microreview). Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 1164–1166. DOI: 10.1007/s10593-021-03037-8. **Квартиль – Q3**; *Особистий внесок здобувача полягає у аналізі літератури, підготовці статті до друку.*

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Шийка О. Я., Походило Н. Т., **Тупичак М. А.**, Обушак М. Д. Тієніламіногідрозони: синтез та дослідження реакцій циклізацій на їх основі. Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. 2017. Вип. 58. Ч. 2. С. 253–260. *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез тієнілгідрозонів хлоридів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
2. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. Синтез 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-1Н-1,2,3-триазолів реакцією CuAAC. Вісник Львів. ун-

ту. Сер. хім. 2021. Вип. 62. С. 202–208. DOI: 10.30970/vch.6201.202. *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

Статті, що додатково відображають результати дисертації

1. **Турчак М. А.**, Finiuk N. S., Stoika R. S., Martyak R. L., Pokhodylo N. T. Design, synthesis and in vitro anticancer activity of benzo[c]chromen-6-one-linked 1,2,3-triazole. Lett. Drug Des. Discov. 2022. Vol.19. Iss. 6. P. 490–499. DOI: 10.2174/1570180819666220124112740. **Квартиль – Q3**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез 2-((1-R-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-онів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

Апробація основних результатів дослідження на конференціях, симпозіумах, семінарах тощо

1. **Тупичак М.**, Мартяк Р., Шийка О., Походило Н., Обушак М. Арилювання бензохінону в синтезі поліциклічних хроменонових систем. Тези доп. XIII Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Харків, 2–4 травня 2018. С. 30.

2. **Тупичак М. А.**, Шийка О. Я., Походило Н. Т., Обушак М. Д. Реакції 1,3-диполів з димером малондинітрилу в синтезі нових похідних азолозинів. Тези доп. XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії». Одеса, 27–28 вересня 2018. С. 20.

3. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. 3-Арил-2-азидопропанові кислоти – перспективні структурні блоки у синтезі пептидоміметиків. Тези доп. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». Львів, 2–5 червня 2019. У29.

4. Шийка О. Я., Пальчиков В. О., **Тупичак М. А.**, Походило Н. Т., Обушак М. Д. Синтез нових гетероциклічних похідних 1,2,4-оксадіазолу.

Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Луцьк, 16–20 вересня 2019. Д-12.

5. **Тупичак М.А.**, Походило Н. Т., Шийка О.Я., Обушак М.Д. Хлоргідрозони як зручні реагенти у синтезі функціоналізованих 5-амінопіразолів. Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Луцьк, 16–20 вересня 2019. С-61.

6. Походило Н., **Тупичак М.**, Манько Н., Фінюк Н., Обушак М., Стойка Р. Синтез нових конденсованих похідних 1,2,3-триазолу та перспективи їх використання у відкритті сполук із протипухлинною та антимікробною дією. Збірник матеріалів конференції V Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». Житомир, 15 квітня 2021. С. 221.

7. **Тупичак М.**, Шийка О., Походило Н., Обушак М. 2-(3-Арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання. Збірник матеріалів конференції V Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». Житомир, 15 квітня 2021. С. 306.

8. **Тупичак М. А.**, Походило Н. Т., Обушак М. Д. Перспективні алкіни в CuAAC реакціях. Тези доп. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії». Київ, 19–21 травня 2021. С. 126.

9. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. ТанDEM реакції Угі та циклізації Х'юзгена в синтезі “зшитих” пептидоміметиків. Тези доп. XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021». Львів, 31 травня – 2 червня 2021. У10.

10. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. Синтез нових 7-бензил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразинів. Тези доп. V Міжнародна (XV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення». Вінниця, 22 – 24 березня, 2022. С74.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 ЗАСТОСУВАННЯ 1,3-ДИПОЛЬНИХ РЕАГЕНТІВ У СИНТЕЗІ АЗОЛІВ (літературний огляд).....	28
1.1 Загальна характеристика реакцій 1,3-дипольного циклоприєднання	28
1.2 Реакції Cu-каталітичного 1,3-дипольного циклоприєднання азидів до алкінів (CuAAC).....	31
1.3 Синтез 1,2,3-триазолопіразинів.....	36
1.4 Реакції 1,3-дипольного циклоприєднання азидів до метиленактивних сполук	46
1.5 Реакції 1,3-дипольного циклоприєднання нітрилімінів до метиленактивних сполук	53
РОЗДІЛ 2 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТУ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....	60
2.1 Нові алкіни в CuAAC реакціях	60
2.1.1 Синтез 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолів.....	60
2.1.2 Синтез біс-триазолів.....	62
2.1.3 Синтез кон'югатів 2-гідрокси-6H-бензо[с]хромен-6-ону та 1,2,3-триазолу.....	65
2.1.4 Протипухлинна активність кон'югатів 2-гідрокси-6H-бензо[с]хромен-6-ону та 1,2,3-триазолу	67
2.2 2-Азидо-2-арилпропанові кислоти в реакціях 1,3-дипольного циклоприєднання	73
2.3 Азиди в реакціях [3+2]-циклоприєднання з метиленактивними сполуками	85

	20
2.4 Нітриліміни, альтернативні азидам високореакційні 1,3-диполі, в реакціях 3+2 циклоприєднання з метиленактивними нітрилами	88
2.5 Доміно-реакція орто-карбоксілазидів з метиленактивними нітрилами.....	92
2.6 Протипухлинна активність 3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-е][1,2,3]-триазоло[1,5-а]піримідин-5(4Н)-онів.....	97
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	99
ВИСНОВКИ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	157
ДОДАТОК А	180
ДОДАТОК Б.....	201
ДОДАТОК В	206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac	ацил
Alk	алкіл
Ar	арил
Base	основа
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбоніл
Bu	бутил
CSA	камфора-10-сульфо кислота
CuAAC	Cu-каталітичне 1,3-диполярне циклоприєднання азидів до алкінів
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCM	дихлорметан
DMAc	<i>N,N</i> -диметилацетат
DMAP	<i>N,N</i> -диметилпіридин-4-амін
DME	диметоксиетан
DMF, ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамід
DMSO, ДМСО	диметилсульфоксид
Et	етил
EWG	електроноакцепторна група
HBA	акцептори Н-зв'язків
HBD	донори Н-зв'язків
Het	гетероарил
HOMO	вища зайнята молекулярна орбіталь
iPr	ізопропіл
LUMO	нижча вакантна молекулярна орбіталь
Me	метил
MOMO	метоксиметокси
MW	мікрохвильове випромінювання
NMI	<i>N</i> -метилімідазол

Ns	4-нітробензенсульфоніл
Ph	феніл
tBu	<i>трет</i> -бутил
TBME	метил- <i>трет</i> -бутиловий етер
t°	температура, нагрівання
TFA	трифтороцтова кислота
TfO	трифлат
TFP	три(2-фурил)фосфін
THF	тетрагідрофуран
TMG	1,1,3,3-тетраметилгуанідин
tPSA	площа полярної поверхні
Ts	толуолсульфоніл (тозил)
RBC	обертові зв'язки
RT	кімнатна температура
ВЕРХ-МС	високоєфективна рідинна хроматографія - маспектрометрія
д	дублет
дд	дублет дублетів
дт	дублет триплетів
к	квартет
м.ч.	мільйонна частка
т	триплет
TMS	тетраметилсилан
T _{топл.}	температура топлення
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ш.с	широкий синглет
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження та її актуальність. Пошук нових хемо-, регіо-, та стереоселективних реакцій для синтезу гетероциклічних сполук із прогнозованими або заданими властивостями, зокрема, із певним фармакологічним і токсикологічним профілем, є важливою фундаментальною проблемою органічної хімії та медицини. Крім того, розробка ефективних, хемоселективних методів синтезу, що відповідають критеріям «зеленої хімії» та за допомогою яких можна конструювати складні молекулярні гетероциклічні системи з доступних реагентів за допомогою малостадійних синтетичних підходів, є актуальним завданням для хіміків-синтетиків. Серед сучасних трендів органічного синтезу залишаються клік-реакції, мультикомпонентні, тандемні та доміно-реакції. Застосування в цих методах високореакційноздатних прекурсорів дозволяє скоротити час перетворення, збільшити виходи продуктів та оптимізувати витрати. Серед таких реагентів все більшої популярності набувають 1,3-дипольні сполуки, що дозволяють ефективно одностадійно формувати різноманітні п'ятичленні гетероцикли. Серед яких найбільше застосування з практичної точки зору мають азоли, зокрема, триазоли, піразоли та оксазоли. Дисертаційна робота присвячена розробці нових прикладів реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання, а також поєднанні реакції 1,3-диполярного циклоприєднання у тандемі з іншими хімічними перетвореннями, для молекулярного дизайну нових азолів та їх конденсованих похідних з корисними властивостями. Такі дослідження актуальні для створення нових лікарських препаратів, а також вносять вагомий вклад у теоретичну та синтетичну органічну хімію.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційне дослідження виконане на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка та є складовою частиною її науково-дослідницької роботи в межах держбюджетних тем «Однореакторні і тандемні реакції у конструюванні гетероциклів та пошук біоактивних сполук і матеріалів для органічної електроніки» (0118U003610) та «Розробка перспективних методів конструювання сполук з антимікробною та

протираковою дією» (0121U107777), проекту Національного фонду досліджень України №2020.01/0166 «Нові азолові та каркасні агенти проти раку та патогенних мікроорганізмів».

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у розробці ефективних способів одержання нових функціоналізованих 1,2,3-триазолів та *1H*-піразолів, а також анельованих [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів, тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та піразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідинів з використанням реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання азидів та нітрилімінів та дослідженні їхніх властивостей.

Для досягнення цієї мети передбачалось вирішити такі завдання:

– дослідити нові або маловивчені алкіни – 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин, ди(проп-2-ин-1-іл)амін, 2,2-диметил-5,5-ди(проп-2-ин-1-іл)-1,3-діоксан-4,6-діон та 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он – в купрокаталітичній реакції 1,3-диполярного циклоприєднання з органічними азидами;

– синтезувати раніше невідомі 2-((1-метил-*1H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-они та дослідити їхню протиракову активність;

– розробити доступний метод отримання 2-азидо-3-арилпропанових кислот та дослідити їх в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання з отриманням нових 1,2,3-триазольних пептидоміметиків;

– розробити протокол отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів поєднанням чотирикомпонентної реакції Угі та некаталітичної циклізації Х'юсена;

– з'ясувати можливість використання нітрилімінів, як альтернативи азидам, в карбонільних клік-реакціях, та отримати нові функціоналізовані *1H*-піразоли;

– з'ясувати регіоселективність взаємодії 3-(*1H*-пірол-2-іл)/(*1H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилів з азидами та нітрилімами;

– отримати нові тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они та піразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-5(4*H*)-они в доміно-реакції 2-амінотіофен-3-карбоксилатів та 2-(2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-3-карбоксилатів з метиленактивними нітрилами.

Об'єкт дослідження: реакція 1,3-диполярного циклоприєднання азидів та нітрилімінів, мультикомпонентні та доміно-реакції, гетероциклізації.

Предмет дослідження: синтез 1,2,3-триазолів та 1*H*-піразолів, а також анельованих [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів та [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, дослідження їхніх властивостей.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H та ^{13}C , ІЧ-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, тонкошарова та колонкова хроматографія, рентгеноструктурний та елементний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин та 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он в CuAAC-реакції. З'ясовані особливості взаємодії ди(проп-2-ин-1-іл)аміну з арил азидами та синтезовано нові *bis*-триазоли. Одержано раніше неописані кон'югати 1,2,3-триазолу і 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону та досліджено їх протиракову активність.

Встановлено, що продукти галогенарилування акрилатів за реакцією Меєрвейна є зручними реагентами для синтезу 2-азидо-3-арилпропанових кислот. Виходячи з 2-азидо-3-арилпропанових кислот, розроблено методи отримання 2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)-3-арилпропанових кислот та їхніх похідних, а також 4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів.

Запропоновано новий підхід до синтезу заміщених [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів шляхом поєднання чотирикомпонентної реакції Угі та некаталітичної циклізації Х'юсена, що дозволяє отримувати цільові продукти з високими виходами без застосування каталізаторів.

Описано новий приклад клік-реакції гідрозонілгалогенідів з метиленактивними нітрилами. З'ясовано, що нітриліміни є високореакційноздатними реагентами у взаємодії з метиленактивними нітрилами, та можуть бути застосовані у синтезі як альтернативні азидам 1,3-диполі, для ізостерних замінь 1,2,3-триазольного циклу 1*H*-піразольним, що розширює синтетичні можливості розроблених методів, зокрема для скринінгу на біологічну активність одержаних сполук. Отримано раніше неописані 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-1*H*-піразоли та 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-1*H*-1,2,3-

триазоли. Показано, що взаємодія 3-(1*H*-пірол-2-іл)/(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилів з нітрилімінами відбувається регіоселективно з утворенням 5-амінопіразолів.

Розроблено доміно-реакцію, в якій 2-амінотіофен-3-карбоксилати чи 2-(2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-3-карбоксилати взаємодіють з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами з утворенням тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів та піразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-5(4*H*)-онів.

Практичне значення одержаних результатів полягає у відкритті зручних, препаративних та ефективних шляхів для отримання 1,2,3-триазолів та 1*H*-піразолів, а також анельованих [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів та тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Розроблені методи синтезу характеризуються високим ступенем перетворення, швидкістю та селективністю і відповідають концепціям клік-хімії та зеленої хімії, що робить їх придатними для створення комбінаторних бібліотек для оцінки біологічної активності. Серед синтезованих речовин, знайдено нові сполуки, що виявили протипухлинну активність.

Особистий внесок здобувача полягає у аналізі та систематизації літературних даних за тематикою роботи, проведенні експериментів, аналізі даних спектральних досліджень та аналізі результатів скринінгу протипухлинної активності синтезованих речовин, узагальненні одержаних даних. Обговорення та інтерпретація результатів досліджень проводилися спільно з науковим керівником проф. Обушаком М. Д., а також із д.х.н Походилом Н. Т. та к.х.н. Шийкою О. Я.

Апробація матеріалів дисертації. Результати та основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на українських та міжнародних наукових конференціях: XIII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2–4 травня 2018); XX Науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса, 27–28 вересня 2018); XVII Науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2019» (Львів, 2–5 червня 2019); Ювілейній XXV Українській

конференції з органічної та біоорганічної хімії (Луцьк, 16–20 вересня 2019); V Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (Житомир, 15 квітня 2021); XXII Міжнародній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 19–21 травня 2021); Науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2021» (Львів, 31 травня – 2 червня 2021) V Міжнародній (XV Українській) науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 22–24 березня 2022).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 друкованих наукових праць, з яких 2 статті у науковому фаховому виданні України, 4 – у закордонних наукових виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз даних (2 і 3 кuartиль) та 10 тез доповідей на наукових та науково-практичних конференціях.

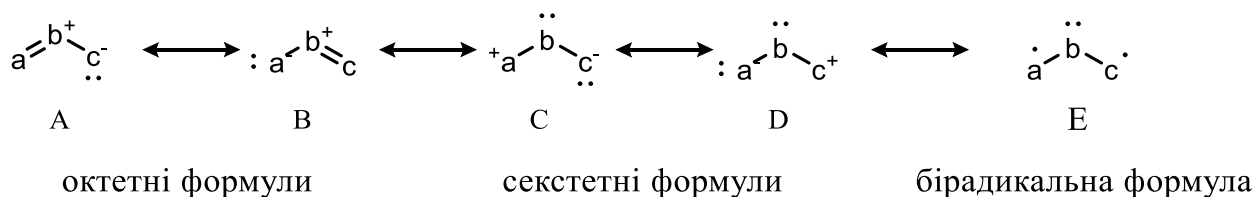
Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел літератури (180 посилань) та трьох додатків; містить 11 таблиць та 5 рисунків. Загальний обсяг дисертації – 208 сторінок; обсяг, який займають ілюстрації, таблиці, список джерел використаної літератури та додатки, становить 58 сторінок.

РОЗДІЛ 1 ЗАСТОСУВАННЯ 1,3-ДИПОЛЬНИХ РЕАГЕНТІВ У СИНТЕЗІ АЗОЛІВ (літературний огляд)

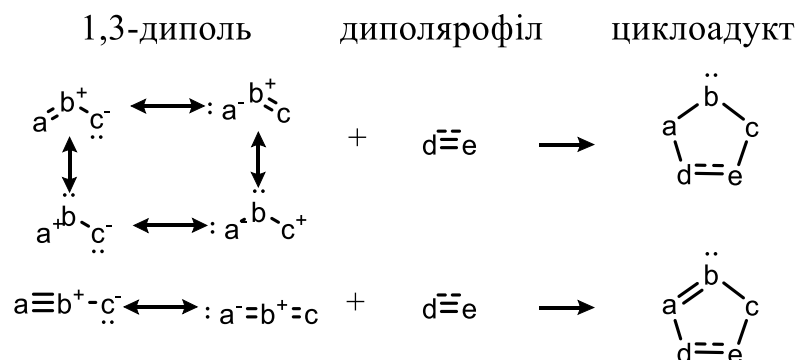
1.1 Загальна характеристика реакцій 1,3-дипольного циклоприєднання

Реакції 1,3-дипольного циклоприєднання – це клас хімічних реакцій, що відбуваються між 1,3-диполем і дипольофілом. Така взаємодія веде до одностадійного формування п'ятичленних гетероциклів простим і ефективним способом, з високою економією атомів і стереоселективністю. Концепцію 1,3-дипольних циклоприєднань у 1960-х роках ввів Рольф Х'юсген [1, 2].

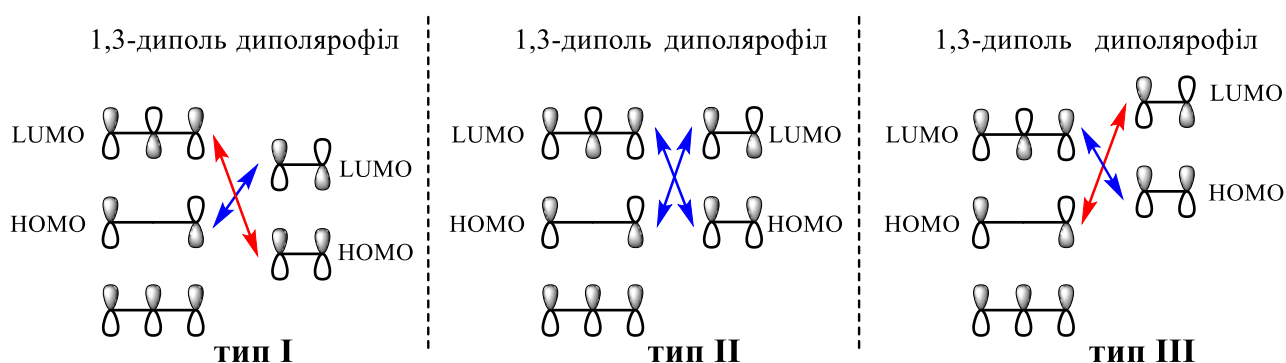
1,3-Диполі «abc» можна описати як лінійну комбінацію канонічних цвіттер-іонних структур (A, B, C, D) та синглет-бірадикала (E). Електронні структури A та B є октетними, і несуть позитивний заряд центрального атома «b», а дві структури (C, D) мають неповну валентну оболонку (секстет) з нейтральним атомом «b», що пояснює вибір назви «1,3-диполь» для цих сполук. Резонансні формули відображають амбівалентний характер 1,3-диполів з нуклеофільними і електрофільними властивостями.



Ці гетероалільні або гетеропротаргільні системи реагують з різними системами кратного зв'язку з формуванням п'ятичленних циклоадуктів. За аналогією з реакцією Дільса-Альдера 1,3-диполь реагує як 4π-електронна система із загальною формулою «abc» з дипольофілом «d=e» або «d≡e» (2π-електрони) у [3+2]-циклоприєднанні з формуванням п'ятичленного адукуту [3].



У рамках теорії граничних молекулярних орбіталей ці перетворення можна класифікувати на три типи реакцій за відносним енергетичним положенням НОМО (найвища зайнята молекулярна орбіталь) і LUMO (нижча вакантна молекулярна орбіталь). Тип I передбачає домінуючу взаємодію між НОМО 1,3-диполя та LUMO диполярфіла. Такій взаємодії сприятимуть електронодонорні замісники в 1,3-диполі або електроноакцепторні замісники в диполярфілі. Тип II може бути охарактеризований подібністю енергій НОМО і LUMO пари 1,3-диполь/диполярфіл. У цьому випадку обидві взаємодії НОМО(диполь)–LUMO(диполярфіл) і LUMO(диполь)–НОМО(диполярфіл) можуть бути важливими для визначення реакційної здатності і регіохімії процесу. Тип III визначається взаємодією між LUMO 1,3-диполя і НОМО диполярфіла. Такій взаємодії сприяють електроноакцепторні замісники в 1,3-диполі або електронодонорні замісники в диполярфілі [4]. Перевага узгодженого механізму циклоприєднання полягає у частковій компенсації необхідної енергії для розриву зв'язку шляхом створення двох нових σ -зв'язків:



Завдяки теорії граничних молекулярних орбіталей швидкість реакції і регіоселективності різних циклоприєднань можна класифікувати та частково пояснити. У разі великої різниці енергій граничних молекулярних орбіталей партнерів циклоприєднання, ця модель дозволяє передбачити механізм через цвіттер-іонні проміжні продукти.

Продукти реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання є предметом інтересу для різних областей досліджень, зокрема, раціонального дизайну лікарських засобів [5–7].

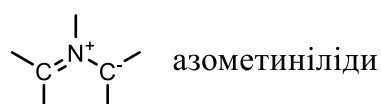
Залежно від використовуваних реагентів може бути отриманий широкий спектр продуктів. Алкени та алкіни є найбільш частими диполярфілами,

дослідженими в реакції 1,3-диполярного циклоприєднання, хоча гетеродиполярофіли також можуть бути використані, наприклад, альдегіди [8, 9], іміни [10], нітрили [11], оксими [12], тіоальдегіди [13] та тіокетони [14].

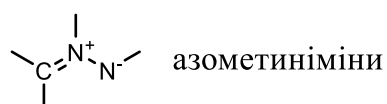
1,3-Диполі ще більш різноманітні. 1,3-Диполі «abc» можна розділити на два комплексні класи [3, 15]. Для дванадцяти 1,3-диполів алільного типу центральним атомом «b» може бути атом азоту або кисню. Для шести 1,3-диполів пропаргільного типу можливий тільки атом азоту, їх другий ортогонально розташований подвійний зв'язок викликає лінійну структуру, але не бере участі у циклоприєднанні.

1,3-диполі алільного типу

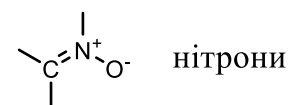
центральний атом азоту



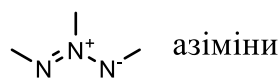
азометиніліди



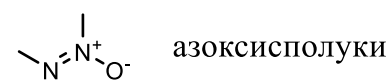
азометиніміни



нітрони



азіміни

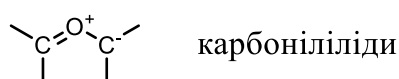


азоксисполуки

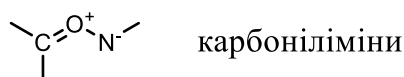


нітросполуки

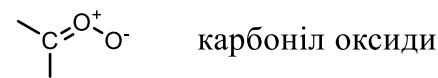
центральний атом кисню



карбоніліліди



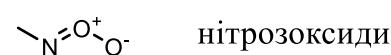
карбоніліміни



карбоніл оксиди



нітрозіміни



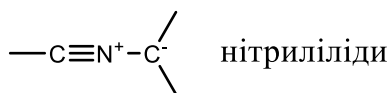
нітрозоксиди



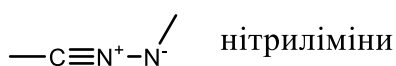
озон

1,3-диполі пропаргільного типу

нітрилієві бетаїни



нітриліліди

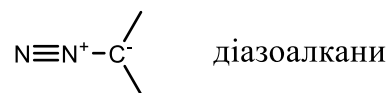


нітриліміни

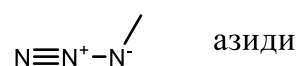


нітрил оксиди

діазонієві бетаїни



діазоалкани



азиди



нітроген (I) оксид

В класифікації розглянуті лише елементи другого періоду періодичної системи. Залучення сірки, фосфору або інших гетероатомів розширює діапазон можливих 1,3-диполів.

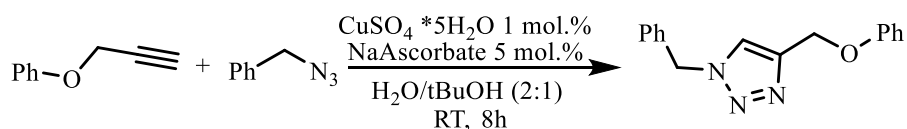
Частина 1,3-диполів є стабільними сполуками, що можуть бути виділені та існувати у вільному стані. Серед них озон, нітроген(I) оксид, нітросоплуки, нітрони, азиди. Деякі 1,3-диполі, такі як нітриліміни, нітриліліди, азметиніміни, одержують *in situ*.

Серед значної різноманітності 1,3-диполів найбільшу увагу приділяють органічним азидам, що зумовлено їхньою стабільністю та високою реакційною здатністю.

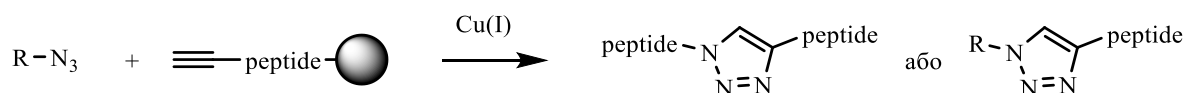
1.2 Реакції Cu-каталітичного 1,3-диполярного циклоприєднання азидів до алкінів (CuAAC)

Запропонований Х'юсеном загальний принцип 1,3-диполярного циклоприєднання для синтезу п'ятичленних гетероциклів не тільки виявився дуже потужним інструментом для органічного синтезу, але також зробив свій внесок через 40 років до становлення концепції клік-хімії. 1,3-Диполярне циклоприєднання органічних азидів до алкінів займає справді чільне місце в основоположній праці 2001 року [16], де вперше професор Шарплес увів поняття та сформував критерії клік-хімії.

Через рік наукова група професора Шарплеса опублікувала роботу про перше Cu-каталізоване азид-алкін 1,3-диполярне циклоприєднання (CuAAC) [17], що дозволило регіоселективно отримати 1,4-дизаміщені 1,2,3-триазоли. Реакція відбувалася за кімнатної температури у суміші розчинників *трет*-бутанол/вода. Для каталізу була застосована система купрум(II) сульфат/натрій аскорбат, в якій Cu^+ генерується *in situ*. Цей протокол CuAAC-реакції залишається одними з найбільш застосовуваних у синтезі і до сьогодні.



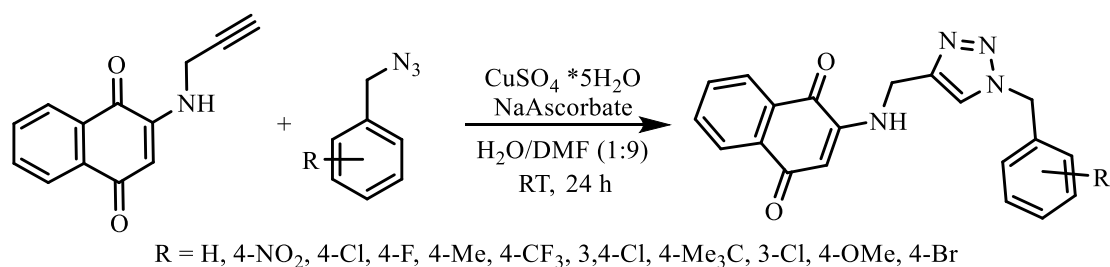
Паралельно у цьому ж році було опубліковано роботу наукової групи професора Мелдаля [18], в якій CuAAC-реакція була ефективно застосована для твердофазного синтезу триазолопептидів:



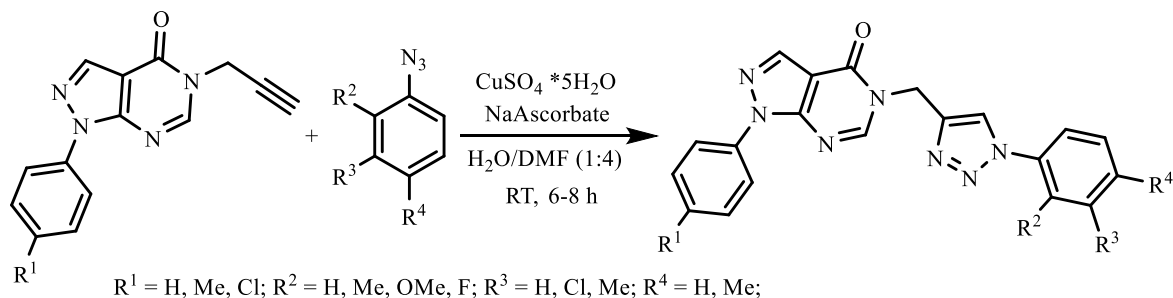
Описані протоколи завдяки широкій варіативності обох вихідних компонентів, інертності щодо інших функціональних груп, і м'яким умовам реакції, які дозволяють проводити перетворення навіть при кімнатній температурі у водній (біологічній) системі, започаткували лавинне зростання досліджень як самих CuAAC-реакцій, так і сфер застосування отриманих продуктів.

На сьогодні CuAAC-реакція є зручним синтетичним прийомом для зв'язування двох різних, часто досить складних молекул, в один молекулярний комплекс. Об'єднання 1,2,3-триазолів з іншими мотивами, які раніше демонстрували біологічну активність, в один гібридний молекулярний скелет є загальноприйнятою стратегією створення нових біоактивних молекул. [19]

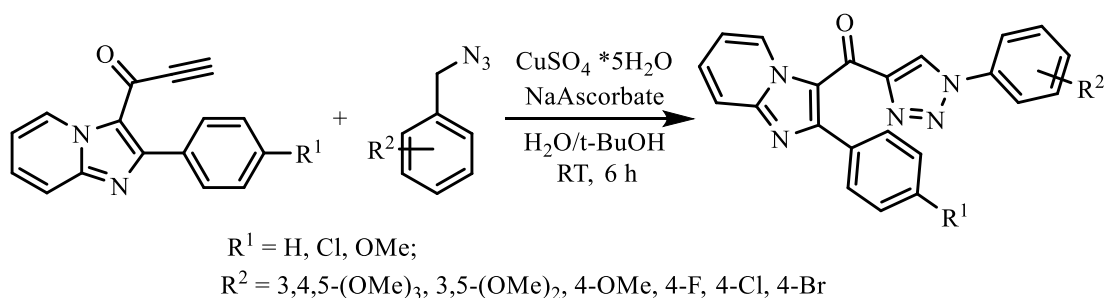
Прикладом такого підходу є гібриди 1,4-нафтохінон-1,2,3-триазолу, отримані CuAAC з 2-(проп-2-ініламіно)нафталін-1,4-діону та похідних бензилазиду у розчині ДМФА з додаванням води та застосуванням каталітичної системи CuSO_4/Na -аскорбат. Такі сполуки продемонстрували високу цитотоксичну активність. Зокрема, сполука, що містить 4-трифторометилбензильну групу, виявила найвищу цитотоксичність проти ракових пухлин клітинні ліній: MCF-7 (10.4 ± 1.7 мкМ), HT-29 (6.8 ± 1.3 мкМ), MOLT-4 (8.4 ± 0.6 мкМ). [20]



Протипухлинною активністю володіють також аза-гетероцикли, що містять піразоло[3,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-они, зв'язані з 1,2,3-триазоловим каркасом. Такі гібриди були синтезовані в CuAAC-реакції алкінів на основі піразолопіримідинону з азидами за каталізу купрум(II) сульфатом і наявності натрій аскорбату. Ці сполуки виявляли цитотоксичну активність (від помірної до хорошої) проти клітинних ліній гліоми U87 при концентрації 10 мкМ. [21]

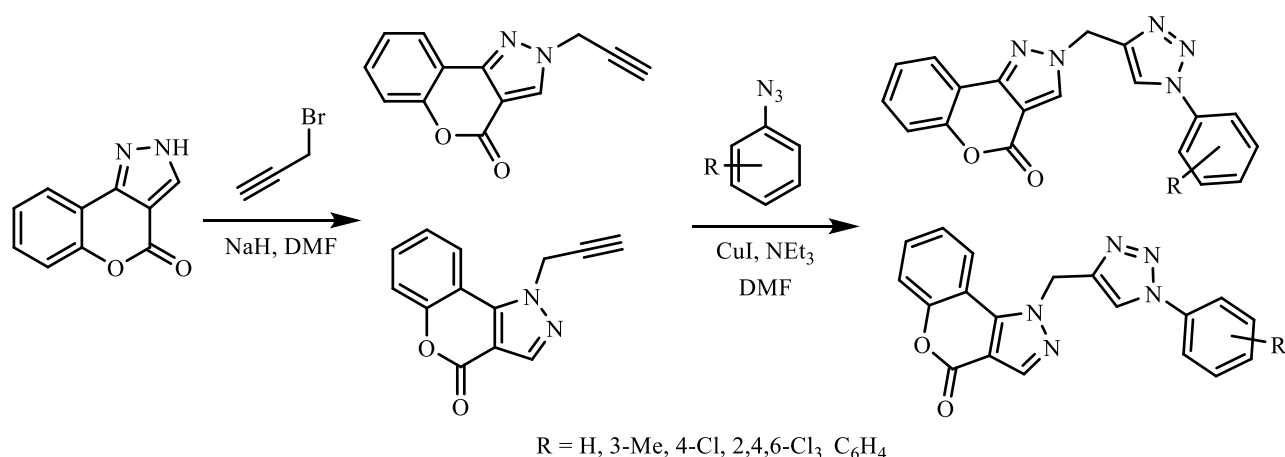


Бібліотека нових гібридних кон'югатів імідазопіридин-[1,2,3]триазолу, отриманих в умовах CuAAC з бензилазидів та 1-(2-арилімідазо[1,2-*a*]піридин-3-іл)проп-2-ин-1-онів за кімнатної температури за наявності каталітичної системи CuSO_4/Na -аскорбат, була оцінена на предмет їх цитотоксичності щодо чотирьох ліній пухлинних клітин: раку легенів людини (A549), раку простати людини (DU 145), раку товстої кишки людини (HCT-116) та раку молочної залози (MDA-MB 231). Ці кон'югати продемонстрували хороші та помірні показники активності проти досліджених ліній ракових клітин людини. Два з них володіють значною протипухлинною активністю проти клітинної лінії раку легенів людини (A549) зі значеннями IC_{50} 0,51 мкМ (для $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 3,4,5\text{-(OMe)}_3$) і 0,63 мкМ (для $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 4\text{-Cl}$). Аналіз проточною цитометрією показав, що ці кон'югати здатні зупинили клітинний цикл на фазі G2/M лінії клітин A549 раку легенів людини. [22]

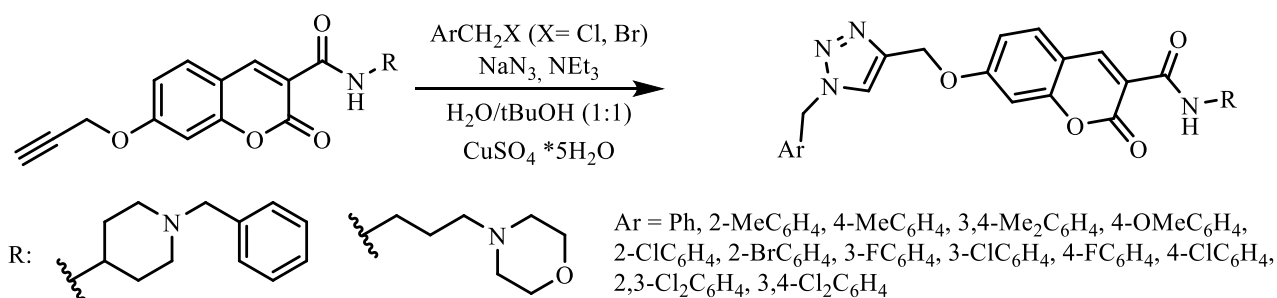


Широкими спектром біологічної дії володіють 1,2,3-триазол-зв'язані кон'югати кумаринопіразолу. Такі сполуки також отримували в умовах CuAAC ізомерних пропаргілзаміщених кумаринопіразолів з арилазидами за наявності каталітичної системи CuI /триетиламін в розчині ДМФА. 1,2,3-Триазол-кумаринопіразолові гібриди володіють антихолінестеразною ($\text{IC}_{50} = 18\text{--}120$ мкМ), анти-5-ліпоксигеназною ($\text{IC}_{50} = 21\text{--}95$ мкМ) та антитирозиною ($\text{IC}_{50} = 31\text{--}85$ мкМ) активністю. Також сполуки демонструють високу цитотоксичну активність на лінії HCT-116 та MCF-7. Зокрема, найвищу

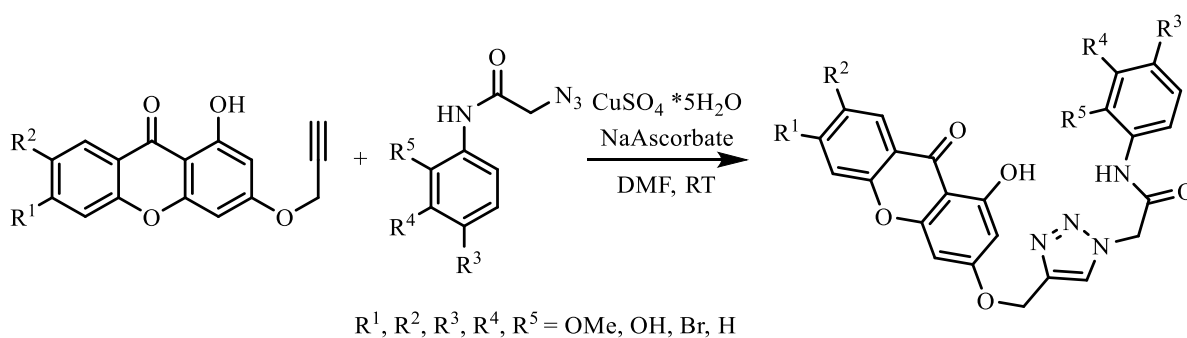
цитотоксичність щодо клітин НСТ-116 ($IC_{50} = 6,0 \text{ мкМ}$) показав кон'югат з 2,4,6-трихлорфенільним замісником. [23]



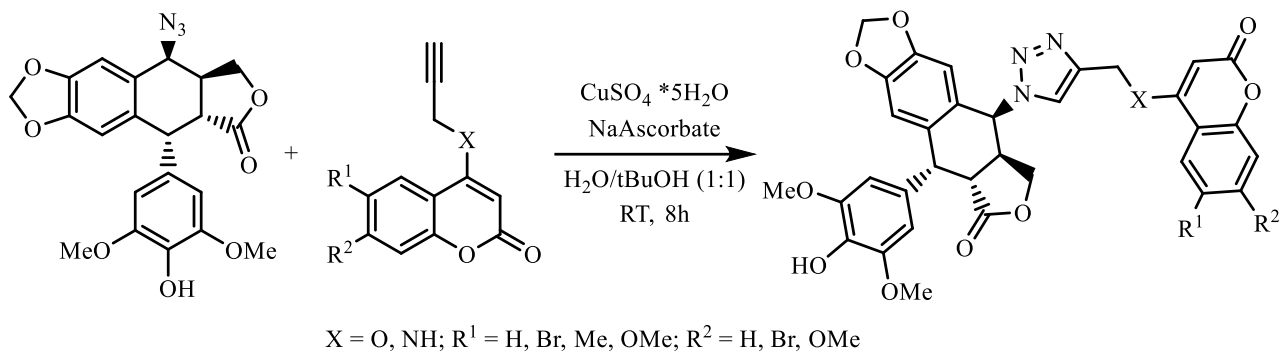
Значну біологічну дію мають і гібриди 1,2,3-триазол-хроменонкарбоксаміду. Такі кон'югати були отримані в CuAAC-реакції хроменонкарбоксамідних алкінів та бензилових азидів, генерованих *in situ* з відповідних бензилгалогенідів та азиду натрію за наявності триетиламіну. Для каталізу реакції був застосований купрум(II) сульфат, без додавання аскорбату натрію чи інших відновників. Більшість із синтезованих сполук виявляли хорошу активність AChE і серед них *N*-(1-бензилпіперидин-4-іл)-7-((1-(3,4-диметилбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоксамід показав найкращу інгібіторну активність ацетилхолінестерази ($IC_{50} = 1,80 \text{ мкМ}$), однак неактивний до бутирилхолінестерази. Слід зазначити, що для цієї сполуки було оцінено інгібуючу активність BACE1 ($IC_{50} = 21,13 \text{ мкМ}$). Також ця сполука виявила задовільний нейропротекторний ефект проти H_2O_2 -індукованої загибелі клітин в нейронах PC12 при 50 мкМ, який можна розглядати для подальших досліджень з розробки ліків проти хвороби Альцгеймера. [24]



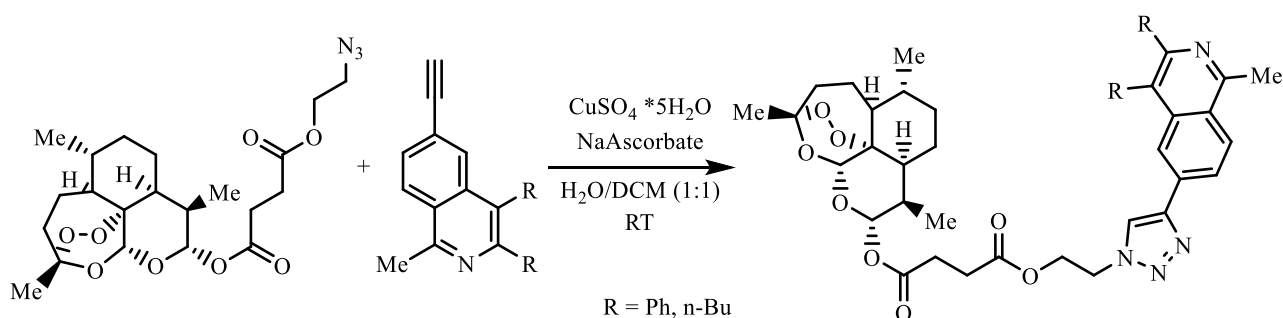
В роботі [25] взаємодією 1-гідрокси-3-(проп-2-ин-1-ілокси)-9*H*-ксантен-9-онів та 2-азидо-*N*-арилацетамідів в розчині ДМФА за наявності CuSO_4/Na -аскорбату за кімнатної температури була отримана серія похідних ксантон-[1,2,3]триазолу та досліджена на предмет їх інгібуючої активності α -глюкозидази та поглинання глюкози клітинами HepG2. Дослідження показало, що більшість сполук виявили кращу інгібуючу активність, ніж вихідний 1,3-дигідроксиксантон ($\text{IC}_{50} = 160,8$ мкМ) і 1-дезоксिनогіріміцин (позитивний контроль, $\text{IC}_{50} = 59,5$ мкМ) до α -глюкозидази. Найпотужнішим інгібітором виявився ксантон-[1,2,3]триазоловий гібрид із замісниками $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$ ($\text{IC}_{50} = 2,06$ мкМ). Аналіз цитотоксичності показав, що більшість сполук були малотоксичними для нормальної лінії клітин гепатоцитів людини (LO2). Ці кон'югати виявляли подвійний терапевтичний ефект пригнічення α -глюкозидази та стимулювання засвоєння глюкози, тому їх можна використовувати в розробці нових протидіабетичних засобів проти діабету 2 типу.



Нещодавно Хао з колегами [26] CuAAC -реакцією за участі купрум(II) сульфату та натрій аскорбату у суміші розчинників вода/*трет*-бутанол при кімнатній температурі отримали нову серію кон'югатів на основі 4'-диметиленаподофілотоксину і кумарину та оцінили їх цитотоксичність проти чотирьох клітинних ліній пухлин людини, а саме A549, HepG2, HeLa та LoVo. Серед синтезованих сполук, сполука з $\text{X} = \text{NH}$, $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ та $\text{R}^2 = \text{H}$ показала найсильнішу цитотоксичність щодо вищевказаних ліній ракових клітин із значенням IC_{50} в межах 4,9–17,5 мкМ. Було виявлено, що цей кон'югат індукує зупинку клітинного циклу у фазі G1 в клітинах LoVo, головним чином, впливаючи на рівні цикліну D1 і P21.



Отримані CuAAC-реакцією гібриди ізохінолін-артемізинін були проаналізовані *in vitro* на їх інгібуючу активність проти цитомегаловірусу людини (HCMV). Ці сполуки продемонстрували високопотужні протівірусні властивості без цитотоксичної дії на нормальні клітини ($CC_{50} > 100$ мкМ). Найактивніший гібрид R = Ph ($EC_{50} = 0,22$ мкМ) є у 25 разів ефективнішим, ніж його вихідна сполука – артесунова кислота ($EC_{50} = 5,41$ мкМ), і у 12 разів ефективніший, ніж стандартний препарат ганцикловір ($EC_{50} = 2,6$ мкМ). Крім того, цей гібрид показує також інгібуючу активність проти вірусу гепатиту В *in vitro* (EC_{50} (HBeAg) = 2,57 мкМ). [27]



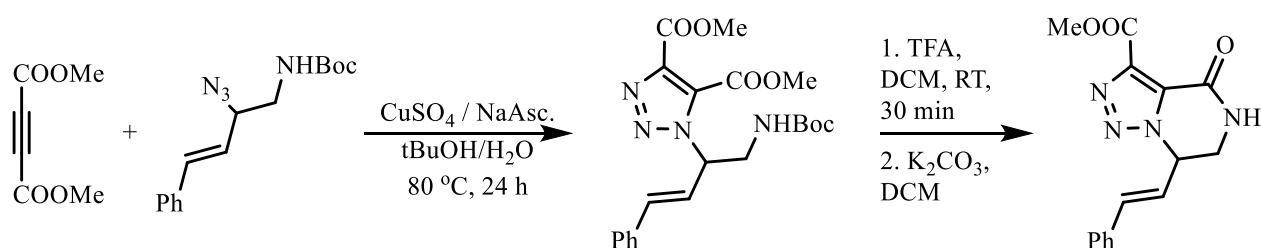
Підсумовуючи наведене можна відзначити, що CuAAC реакція є високоефективним інструментом в отриманні синтетичних біологічно активних сполук, а формування 1,2,3-триазольного циклу не лише забезпечує поєднання двох структурно різних скафолдів в одну молекулу, але й покращує фармакологічний профіль отриманих сполук.

1.3 Синтез 1,2,3-триазолопіразинів

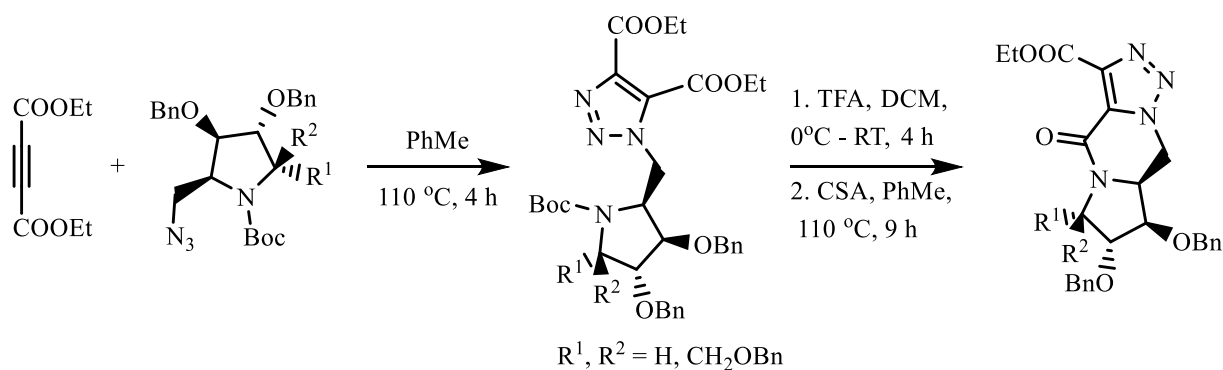
1,2,3-Триазоли конденсовані з іншими гетероциклами активно досліджують у біомедичних цілях. Серед них чільне місце займають 1,2,3-триазоли, анельовані до шестичленних азагетероциклів, зокрема [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразини.

[1,2,3]Триазоло[1,5-*a*]піразини зарекомендували себе як модулятори сигма-рецепторів [28], інгібітори β -секретази (BACE) і як потенційні терапевтичні засоби проти хвороби Альцгеймера [29], інгібітори Cyp8b1 для лікування діабету та кардіометаболічних захворювань [30], а також володіють антивірусною активністю [31], у тому числі при лікуванні герпесу [32] та вірусної інфекції гепатиту В. [33]. Крім того, представники цього класу сполук демонструють також протипухлинну активність [34]. Тому розробка зручних методів одержання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів є актуальною.

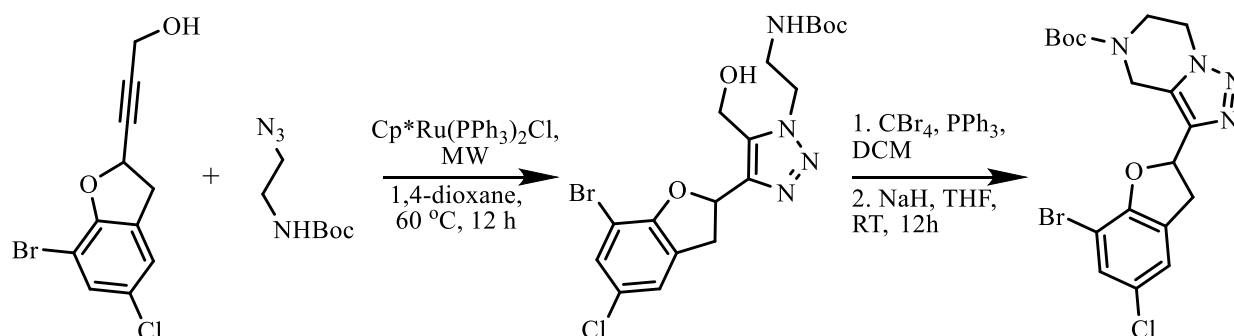
Загальним підходом до синтезу [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів є послідовне формування 1,2,3-триазольного та піразинового циклів. Такий підхід був реалізований в роботі [35]. Взаємодією *N*-Boc-2-азидо-4-фенілбут-3-ен-1-аміну з метиловим естером ацетилендикарбонової кислоти за наявності каталітичної системи $\text{CuSO}_4/\text{Na-аскорбат}$ був отриманий відповідний триазол, котрий після зняття захисту аміногрупи трифтороцтовою кислотою, піддавали лактамній циклізації за наявності основи K_2CO_3 з формуванням [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинового циклу:



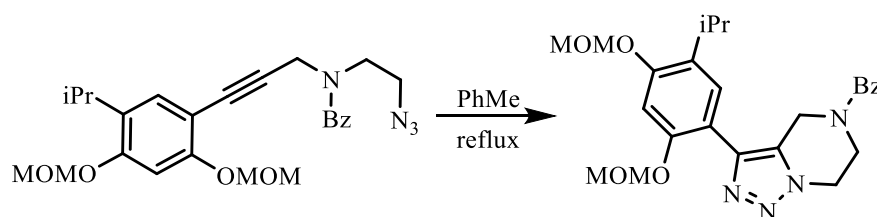
Схожий підхід був застосований в роботі [36]. Кип'ятінням еквімолярної суміші заміщеного (*R*)-2-(азидометил)піролідину та естеру ацетелиндикарбонової кислоти в толуолі в умовах некаталітичної циклізації Х'юсена був отриманий відповідний 1,2,3-триазол, який після зняття амінного захисту трифтороцтовою кислотою, в результаті лактамної циклізації, каталізованої камфора-10-сульфо кислотою (CSA), утворював (*R*)-7,8,8а,9-тетрагідро-4*H*,6*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[1,5-*d*]піразин-4-он з виходом 81–84%:



В патенті [37] описано рутеній-каталітичне приєднання *N*-*Boc*-2-азидоетанаміну до 3-(7-бромо-5-хлоро-2,3-дигідробензофуран-2-іл)проп-2-ин-1-олу за мікрохвильового випромінювання. Отриманий 1,2,3-триазол вводили в реакцію нуклеофільного заміщення гідроксильної групи бромом за участі тетрабромметану та трифінілфосфіну, після чого піддавали внутрішньомолекулярному алкілюванню за участі гідриду натрію, що призвело до утворення [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразину з виходом 82%:

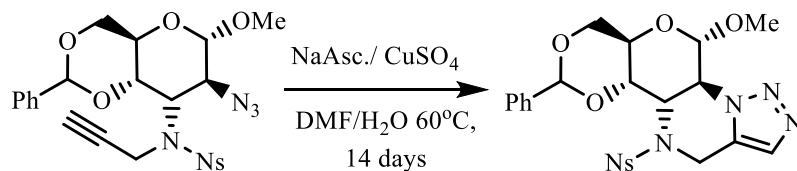


Одностадійне конструювання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразиної системи можливе в результаті внутрішньомолекулярної циклізації *N*-(2-азидоетил)проп-2-ин-1-амінів. Так, при кип'ятінні *N*-(2-азидоетил)-*N*-(3-(5-ізопропіл-2,4-біс(метоксиметокси)феніл)проп-2-ин-1-іл)бензаміду в толуолі був отриманий відповідний триазолопіразин з виходом 91%. [38]

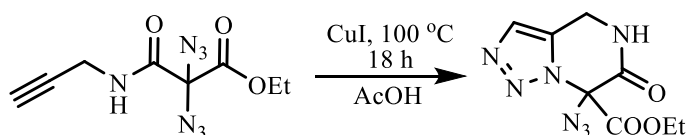


Відомі приклади схожої *Cu*-каталітичної внутрішньомолекулярної циклізації. В роботі [39] описана циклізація *N*-((4*aR*,6*S*,7*S*,8*S*,8*aS*)-7-азидо-6-метокси-2-фенілгексагідропірано[3,2-*d*][1,3]діоксин-8-іл)-4-нітро-*N*-(проп-2-ин-

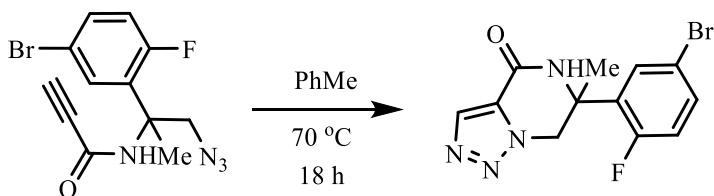
1-іл)-бензенсульфаміду з утворенням октагідро[1,3]діоксидо[4',5':5,6]пірано [4,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинового похідного за наявності каталітичної системи CuSO_4/Na -аскорбат з виходом 90%. Тривалість реакції – 14 днів при температурі 60 °С.



Іншим прикладом такого перетворення є циклізація етил 2,2-діазидо-3-оксо-3-(проп-2-ин-1-іламіно)пропаноату до відповідного [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразину при кип'ятінні впродовж 18 год в оцтовій кислоті за каталізу CuI . Вихід продукту реакції 37%. [40] Варто відмітити, що такі купрокаталітичні циклізації не потрапляють в розряд клік-реакцій.

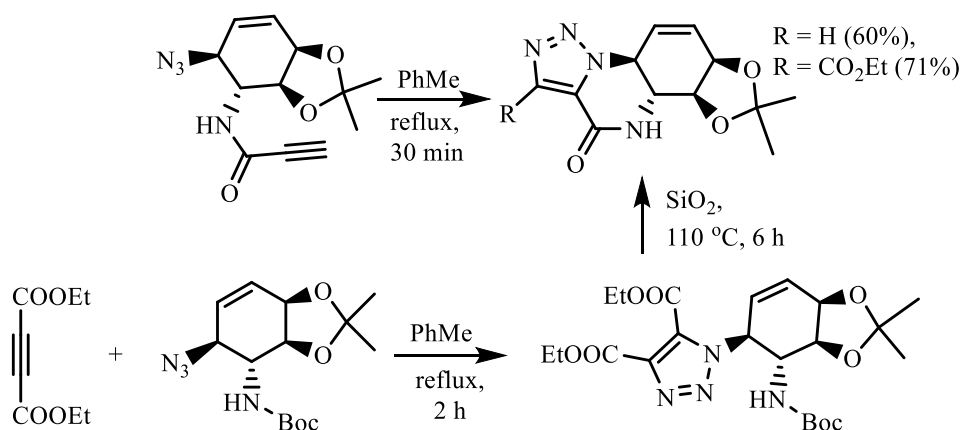


За аналогічною схемою проходить циклізація *N*-(1-азидо-2-(5-бромо-2-флуоро-феніл)пропан-2-іл)пропіоламід у [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин з кількісним виходом при нагріванні в толуолі впродовж 18 год без каталізатора. [29]

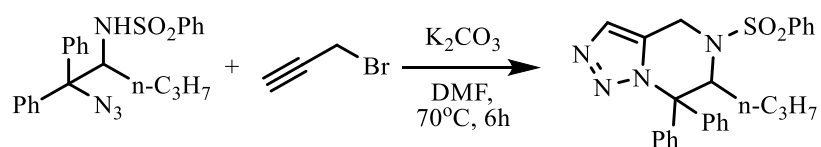


В роботі [41] описані два синтетичні шляхи до одержання триазолопіразинової системи. Одним із підходів є реакція некаталітичного внутрішньомолекулярного циклоприєднання *N*-((3*aS*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-азидо-2,2-диметил-3*a*,4,5,7*a*-тетрагідробензо[*d*][1,3]діоксол-4-іл)пропіоламід у при кип'ятінні в толуолі впродовж 30 хв. Другий шлях передбачає міжмолекулярну некаталітичну циклізацію Х'юстена захищеного (3*aS*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-азидо-2,2-диметил-3*a*,4,5,7*a*-тетрагідробензо[*d*][1,3]діоксол-4-аміну з естером ацетилендикарбонової кислоти. Отриманий триазол при нагріванні зазнає

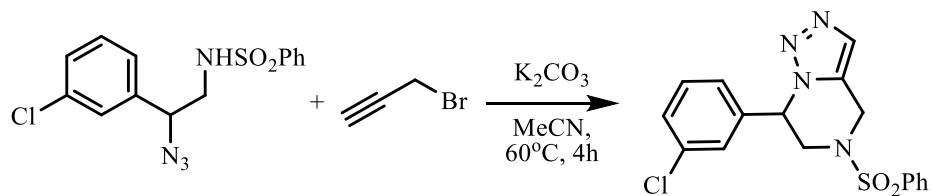
лактамної циклізації за наявності SiO_2 з формуванням [1,3]діоксо[4,5-*f*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіноксалін-5(3*aH*)-онової системи:



В деяких випадках циклізація *N*-(2-азидоетил)проп-2-ін-1-амінів може відбуватись самочинно в умовах їх отримання. Так, алкілювання *N*-(1-азидо-1,1-дифенілпентан-2-іл)бензенсульфонаміду пропаргіл бромідом за наявності карбонату калію при нагріванні в ДМФА супроводжується подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією з утворенням [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинового похідного з виходом 82%. [42]

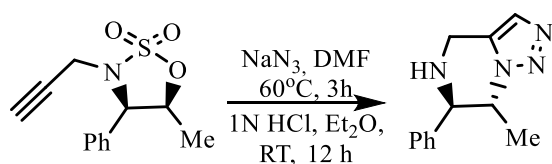


Аналогічна тандемна реакція відбувається при алкілюванні пропаргіл бромідом *N*-(2-азидо-2-(3-хлорофеніл)етил)бензенсульфонаміду за наявності K_2CO_3 в ацетонітрилі описана в роботі [43]. Цільовий 5-(фенілсульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин утворюється з виходом 56%:

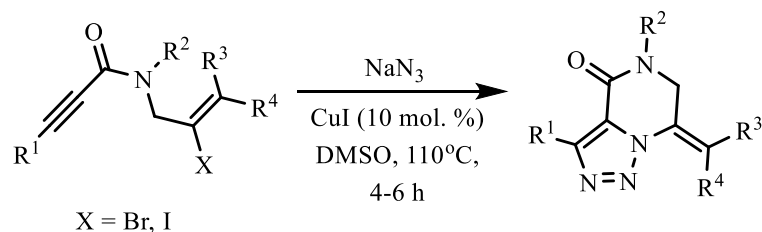


Схожа циклізація відбувається підчас нуклеофільного розкриття циклу 1,2,3-оксатіазолідин-2,2-діоксиду азидом натрію. Спочатку суміш *N*-пропаргіл-1,2,3-оксатіазолідин-2,2-діоксиду та NaN_3 в ДМФА нагрівають впродовж 3 год за температури 60 °C. Після цього реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють діетиловим етером, обробляють 1 н. розчином HCl та

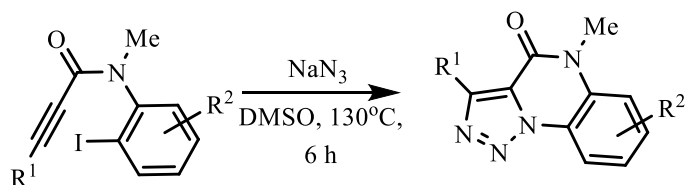
перемішують впродовж 12 год за кімнатної температури. В результаті отримують [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин з виходом 92%. [44]



Комбінація реакції [3+2]-циклоприєднання азид-аніону до потрійного зв'язку та купрум(I)-каталізованої реакції кроссполучення є ефективною стратегією для конструювання триазолопіразиного каркасу. В роботі [45] описана ефективна купрокаталітична тандемна реакція заміщених *N*-(2-галогеналіл)-пропіоламідів з азидом натрію, що проходить через стадію 1,3-диполярного циклоприєднання азид-аніону з наступним внутрішньомолекулярним C-N-кроссполученням та веде до утворення заміщених 7-метилен-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів з виходами 69–93%. Реакція досліджена на широкому спектрі вихідних сполук і з'ясовано, що оптимальними умовами реакції є нагрівання реакційної суміші в розчині ДМСО при 110 °С з використанням 10 мол.% CuI як каталізатора:

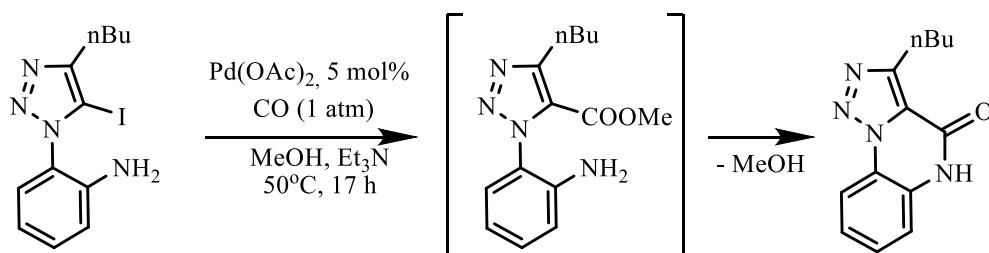


За допомогою схожої тандемної циклізації заміщених *N*-(2-йодофеніл)-*N*-метилпропіоламідів з азидом натрію конструюють [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіноксалін-4(5*H*)-онову циклічну систему. Реакція відбувається в ДМСО при 130 °С впродовж 6 год без участі каталізатора з виходами 53–93%. [46]

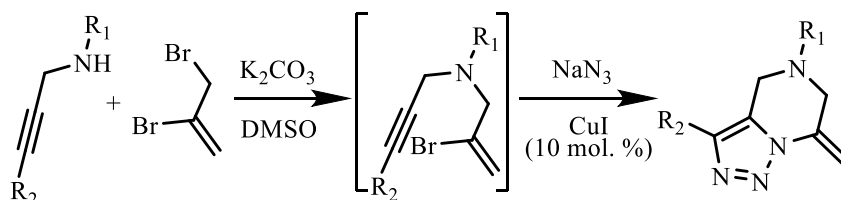


Альтернативний спосіб отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіноксалінової системи був запропонований в роботі [47]. Так, реакція Pd-каталітичного карбонілювання 2-(4-бутил-5-йодо-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)аніліну карбон(II) оксидом в метанолі супроводжувалась спонтанною внутрішньомолекулярною

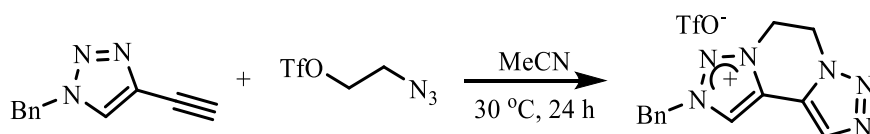
лактонізацією проміжного 1,2,3-триазол-5-карбоксилату з утворенням 3-бутил-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіноксалін-4(5*H*)-ону з виходом 77%.



Розроблений однореакторний двостадійний метод синтезу похідних 7-метилен[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів [48]. У цьому методі використовували *N*-аллілювання вторинних *N*-пропаргіламінів 2,3-дибромпропенем за наявності K_2CO_3 в ДМСО та каталізовану CuI внутрішньомолекулярну циклізацію отриманих *in situ* *N*-(2-бромоаліл)-*N*-пропаргіламінів з азидом натрію. Така циклізація може проходити за двома вірогідними механістичними шляхами: 1) спочатку утворення 1,2,3-триазолу, а потім внутрішньомолекулярне кросполучення; або 2) спочатку відбувається заміщення бром азидогрупою з наступним внутрішньомолекулярним азид-алкін циклоприєднанням. Метод дозволяє отримувати 7-метилен[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразини з високими виходами (80–92%) однореакторно з доступних вихідних реагентів.

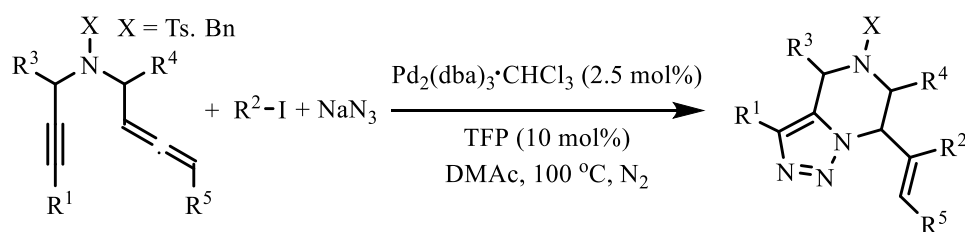


В роботі [49] показано, що при дії 2-азидоетил-трифлату на 1-бензил-4-етиніл-1*H*-1,2,3-триазол внаслідок *N*-алілювання до триазольного циклу з утворенням проміжного 3-(2-азидоетил)-1-бензил-4-етиніл-1*H*-1,2,3-триазоліум трифлату та наступної спонтанної внутрішньомолекулярної циклізації Х'юстена утворюється сіль гексаазаіндаценію з виходом 73% за температури 30 °С:

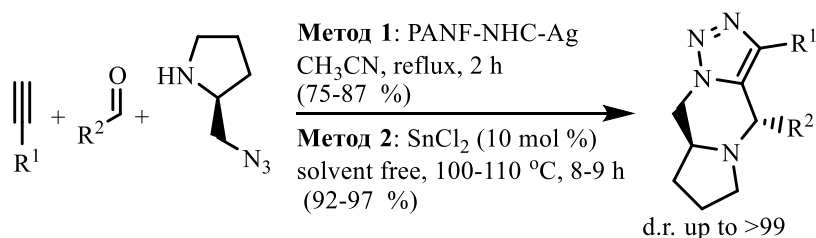


Ефективними для конструювання[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинових похідних є мультикомпонентні реакції. В недавній праці [50] описана нова

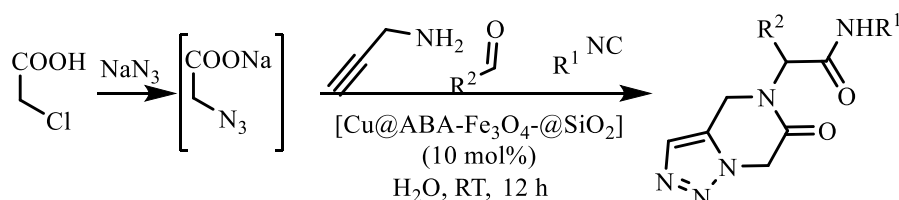
трикомпонентна Pd-каталітична високоселективна тандемна реакція заміщених *N*-(проп-2-ин-1-іл)бута-2,3-дієн-1-амінів з арил- або алкеніл-йодидами та азидом натрію, що приводить до утворення [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів. Реакція проходить через каскадну дифункціоналізацію алену, перегрупування алільного азиду Вінштайна, внутрішньомолекулярне азид-алкін циклоприєднання. Реакція апробована на широкому різноманітті вихідних субстратів з утворенням цільових продуктів з виходами від 40 до 79%. Оптимальними умовами для перетворення є нагрівання *N,N*-диметилацетамідного (DMAc) розчину компонентів при 100°C впродовж 3,5 год в атмосфері азоту за наявності каталітичної системи 2,5 мол.% Pd₂(dba)₃·CHCl₃ та 10 мол.% три(2-фурил)фосфіну (TFP):



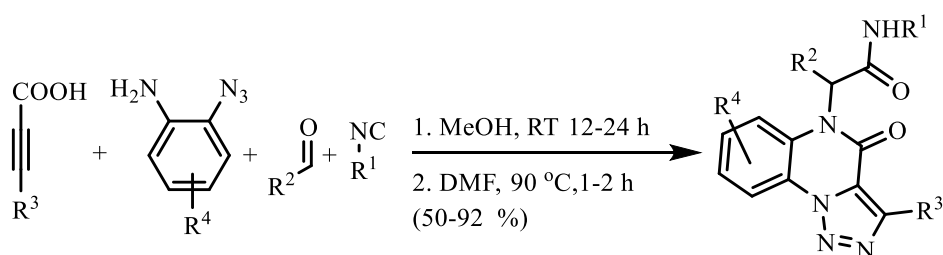
Трикомпонентна реакція термінальних алкінів, альдегідів та (*S*)-2-(азидометил)-піролідину веде до утворення 4,6,7,8,8а,9-гексагідропіроло[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[1,5-*d*]піразинів. Описані два різні синтетичні протоколи. За методом 1 використовують багаторазово відновлювальний імідазолкарбеновий комплекс срібла, нанесений на поліакрилонітрильне волокно (PANF-NHC-Ag) як каталізатор. Реакційну суміш кип'ятять в ацетонітрилі впродовж 2 год. Цей метод дозволяє отримувати цільові [1,2,3]триазоло[1,5-*d*]піразини безперервно в поточному реакторі. Каталізатор не втрачав своєї активності після 24 год експлуатації [51]. За методом 2 вихідні компоненти нагрівають без розчинника при 100–110°C упродовж 8–9 год за наявності 10 мол.% каталізатора SnCl₂. Отримані продукти очищають за допомогою тонкошарової хроматографії. [52] Обидва методи забезпечують формування цільових піроло[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[1,5-*d*]піразинів з чудовими виходами та діастереоселективністю (>99:1):



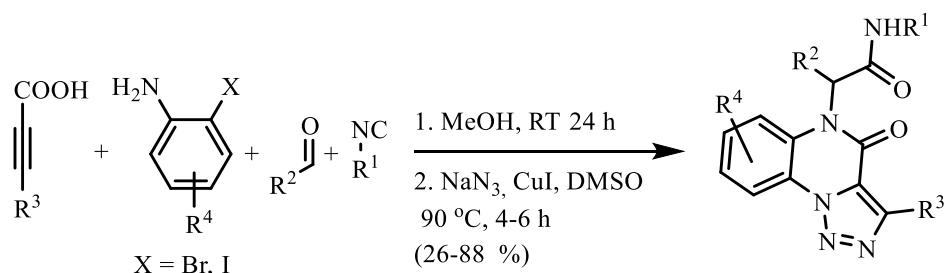
Чотирикомпонентна реакція Угі також може бути застосована для конструювання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів. В роботі [53] досліджували застосування суперпарамагнітного оксиду заліза, модифікованого міддю за допомогою 2-амінобензаміду [Cu@ABA-Fe₃O₄-@SiO₂] як каталізатора взаємодії натрієвої солі азидооцтової кислоти (генерованої *in situ* із хлороцтової кислоти та азиду натрію), альдегідів, пропаргіламіну та ізонітрилів. Застосування цього каталізатора дозволило отримати 4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-они з високими виходами (77–95%) при кімнатній температурі. Після завершення реакції каталізатор відокремлювали від реакційної суміші за допомогою зовнішнього магніту і використовували безпосередньо в наступній реакції. Каталізатор показує чудову можливість повторного використання за 10 послідовних циклів реакції.



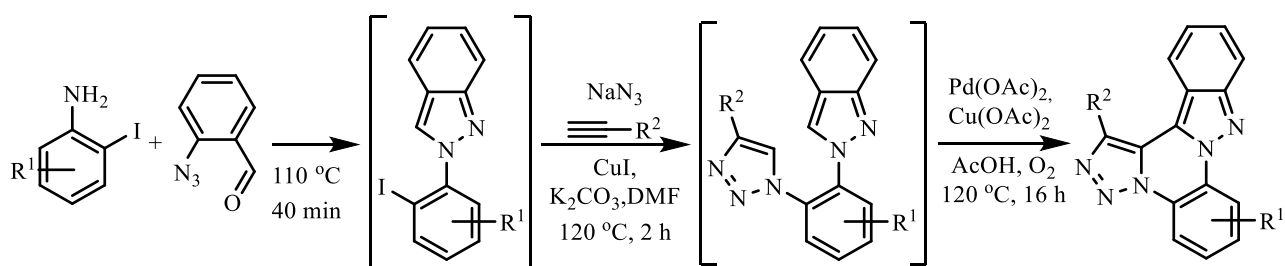
Розроблені підходи до синтезу бензанельованих триазолопіразинів за допомогою послідовних чотирикомпонентної реакції Угі та алкін-азидного циклоприєднання. В роботі [54] описана взаємодія пропіолових кислот, альдегідів, *o*-азидоанілінів та ізоціанідів в метанолі за кімнатної температури з утворенням відповідних адуктів Угі, які при нагріванні в ДМФА внаслідок некаталітичної циклізації Х'юстена утворюють відповідні [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіноксалін-4(5*H*)-они.



Схожий метод отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіноксалін-4(5*H*)-онів описаний в роботі [55]. Тут адукти Угі отримують з пропіолових кислот, альдегідів, *o*-галогеніданілінів та ізоціанідів. Отримані адукти піддають Cu-каталітичній тандемній реакції з NaN₃ з утворенням цільових триазолохінаксолінів:



Розроблена ефективна триступенева каскадна реакція, що дозволяє отримати індазоло[2,3-*a*][1,2,3]триазоло[5,1-*c*]хіноксаліни. [56] Метод передбачає послідовне утворення 2*H*-індазолів при нагріванні еквімолярної суміші відповідного *o*-йоданіліну з *o*-азидобензальдигідом упродовж 40 хв при 110°C без розчинника. На другому етапі за участі каталізатора CuI та K₂CO₃ як основи відбувається циклоприєднання фенолацетилену з азидом натрію з подальшим міжмолекулярним C–N-кросполученням з утворенням проміжних 2-(2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-2*H*-індазолів. На останній стадії відбувається внутрішньомолекулярне перехресне дегідрогенізує C–C-сполучення 2-(2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-2*H*-індазолів, каталізоване 10 мол.% ацетату паладію(II) за наявності 1,5 еквівалента купрум(II) ацетату як окисника з додавкою 3 еквівалентів оцтової кислоти в атмосфері O₂. Такий підхід дозволив отримати індазоло[2,3-*a*][1,2,3]триазоло[5,1-*c*]хіноксаліни з виходами 60–71% в однореакторно без виділення проміжних продуктів:



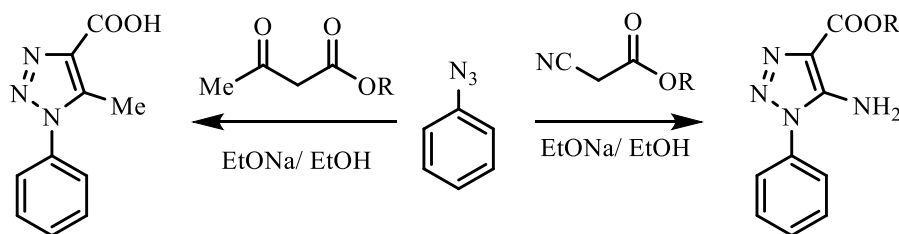
За останні 5 років розроблено значну кількість синтетично різних підходів для отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*d*]піразинів та їх анельованих похідних, зокрема, із застосуванням мультикомпонентних та тандемних реакцій, що вказує

на актуальність досліджень цього класу сполук [57]. Слід відзначити, що більшість розроблених протоколів передбачає проведення кількох стадій з виділенням та очисткою проміжних продуктів, або використання дорогих чи специфічних каталізаторів, тому оптимізація умов отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*d*]піразинів є актуальною задачею для хіміків.

1.4 Реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азидів до метиленактивних сполук

Застосування інших типів диполярофілів, відмінних від алкінів, в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання азидів досліджене значно менше. Очевидно, деякі диполярофіли виглядають більш перспективними порівняно з алкінами, оскільки багато реакцій алкінів зазвичай вимагають каталізу важкими металами. Крім того, використання альтернативних диполярофілів дає можливість одностадійного конструювання 1,4,5-тризамішених 1,2,3-триазолів. Серед альтернативних алкінам диполярофілів найбільшу увагу отримують метиленактивні карбонільні сполуки та нітрили.

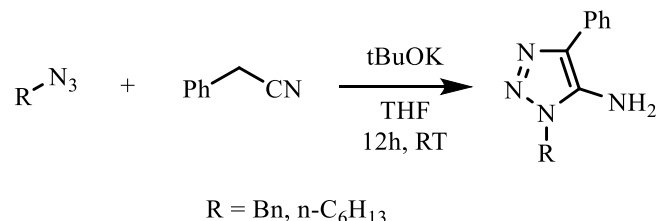
Вперше реакцію циклоприєднання фенілазиду до метиленактивних сполук за наявності етилату натрію в етанолі описав Отто Дімрот на початку 1900-х років. Так взаємодією фенілазиду з естерами ацетооцтової кислоти він отримав 1-феніл-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбонову кислоту [58], а з естерами ціанооцтової кислоти відповідні 1-феніл-5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксилати, та вперше обговорив здатність 5-аміно-1,2,3-триазолів до перегрупування [59].



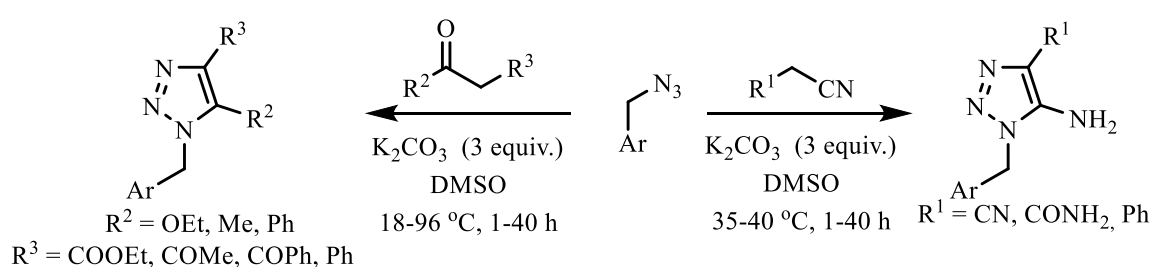
З того часу розроблено низку протоколів 1,3-диполярних циклоприєднань органічних азидів до метиленактивних сполук, що стали загальними для отримання 1,4,5-тризамішених 1,2,3-триазолів.

В 1959 р Лібер та ін. показали, що використання каталітичної основної системи *t*-BuOK/THF є ефективним для реакції циклоприєднання алкільних

азидів, для яких система EtONa/EtOH не давала очікуваних результатів [60]. Так, взаємодія бензил та *n*-гексил азиду з фенілацетонітрилом за наявності *tert*-бутилату калію в тетрагідрофурані за кімнатної температури приводила до утворення відповідних 5-аміно-1,2,3-триазолів з високими виходами.

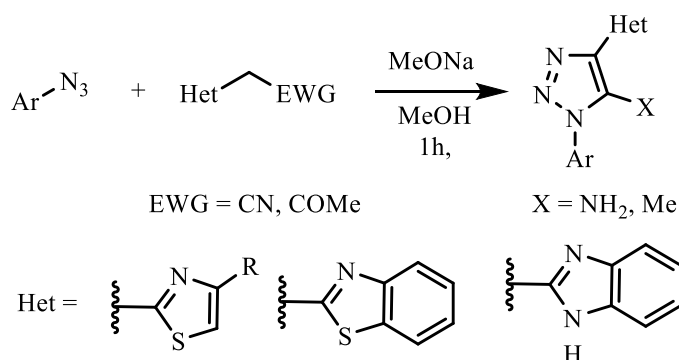


В роботі [61] описано протокол отримання заміщених 1-бензил-1*H*-1,2,3-триазолів з бензилазидів за дуже м'яких умов. Бензилазиди взаємодіяли з метиленактивними сполуками в ДМСО за участі 3-х еквівалентів карбонату калію при 35-40°C, утворюючи 1-бензил-1*H*-1,2,3-триазоли переважно з хорошими виходами. Похідні ацетонітрилу давали 5-аміно-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазоли, тоді як діетилмалонат – 5-етокси-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазоли. 1*H*-1,2,3-Триазол-4-карбоксилати та 1*H*-1,2,3-триазол-4-кетони були отримані з етил ацетоацетату і β-дикетонів відповідно. Бензилметилкетон прореагував з утворенням 5-метил-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазолу, але ацетон і ацетофенон не вступали в реакцію. Також за цих умов з бензилазидом не взаємодіяли етил ціаноацетат, етил фторацетат і етил нітроацетат.

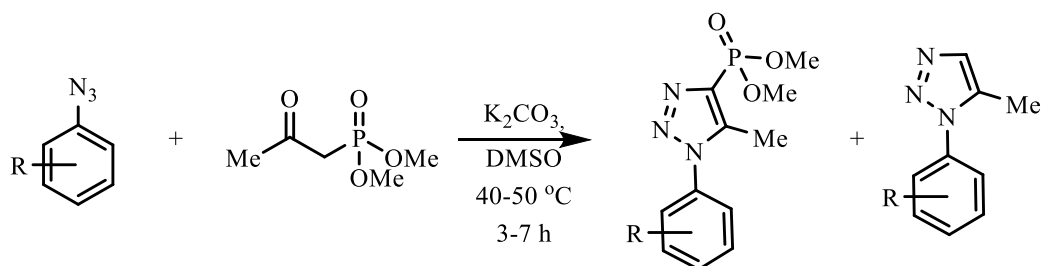


Гетероциклічні метиленактивні сполуки також можуть бути застосовані як диполярофіли, що дозволяє одностадійно поєднувати в одній молекулі два різних гетероциклічних скафолди. Так циклізація арилазидів з 1*H*-бензимидазол-2-ілацетонітрилами [62], (4-арил-1,3-тіазол-2-іл)ацетонітрилами, 1,3-бензотіазол-2-ілацетонітрилом, а також 2-бензотіазолілацетоном [63] в метанолі за наявності метилату натрію веде до утворення похідних триазолу з гетероциклічним замісником при С-4 з високими виходами. Отримані триазоли

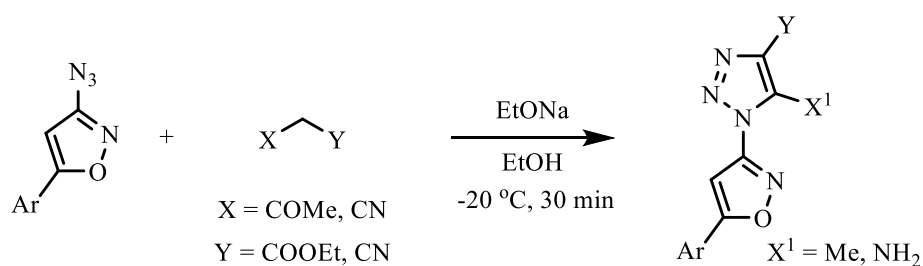
є зручними прекурсорами для подальших гетероциклізацій з утворенням різноманітних анельованих гетероциклічних систем:



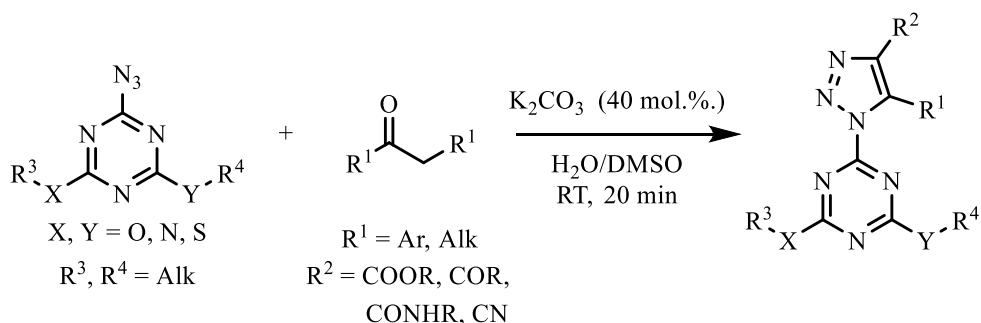
(2-Оксопропіл)фосфонати також знайшли застосування в реакції циклоприєднання з органічними азидами. Однак їх синтетичний потенціал у цій реакції мало досліджений у порівнянні з іншими метиленактивними карбонними сполуками. В роботі [64] встановлено, що арилазиди з електроноацепторними замісниками в середовищі K₂CO₃/ДМСО в м'яких умовах реагують з (2-оксопропіл)фосфонатом з утворенням 5-метил-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонатів як основних продуктів (у разі 4-нітрофенілазиду фосфонат був єдиним продуктом). Протилежно, при застосуванні в цій реакції за цих же умов арилазидів з електронодонорними замісниками переважає утворення дефосфорильованих 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазолів. В іншій праці [65] показано, що використання двох еквівалентів сильної основи (KOH) веде до формування дефосфорильованих триазолів з низькими виходами:



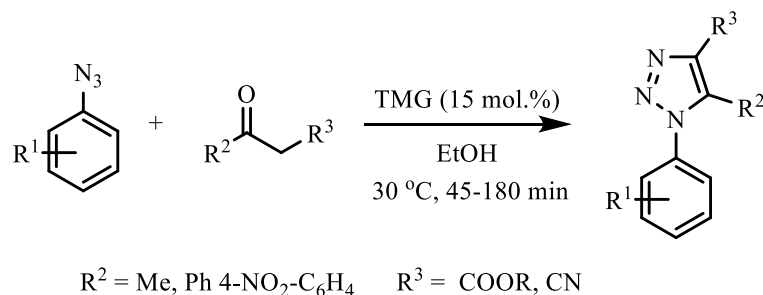
Гетероциклічні азиди також досліджували у реакції циклоприєднання з СН-кислотами. Зокрема, 3-азидоізооксазоли реагують з різними метиленактивними сполуками (малонітрил, етил ціаноацетат і етил ацетоацетат) за наявності етилату натрію при -20 °С з утворенням гібридних ізоксазол-триазолів з високими або майже кількісними виходами [66]:



Азидо-1,3,5-триази́ни ефективно взаємодіють з метиленактивними диполярофілами (β -дикетони, β -кетоестери та β -кетонітрили) за кімнатної температури в розчині вода/ДМСО за наявності карбонату калію з утворенням відповідних 1,2,3-триазолів з високими виходами та без застосування хроматографічного очищення. Реакція відбувається регіоселективно. [67]

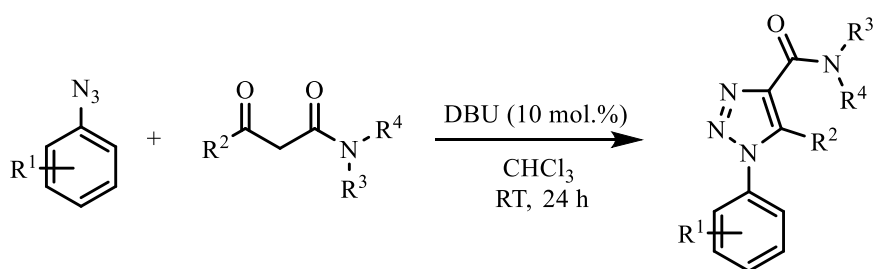


Для основного каталізу також застосовують органічні основи, що дозволяє проводити реакцію без участі металів, та добре узгоджується з концепцією зеленої хімії. В роботі [68] досліджено 1,1,3,3-тетраметилгуанідин (TMG) як каталізатор реакції циклоприєднання азидів і СН-кислот. Взаємодія арилазидів з β -кетоестерами та β -кетонітрилами в етанолі за наявності 15 мол.% TMG відбувалась з утворенням відповідних триазолів з високими виходами за короткий час при температурі 30°C. Слід зазначити, що реакція з β -кетонітрилами проходила регіоселективно по карбонільній групі:

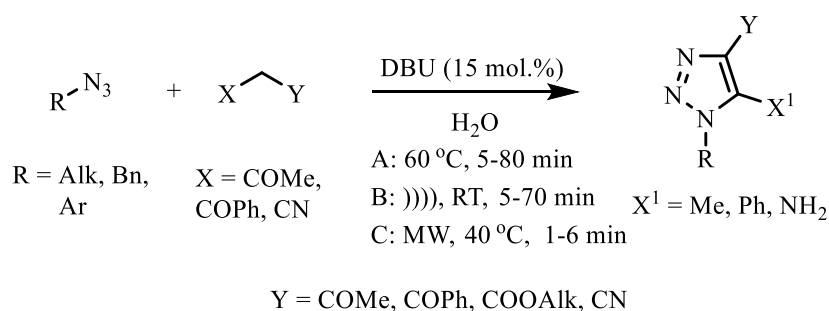


В роботі [69] досліджено та оптимізовано умови 1,3-диполярного циклоприєднання β -кетоамідів з азидами, що каталізується 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-еном (DBU). Ця стратегія дозволяє отримувати 1,4,5-

тризаміщені 1,2,3-триазол-4-карбоксаміди з високими виходами при кімнатній температурі:

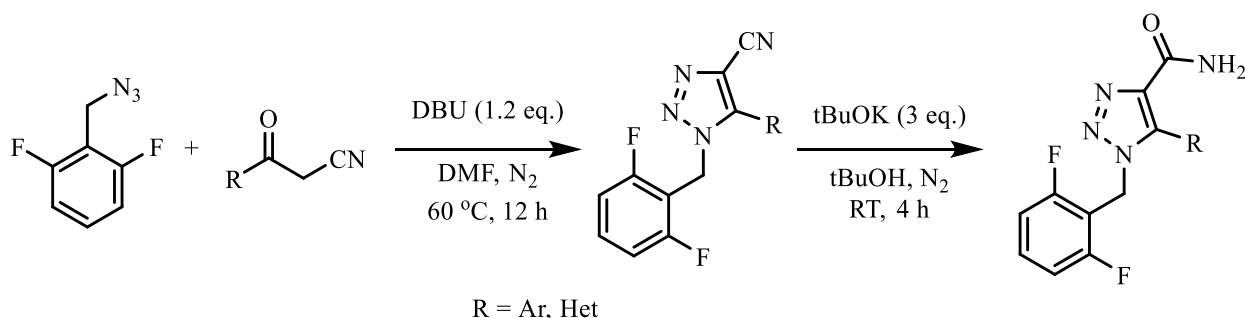


Екологічно чисті протоколи синтезу 1,4,5-тризаміщених 1,2,3-триазолів реакцією азидів з метиленактивними сполуками в системі DBU–вода в умовах звичайного нагрівання (A), ультразвукового (B) та мікрохвильового (C) опромінення описані в роботі [70]. Ці протоколи мають низку переваг у плані простоти експлуатації, толерантності до різноманітних алкіл/арилазидів та метиленактивних сполук (β -дикетони, β -кетоестери, малондинітрил), легкої обробки, короткого часу реакції та високого виходу продукту. Крім того, показана можливість повторної переробки каталізатора та розчинника для реакцій під ультразвуковим опроміненням. Впродовж кількох циклів реакції каталізатор не показав істотного зниження активності, отже, ця система може діяти як відновлюване реакційне середовище для синтезу тризаміщених триазолів з хорошим виходом:

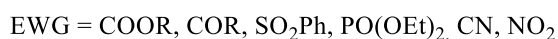
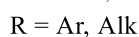
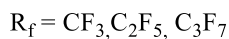
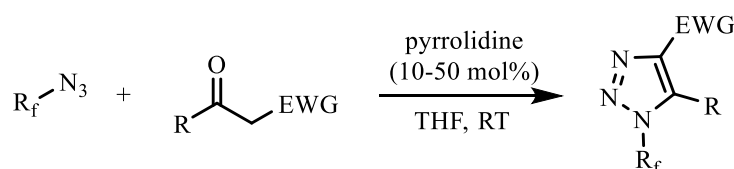


В недавній публікації [71] вперше повідомляли про зручний спосіб отримання аналогів протисудомного лікарського препарату руфінамиду, що включає стадію 1,3-диполярного циклоприєднання. Так, на першій стадії проводять реакцію між 2,6-дифторобензилазидом та β -кетонітрилами за наявності основного каталізатора DBU в інертній атмосфері азоту, що дозволяє регіоселективно отримати відповідні 4-ціано-1,2,3-триазоли. На наступній стадії проводять гідроліз нітрильної групи до амідної в інертній атмосфері азоту, з

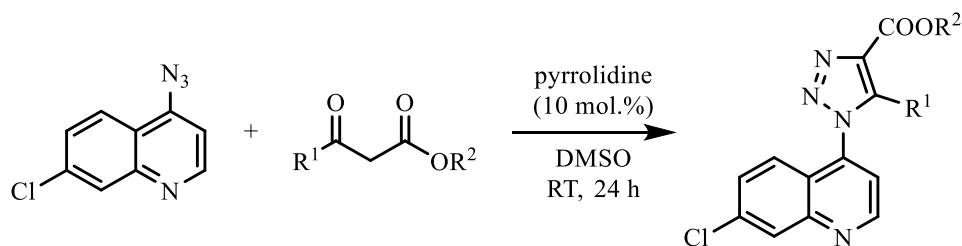
використанням *трет*-бутилату калію в *трет*-бутанолі з отриманням похідних 5-арил/гетарил руфінамідів.



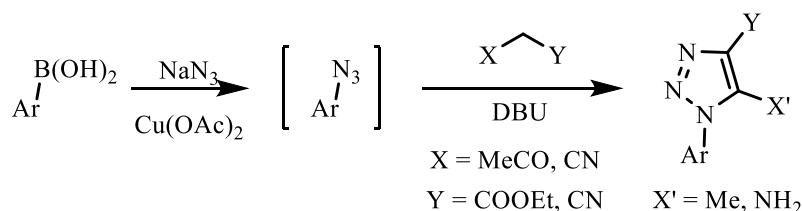
В роботі [72] вивчали оптимальні умови реакції 1,3-диполярного циклоприєднання перфторалкілазидів з метиленактивними сполуками. Було встановлено, що найкращі результати досягнуто при використанні піролідину як основного каталізатора. Такі умови виявились ефективними для широкого ряду метиленактивних сполук: β -дикетони, β -оксоестери, β -оксонітрили, β -оксонітропохідні, β -оксосульфони та β -оксофосфонати. У всіх випадках утворювались 1,2,3-триазоли з добрими або високими виходами. Варто зазначити, що взаємодія з амбідентними β -оксонітрилами відбувалась селективно з утворенням 4-ціанотриазолів, а використання піролідину в реакції з β -оксофосфонатами забезпечує утворення 1*H*-1,2,3-триазол-4-ілфосфонатів з високими виходами; дефосфорильовані 1,2,3-триазоли не утворюються:



В реакції 4-азидо-7-хлорхіноліну з β -кетоестерами як основний каталізатор використовували піролідин (10 мол.%) [73], що дозволило за кімнатної температури отримати 7-хлорхінолін-1,2,3-триазоліл-4-карбоксилати з високими виходами. Синтезовані 1,2,3-триазоли володіють антиоксидантною активністю.



Значної уваги заслуговують протоколи 1,3-диполярного циклоприєднання азидів до метиленактивних сполук, в яких азид генерується *in situ*, що усуває проблеми зі зберіганням вибухонебезпечних азидів. Нещодавно розроблено новий м'який та ефективний механохімічний спосіб синтезу 1,4,5-тризаміщених 1,2,3-триазолів шляхом трикомпонентної реакції арилборних кислот з азидом натрію та метиленактивними сполуками без використання розчинника під дією кульового подрібнення (ball-milling method) [74]. Отриманий *in situ* в кульовому млині азид вступає в реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання з метиленактивними сполуками (етил ацетоацетат, етил ціаноацетат, малондинітрил) за основного каталізу (DBU) з утворенням відповідних 1,2,3-триазолів з виходами 85–98%. Цей екологічно чистий протокол має переваги, включаючи високі виходи продуктів, відносно короткий час реакції та простоту процедуру обробки.

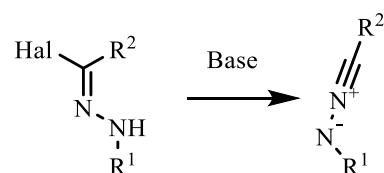


Отже, реакція 1,3-диполярного циклоприєднання органічних азидів до метиленактивних сполук за участі основного каталізатора є зручним синтетичним підходом для конструювання 1,4,5-тризаміщених 1,2,3-триазолів, придатних для біологічних досліджень чи подальших хімічних перетворень. Проте ефективність основного каталізатора, умови реакції, а також її регіоселективність значною мірою визначається природою вихідних азидів та СН-кислот. На сьогодні умови проходження реакції для багатьох вихідних субстратів ще залишились невивченими, що робить такі дослідження актуальними.

1.5 Реакції 1,3-диполярного циклоприєднання нітрилімінів до метиленактивних сполук

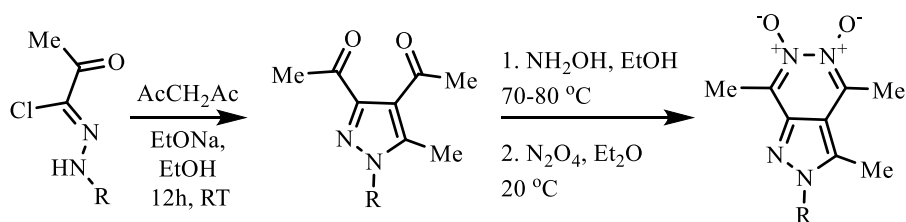
Органічні азиди залишаються найбільш вивченими 1,3-диполями. Значно менше уваги приділяли іншим 1,3-диполярним реагентам, зокрема, нітрилімінам. В реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання нітриліміни утворюють піразоли, що є важливими фармакофорами в багатьох лікарських препаратах та біологічно активних речовинах. Значимість піразольного циклу у відкритті нових ліків засвідчують недавні огляди [75–77].

Нітриліміни в реакціях генерують *in situ* з відповідних гідразоніл галогенідів дією основи:



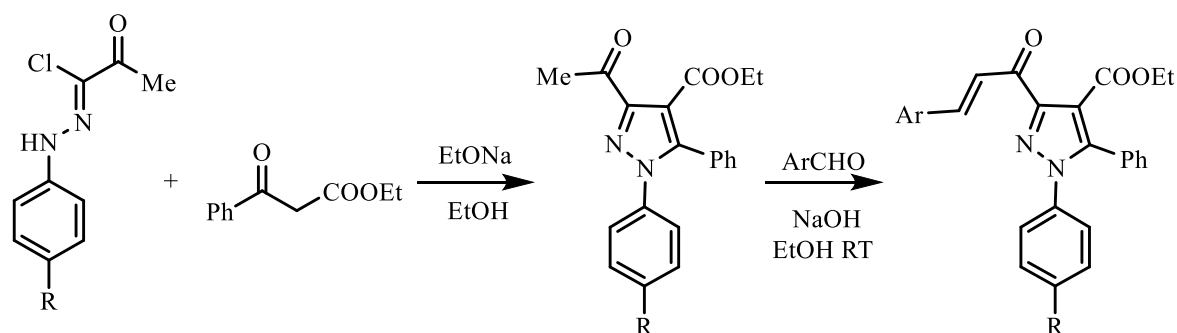
Нітриліміни, як і азиди, є високореакційноздатними в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання до метиленактивних сполук. Така взаємодія зазвичай відбувається при кімнатній температурі за наявності основних каталізаторів та веде до утворення функціоналізованих піразолів, що є зручними прекурсорами для подальших модифікацій.

В недавній праці [78] описана взаємодія гідразоніл хлоридів з ацетилацетоном при кімнатній температурі в етанольному розчині за наявності етилату натрію, що веде до утворення 3,4-діацетил-5-метил-1*H*-піразолів. Отримані 3,4-діацетил-5-метил-1*H*-піразоли можуть бути легко перетворені в 2*H*-піразоло[3,4-*d*]піридазин-5,6-діоксиди через проміжні 1,4-діоксими з подальшою їх окислювальною циклізацією N₂O₄:

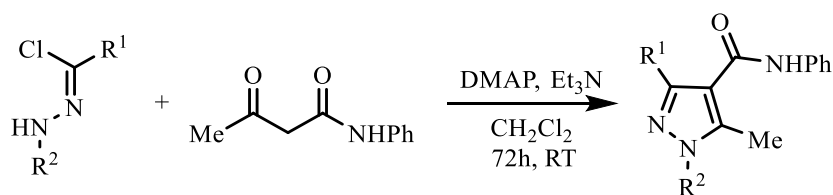


Нітриліміни також є активними в реакціях з β-кетоестерами. В роботі [79] синтезовано етил 3-ацетил-1-арил-5-феніл-1*H*-піразол-4-карбоксилати взаємодією відповідних гідразоніл хлоридів з етил 3-оксо-3-фенілпропаноатом

за наявності етилату натрію. Показано, що 3-ацетил-1*H*-піразоли можуть бути ефективно модифіковані до відповідних халконів взаємодією з ароматичними альдегідами за участі натрій гідроксиду при кімнатній температурі. Отримані піразольні похідні проявили значну активність проти двох ліній ракових клітин (A-549 і HepG2).

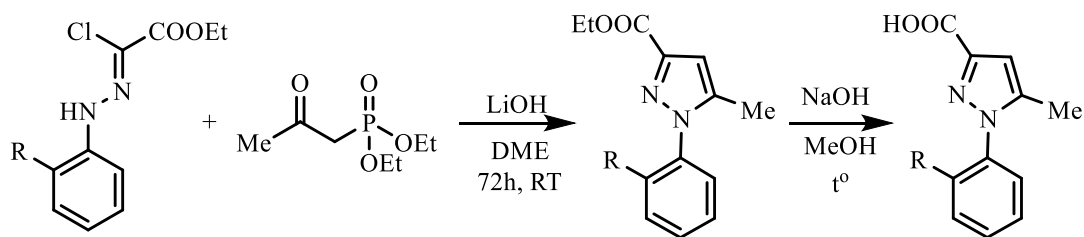


Органічні основи також можуть бути застосовані в реакції 1,3-диполярного циклоприєднання нітрилімінів до СН-кислот. В роботі [80] досліджено низку органічних основ як співкаталізаторів в реакції гідразоніл хлоридів з 3-оксо-*N*-фенілбутанамідом. З'ясовано, що найкращі результати досягнуто при застосуванні разом з триетиламіном 10 мол.% *N,N*-диметилпіридин-4-аміну (DMAP). Перемішування реакційної суміші в розчині дихлорометану впродовж 3 діб вело до утворення цільових 5-метил-1*H*-піразол-4-карбоксамідів з високими виходами:

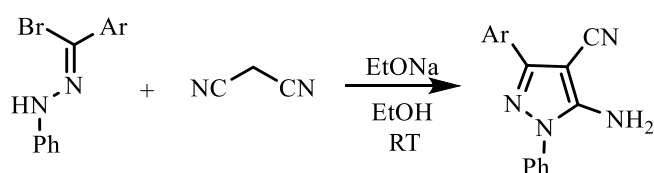


Застосування діетил (2-оксопропіл)фосфонату як диполярофіла дозволяє отримувати незаміщені у положенні 4 піразоли. Взаємодія гідразоніл хлоридів з (2-оксопропіл)фосфонатом в розчині диметоксиетану за участі літій гідроксиду веде до утворення цільових етил 5-метил-1*H*-піразол-3-карбоксилатів за кімнатної температури. Останні лужним гідролізом можуть бути легко перетворені у відповідні 5-метил-1*H*-піразол-3-карбонові кислоти. [81] Варто відмітити, що (2-оксопропіл)фосфонати як метиленактивні компоненти знайшли застосування, не лише в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання, але й в

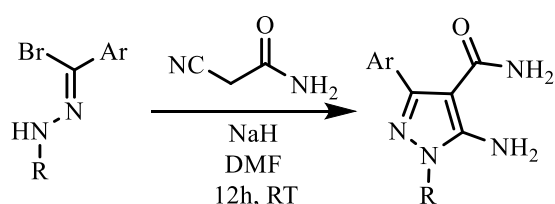
інших різноманітних гетероциклізаціях для одержання понад десяти різних класів гетероциклічних сполук, про що свідчить недавній огляд [82].



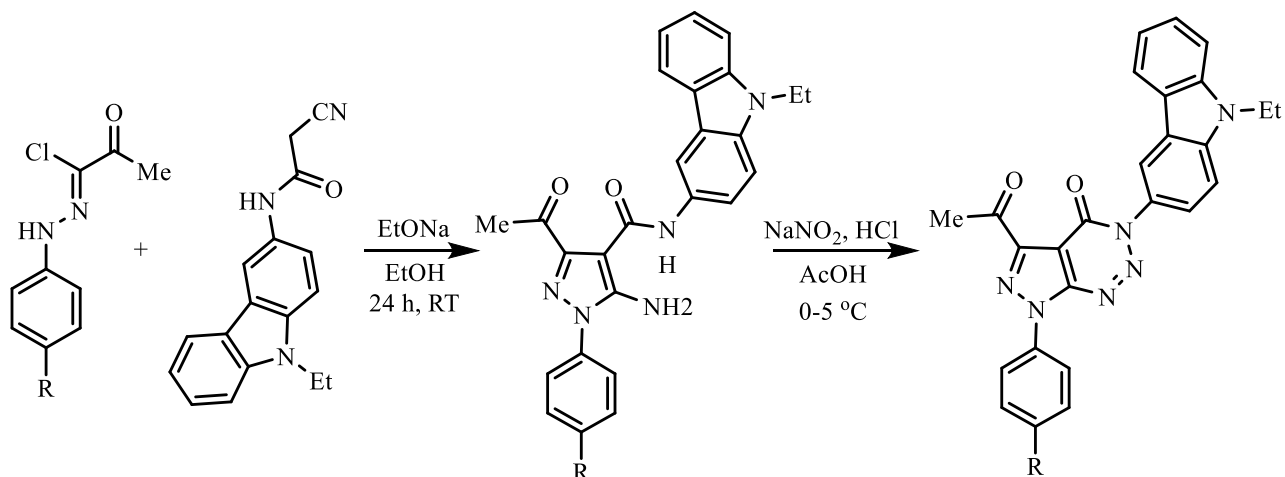
Нітриліміни взаємодіють з малондинітрилом з утворенням 5-аміно-1*H*-піразол-4-карбонітрилів. В роботі [83] описана реакція гідрозоніл бромідів з малондинітрилом за участі етилату натрію при кімнатній температурі з утворенням 5-аміно-1-феніл-3-арил-1*H*-піразол-4-карбонітрилів, та показано, що вони є зручними прекурсорами для одержання низки полігетероциклів, зокрема, піразоло[3,4-*d*]піримідинів, піразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піримідинів та піразоло[3',4':4,5]піримідо[1,6-*b*][1,2,4]триазинів.



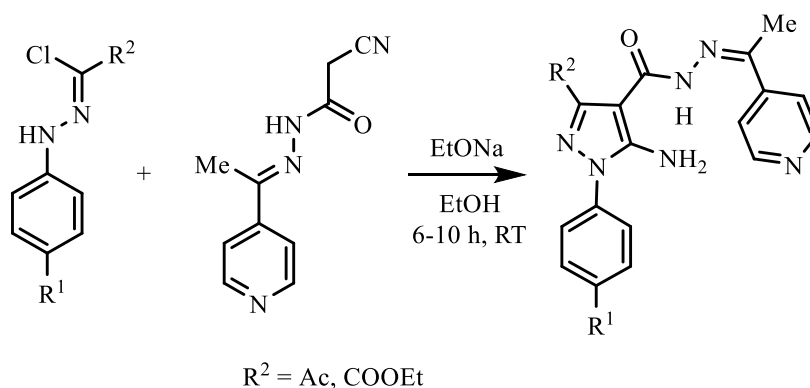
Взаємодія гідрозоніл бромідів з амідом ціанооцтової кислоти в ДМФА за участі гідриду натрію веде до утворення 5-аміно-1*H*-піразол-4-карбоксамідів за кімнатної температури. 5-Аміно-1*H*-піразол-4-карбоксаміди зарекомендували себе як потенційні ефективні препарати проти криптоспоридіозу [84].



В недавній праці [85] 2-ціано-*N*-(9-етил-9*H*-карбазол-3-іл)ацетамід було введено в реакцію з гідрозоніл хлоридами за участі етилату натрію з утворенням відповідних 3-ацетил-5-аміно-1*H*-піразол-4-карбоксамідів. Отримані 5-аміно-1*H*-піразол-4-карбоксаміди реагують з нітритною кислотою, і дають відповідні піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-они з хорошими виходами:

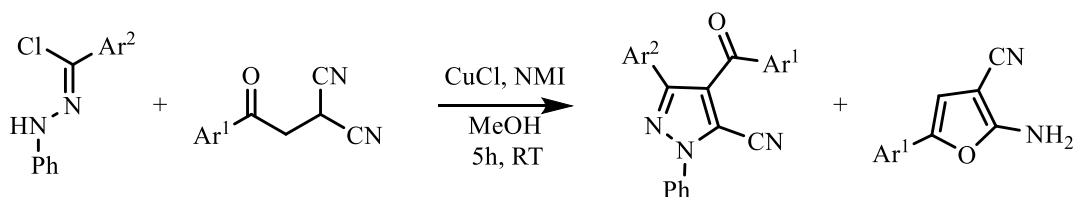


В роботі [86] описана циклізація 2-ціано-*N'*-(1-(піридин-4-іл)етиліден)-ацетогідрозиду з гідразоніл хлоридами з утворенням відповідних 5-аміно-1*H*-піразол-4-карбогідрозидів з високими виходами. Отримані піразоли показали значну інгібуючу активність *in vitro* щодо лінії клітин раку печінки HEPG2.

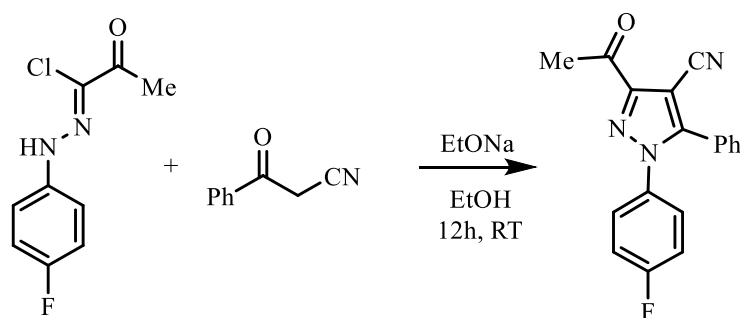


Нова Cu-каталітична реакція [3+2]-циклопрієднання між фенацилмалонодинітрилами і гідразоніл хлоридами описана в роботі [87]. Реакцію проводили з використанням купрум(I) хлориду, як каталізатора, і *N*-метилімідазолу як комплексоутворювача та слабкої основи, що дозволило отримати функціоналізовані 4-бензоіл-5-ціанопіразоли із помірними та хорошими виходами за кімнатної температури. Реакція супроводжується побічною внутрішньомолекулярною циклізацією вихідних фенацилмалонодинітрилів з утворенням 2-аміно-5-арилфуран-3-карбонітрилів. Без CuCl основний та побічний продукт утворюються у співмірних кількостях, а використання 10 мол.% каталізатора дозволило значно збільшити вихід цільових 4-бензоіл-5-ціанопіразолів. 1,3-Диполярне циклопрієднання

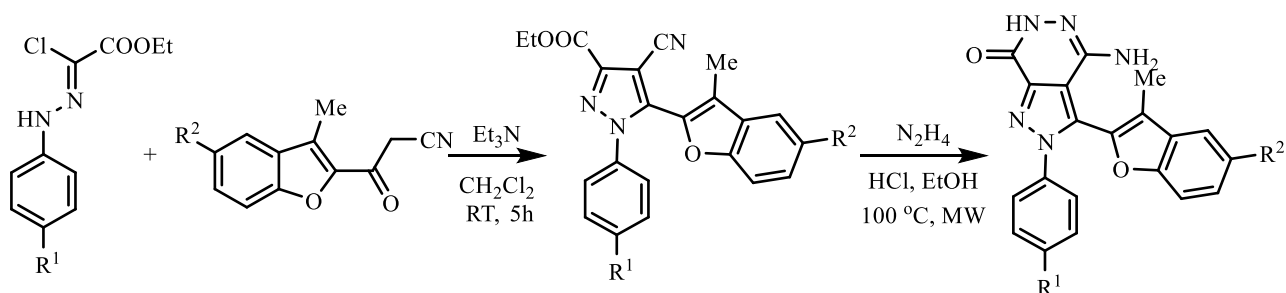
відбувається з високою регіоселективністю, в жодному випадку не було виявлено утворення ізомерних 5-бензоїл-4-ціанопіразолів:



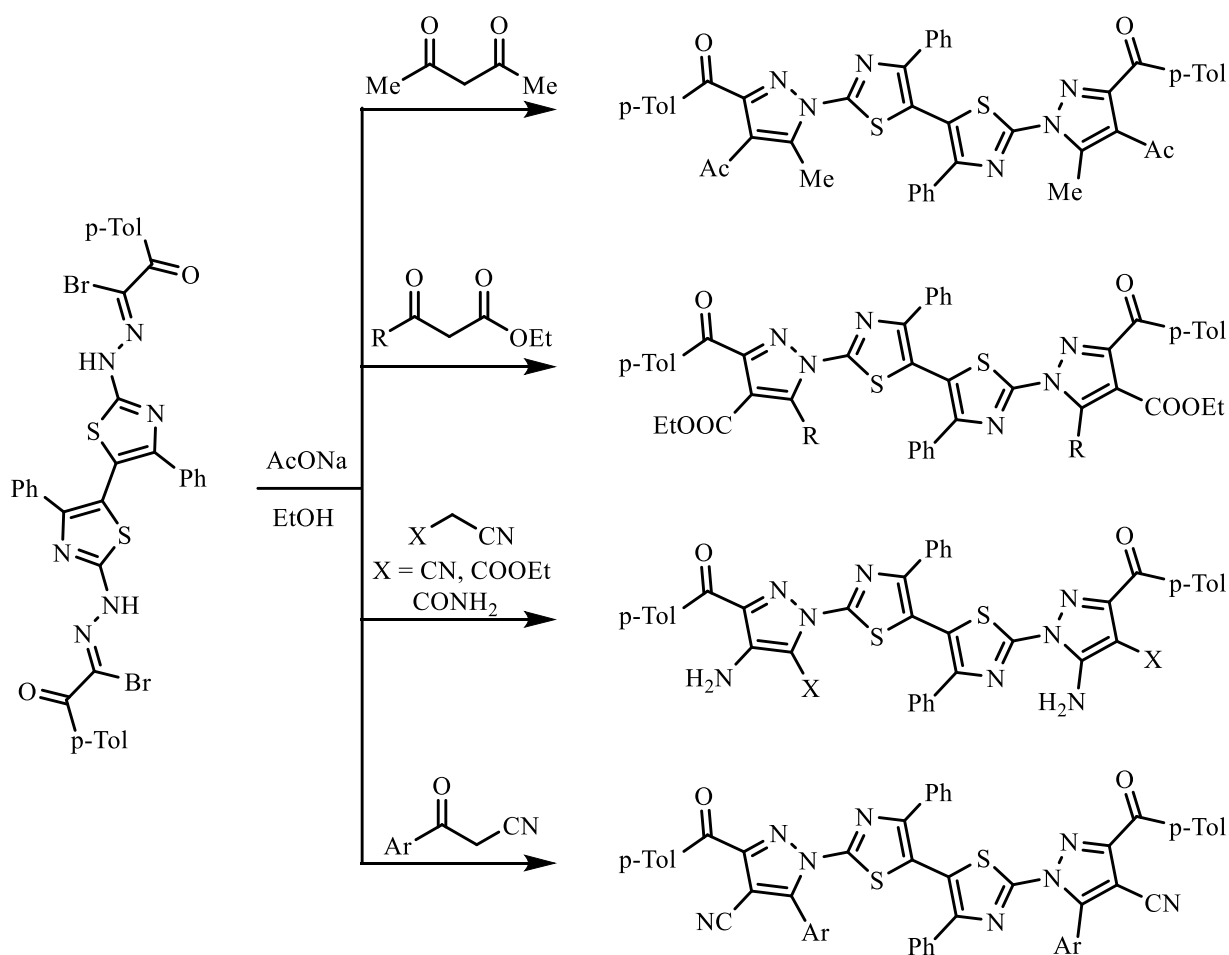
4-Ціанопіразоли можуть бути отримані в реакції циклоприєднання нітрилімінів до 3-оксопропанонітрилів. В роботі [88] приведений синтез раніше неопisanого 3-ацетил-1-(4-фторофеніл)-5-феніл-1*H*-піразол-4-карбонітрилу взаємодією відповідного гідрозонілу хлориду з 3-оксо-3-фенілпропанонітрилом за наявності етилату натрію за кімнатної температури.



Заміна фенільного замісника в 3-оксопропанонітрилі на бензофурановий не вплинула на регіоселективність реакції 1,3-диполярного циклоприєднання. Так, взаємодія гідрозонілу хлоридів з 3-(3-метилбензофуран-2-іл)-3-оксопропанонітрилами в дихлорометані за наявності триетиламіну як основи за кімнатної температури веде до утворення цільових 4-ціанопіразолів з помірними виходами (36–56%). Наявність поруч з ціаногрупою естерної групи у положенні 3 піразольного циклу відкриває можливості подальших циклізацій. Зокрема, при дії на такі сполуки гідразину утворюються 4-аміно-2,6-дигідро-7*H*-піразоло[3,4-*d*]піридазин-7-они. [89]



В роботі [90] описано реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання N',N''-(4,4'-дифеніл-[5,5'-бістіазол]-2,2'-диіл)біс(2-оксо-2-(*p*-толіл)ацетогідразоніл броміду) з метиленактивними диполярофілами з утворенням відповідних функціоналізованих біс-тіазол-піразольних похідних. Біс-гідразонілбромід в етанольному розчині за наявності етилату натрію реагував з ацетилацетоном, β-кетоестерами, малондинітрилом, ціанооцтовим естером, ціанооцтовим амідом та 3-арил-3-оксопропанонітрилами з формуванням відповідних піразольних циклів. Слід відмітити, що у випадку бідиполярофільних 3-арил-3-оксопропанонітрилів реакція також відбувалася селективно по карбонільній групі. Синтезовані біс-тіазол-піразоли виявили хорошу антимікробну активність проти грампозитивних штамів, особливо *S. aureus* (ATCC6538), та слабку або помірну активність проти грамнегативних і грибкових штамів.



Підсумовуючи наведене, можна стверджувати, що нітриліміни можуть бути альтернативними органічним азидам 1,3-диполярними реагентами в реакціях з метиленактивними сполуками. Нітриліміни генеруються *in situ* із

відповідних гідразоніл галогенідів дією основ. В ролі основ найчастіше застосовують алкогольяти, а також триетиламін та інші органічні аміни. Циклоприєднання нітрилімінів до СН-кислот зазвичай відбувається за кімнатної температури впродовж тривалого часу від 5 до 72 год. Така взаємодія відбувається регіоселективно. Отримані в ході реакції функціоналізовані піразоли є зручними прекурсорами для подальших модифікацій в більш складні структури, а також перспективними об'єктами для біологічних досліджень. Отже, розширення меж застосування реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання нітрилімінів до метиленактивних сполук, а також синтез нових піразольних похідних за допомогою цієї реакції є актуальним завданням.

РОЗДІЛ 2 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТУ ТА ОБГОВОРЕННЯ

2.1 Нові алкіни в CuAAC реакціях

2.1.1 Синтез 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолів

Як видно з літературного огляду, реакції купрокаталітичного 1,3-диполярного циклоприєднання органічних азидів до термінальних ацетиленів (CuAAC) активно використовують в органічному синтезі впродовж останніх десятиліть як ефективний синтетичний підхід до похідних 1H-1,2,3-триазолу для скринінгу біологічної активності та створення функціональних матеріалів. CuAAC займає лідерські позиції серед методів, що застосовують в фрагмент-орієнтованому дизайні лікарських засобів, та забезпечує введення у біологічно активні молекули фрагментів, що покращують їх фармакологічний профіль.

У попередніх наших працях досліджено широкий спектр реакцій CuAAC, зокрема, вивчено особливості взаємодії стерично утруднених азидів [91], відкрито приклади реакцій, коли взаємодія веде до утворення 5,5'-бістриазолів, накопичення *bis*-триазолів, відновлення азидної групи до аміну [92], а також коли реакція йде іншим шляхом – з утворенням акриламідів [93]. Крім того, досліджено нові типи каталізаторів – π -комплекси міді [94]. Проте, значна кількість алкінів залишається невивченою в реакціях купрокаталітичного 1,3-диполярного циклоприєднання. Зважаючи на це, ми відібрали низку нових алкінів, що є перспективними для побудови лікоподібних молекул, та вивчили їх у CuAAC реакції [95].

Нашу увагу привернули сульфони, як нові реагенти в реакціях CuAAC для отримання нових 1,2,3-триазольних скафолдів. Вони належать до відомого класу органічних сірковмісних сполук, які знайшли широке застосування в органічному синтезі та становлять вагомому частку відомих біологічно активних сполук. На сьогодні більше 150 сульфур(IV)-вмісних лікарських препаратів, затверджених FDA, доступні на ринку [96]. Введення у біологічно активні молекули сульфонового фрагменту є однією із стратегій для покращення фармакологічного профілю внаслідок збільшення їхньої полярності, а також розчинності у воді. Сульфонова група за молекулярними розмірами та розподілом заряду є близькою до карбонільної, карбоксильної, фосфатної груп,

а також тетразолу, тому її можна вводити в молекули препарату як їх біоізомер, щоб зберегти або поліпшити активність.

Для тестування реакції ми обрали репрезентативну комбінаторну бібліотеку органічних азидів **1a-g**, яка містила арилазиди з донорними та акцепторними замісниками, бензилазид та 3-азидопіридин (Таблиця 1).

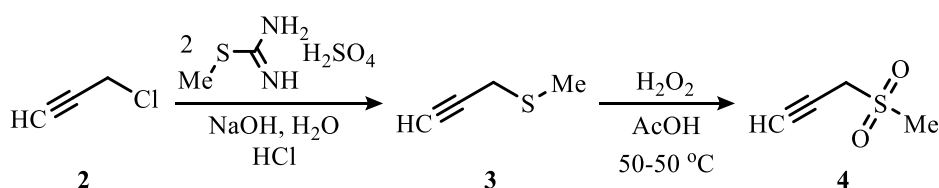
Таблиця 1

Азиди **1a-g**

Азиди	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
$R-N_3$							

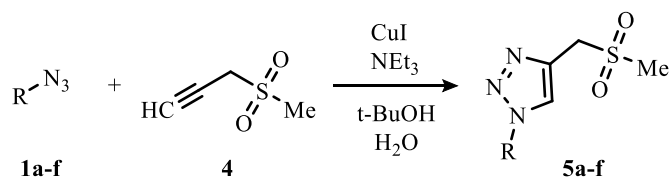
Для введення сульфонового фрагменту у молекулу 1,2,3-триазолу ми обрали раніше не досліджуваний у CuAAC-реакціях 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин **4**. Єдиним відомим в літературі прикладом застосування 3-(метилсульфоніл)проп-1-ину **4** як диполярофіла в реакції [3+2]-циклоприсоединення є Ru-каталітична взаємодія з азидом, описана в патенті [97].

В реакції пропаргілхлориду **2** з 2-метилізотіоуроній сульфатом за участі гідроксиду натрію синтезували метил(проп-2-ин-1-іл)сульфід **3**, окиснення якого пероксидом водню в льодяній оцтовій кислоті привело до утворення цільового сульфонового алкіну **4** (Схема 1).

Схема 1. Синтез 3-(метилсульфоніл)проп-1-ину **4**

Для CuAAC-реакції ми обрали каталітичну систему CuI/NEt₃ як одну з найефективніших та толерантних до широкого кола замісників. Так, реакцією азидів **1a-f** з 3-(метилсульфоніл)проп-1-ином **4** за наявності каталітичної кількості CuI (10 мол.%) та триетиламіну як співкаталізатора одержано з задовільними виходами триазоли **5a-f** (схема 2). Введення в реакцію 3-азидопіридину **1g** не привело до утворення цільового 1,2,3-триазолу, при

додаванні каталізатора до реакційної суміші спостерігали розклад азиду з виділенням азоту та подальше осмолення реакційної суміші.



1, 5: Bn (**a**), Ph (**b**), 3-F-C₆H₄- (**c**), 3-Cl-C₆H₄- (**d**),
4-Cl-C₆H₄- (**e**), 4-NO₂-C₆H₄- (**f**)

Схема 2. Реакція азидів **1a-f** з 3-(метилсульфоніл)проп-1-ином

Будова триазолів **5a-f** підтверджена методами ЯМР-спектроскопії (Таблиця 2). Так, у спектрах ¹H ЯМР у ділянці 8,21–9,08 м. ч. є синглет, характерний для протона у четвертому положенні 1,2,3-триазольного циклу, а у спектрах ¹³C ЯМР знайдені характерні сигнали атомів вуглецю 1,2,3-триазольного циклу: C_{триазол-4} – 135,88–138,14 м. ч. та C_{триазол-5} – 123,65–125,62 м. ч. [98]

Таблиця 2

Характеристики одержаних триазолів **3a-f**

5a-f	R	Вихід, %	¹ H ЯМР, δ, м. ч. ¹ H _{триазол}	¹³ C ЯМР, δ, м. ч.	
				C _{триазол-4}	CH _{триазол-5}
5a	Bn	43	8,21	135,88	125,62
5b	Ph	78	8,84	137,02	123,65
5c	3-F-C ₆ H ₄ -	52	8,91	137,18	123,84
5d	3-Cl-C ₆ H ₄ -	66	8,95*	137,65	124,34
5e	4-Cl-C ₆ H ₄ -	63	8,90		
5f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	75	9,08*	138,14	124,64

¹ Спектри ¹H ЯМР зняті при 500 МГц та при 400 МГц (*)

Наявність метиленактивної групи в триазолах **5** забезпечує можливість для подальших синтетичних модифікацій.

2.1.2 Синтез біс-триазолів

Широкий спектр використання мають політриазольні молекули [99], зокрема біс-триазоли [100,101]. Для отримання біс-1,2,3-триазолів можна

застосувати одну із трьох стратегій: функціоналізація триазолу азидною групою чи алкінним фрагментом з наступною реакцією [3+2]-циклоприєнання, або використання в ролі вихідних прекурсорів *bis*-азидів чи *bis*-алкінів. Серед цих стратегій найбільш зручною є взаємодія *bis*-алкінів з азидами, оскільки на відміну від *bis*-азидів, *bis*-алкіни можуть бути отримані простими синтетичними способами, стабільні в часі та зручні для зберігання.

Bis((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміни відомі у літературі як ефективні ліганди для комплексування йонів перехідних металів Cu(II), Co(II), Zn(II) та Ni(II) [102, 103], що може бути застосовано для кількісного визначення цих йонів, чи для очищення від їхнього забруднення. *Bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміни також є об'єктами фармакологічних досліджень [104,105]. Проте комбінаторна бібліотека синтезованих та описаних *bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)амінів на сьогодні є незначною. За даними міжнародної бази даних Reaxys на початок 2022 року відомо лише 23 *bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміни.

Прекурсором в синтезі *bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)амінів є дипропаргіламін **8**. Алкілюванням пропаргіл бромідом **6** пропаргіламіну **7** ми синтезували дипропаргіламоній бромід **8** (схема 3), який дослідили в CuAAC реакції з арилазидами.

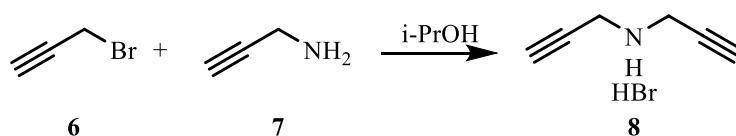


Схема 3. Синтез дипропаргіламоній броміду **8**

Дипропаргіламоній бромід **8** вводили в реакцію з 4-хлорофенілазидом **1e** за наявності каталітичної системи CuI/Et₃N в суміші розчинників *tert*-бутанол/вода за кімнатної температури. З метою одержання несиметричних *bis*-триазолів вивчали селективність реакції 1,3-диполярного циклоприєднання, залежно від кількості азиду. Було встановлено, що у випадку евівалентної кількості дипропаргіламоній броміду **8** та азиду **1e**, як і у випадку двократного надлишку азиду **1e**, утворюється селективно *bis*((1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)амін **9** продукту моноприєднання не виявили (схема 4).

Причиною такої селективності реакції, вочевидь, є те, що утворений проміжний продукт моноциклоприєднання виступає ефективним лігандом для йонів Cu^+ , чим зумовлює автокаталіз реакції. Про використання 1,2,3-триазольних сполук як ефективних лігандів для співкаталізу CuAAC вже повідомляли раніше [106]. Такий ефект дозволяє значно зменшити кількість мідного каталізатора, необхідного для проходження реакції, що робить її більш екологічною. Таким чином, синтезований *bis*-триазол **9**, має значну перспективу як новий ліганд для CuAAC реакції.

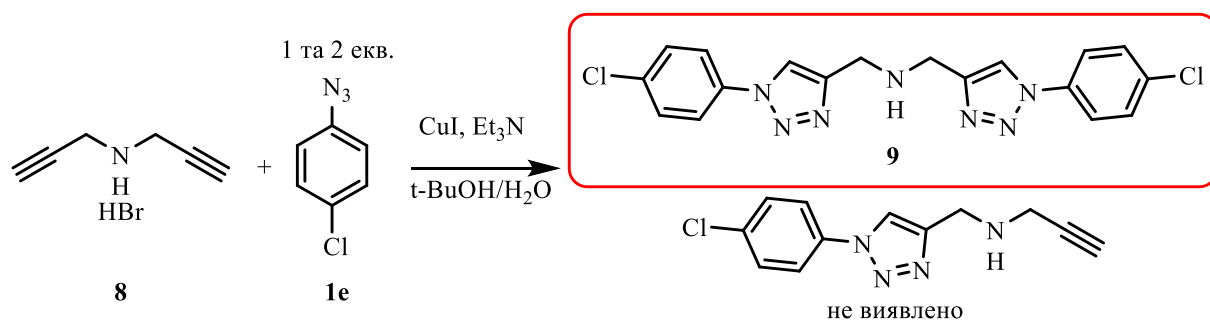


Схема 4. Синтез *bis*((1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміну **9**

Для отримання аналога *bis*-триазолу **9**, який би не містив аміногрупи, був використаний *bis*-алкін **11**. Відомий лише один приклад застосування алкіну **11** в CuAAC реакції [107].

Взаємодією кислоти Мельдрума **10** з двома еквівалентами пропаргілброміду **6** за наявності двох еквівалентів натрій гідриду при кімнатній температурі був одержаний *bis*-алкін **11**, який дослідили в CuAAC реакції (схема 5).

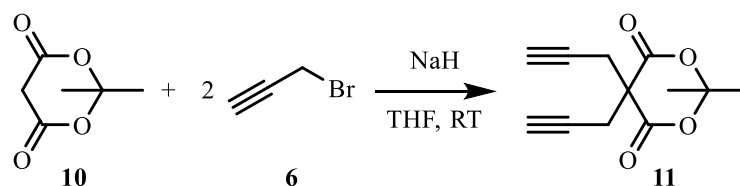


Схема 5. Синтез *bis*-алкіну **11**

Реакцію *bis*-алкіну **11** з азидом **1e** проводили в діоксані з додаванням еквіваленту первинного аміну (бензиламін та аліламін) за наявності 5 мол.% CuI при 50 °C (схема 6). Очікували, що заміна триетиламіну на первинний амін приведе до деструкції циклу кислоти Мельдрума з утворенням відповідного *bis*-триазолільного аміду, який є цікавим об'єктом дослідження як ліганд для йонів

Cu^+ . Проте за умов реакції розкриття циклу кислоти Мельдрума не відбулося, а єдиним продуктом взаємодії був *бис*-триазол **12** (схема 6).

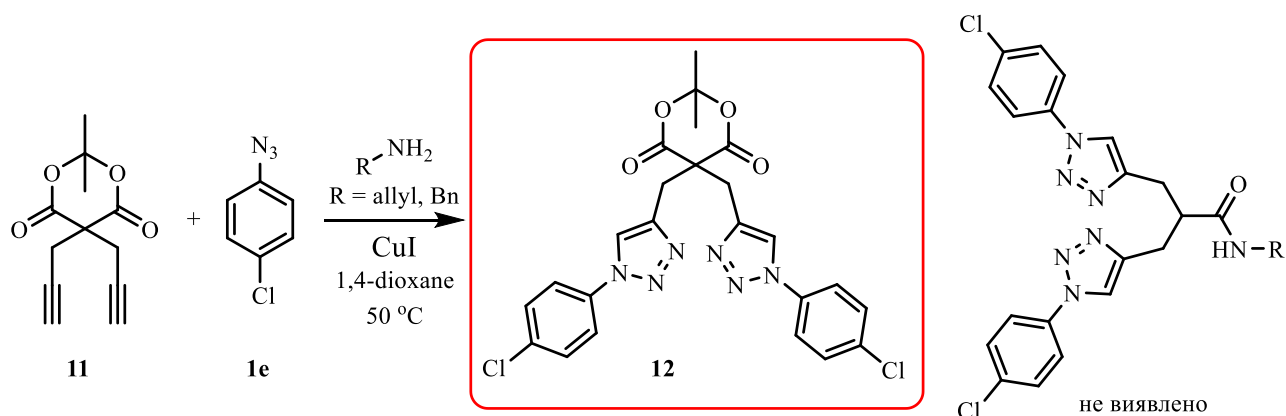


Схема 6. Синтез *бис*-1,2,3-триазолу **12**

Лужний гідроліз з наступним декорбоксілюванням сполуки **12** дозволив отримати раніше неописаний 1,3-*бис*(1-(4-хлорфеніл)-*1H*-1,2,3-триазол-4-іл)пропан **13** з добрим виходом (схема 7). Слід зазначити, що в літературі відомі тільки два приклади отримання похідних 1,3-*бис*(*1H*-1,2,3-триазол-4-іл)пропану, і обидва ґрунтуються на CuAAC -реакції гепта-1,6-діїну з азидами [108, 109].

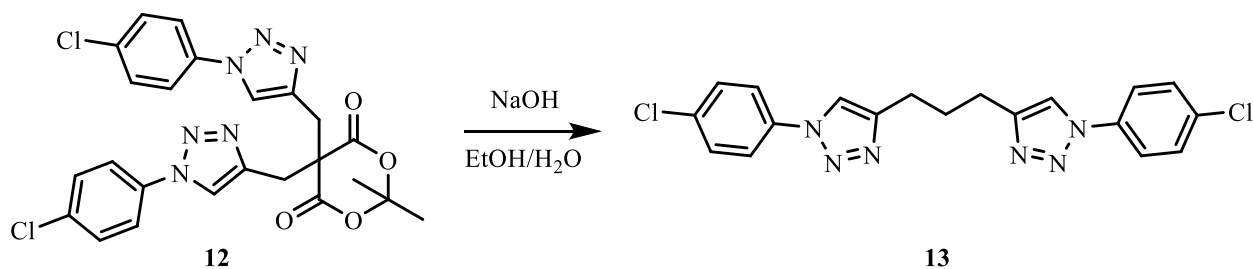


Схема 7. Синтез 1,3-*бис*(1-(4-хлорфеніл)-*1H*-1,2,3-триазол-4-іл)пропану **13**

2.1.3 Синтез кон'югатів 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону та 1,2,3-триазолу

Хінонові та кумаринові скафолди є одними з найкраще вивчених у біологічно активних сполуках. Їхні 1,2,3-триазольні кон'югати зарекомендували себе як високоактивні протипухлинні агенти [20, 23, 26]. Незважаючи на широкий діапазон триазольних кон'югатів з різними похідними кумарину, мало уваги було приділено бензо[*c*]хромен-6-ону, мабуть, через синтетичне обмеження бензохромену. Це стало причиною розробки та синтезу нових похідних бензо[*c*]хромен-6-ону з (1-заміщеним-*1H*-1,2,3-триазол-4-іл)метильним фрагментом для скринінгу на антипроліферативні властивості, як

частина проекту з відкриття перспективних 1,2,3-триазольних протипухлинних агентів.

Зручним методом синтезу 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів є арилювання хінону солями діазонію з подальшою естерною циклізацією [110-113]. Діазотуванням метил антранілату **14** була отримана відповідна діазосіль **15**, яка була використана в реакції арилювання хінону з утворенням продукту **16**. Відновленням сполуки **16** сульфідом натрію в етанолі було синтезовано 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он **17** (схема 8). Альтернативно в ролі відновника можна використати цинк в оцтовій кислоті.

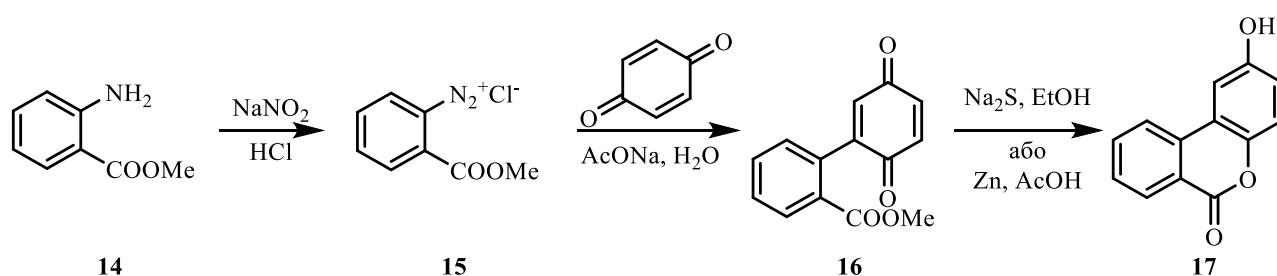
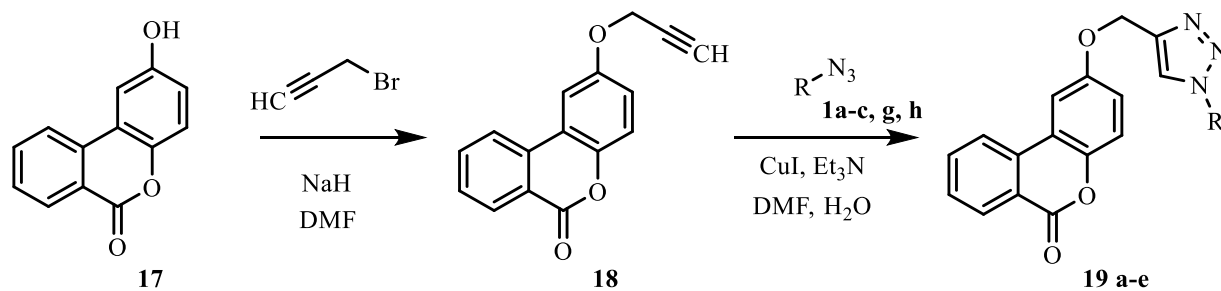


Схема 8. Синтез 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону **17**

Отриманий за цим способом 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он **17** був використаний у двостадійному синтезі для введення (1-заміщеного-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метильного фрагменту в молекулу бензохроменону. Перша стадія синтетичного шляху включає *O*-алкілювання 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону **17** пропаргілбромідом в розчині ДМФА з використанням гідриду натрію як основи за кімнатної температури впродовж 1 год з отриманням алкіну **18**. На другій стадії алкін **18** досліджували в CuAAC реакції з відповідними азидами **1a-c,g,h**. Було виявлено, що оптимальні умови для реакції – купрум(I) йодид як каталізатор у суміші ДМФА/H₂O та триетиламін як співкаталізатор. За цих умов ми синтезували 1,2,3-триазоли **19a-e**, що містять цільовий бензохроменон, з виходами 68-81% (схема 9, таблиця 3). [114]

Дані аналізу ВЕРХ-МС підтвердили, що сполуки **19a-e** були чистими окремими продуктами реакції, що вказує на чудову селективність процесу.



1, 19: R = Ph, 3F-C₆H₄, 3-Py, Bn, 4-CF₃-C₆H₄-CH₂

Схема 9. Синтез сполук 19а-е

Таблиця 3. Характеристики сполук 19а-е

19а-е	Сполука	T _{топл}	Вихід %	MS, [M ⁺ +1]
19а		193–194 °C	79	370
19b		207–208 °C	81	388
19c		233–234 °C	75	371
19d		187–188 °C	78	384
19e		110–111 °C	68	452

2.1.4 Протипухлинна активність кон'югатів 2-гідрокси-6H-бензо[с]хромен-6-ону та 1,2,3-триазолу

2-((1-R-1H-1,2,3-Триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-они були вивчені *in silico* для оцінки їхнього потенціалу як лікоподібних сполук, оскільки

подальша оптимізація, як правило, збільшує ліпофільність, молекулярну масу та складність молекул. Ми створили віртуальну комбінаторну бібліотеку сполук з 20 різними замінами в 1,2,3-триазольному циклі для аналізу за допомогою LLAMA (<https://llama.leeds.ac.uk>), обчислювального інструменту з відкритим доступом для оцінки лікоподібності та новизни молекулярних скафолдів [115]. Проведений аналіз показав, що тільки незаміщений каркас потрапляє у лікоподібний простір, а наявність замісників у 1,2,3-триазольному циклі виключає молекулу з цієї області. Однак ці молекули знаходяться в просторі "правил 5" Ліпінського ($350 < MW < 500$; $3 < AlogP < 5$) (рис. 1. А). Крім того, вивчення молекулярної форми віртуальної бібліотеки за допомогою діаграми РМІ вказує на тенденцію відхилення до лінійної вершини (рис. 1. В).

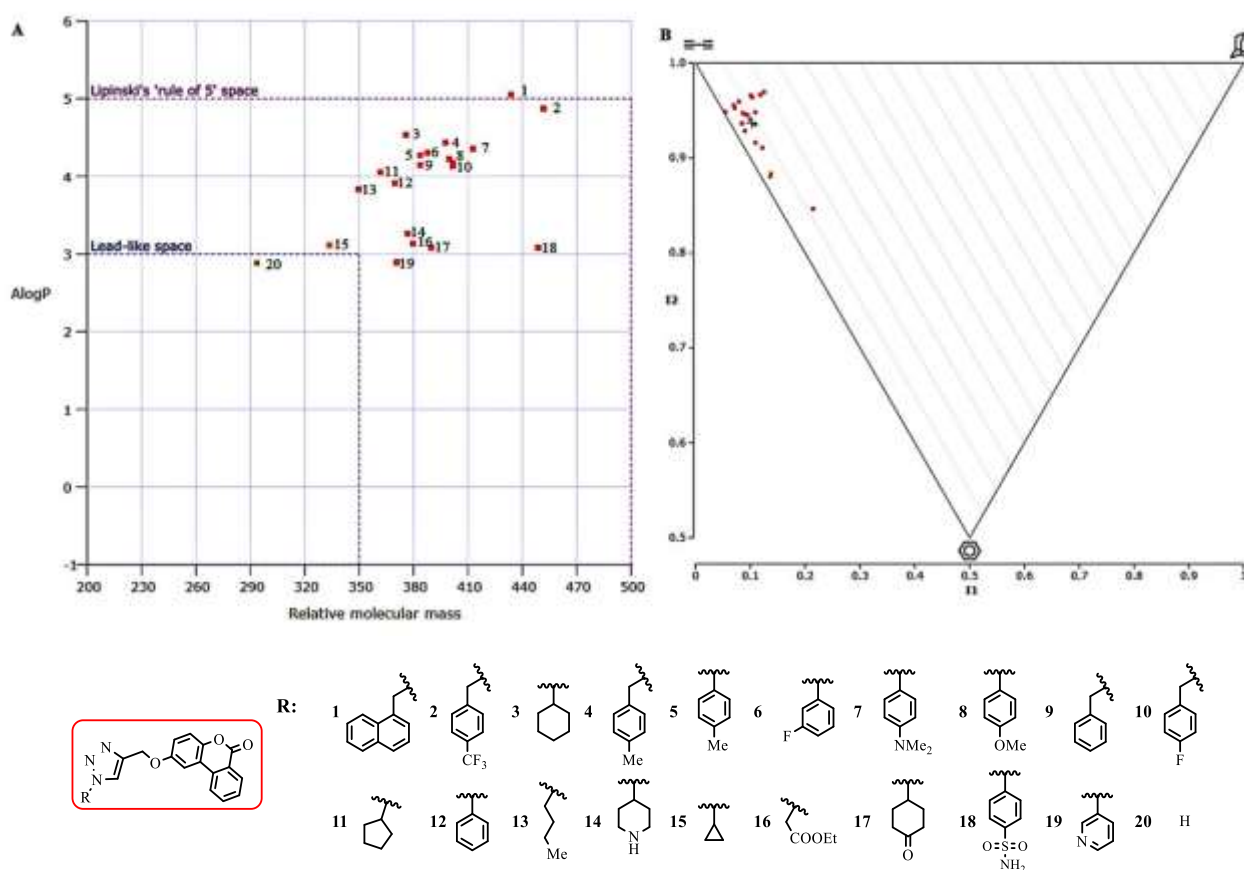


Рис. 1. Лікоподібність (А) та РМІ аналіз (В) для 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів

На основі результатів лікоподібності та молекулярного аналізу (LLAMA) ми вибрали п'ять молекулярних структур **19a-e**, які були синтезовані, та для яких ADMET властивості були розраховані за допомогою веб-інструменту SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Фізико-хімічні та топологічні

властивості сполук **19a-e** були розраховані відповідно до даних, наведених у таблиці 4. Молекулярна маса сполук становить від 369,37 до 451,40 Да, їх коефіцієнти розподілу октанол-вода ($C\log P_{o/w}$) знаходяться в діапазоні 2,96–4,82, а розчинність у воді ($\log S$) становить від $-9,27$ до $-7,68$. Розраховане проникнення крізь шкіру ($\log K_p$) для цих сполук становить від $-6,51$ до $-5,66$ см/с. Вони також не мають донорів Н-зв'язків та 5–8 акцепторів Н-зв'язків. Сполуки мають 4,6 обертових зв'язків, площу полярної поверхні 70,15–83,04 Å² і фракцію C_{sp^3} в діапазоні 0,05–0,12.

Таблиця 4. Молекулярні дескриптори

2-((1-R-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-онів **19a-e**

ADMET	19a	19b	19c	19d	19e
Молекулярна маса, г/моль	36.37	387.36	370.36	383.40	451.40
Донори Н-зв'язків (HBD)	0	0	0	0	0
Акцептори Н-зв'язків (HBA)	5	6	6	6	8
Обертові зв'язки (RBC)	4	4	4	4	6
C_{sp^3} фракція	0.05	0.05	0.05	0.09	0.12
Площа полярної поверхні (tPSA), Å ²	70.15	70.15	83.04	70.15	70.15
$C\log P_{o/w}$	3.71	3.94	2.96	3.74	4.82
$\log S$ (SILICOS-IT)	-8.05	-8.32	-7.68	-8.45	-9.27
$\log K_p$ (проникнення крізь шкіру), cm/s	-5.74	-5.78	-6.51	-5.87	-5.66

Отже, ці сполуки відповідають правилам Ліпінського та вимогам з фармакокінетичної точки зору через задовільну розчинність та проникність після перорального прийому.

Синтезовані сполуки **19a-e** перевіряли на цитотоксичну дію щодо пухлинних клітин людини у співпраці з Інститутом біології клітини НАН України, за участі проф. Стойки Р. С. та к.б.н. Фінюк Н. С. [114] (таблиця 5, рис. 2, 3) Випробувані пухлинні клітини мали різне тканинне походження: клітини мієлолейкозу людини HL-60, клітини карциноми товстої кишки людини

НСТ116 та сублінії НСТ116 p53-/- з видаленням гена P53, клітини раку яєчника людини Skov3, клітини гліобластоми людини U251, клітини аденокарциноми молочної залози людини MDA231. Цитотоксичну активність сполук **19a-e** вимірювали за допомогою тесту МТТ. Найкраще інгібування пухлинних клітин було продемонстровано 2-((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-оном **19c** із піридин-3-іловим замісником у відношенні до клітини лейкозу людини HL-60 (IC₅₀ становив 79,5 мкМ). Загалом, клітини HL-60 виявились найчутливішими до дії досліджуваних сполук. Ще дві сполуки (**19d**, **19e**) продемонстрували активність з IC₅₀ менше 100 мкМ.

Іншою клітинною лінією, яка реагувала на дію досліджуваних сполук, була НСТ116 p53-/. Порушення регуляції p53 належить до найбільш частих генетичних змін ракових клітин. Зниження функції p53 також може зробити рак більш чутливим до лікування шляхом набуття додаткових генетичних змін [116, 117]. Найбільш активними сполуками були **19e** (IC₅₀ = 83,6 мкМ) та **19c** (IC₅₀ = 84,8 мкМ). Крім того, сполука **19a** виявляла цитотоксичну активність щодо клітин НСТ116 з IC₅₀ = 86,6 мкМ. Доксорубіцин, що використовують як стандартний препарат позитивного контролю, продемонстрував більш високу цитотоксичність щодо досліджуваних пухлинних клітин. У той же час доксорубіцин був більш цитотоксичним щодо непухлинних кератиноцитів людини лінії HaCaT. Більше 69% живих клітин HaCaT було виявлено при 100 μМ концентрації досліджуваних 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів **19**.

Загалом, отримані дані показують, що досліджувані 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-они **19** виявляли токсичний ефект щодо трьох перевірених ракових клітинних ліній (HL-60, НСТ116, НСТ116 p53-/-). Зокрема, сполука **19c** із піридин-3-іловим замісником, що виявляла найбільш виражену цитотоксичність щодо клітин лейкемії лінії HL-60, може служити сполукою лідером у цьому дослідженні.

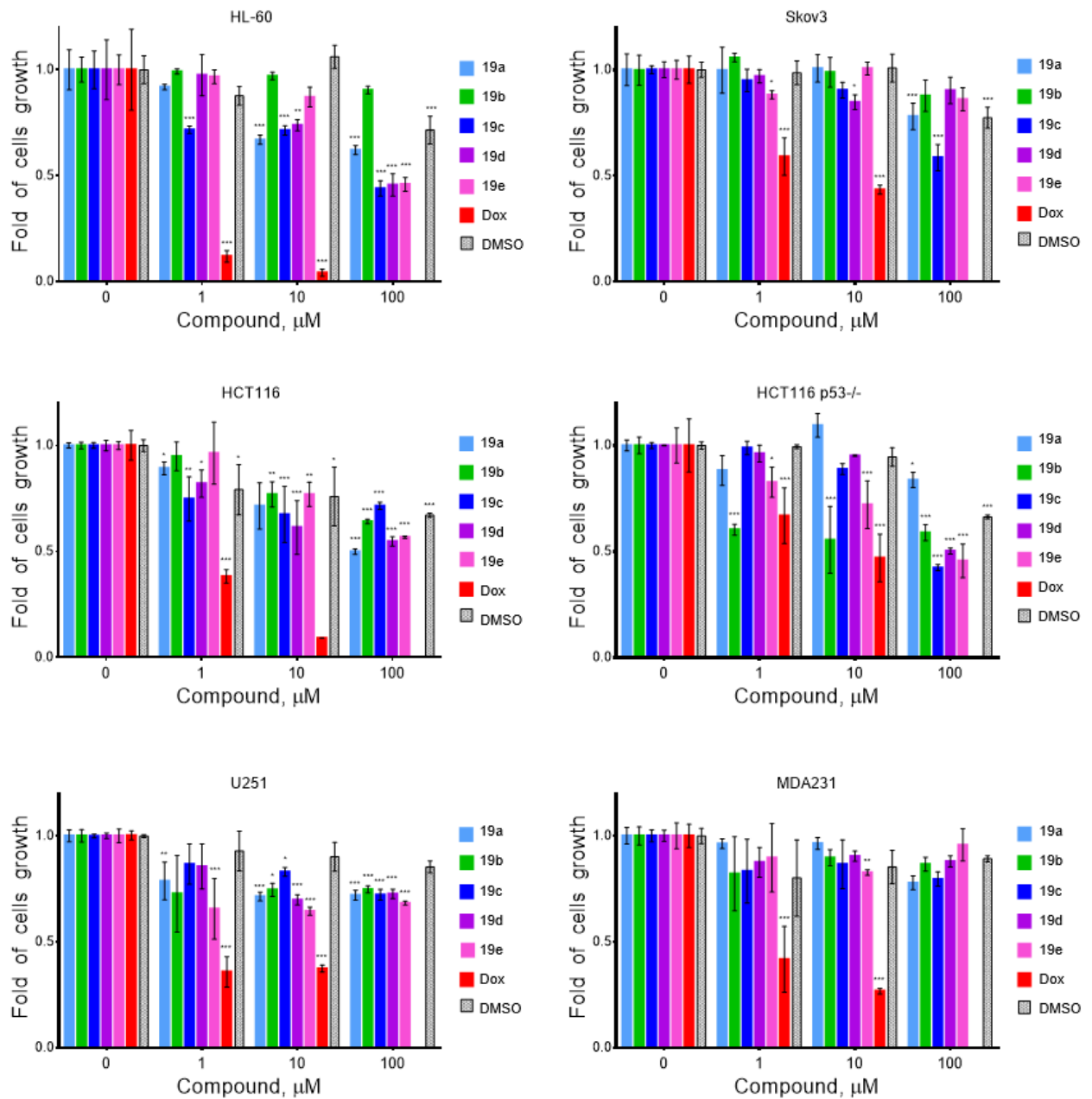


Рис. 2. Цитотоксичність 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів **19** по відношенню до клітин міелоїдного лейкозу людини HL-60, клітин карциноми товстої кишки людини HCT116 та її сублінії HCT116 p53-/-, клітин раку яєчників людини Skov3, клітин гліобластоми людини U251 та клітин аденокарциноми молочної залози людини MDA231. Після загального експериментального часу (72 год) життєздатність клітин контролювали за допомогою МТТ аналізу. * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$ (відмінність у порівнянні з необробленими контрольними клітинами).

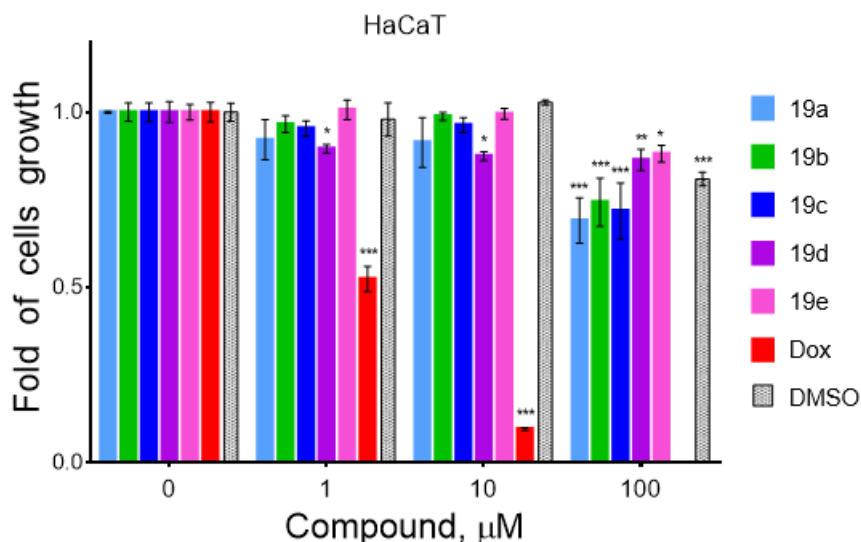


Рис. 3. Цитотоксичність 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів **19** до непухлинних кератиноцитів людини лінії HaCaT. Після загального експериментального часу (72 год) життєздатність клітин контролювали за допомогою МТТ аналізу. * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$ (відмінність у порівнянні з необробленими контрольними клітинами).

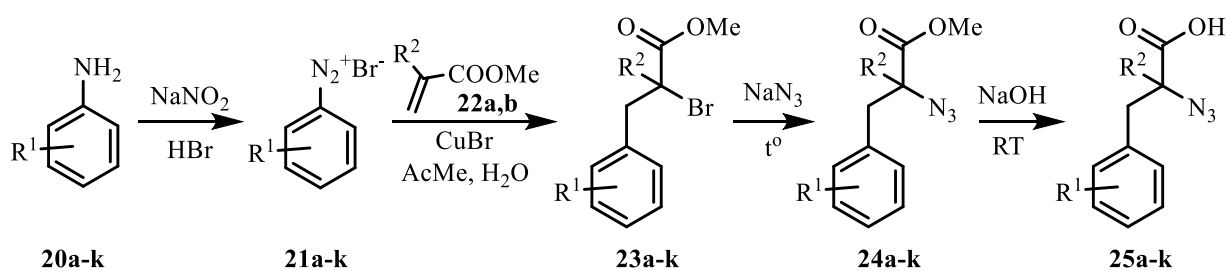
Таблиця 5. Цитотоксичність (IC_{50} , мкМ) 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів **19** і доксорубіцину до ліній пухлинних клітин різного тканинного походження: HL-60, НСТ116, НСТ116 p53-/-, Skov3, U251, MDA231 та непухлинних клітинних ліній HaCaT

Клітинна лінія	IC_{50} , μM						
	19a	19b	19c	19d	19e	<i>Dox</i>	<i>ДМСО</i>
HL-60	>100	>100	79.5	84.4	90.4	0.31	>100
НСТ116	86.6	>100	>100	>100	>100	0.65	>100
НСТ116 p53-/-	>100	>100	84.8	100	83.6	8.48	>100
Skov3	>100	>100	>100	>100	>100	6.10	>100
U251	>100	>100	>100	>100	>100	0.85	>100
MDA231	>100	>100	>100	>100	>100	0.91	>100
HaCaT (Псевдонормальні клітини)	>100	>100	>100	>100	>100	1.45	>100

2.2 2-Азидо-2-арилпропанові кислоти в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання

α -Азидокислоти та їхні похідні є зручними прекурсорами у синтезі лікоподібних сполук. Азидогрупу можна використовувати як захищену аміногрупу чи попередника 1,2,3-триазольного циклу біоізостерного до амідного фрагменту. α -Азидокислоти є синтетично доступними і можуть бути легко отримані в реакціях діазотрансферу із відповідних α -амінокислот [118]. Проте, якщо вихідні α -амінокислоти не є синтетично легкодоступні, то і отримання α -азидокислот є обмеженим. Зокрема, серед 2-азидо-3-арилпропанових кислот доступна тільки незаміщена 2-азидо-3-фенілпропанова кислота. Враховуючи це, ми розробили зручний метод синтезу 2-азидо-3-арилпропанових кислот із застосуванням реакції Меєрвейна та дослідили їх у реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання з утворенням нових заміщених та анельованих 1,2,3-триазольних похідних.

В реакції бромарилування естерів акрилових кислот **22a,b** діазонієвими солями **21a-k**, отриманими з доступних анілінів **20a-k**, за каталізу CuBr були синтезовані естери 3-арил-2-бромпропанових кислот **23a-k** з добрими виходами. Останні реакцією нуклеофільного заміщення з азидом натрію перетворені в естери 2-азидо-3-арилпропанових кислот **24a-k**, лужний гідроліз яких дозволив отримати нові 2-азидо-3-арилпропанові кислоти **25a-k** (схема 10) [119].



20, 21: R¹ = 3-Me (**a**); 4-Br (**b**); 4-F (**c**); 3-F (**d**); 2-F (**e**); 4-NO₂ (**f**);
2-Cl (**g**); 3,4-Cl₂ (**h**); 2,4-Cl₂ (**i**); 3-NO₂ (**j**); 3-CF₃ (**k**);.

23-25: R¹ = 3-Me, R² = H (**a**); R¹ = 4-Br, R² = H (**b**); R¹ = 4-F, R² = H (**c**);
R¹ = 3-F, R² = H (**d**); R¹ = 2-F, R² = H (**e**); R¹ = 4-NO₂, R² = H (**f**);
R¹ = 2-Cl, R² = H (**g**); R¹ = 3,4-Cl₂, R² = H (**h**); R¹ = 2,4-Cl₂, R² = H (**i**);
R¹ = 3-NO₂, R² = Me (**j**); R¹ = 3-CF₃, R² = Me (**k**).

Схема 10. Синтез 2-азидо-3-арилпропанових кислот **25a-k**.

Такий метод дозволяє отримувати в грамових кількостях різноманітну комбінаторну бібліотеку 2-азидо-3-арилпропанових кислот, як з донорними так і акцепторними замісниками в ароматичному ядрі, що розширює можливості дослідження їхніх хімічних властивостей.

Одним із поширених на сьогодні шляхів модифікації пептидів є заміна пептидних зв'язків 1,2,3-триазольними фрагментами. Більше того, триазольний цикл може бути сурогатом як *транс*-, так і *цис*-амідного зв'язку, залежно від того, який триазол застосовують – 1,4- чи 1,5-дизамішений [120]. Створення аналогів амінокислот з 1,2,3-триазоловмісними каркасами, що можуть бути легко введені у поліпептидний ланцюг за допомогою класичних реакцій модифікацій пептидів, є актуальним завданням. Зокрема, раніше був розроблений зручний синтетичний маршрут до отримання 2-(4-аміно-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти [121]. З метою отримання нових бібліотек будівельних блоків для конструювання пептидоміметиків 2-азидо-3-арилпропанові кислоти були досліджені в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання до алкінів [122].

Взаємодія кислот **25a,b** з діетиловим естером ацетилендикарбонової кислоти **26** в умовах некаталітичної циклізації Х'юзгена привела до утворення 3-арил-2-триазолілпропанових кислот **27a,b** з хорошими виходами (схема 11).

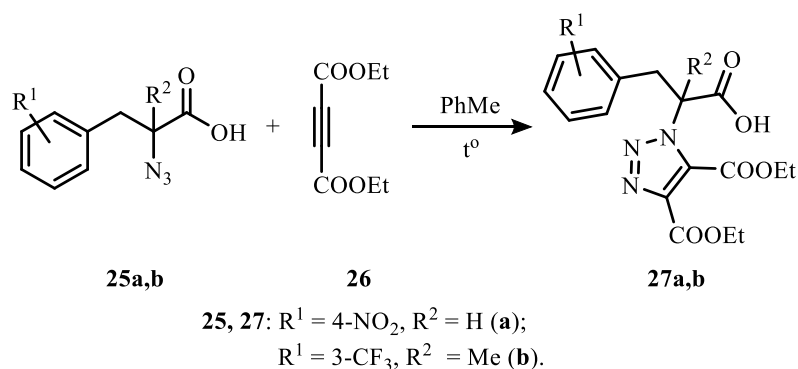


Схема 11. Синтез 3-арил-2-триазолілпропанових кислот **27a,b**

Слід зазначити, що 2-азидо-3-арилпропанові кислоти **25** в CuAAC реакцію не вступали. Взаємодія сполук **25** з термінальними алкінами за наявності каталітичної системи CuI/NEt₃ не приводила до утворення 1,2,3-триазольного циклу, ймовірно через дезактивацію мідного каталізатора взаємодією з кислотою.

Наявність в сполук **27** карбоксильної та естерних груп робить їх зручними прекурсорами для подальших гетероциклізацій. На прикладі 3-арил-2-триазолілпропанової кислоти **27b** ми показали можливість отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинових циклів. Кислота **27b** дією оксалілхлориду була перетворена у відповідний хлорангідрид **28**, останній у реакції з ізобутиламіном за нагрівання привів до утворення біциклічного похідного **29** (схема 12).

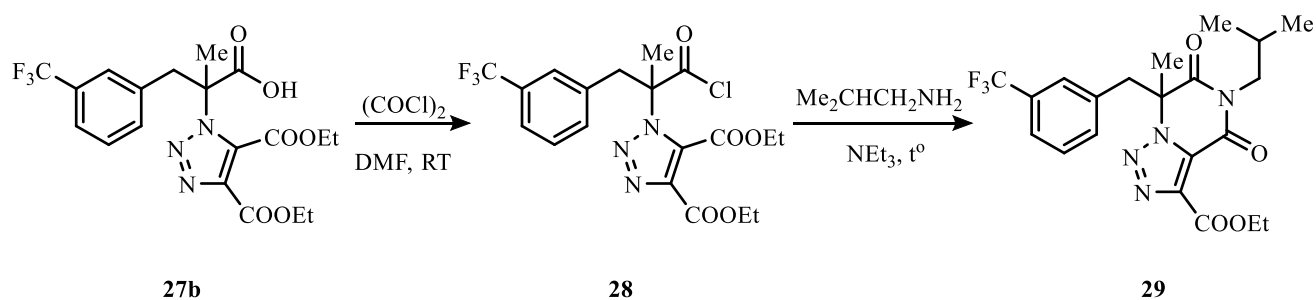


Схема 12. Синтез [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразину **29**

Іншим синтетичним підходом до отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів є внутрішньомолекулярна циклізація пропаргіламідів 2-азидокислот. Для реалізації цього підходу ми отримали з 2-азидо-3-арилпропанових кислот **25c-g** відповідні пропаргіламіди **31c-f** через проміжні хлорангідриди **30c-g**. Кип'ятіння амідів **31d,e** в толуолі впродовж 24 год дозволило отримати цільові [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразини **32d,e** з невисокими виходами (схема 13). Слід зазначити, що циклізація, супроводжувалась утворенням побічних полімерних продуктів, а цільові продукти **32d,e** потребували додаткової хроматографічної очистки.

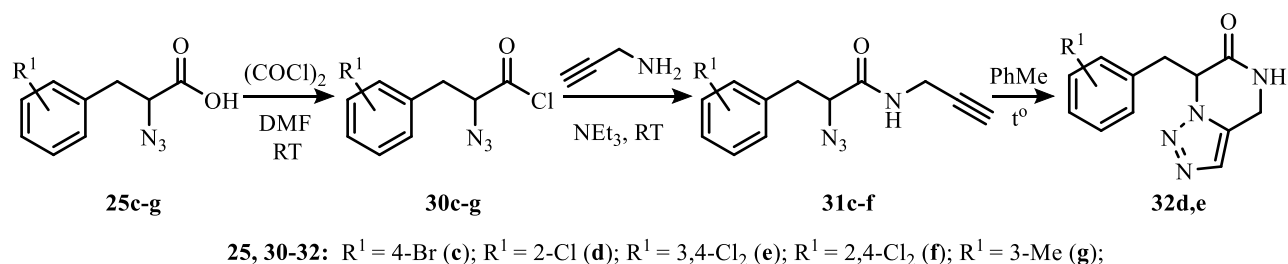


Схема 13. Синтез [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів **32d,e**

Сполуки типу **32** здатні до розщеплення амідного зв'язку, що відкриває шлях до селективного синтезу 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів без використання рутенієвих каталізаторів. [123]

З хлорангідриду **30g** дією ізобутиламіну було отримано амід **33**, котрий в умовах некаталітичної циклізації Х'юзгена з диетиловим естером ацетилендикарбонової кислоти **26** був перетворений у відповідний триазол **34** (схема 14). Варто зазначити, що за умов реакції утворення біциклічних триазолопіразинів типу **29** не спостерігали.

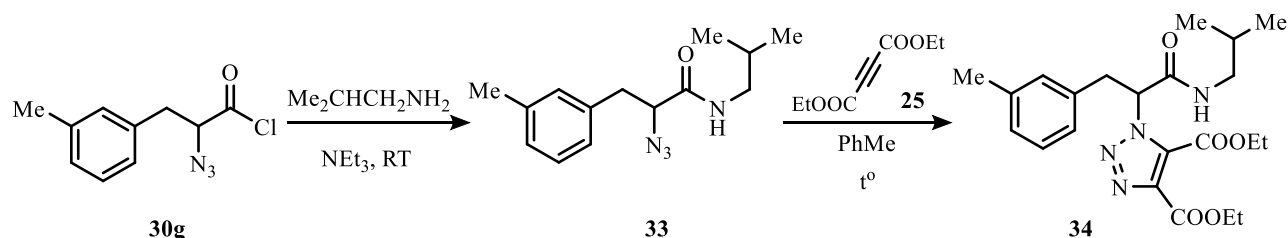
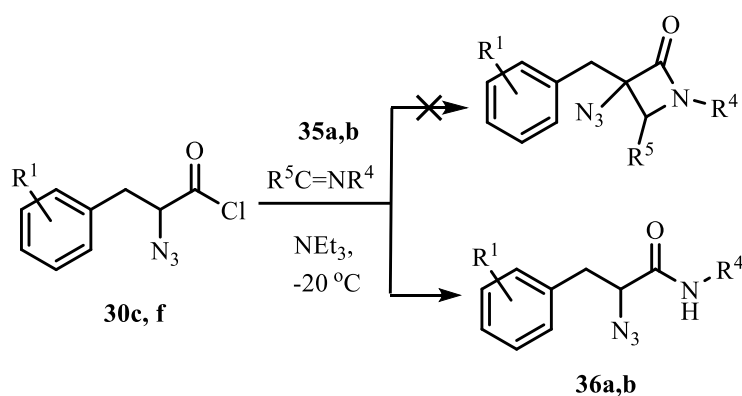


Схема 14. Синтез [1,2,3]триазолу **34**

Відомо, що кетен згенерований *in situ* з хлорангідриду азидооцтової кислоти, здатний вступати в реакцію [2+2]-циклоприєднання з основами Шиффа з утворенням азетидинового циклу [124]. З метою модифікації 2-азидокислот ми дослідили хлорангідриди 2-азидо-3-арилпропанових кислот **30c,f** в умовах цієї реакції. Проте, на відміну від хлорангідриду незаміщеної азидооцтової кислоти, взаємодія хлорангідридів **30c,f** з основами Шиффа **35a,b** за наявності триетиламіну як основи при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ не приводила до утворення азетидинонів. Основний продукт реакції – амід **36a,b** (схема 15).



35: $\text{R}^4 = \text{PhCH}_2$, $\text{R}^5 = \text{Ph}$ (a); $\text{R}^4 = \text{cyclopropyl}$, $\text{R}^5 = \text{Me}$ (b)

36: $\text{R}^1 = 4\text{-Br}$, $\text{R}^4 = \text{PhCH}_2$ (a); $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2$, $\text{R}^2 = \text{cyclopropyl}$ (b)

Схема 15. Синтез амідів **36a,b**

Синтезовані 2-азидо-3-арилпропанові кислоти **25** ми дослідили в умовах некаталітичної чотрикомпонентної реакції Угі [119, 125]. Реакції Угі є зручним синтетичним прийомом у конструюванні дипептидів виходячи з простих доступних реагентів. Слід відзначити, що тривалий період основним обмеженням

в застосуванні реакції Угі у синтезі біологічно активних сполук була складність одержання, очистки та роботи з вихідними ізонітрилами. Вихідні ізонітрили **39a-h** ми отримували в реакції формамідів **38a-h** з POCl_3 (схема 16). Формаміди **38a-h** отримували взаємодією етилметаноату із відповідними амінами **37a-h** без розчинника. Для синтезу рідких ізонітрилів **39a-e** використовували систему піридин/петролейний ефір [126], а цілові продукти очищали вакуумною перегонкою. У випадку твердих ізонітрилів **39f-h** ефективною була система триетиламін/дихлорометан з подальшим очищенням продуктів флеш-хроматографією за методикою [127]. Такий підхід дозволив отримати необхідні ізонітрили високочистими.

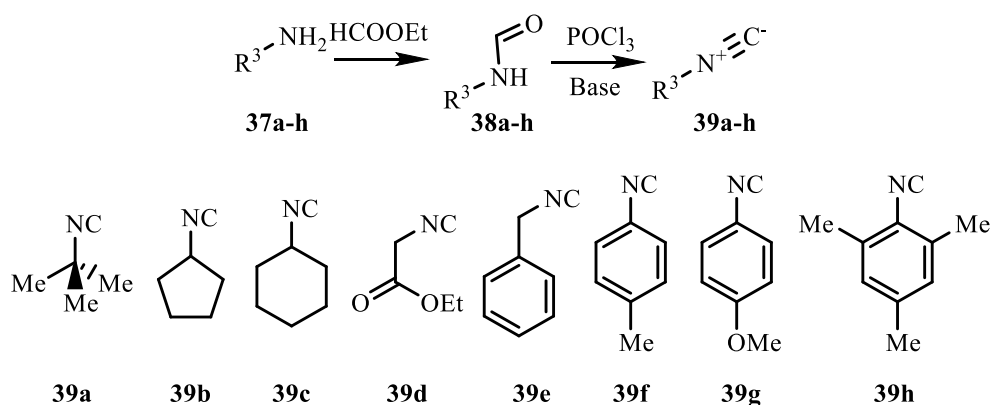


Схема 16. Синтез ізонітрилів **39a-h**

Спочатку реакція була протестована на прикладі “малих” амінів: циклопропіламін **40a** та 2,2,2-трифторетиламін **40b**. Було отримано цільові адукти Угі **42a-c** при змішуванні реагентів (кислота **25**, амін **40**, альдегід **41**, ізонітрил **39**) в метанолі за кімнатної температури впродовж 20–30 хв (схема 17, таблиця б). Контроль реакції проводили за допомогою тонкошарової хроматографії за зникненням вихідної азидокислоти. Сполуки **42a-c** не потребували додаткової очистки, та відокремлювались з реакційної суміші фільтруванням у вигляді індивідуальних білих кристалічних речовин.

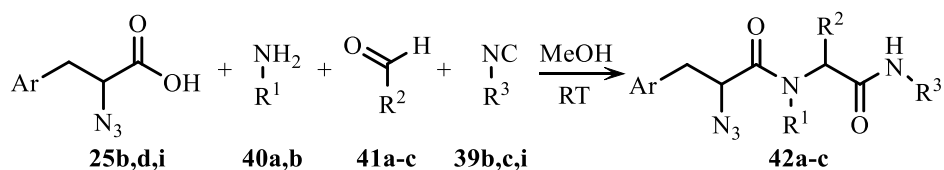


Схема 17. Синтез адуктів Угі **42a-c**

Таблиця 6. Характеристики сполук **42a-c**

42a-c	Сполука	T _{топл.} , °C	Вихід, %	MS, [M ⁺⁺ +1]
42a		173–175	89	616
42b		190–193	78	528
42c		184–186	84	622

Дані аналізу ВЕРХ-МС підтвердили, що сполуки **42a-c** є чистими окремими продуктами реакції, що вказує на чудову селективність процесу. Наявність в отриманих адуктах **42a-c** високореакційноздатної азидної групи робить їх зручними будівельними блоками для модифікації пептидних молекул.

Для забезпечення можливості внутрішньомолекулярних циклізацій з утворенням [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинової циклічної системи в реакцію Угі було введено пропаргіламін **7**, та отримано обширну бібліотеку 2-азидо-3-арил-*N*-(2-(R³-аміно)-2-оксо-1-R²-етил)-*N*-(пропаргіл)пропанамідів **43a-j** (схема 18, таблиця 7).

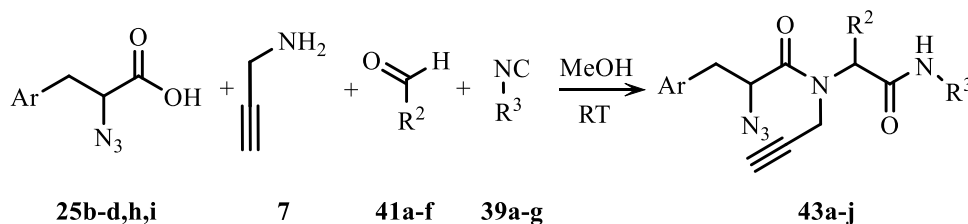
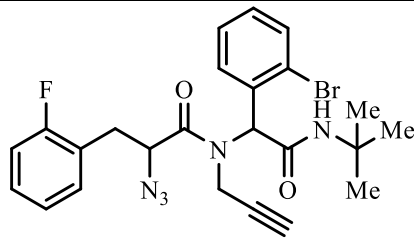
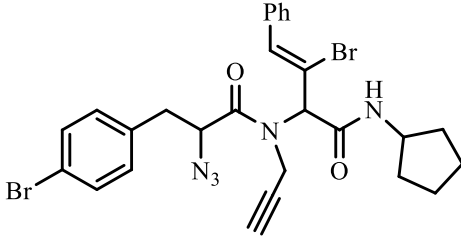
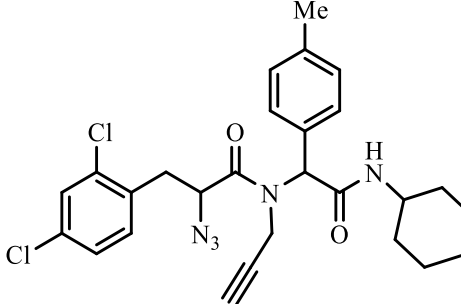
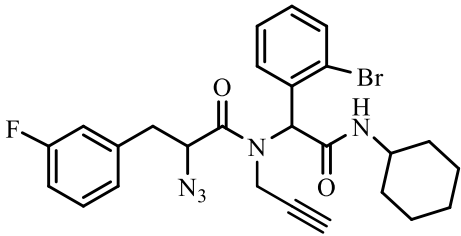
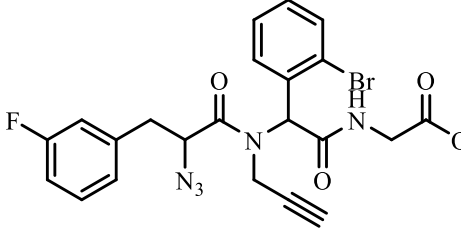
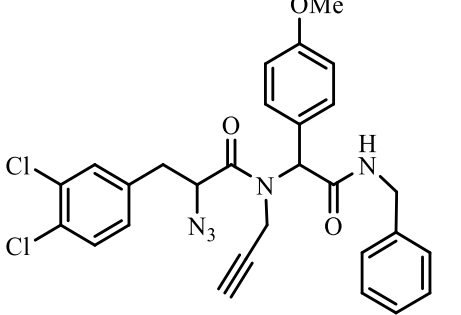
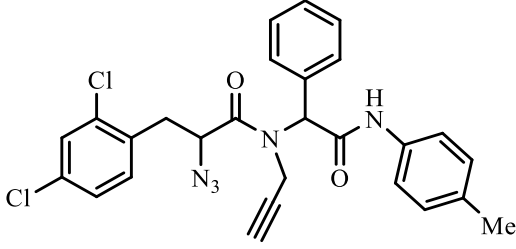
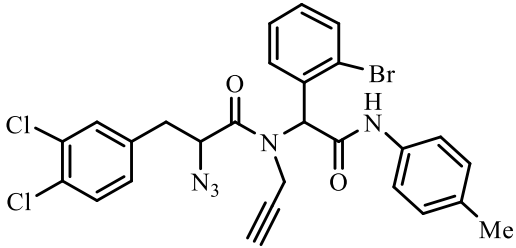
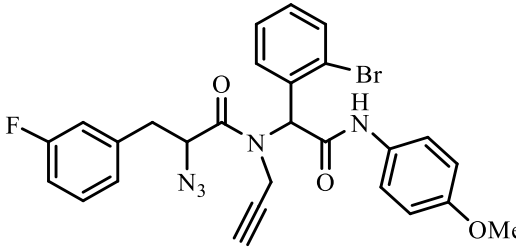
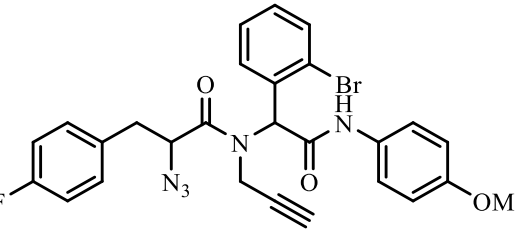


Схема 18. Синтез 2-азидо-3-арил-*N*-(2-(R³-аміно)-2-оксо-1-R²-етил)-*N*-(пропаргіл)пропанамідів **43a-j**

Таблиця 7. Характеристики сполук 43а-ї

43а-ї	Сполука	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Час реакції, хв
43а		146–148	82	25
43b		138–140	87	60
43c		161–163	85	20
43d		173–175	87	5
43e		148–150	78	15
43f		131–133	75	25

43g		163–165	76	30
43h		168–170	90	10
43i		172–174	86	40
43j		185–187	77	25

Одержані з високими виходами відповідні лінійні адукти Угі **43a-j** містять угруповання, зокрема азидогрупу та дипольофілі, що дозволяло їх “зшивання” за допомогою 1,3-дипольної циклізації Х’юсена. Кип’ятіння в толуолі сполук **43a-j** впродовж 24 год вело до утворення 4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]піразин-6(7H)-онів **44a-j** з виходами, близькими до кількісних (схема 19). Цільові продукти **44a-j** виділяли із реакційного середовища упарюванням толуолу при зниженому тиску та не потребували додаткової очистки. На спектрах ЯМР ^{13}C сухого залишку після упарювання толуолу не спостерігали піків, характерних для нециклічного адукту **43** від sp -гібризованих атомів вуглецю потрійного зв’язку. На рис. 4 наведено ЯМР ^{13}C спектр нециклічного адукту Угі **43d** (а) та відповідного продукту циклізації Х’юсена **44d** (б). ЯМР ^{13}C спектр сполуки **43d** має характерні сигнали при 79.24 (C_{sp}) та 74.71 (CH_{sp}) м.ч., що вказують на наявність в сполучі потрійного зв’язку пропаргільного фрагменту, натомість у ЯМР ^{13}C спектрі сухого залишку після кип’ятіння в

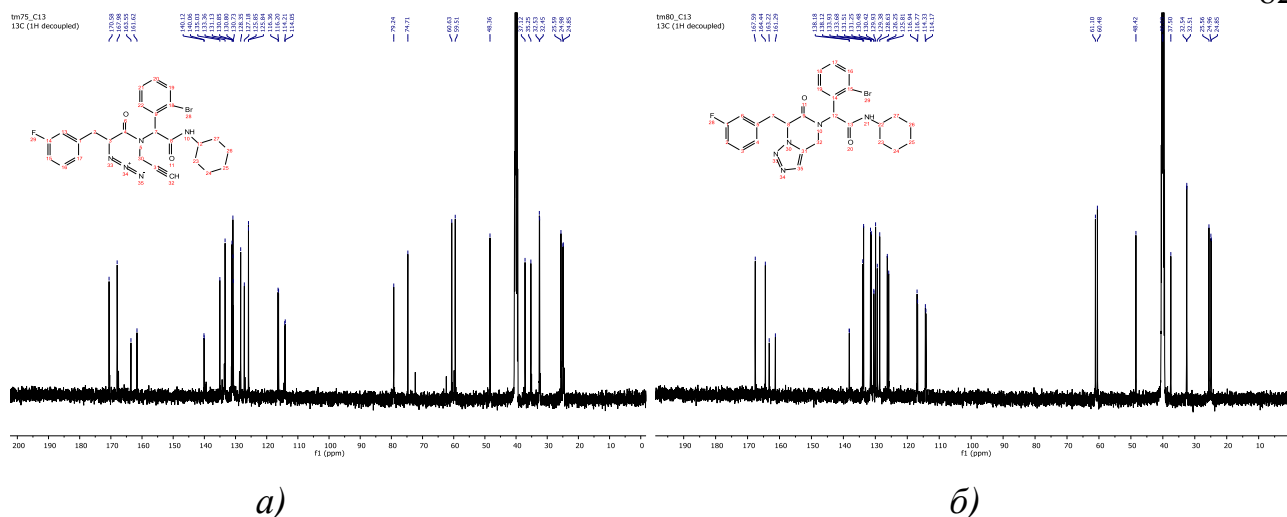


Рис. 4. Спектри ЯМР ^{13}C сполуки **43d** (а) та **44d** (б).

Слід зазначити, що можливий тандем реакції Угі циклізації Х'юсена *one-pot*. Так, підвищення температурного режиму реакції Угі до $50\text{ }^\circ\text{C}$ та збільшення часу реакції до 72 год приводить до утворення вже циклічних [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онових адуктів **44**. Цим способом були отримані сполуки **44k-n** (схема 20, таблиця 8). Такий синтетичний підхід оптимізує втрати під час виділення проміжного продукту та є ефективним у випадку коли проміжні лінійні адукти Угі **43** добре розчинні у метанолі, що ускладнює їх виділення.

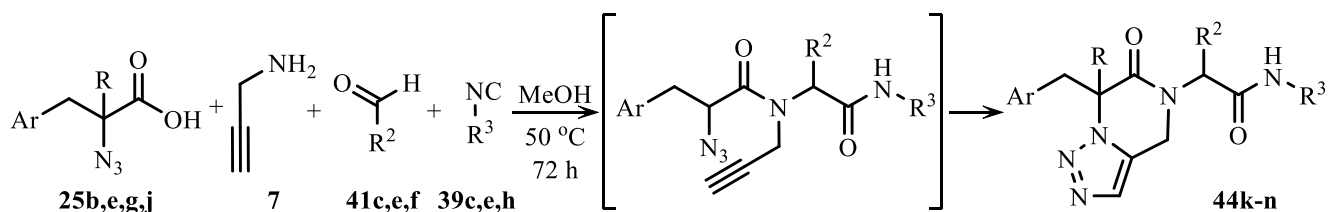
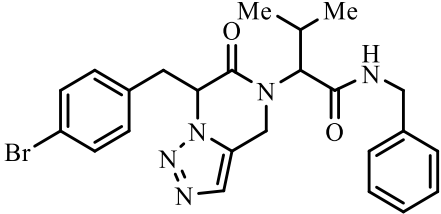
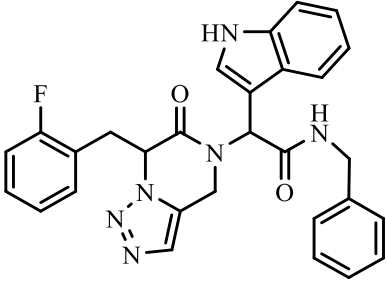
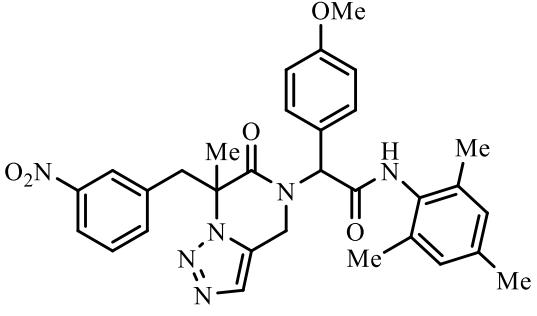


Схема 20. Синтез сполук **44k-n**

Таблиця 8. Характеристики сполук **44k-n**

44k-n	Сполука	$T_{\text{топл}},\text{ }^\circ\text{C}$	Вихід, %
44k		176–178	66

44l		239–241	78
44m		252–254	83
44n		94-95	81

Отримані таким методом [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-они **44k-n** додатково очищали перекристалізацією з розчину дихлорометан/гексан (3:1). Слід зазначити, що залежно від швидкості кристалізації утворюються різні типи кристалів, що впливає на фізико-хімічні властивості речовини. Так швидка кристалізація (впродовж 1 доби) продукту **44l** привела до утворення кристалів з $T_{пл}=238-240^{\circ}\text{C}$ (**44l-1**), а повільна кристалізація впродовж 10 діб привела до утворення кристалів з $T_{пл}=181-183^{\circ}\text{C}$ (**44l-2**). Для отриманих кристалів був проведений рентгеноструктурний аналіз. Дані цього аналізу показали, що під час кристалізації 4 оптичні ізомери сполуки **44l** розділились на дві енантіомерні пари. Першою викристалізувалась пара (R,S) та (S,R) ізомерів (кристал **44l-1**), через тривалий час викристалізуваль пара (R,R) та (S,S) ізомерів (кристал **44l-2**).

Два діастереомери **44l** (**44l-1** і **44l-2**) кристалізуються в центросиметричних просторових групах $C2/c$ і $Pbcn$ відповідно, і в обох з однією молекулою в асиметричній одиниці (рис. 5). Молекули мають певну різницю в геометрії, наприклад, відповідні кути кручення $N4-C13-C17-N5$ становлять $127,1(2)^{\circ}$ в **44l-1** і $-90,9(2)^{\circ}$ в **44l-2**. 4-Бромфенільна група орієнтована у бік сусіднього 4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-ону, а кут між площинами становить

46,5(2)° в **44I-1** і 42,7(2)° в **44I-2**. У **44I-2** друге фенільне кільце розташоване майже перпендикулярно триазольному кільцю (кут між цими площинами становить 78,92(2)°), тоді як у **44I-1** близьке розташування фенільних замісників впливає на розупорядкування одного з них за двома ділянками із зайнятістю співвідношення 0,59(2) : 0,41(2).

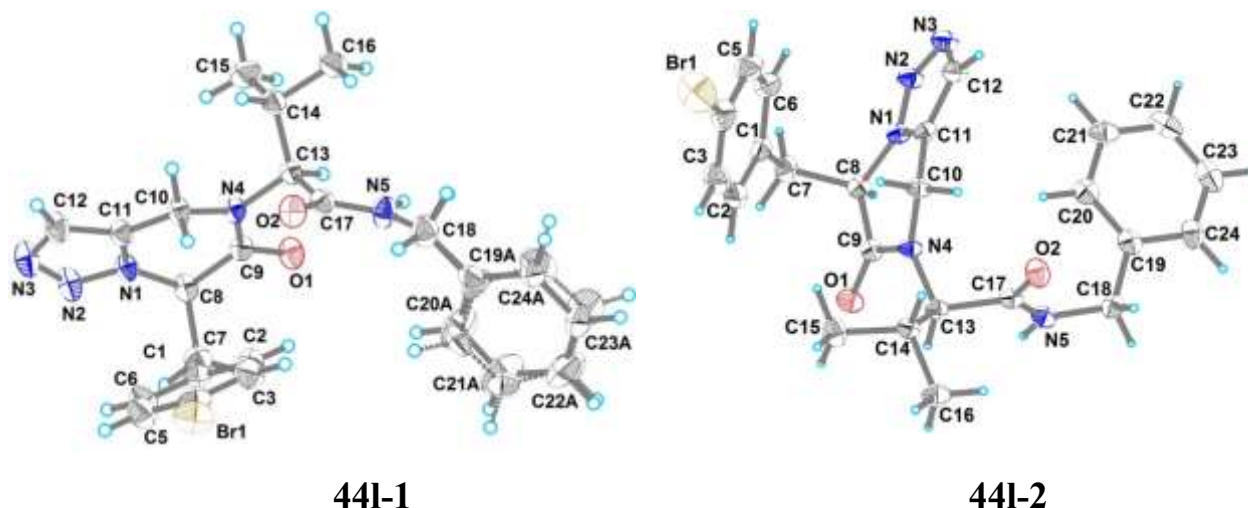


Рис. 5. Молекулярна структура **44I-1** і **44I-2** (отримана в результаті експерименту XRD з монокристаллами) з еліпсоїдами зміщення, зображеними на рівні ймовірності 50%. Одне з двох невпорядкованих положень фенільного кільця в **44I-1** показано штрихово.

Значна різниця в часі кристалізації різних оптичних ізомерів є зручним і ефективним прийомом в ході розділення діастереомерної суміші продуктів **44** на окремі оптичні ізомери.

Ми провели альтернативну спробу конструювання полізаміщених [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онових систем введенням у реакцію Угі 3-фенілпропіолаальдегіду як носія диполярнофільної компоненти для циклізації Х'юсена. Але в жодному випадку отримати лінійні адукти Угі нам не вдалось, що ймовірно зумовлено нестабільністю проміжних основ Шифа, які утворюються в ході реакції Угі. Проте такий синтетичний маршрут може успішно реалізуватись при використанні не 3-фенілпропіолаальдегіду, а його синтетичного попередника – (*Z*)-2-бромо-3-фенілакролеїну. Так, продукт Угі **42a** при кип'ятінні в толуолі з використанням одного еквіваленту триетиламіну зазнає циклізації Х'юсена з утворенням полізаміщеного [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-ону **45** з високим виходом (*схема 21*).

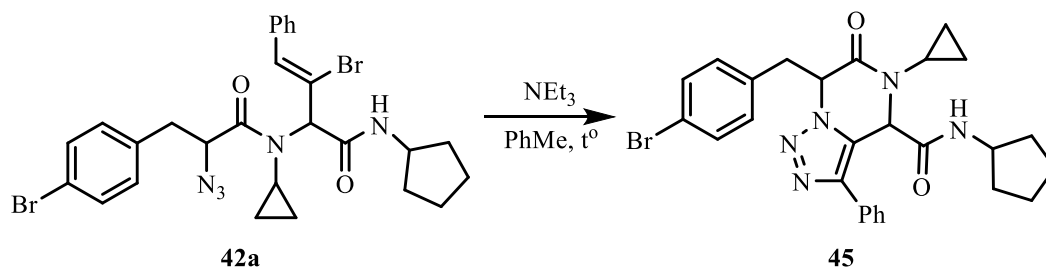


Схема 21. Синтез [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-ону **45**

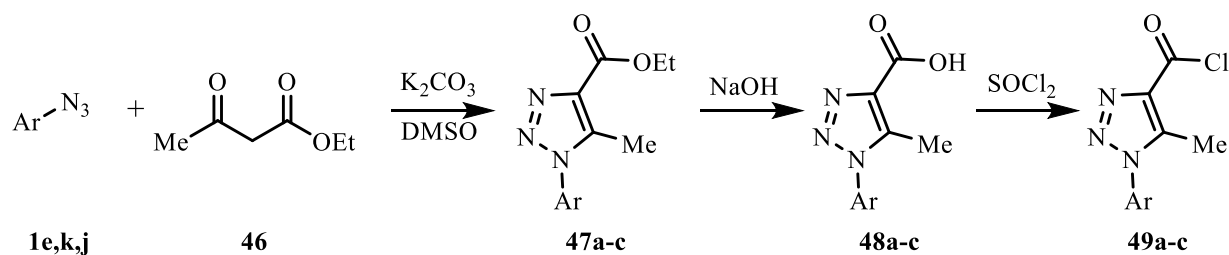
2.3 Азиди в реакціях [3+2]-циклопрієднання з метиленактивними сполуками

Реакції 1,3-диполярного циклопрієднання органічних азидів до метиленактивних сполук зарекомендували себе як зручні синтетичні прийоми, що дозволяють отримувати 1,4,5-заміщені 1,2,3-триазоли в екологічно дружніх умовах. Серед метиленактивних сполук найбільш детально вивчені протоколи використання кетокарбонільних сполук, що дозволяють селективно отримувати 1,2,3-триазоли широкого спектру застосувань, зокрема для вивчення біологічної дії [128] та розробки органічних світлодіодів (OLED) [129].

Перевагою застосування в реакції β-кетоестерів є можливість отримання 1*H*-1,2,3-триазолкарбонових кислот та їх похідних, що розширює можливості введення 1,2,3-триазольного циклу в молекули. З метою отримання нових 1,2,3-триазольних пептидоміметиків, та вивчення можливості модифікації пептидних чи білкових молекул шляхом ацилювання ω-аміногрупи амінокислот ми дослідили реакцію ацилювання хлорангідридами 1*H*-1,2,3-триазолкарбонових кислот L-лізину.

Для цього в реакції 1,3-диполярного циклопрієднання азидів **1e,k,j** з етил 3-оксобутаноатом **46** за наявності K₂CO₃ за відомою методикою були отримані естри 1*H*-1,2,3-триазолкарбонових кислот **47a-c**. Застосування каталітичної системи K₂CO₃/ДМСО дозволяє отримувати 1,2,3-триазоли з високими виходами, без утворення побічних продуктів діазотрансферу, а також не приводить до гідролізу естерної групи. Раніше ми показали ефективність застосування каталітичної системи K₂CO₃/ДМСО в реакції азидів з дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он-1,1-діоксидом [130]. Естри **47a-c** піддавали гідролізу з

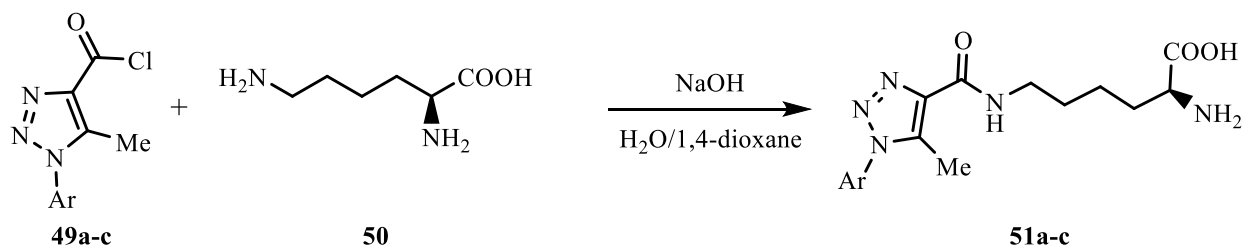
утворенням *1H*-1,2,3-триазолкарбонових кислот **48a-c**, які дією тіонілхлориду були переведені у відповідні хлорангідриди **49a-c** (схема 22).



47-49: Ar = 4-Cl-C₆H₄ (a), 4-Me-C₆H₄ (b), Ar = 2,4-Cl₂-C₆H₃ (c)

Схема 22. Синтез хлорангідридів **49a-c**

Хлорангідриди **49a-c** були введені в реакцію з гідрохлоридом L-лізину у водно-діоксановому розчині за наявності луку при 0 °С, що дозволило отримати N⁶-(5-метил-1-арил-*1H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-L-лізини **51a-c** із задовільними виходами (схема 23). При цьому утворення побічного продукту ацилювання α-аміногрупи не спостерігали. В літературі відомий лише один приклад *1H*-1,2,3-триазол-4-карбонілювання ω-аміногрупи лізину в якому застосовують α-амінозахищений лізин [131]. Сполуки **51a-c** мають значний потенціал як інгібітори аргінази для метаболічної протипухлинної ензимотерапії на основі дефіциту аргініну.



49-51: Ar = 4-Cl-C₆H₄ (a), 4-Me-C₆H₄ (b), Ar = 2,4-Cl₂-C₆H₃ (c)

Схема 23. Синтез N⁶-(5-метил-*1H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-L-лізинів **51a-c**

Серед інших метленактивних сполук, що можуть бути застосовані в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання азидів особливої уваги заслуговують метленактивні нітрили, оскільки, продуктами їхньої взаємодії є 5-аміотриазоли [59-62, 66, 70] – зручні попередники для конструювання широкого кола різних за своєю природою конденсованих азотовмісних гетероциклів. Крім того, в деяких випадках утворена в ході реакції NH₂ група може запускати каскад доміно процесів з утворенням конденсованих азагетероциклів за одну стадію [132-134].

Слід зазначити, що (1,2,4-оксадіазол-5-іл)-*1H*-1,2,3-триазол-5-аміни – продукти реакції (1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів з алкілазидами були в центрі уваги через перспективну потужну активність проти паразита *T. cruzi* (*Trypanosoma cruzi*) [135]. Більше того, 1,2,4-оксадіазольне кільце може бути введено в молекули для посилення або налаштування деяких їх фізико-хімічних властивостей, включаючи біологічну активність, зокрема, протисудомну [136], протитуберкульозну [137] та протипухлинну [138, 139]. Тому нашим завданням було створити бібліотеку нових азолів з 1,2,4-оксадіазольним кільцем за зеленим протоколом 1,3-диполярного циклоприєднання. З цією метою ми дослідили 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили **54** в реакціях [3+2]-циклоприєднання.

Вихідні 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили **54a-e** були отримані взаємодією ароматичних амідоксимів **52a-e** з 3-(3,5-диметил-*1H*-піразол-1-іл)-3-оксопропанонітрилом **53** при кип'ятінні в діоксані впродовж 24 год з хорошими виходами за відомою методикою [140] (схема 24). Варто відмітити, що синтезовані 1,2,4-оксадіазоли **54a-e** зарекомендували себе як високореакційні метиленактивні нітрили в мультикомпонентній реакції Гевальда [141].

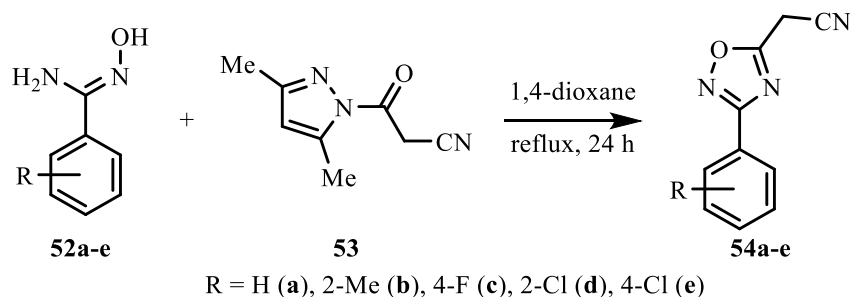


Схема 24. Синтез 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів **54a-e**

Реакційну здатність 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів **54a-e** вивчали у контрольних експериментах з арилазидами **1b,e,h-j**. Використання одного еквіваленту метилату натрію як основного каталізатора забезпечило утворення цільових 5-аміно-1,2,3-триазолів **55a-e** при перемішуванні вихідних компонентів в метанолі за кімнатної температури впродовж 5–15 хв (схема 25). 1,2,3-Триазоли **55a-e** осаджували з реакційного середовища у вигляді білих порошків з хорошими виходами (таблиця 9) [142].

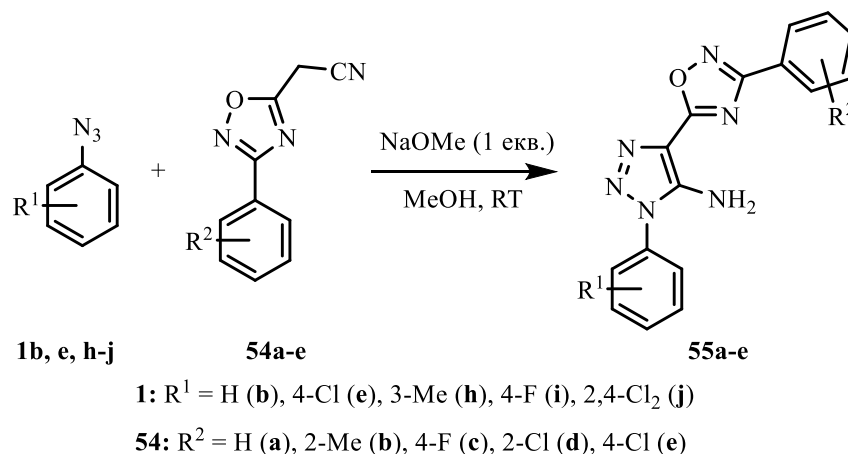


Схема 25. Синтез 5-аміно-1,2,3-триазолів **55a-e**

Таблиця 9. Виходи синтезованих 5-аміно-1,2,3-триазолів **55a-e**.

Сполука	R ¹	R ²	Вихід, %
55a	H	4-F	87
55b	3-Me	4-Cl	85
55c	4-F	2-Me	91
55d	4-Cl	4-F	78
55e	2,4-Cl ₂	2-Cl	82

2.4 Нітриліміни, альтернативні азидам високореакційні 1,3-диполі, в реакціях 3+2 циклоприєднання з метиленактивними нітрилами

Літературні дані свідчать, що нітриліміни в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання з метиленактивними сполуками проявляють реакційну здатність на рівні з високореакційноздатними органічними азидами, що забезпечує можливість ізостерної заміни 1,2,3-триазольного циклу на піразольний в розробці комбінаторних бібліотек для скринінгу біологічної активності. З'ясувавши, що 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили **54a-e** є високореакційноздатними диполярофілами в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання, ми вирішили замінити азида на нітриліміни та вивчити їхню поведінку у подібній синтетичній схемі.

Арилгідрозоніл хлориди **56a-f**, попередники нітрилімінів, отримували за класичною схемою взаємодії 2-хлоро-3-оксобутаноату з відповідними діазонієвими солями **21b,c,l-n**, одержаними з анілінів **20b,c,l-n**, у ацетатному буферному розчині (схема 26) [143]. Слід зазначити, що гідрозоніл хлориди є не лише зручними попередниками нітрилімінів в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання, а також перспективними прекурсорами в синтезі 1,2,4-триазолів [144, 145].

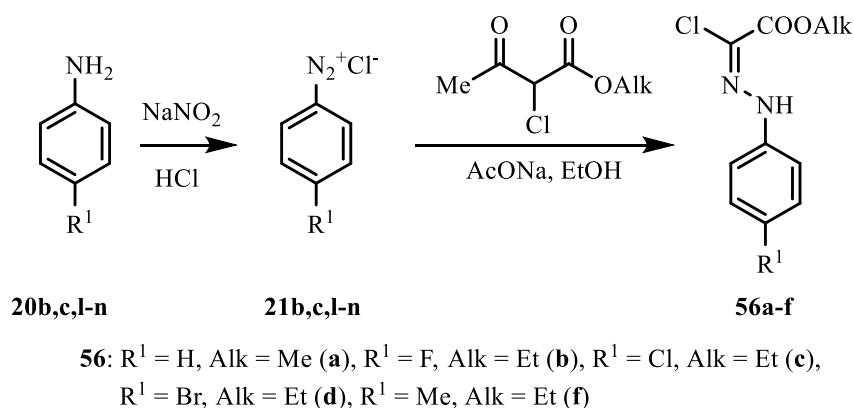
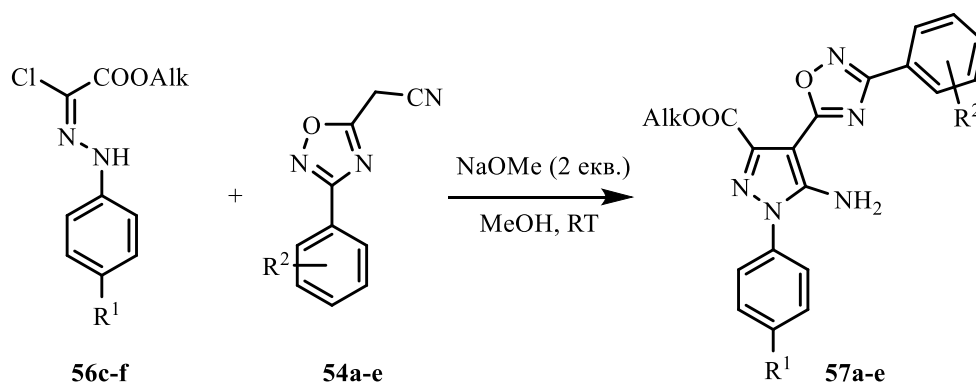


Схема 26. Синтез арилгідрозоніл хлоридів **56a-f**

Легкодоступні арилгідрозоніл хлориди **56c-f** реагували з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами **54a-e** у розчині метанолу за наявності двох еквівалентів метилату натрію як основи при кімнатній температурі (схема 27). Аналогічно азидам, нітриліміни продемонстрували чудову реакційну здатність, що призвело до утворення функціоналізованих піразолів **57a-e** впродовж 5-15 хв з високими виходами та без побічних продуктів (таблиця 10) [142, 146].

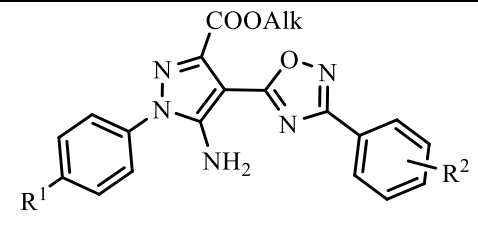


56: R¹ = Cl (**c**), Br (**d**), Me (**f**)

54: R² = H (**a**), 2-Me (**b**), 4-F (**c**), 2-Cl (**d**), 4-Cl (**e**)

Схема 27. Синтез 5-аміно-піразолів **57a-e**

Таблиця 10. Виходи синтезованих амінопіразолів **57a-e**

				
Сполука	R ¹	R ²	Alk	Вихід, %
57a	Me	4-F	Me	87
57b	Me	4-Cl	Me	91
57c	Cl	Ph	Me	82
57d	Cl	2-Cl	Me	75
57e	Br	2-Me	Et	94

Встановлено, що заміна 1,3-диполів не змінила напрямок реакції, а вихід продуктів є співмірним. Вплив замісника в арильному фрагменті 1,3-диполя (азид або нітрилімін) не мав вагомого значення, оскільки у всіх випадках бажані продукти отримували з високими виходами. Більше того, у випадку нітрилімінів виходи були дещо вищі. Використання 1,2,4-оксадіазолацетонітрилів з донорним замісником також підвищило вихід продуктів в обидох випадках (нітрилімінів та азидів). Встановлена висока чистота продуктів свідчить про толерантність цієї процедури до сполук з 1,2,4-оксадіазольним кільцем.

Синтезовані похідні 5-аміно-1,2,3-триазолу **55a-e** та 5-амінопіразолу **57a-e** пройшли відбір та перебувають на дослідженні їхньої протиракової активності у Національному інституті раку (Бетезда, Меріленд, США).

В роботі [147] автори показали, що біфункціональні 3-(1*H*-пірол-2-іл)/(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрили реагують з азидами з утворенням амінотриазолів. Спостерігали вибіркочу атаку азиду на нітрильний фрагмент замість карбонільного атома вуглецю. Однак 3-гетарил-3-оксопропанонітрили в реакціях з нітрилімінами не досліджували. З літературних джерел відомо, що взаємодія гідразоніл галогенідів з 3-арил-3-оксопропанонітрилами [88, 90] та 3-(3-метилбензофуран-2-іл)-3-оксопропанонітрилами [89] проходить з утворенням піразол-4-карбонітрилу. З метою вивчення селективності та сфери

застосування запропонованого методу біфункціональні оксопропанонітрильні сполуки були випробувані в реакції з нітрилімінами.

3-Оксопропанонітрили **61a,b** отримували ацилюванням *N*-метилпіролу **58** та індолу **59** ціанооцтовою кислотою **60** в розчині оцтового ангідриду при нагріванні за температури 60–70 °С впродовж 5 хв (схема 28) [148].

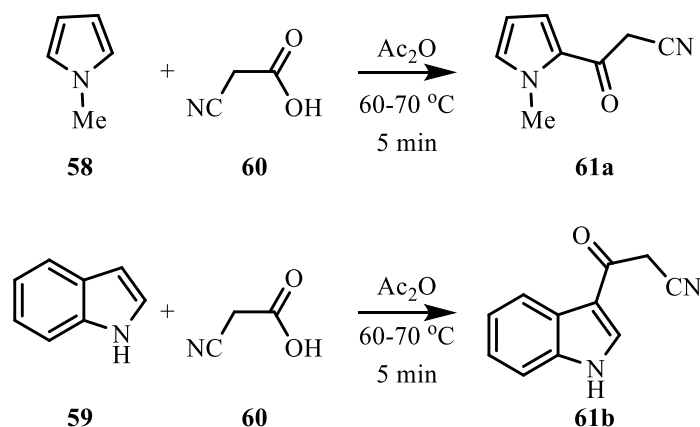


Схема 28. Синтез 3-оксопропанонітрилів **61a,b**

З'ясовано, що реакція біфункціональних 3-(1-метил-1*H*-пірол-2-іл)-3-оксопропанонітрилу **61a** та 3-(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилу **61b** з гідразоніл хлоридами **56a-f** в розчині метанолу за наявності двох еквівалентів метилату натрію проходить селективно з утворенням 5-амінопіразолів **62a-g** з високими виходами (схема 29). Піразол-4-карбонітрил не утворюється. Один еквівалент основи потрібен для утворення нітриліміну, інший – для утворення 3-оксопропанонітрильного карбаніона. На першій стадії реакції карбаніон атакує нуклеофільний атом вуглецю нітриліміну. Очевидно, що природа замісника у положенні 3 3-оксопропанонітрилу впливає на подальший напрямок циклізації. Наявність електронодонорних пірольних або індольних замісників дезактивує карбонільну групу і підвищує ймовірність атаки атома азоту на нітрильну групу, що призводить до утворення 5-амінопіразолів **62a-g** (схема 29). Реакція відбувається подібно до азидів, заміна 1,3-дипольного реагенту на нітрилімін не впливає на її регіоселективність. Крім того, реакція проходить швидко, впродовж 5–15 хвилин при кімнатній температурі, а отримані продукти не потребують додаткової очистки, що добре вписується в концепцію клік-реакцій та зеленої хімії [142, 146].

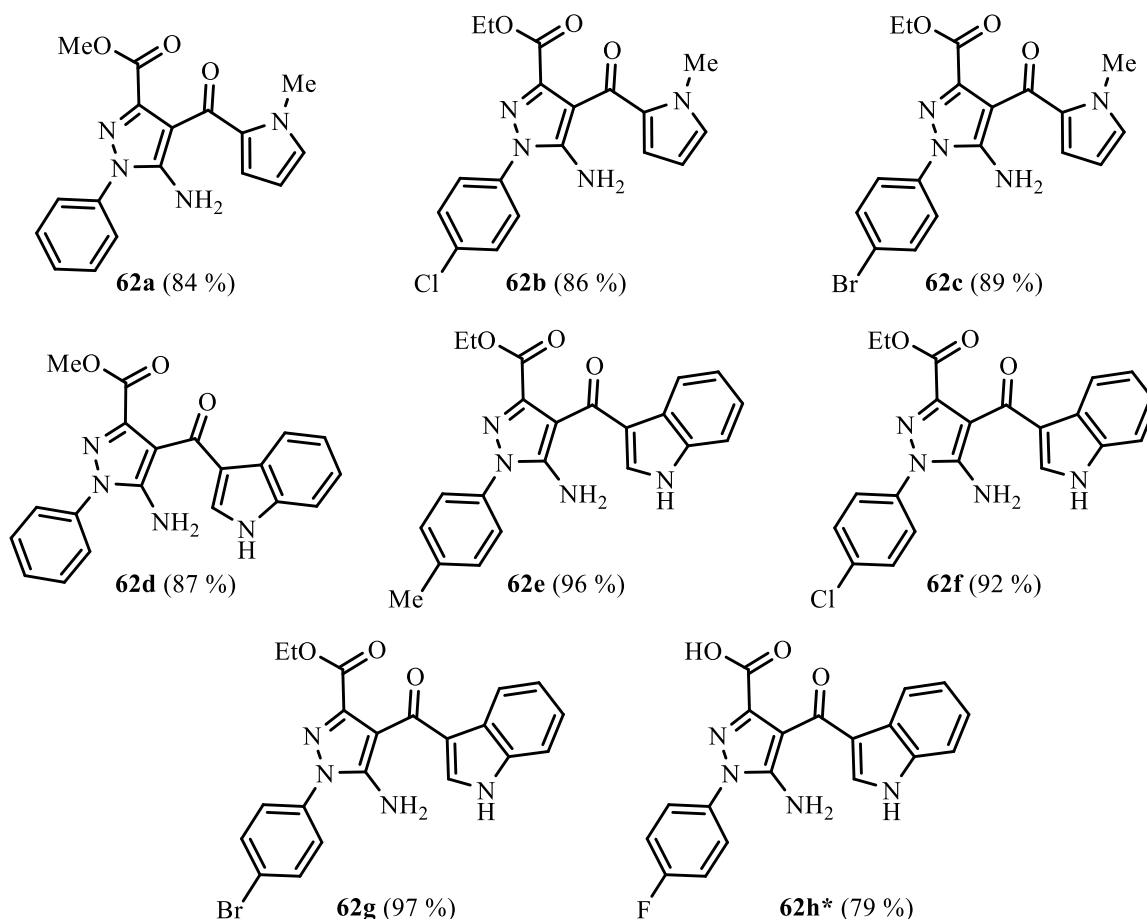
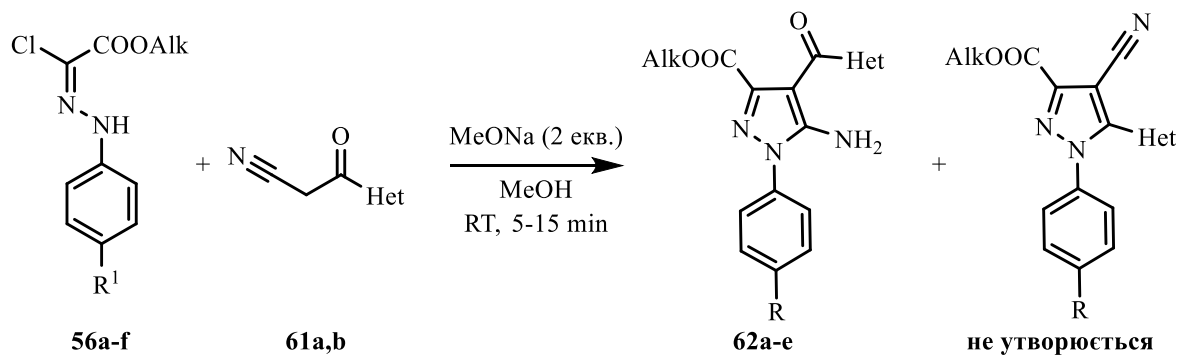


Схема 29. Синтез 5-амінопіразолів **62a-h**

У випадку фторозаміщеного хлоргідразону **56b** утворення 5-амінопіразолу супроводжувалося подальшим гідролізом естерної групи з утворенням відповідної натрієвої солі. Подальша обробка розчином оцтової кислоти привела до утворення піразол-3-карбонової кислоти **62h** з високим виходом.

2.5 Доміно-реакція орто-карбоксілазидів з метиленактивними нітрилами

Останнім часом багато уваги в органічному синтезі приділяють тандемним та доміно-реакціям. Перевагою таких реакцій є висока селективність, зручність

виконання, зменшення кількості проміжних стадій, висока економія атомів. Застосування доміно-реакцій дозволяє отримувати структурно складні молекули з доступних вихідних реагентів швидко і з мінімальною затратою ресурсів, що відповідає концепції зеленої хімії. Розробка нових та розширення меж застосування уже відомих доміно-реакцій є актуальним завданням.

Відомо, що наявність в *орто*-положенні азиду естерної чи нітрильної груп приводить до спонтанної циклізації утвореного внаслідок 1,3-диполярного циклоприєднання 5-амінотріазолу з утворенням триазолопіримідинової системи [149–152]. Триазолопіримідини, як аналоги пуринових основ є частими об'єктами для різноманітних біологічних досліджень, про що свідчать недавні огляди [153, 154]. Серед різноманіття анельованих піримідинів значну перспективу як протиракові агенти мають раніше досліджені тієнопіримідини [155–157] та тієно[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини [158]. З метою розширення комбінаторної бібліотеки таких сполук введенням 1,2,4-оксадіазольного фрагменту ми розробили доміно-реакцію, в якій 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили **54a-e** взаємодіють з 2-азидотіофен-3-карбоксилатами **67a,b**.

2-Азидотіофен-3-карбоксилати **67a,b** отримували з відповідних 2-амінотіофенів **65a,b**, які в свою чергу були синтезовані у трикомпонентній реакції Гевальда з метиленактивних кетонів **63a,b**, ціанооцтового естеру **64** та сірки за відомою методикою [159] (схема 30). Дією натрій нітриту в кислому середовищі 2-амінотіофени **65a,b** були перетворенні у відповідні діазосоли **66a,b**, котрі при обробці натрій азидом давали азиди **67a,b**. Стадію діазотування амінотіофенів Гевальда **65a,b** проводили у середовищі сульфатної кислоти, оскільки використання концентрованої хлоридної кислоти веде до швидкого розкладу таких лабільних діазосолей.

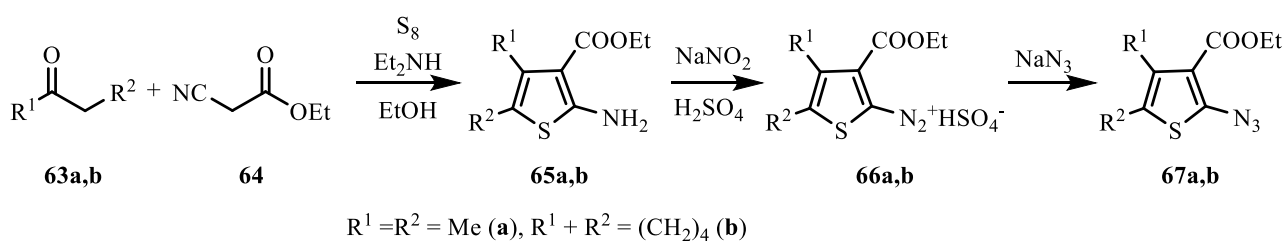


Схема 30. Синтез 2-азидотіофен-3-карбоксилати **67a,b**

2-Азидотіофен-3-карбоксилати **67a,b** вводили в реакцію з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами **54a-e** в метанольному розчині за наявності одного еквіваленту метилату натрію при кімнатній температурі, що дозволило вперше отримати 3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они **68a-h**. Цільові продукти осаджували з реакційного середовища у вигляді білих порошків впродовж 5 хв (схема 31) [160, 161].

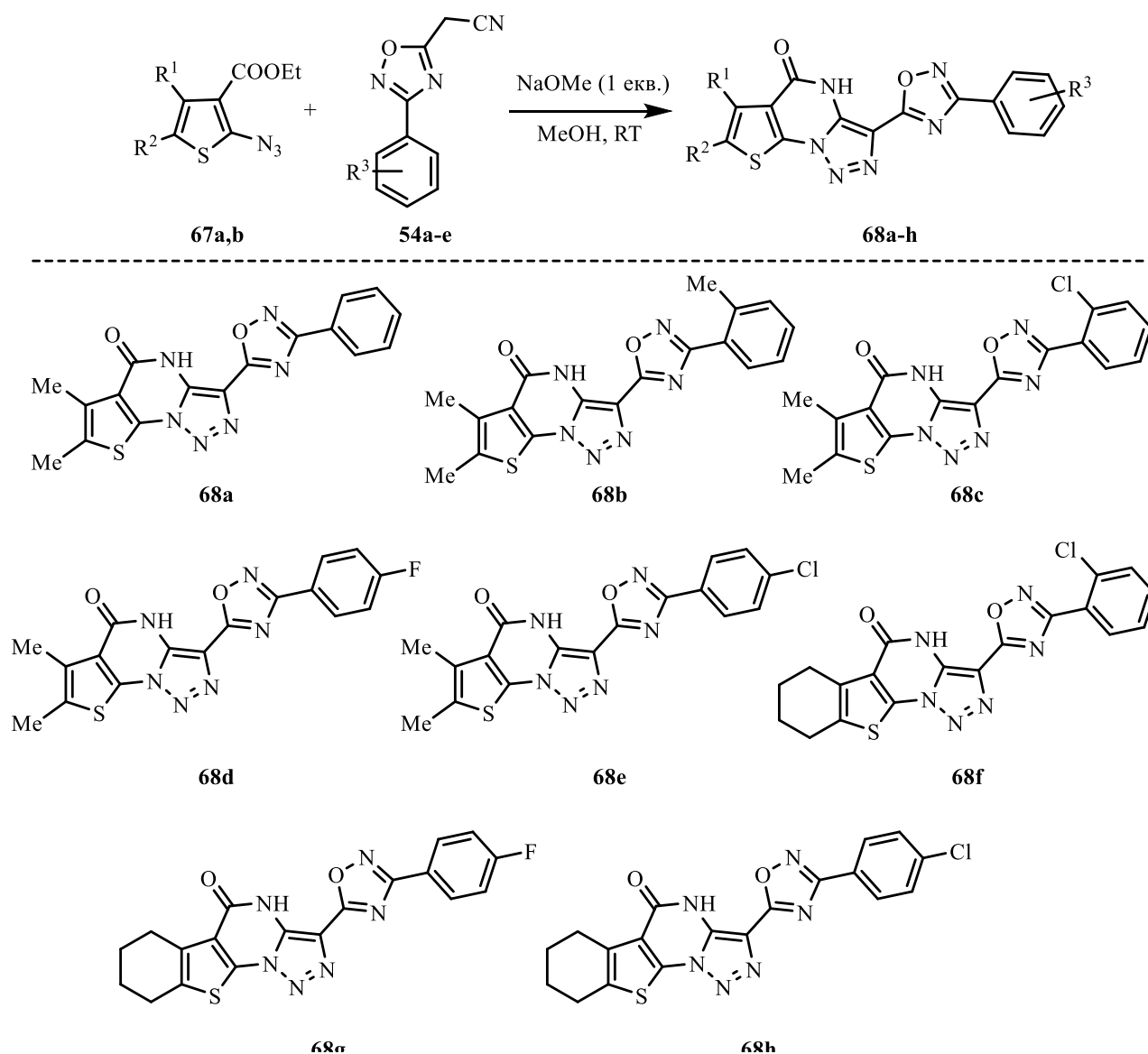


Схема 31. Синтез тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів **68a-h**

Взаємодія 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів **54a-e** та етил 2-азидотіофен-3-карбоксилатів **67a,b** відбувається швидко, в момент змішування реагентів, за кімнатної температури, та дозволяє отримувати складні 3-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они **68a-h** з високими виходами та виділяти їх із реакційної суміші у чистому вигляді

простим фільтруванням без подальшої додаткової очистки, що чудово узгоджується з концепціями клік-хімії та зеленої хімії.

Реакція відбувається за принципом доміно: на першій стадії проходить 1,3-диполярне циклоприєднання з утворенням проміжних 5-аміно-1,2,3-триазолів, котрі зазнають спонтанної внутрішньомолекулярної циклізації за участі естерної та аміно груп з формуванням піримідинового циклу.

Цікаво було дослідити реакційну здатність аналогічних до азидів **67**, нітрилімінів в доміно-реакції цього типу. З цією метою з діазосолей **66a,b** були отримані тієнілгідразоніл хлориди **69a,b** за відомою методикою (схема 32) [144].

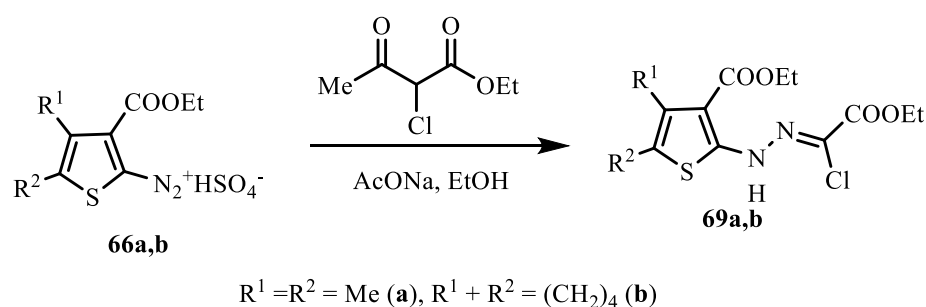


Схема 32. Синтез тієнілгідразоніл хлоридів **69a,b**

Тієнілгідразоніл хлориди **69a,b** вводили в реакцію з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами **54a-e** в метанольному розчині за наявності двох еквівалентів метилату натрію при кімнатній температурі. На відміну від азидів, тієнілгідразоніл хлориди **69a,b** вступали в реакцію значно повільніше, що можна пояснити дезактивацією тіофеновим ядром хлоргідразонової групи та додатковими стеричними утрудненнями. Цільові 5-оксо-3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідини **70a-e** отримували перемішуванням реакційної суміші впродовж 12 год (схема 33). Тривалий час реакції зумовив проходження побічних реакцій по естерній групі сформованих піразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідинів. Так, у випадку використання тієнілгідразоніл хлориду **69a** з метильним замісником в тіофеновому ядрі, з реакційні суміші були виділені продукти **70a,b**, що зазнали переестерифікації, а у випадку використання тієнілгідразоніл хлориду **69b** з циклогексильним замісником в тіофеновому ядрі, з реакційні суміші виділяли суміш метилового та етилового естерів, які розділити на окремі компоненти є складно. Тому в цьому випадку, реакційну суміш розводили водою, за потреби

додавали розчин лугу, так щоб рН розчину був 11-12, та нагріли до розчинення осаду, після чого, до гарячого розчину додавали концентровану хлоридну кислоту до сильнолужного середовища, та залишали, кристалізуватись, сформований осад, відфільтровували, отримуючи 3-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-оксо-4,5-дигідропіроло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідин-2-карбонові кислоти **70c-e** (схема 33).

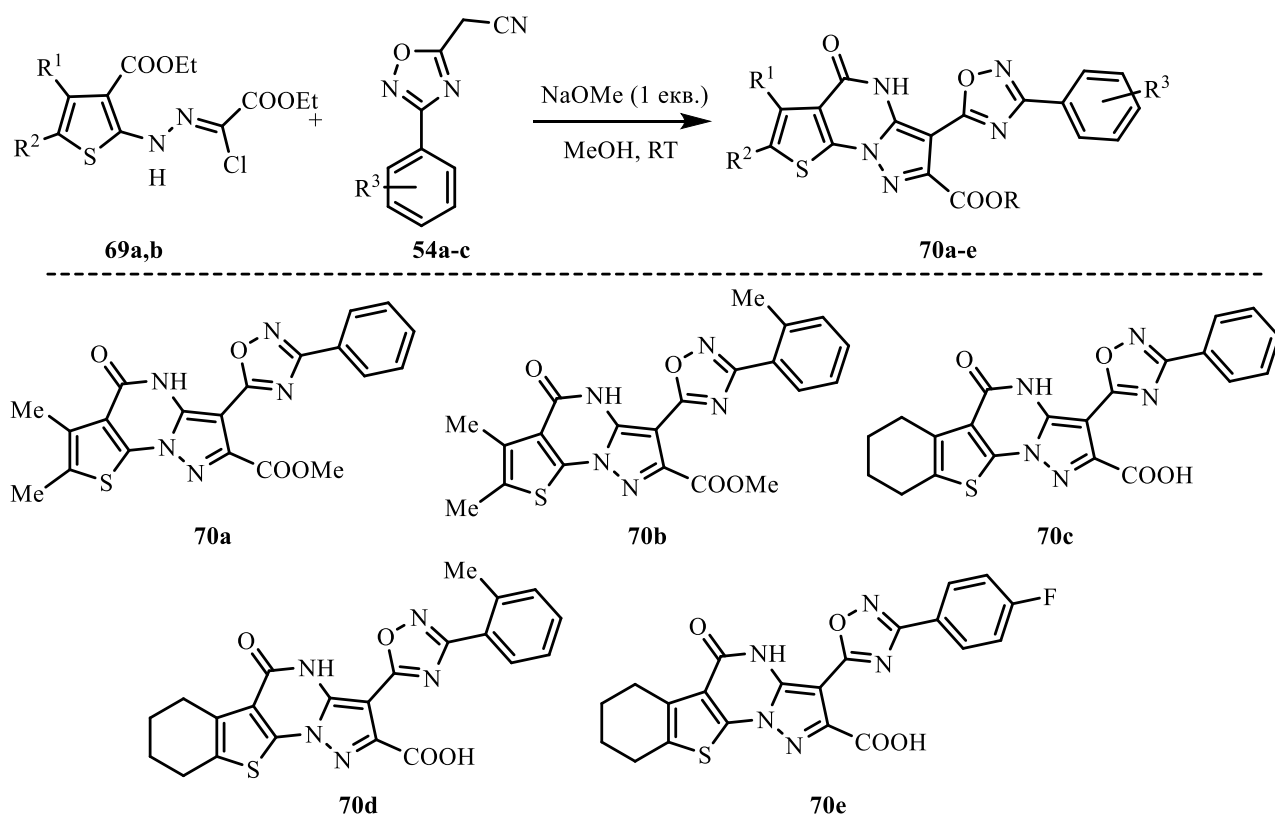


Схема 33. Синтез 4,5-дигідропіразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідинів **70a-d**

Отже, 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили **54** виявились високореакційноздатними в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання з *o*-карбокситієнілазидами **67**, причому подальша доміно-циклізація з утворенням нових тієно[3,2-е][1,2,3]триазоло[1,5-а]піримідинів **68** збільшила швидкість реакції в порівнянні з аналогічною реакцією отримання сполук **55**. Натомість, нітриліміни на основі *o*-карбокситієнілгідрозоніл хлоридів **69** в реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання вступали значно гірше, на відміну від аналогічної реакції для отримання сполук **57**, що вказує на важливу роль стеричних факторів у взаємодії згенерованих *in situ* нітрилімінів з диполярофілами.

2.6 Протипухлинна активність 3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-*e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів

Протиракову активність одержаних тієно[3,2-*e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піримідинонів **68a-h** вивчали у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США) (<http://dtp.nci.nih.gov>) [162].

Для синтезованих сполук **68a-h** вивчено протипухлинну активність *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланому, раку простати та ЦНС) при дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л, в результаті чого визначено відсоток росту клітин ліній раку у порівнянні з контролем. Процедуру визначення протипухлинної активності здійснювали у відповідності з протоколом NCI, що описана в [163-165]. У таблиці 11 наведено результати експерименту для ліній раку, які були чутливі до сполук. Для кожної сполуки визначено відсоток мітотичної активності (GP).

Загалом, вибрані представники цього молекулярного каркасу не виявили значної протипухлинної активності. Найвищу активність демонструвала сполука **68b**, що інгібувала ріст 27% (GP = 73.16%) клітин лінії LOX IMVI меланому. Варто відмітити, що клітин лінії LOX IMVI меланому були найчутливішими до дії досліджуваних сполук. Так, сполуки **68a**, **68f** та **68h** також проявляли активність, пригнічуючи їх ріст на рівні 20 % (GP = 76.74, 81.17 та 80.87% відповідно). Крім того, сполука **68f** була найактивнішою відносно клітин раку центральної нервової системи SNB-75 (GP = 79.01%) та клітин раку нирок UO-31 (GP = 80.24%). Всі досліджувані тієно[3,2-*e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піримідини **68a-h** були резистентні до панелі клітин раку яєчників.

Дані протипухлинного скринінгу 3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно-[3,2-е][1,2,3]триазоло[1,5-а]піримідин-5(4Н)-онів **68a-h** в концентрації 10^{-5} М

	Відсоток росту клітин (GP, %) за дії на них сполук							
	68a	68b	68c	68d	68e	68f	68g	68h
Лейкемія SR	89.22	87.77	88.74	97.60	92.90	99.40	99.66	99.81
Недрібноклітинний рак легенів ЕКVX	104.90	92.96	97.04	95.18	91.17	88.03	100.67	95.95
Рак товстої кишки HCT-15	95.42	90.33	101.09	92.46	94.36	96.94	87.21	98.15
Рак ЦНС SNB-75	91.41	104.50	96.63	85.72	96.11	79.01	93.19	87.89
Меланома LOX IMVI	76.74	73.16	95.31	93.74	115.97	81.17	105.38	80.87
Рак нирок САКІ-1	93.07	95.89	95.56	92.78	97.65	86.56	98.00	93.88
UO-31	85.68	90.04	91.64	88.09	91.05	80.24	92.49	85.45
Рак простати PC-3	99.43	93.44	95.99	89.61	100.22	91.92	101.62	93.28
Рак молочної залози MCF7	90.63	91.72	92.79	89.72	90.45	90.36	91.53	87.77
T-47D	99.92	101.22	97.15	95.49	87.66	100.13	91.55	93.28

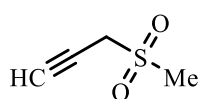
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР записували на приладах Bruker з робочою частотою 400 та 500 МГц для ^1H та 125 і 150 МГц для ^{13}C , розчинник розчинники – ДМСО- d_6 та CDCl_3 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Константи спин-спінової взаємодії наведені в Гц. Індивідуальність речовин встановлювали методом ТШХ за допомогою алюмінієвих пластинок TLC Silica gel 60 F254; товщина шару – 0.2 мм. Кристалічну структуру досліджували на дифрактометрі Gemini+ (CuK α -випромінювання, детектор Atlas CCD). Мас-спектри записано за допомогою Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом йонізації API-ES/APCI. Елементний аналіз (C, H, N, S) виконано на приладі Eurovector EA 3000. Дані елементного аналізу нових синтезованих сполук узгоджуються з розрахованими значеннями.

Нижче наведено опис методик синтезів та характеристики сполук.

У додатку А наведені копії характерних спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C різних типів синтезованих сполук. Додаток Б містить дані рентгеноструктурного аналізу.

Синтез 3-(метилсульфоніл)проп-1-ину 4



У 2 л круглодонній колбі змішують 152 г (2 моль) дрібнодисперсної тіосечовини та 70 мл води, до розчину додають 138 г (1,1 моль) технічного диметилсульфату за охолодження. Після того, як початкова бурхлива реакція завершиться, суміш кип'ятять упродовж години, за цей час відбувається кристалізація. Далі реакційній суміші дають охолонути, доливають 100 мл 95% етанолу, утворений осад 2-метилізотіоуроній сульфату відфільтровують та сушать. До розчину 155 г NaOH в 350 мл води додають 180 г (0,65 моль) отриманого 2-метилізотіоуроній сульфату та нагрівають упродовж 2 год за температури 50 °С. Після цього реакційну суміш охолоджують до 5–10 °С, додають 45 мл (1,22 моль) 3-хлоропроп-1-ину та витримують 30 хв за кімнатної температури, а тоді нагрівають впродовж 3–4 год при температурі 50 °С. Після завершення реакції реакційну суміш нейтралізують концентрованою HCl та екстрагують етилацетатом, з органічної фракції

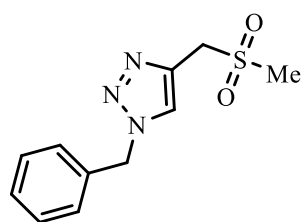
упарюють під пониженим тиском етилацетат і фракціонують у вакуумі отримуючи метил(проп-2-ин-1-іл)сульфід (вихід 73%).

До розчину 26 г (0,3 моль) метил(проп-2-ин-1-іл)сульфіду в 250 мл оцтової кислоти при температурі 50 °С додають 30 мл H₂O₂ (так, щоб температура не перевищувала 65 °С) і витримують за цієї ж температури впродовж 3 год. Після завершення реакції додають 250 мл води та екстрагують дихлорметаном (не менше 500 мл), промивають насиченим розчином соди до припинення виділення CO₂, випаровують під пониженим тиском дихлорметан та одержують 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин **4** [166], який переганяють за пониженого тиску. Вихід 54% (19,12 г). Мас-спектр (CI), m/z: 119 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 40,48; Н, 5,09. С₄Н₆SO₂. Обчислено, %: С, 40,66; Н, 5,12.

Загальна методика отримання триазолів **5**

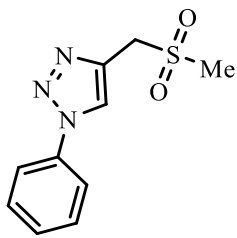
Розчиняють 0,01 моль відповідного азиду **1** та 0,01 ммоль (1,18 г) 3-(метилсульфоніл)проп-1-ину **4** в 16 мл *трет*-бутанолу. До утвореного розчину додають 4 мл води, 1,4 мл (0,01 моль) триетиламіну та каталітичну кількість CuI. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури, контролюючи хід реакції методом ТШХ за зникненням вихідного азиду. Після завершення реакції утворений осад відфільтровують, розчиняють у дихлорметані (60 мл) та промивають розчином аміаку. Органічну фракцію сушать над Na₂SO₄, розчинник упарюють за зниженого тиску, отримані триазоли **5** перекристалізують з розчину EtOH/ДМФА.

1-Бензил-4-(метилсульфонілметил)-1*H*-1,2,3-триазол **5a**. Вихід 43%

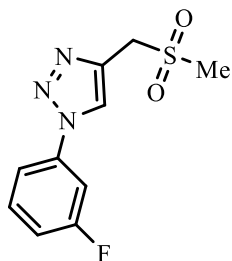


(1,08 г). T_{топл.} = 144–145 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8,21 (с, 1H, H_{триазол}), 7,41–7,27 (м, 5H, H_{Ph}), 5,61 (с, 2H, CH₂), 4,59 (с, 2H, CH₂), 2,97 (с, 3H, CH₃).

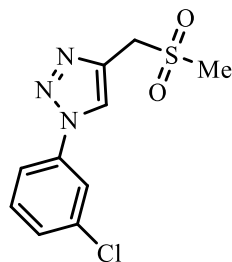
Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 136,02 (C_{Ph-1}), 135,88 (C_{триазол-4}), 128,79 (2xCH_{Ph-3,5}), 128,20 (CH_{Ph-4}), 127,97 (2xCH_{Ph-2,6}), 125,62 (CH_{триазол-5}), 52,90 (CH₂), 50,99 (CH₂), 39,81 (CH₃). Мас-спектр (CI), m/z: 252 [M+H⁺]. Знайдено, %: С 52,40; Н 5,04; N 16,79. С₁₁Н₁₃Н₃О₂С. Обчислено, С, 52,57; Н, 5,21; N, 16,72.

1-Феніл-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазол 5b. Вихід 78%

(1,85 г). $T_{\text{топл.}} = 183\text{--}184\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8,84 (с, 1H, $H_{\text{триазол}}$), 7,91 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H, $H_{\text{Ph-2,6}}$), 7,59 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H, $H_{\text{Ph-3,5}}$), 7,49 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, $H_{\text{Ph-4}}$), 4,70 (с, 2H, CH_2), 3,06 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 137,02 ($C_{\text{триазол-4}}$), 136,43 ($C_{\text{Ph-1}}$), 129,94 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ph-3,5}}$), 128,89 ($\text{CH}_{\text{Ph-4}}$), 123,65 ($\text{CH}_{\text{триазол-5}}$), 120,17 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ph-2,6}}$), 51,05 (CH_2), 39,95 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 238 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 50,70; Н 4,71; N 17,87. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, С, 50,62; Н, 4,67; N, 17,71.

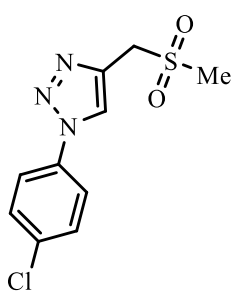
1-(3-Фторофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазол 5c. Вихід

52% (1,33 г). $T_{\text{топл.}} = 154\text{--}155\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8,91 (с, 1H, $H_{\text{триазол}}$), 7,86 (д, $J = 9,9$ Гц, 1H, $H_{\text{Ar-6}}$), 7,81 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H, $H_{\text{Ar-2}}$), 7,63 (дд, $J = 14,7, 8,0$ Гц, 1H, $H_{\text{Ar-5}}$), 7,34 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H, $H_{\text{Ar-4}}$), 4,71 (с, 2H, CH_2), 3,06 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 162,42 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 245,2$ Гц, $C_{\text{Ar-3}}$), 137,62 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 10,5$ Гц, $C_{\text{Ar-1}}$), 137,18 ($C_{\text{триазол-4}}$), 131,87 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 9,2$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 123,84 ($\text{CH}_{\text{триазол-5}}$), 116,07 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$), 115,60 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21,1$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 107,68 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 26,7$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 50,98 (CH_2), 39,95 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 256 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 47,17; Н 3,99; N 16,31. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, С, 47,05; Н, 3,95; N, 16,46.

1-(3-Хлорофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазол 5d. Вихід

66% (1,79 г). $T_{\text{топл.}} = 171\text{--}172\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8,95 (с, 1H, $H_{\text{триазол}}$), 8,08 (с, 1H, $H_{\text{Ar-2}}$), 7,95 (д, $J = 7,9$ Нз, 1H, $H_{\text{Ar-6}}$), 7,63 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H, $H_{\text{Ar-5}}$), 7,57 (д, $J = 8,0$ Нз, 1H, $H_{\text{Ar-4}}$), 4,72 (с, 2H, CH_2), 3,07 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 137,93 ($C_{\text{Ar-1}}$), 137,65 ($C_{\text{триазол-4}}$), 134,72 ($C_{\text{Ar-3}}$), 132,12 ($\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 129,17 ($\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 124,34 ($\text{CH}_{\text{триазол-5}}$), 120,48 ($\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 119,23 ($\text{CH}_{\text{Ar-6}}$), 51,45 (CH_2), 40,34 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 272 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 44,03; Н, 3,60; N, 15,58. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, С, 44,20; Н, 3,71; N, 15,46.

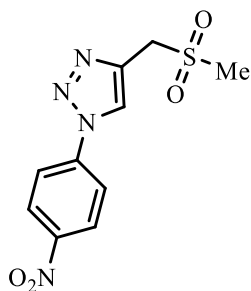
1-(4-Хлорофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазол 5e. Вихід



63% (1,71 г). $T_{\text{топл.}} = 184\text{--}184\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8,90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 7,99 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$), 7,69 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$), 4,72 (с, 2H, CH_2), 3,07 (с, 3H, CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 272 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 44,22; Н, 3,62; N, 15,29. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, С, 44,20;

Н, 3,71; N, 15,46.

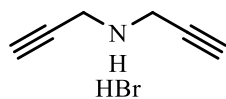
1-(4-Нітрофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазол 5f. Вихід



75% (2,12 г). $T_{\text{топл.}} = 247\text{--}248\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 9,08 (с, 1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 8,45 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$), 8,26 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$), 4,76 (с, 2H, CH_2), 3,08 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 147,34 ($\text{C}_{\text{Ar-4}}$), 141,11 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 138,14 ($\text{C}_{\text{триазол-4}}$), 126,05 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$), 124,64 ($\text{C}_{\text{триазол-5}}$), 121,27 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$), 51,36 (CH_2), 40,44 (CH_3).

Мас-спектр (CI), m/z : 283 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 42,40; Н, 3,48; N, 19,96. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, С, 42,55; Н, 3,57; N, 19,85.

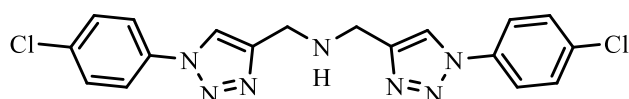
Синтез дипропаргіламоній броміду 8



Розчин пропаргілброміду (3,8 мл, 0,05 моль) та пропаргіламіну (3,2 мл, 0,05 моль) в 15 мл ізопропанолу перемішують за кімнатної

температури впродовж 24 год. Після чого утворений осад відфільтровують та промивають аценом. Вихід 92% (8,00 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 184\text{--}187\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Синтез біс((1-(4-хлорофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміну 9.

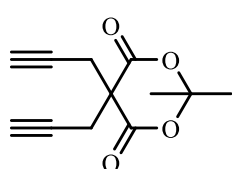


Розчиняють 3,07 г (0,02 моль) 4-хлорофенілазиду **1e** та 1,74 г (0,01 моль)

дипропаргіламоній броміду **8** в 16 мл *трет*-бутанолу. До утвореного розчину додають 4 мл води, 1,4 мл (0,01 моль) триетиламіну та каталітичну кількість CuI . Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури контролюючи хід реакції методом ТШХ за зникненням вихідного азиду. Після завершення реакції утворений осад відфільтровують, розчиняють в дихлорметані (60 мл) та промивають розчином аміаку. Органічну фракцію сушать над Na_2SO_4 , розчинник упарюють при зниженому тиску, отриманий триазол **9** перекристалізують з

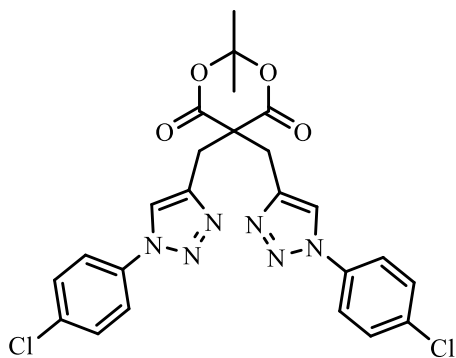
розчину EtOH/ДМФА. Вихід 83% (3,32 г). Білий порошок. $T_{пл.} = 188-191^{\circ}C$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.77 (с, 2H, Tr-5), 7.94 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, 2H_{Ar}-2,6), 7.66 (д, $J = 8.3$ Гц, 4H, 2 H_{Ar}-3,5), 4.93 (с, 1H, NH), 3.90 (с, 4H, 2CH₂). Мас-спектр (CI), m/z : 400 [M+H⁺]. Знайдено, %: C, 53.89; H, 3.87; N, 24.32. C₁₈H₁₅Cl₂N₇. Обчислено, C, 54.01; H, 3.78; N, 24.50.

Синтез 2,2-диметил-5,5-ди(проп-2-уин-1-іл)-1,3-діоксан-4,6-діону 11.



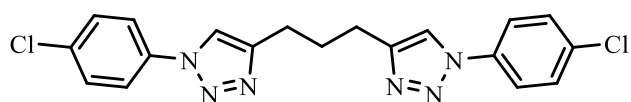
Кислоту Мельдрума (2,88 г, 0,02 моль) розчиняють в 15 мл ТНФ, до утвореного розчину додають 2 еквіваленти натрій гідриду (0,04 моль, 1,6 г 60% суспензії в мінеральному маслі) та 3,05 мл (0,04 моль) пропаргілброміду. Реакційну суміш залишають перемішуватись впродовж 24 год. Далі неорганічні солі відфільтровують, фільтрат упарюють отримуючи цільовий алкін **11** у вигляді жовтого порошку. Вихід 89% (3,92 г). $T_{пл.} = 127-129^{\circ}C$. Спектральні дані узгоджуються з літературними даними [167, 168].

Синтез 5,5-біс((1-(4-хлорофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону 12.



Розчиняють 3,07 г (0,02 моль) 4-хлорфенілазиду **1e** та 2,20 г (0,01 моль) алкіну **11** в 20 мл діоксану. До утвореного розчину додають краплю води, 0,011 моль аміну (аліл амін або бензиламін) та каталітичну кількість CuI. Реакційну суміш перемішують при температурі 50°C, контролюючи хід реакції методом ТШХ за зникненням вихідного азиду. Після завершення реакції утворений осад відфільтровують, розчиняють в дихлорметані (60 мл) та промивають розчином аміаку. Органічну фракцію сушать над Na₂SO₄, розчинник упарюють при зниженому тиску, отриманий біс-триазол **12** перекристалізують з розчину EtOH/ДМФА. Білий порошок. Вихід 75% (3,95 г). $T_{пл.} = 247-250^{\circ}C$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. ч.: 8.73 (с, 2H, H_{Tr}-5), 7.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, 2H_{Ar}-2,6), 7.66 (д, $J = 8.7$ Гц, 4H, 2 H_{Ar}-3,5), 3.56 (с, 4H, 2CH₂), 1.38 (с, 6H, 2CH₃). Мас-спектр (CI), m/z : 527 [M+H⁺]. Знайдено, %: C, 54.58; H, 3.98; N, 15.77. C₂₄H₂₀Cl₂N₆O₄. Обчислено, C, 54.66; H, 3.82; N, 15.94.

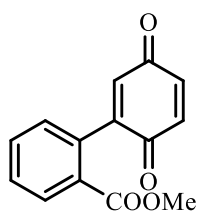
Синтез 1,3-біс(1-(4-хлорофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)пропану 13.



Водно-спиртову (1:4) суспензію 0,53 г (1 ммоль) біс-триазолу **12** та 0,08 г

(2 ммоль) натрій гідроксиду перемішують при температурі 80 °С впродовж 4 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та фільтрують, осад розчиняють в дихлорметані (10 мл) та промивають насиченим розчином соди. Органічний шар сушать над Na₂SO₄, розчинник упарюють при зниженому тиску, отримуючи біс-триазол **13**. Вихід 71% (0,28 г). Білий порошок. T_{пл.} > 300 °С. Мас-спектр (CI), m/z: 399 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 57.09; Н, 4.21; N, 20.84. C₁₉H₁₆Cl₂N₆. Обчислено, С, 57.16; Н, 4.04; N, 21.05.

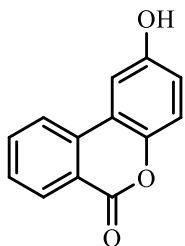
Синтез метил 2',5'-диоксо-2',5'-дигідро-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилату 16.



Розчиняють 3,02 г (0,02 моль) етил 2-амінобензоату **14** у концентрованій соляній кислоті (5 мл) і додають лід (15 г). Коли суміш охолодилась до 0 °С, додають насичений розчин 1,73 г нітриту натрію (0,025 моль), підтримуючи температуру нижче

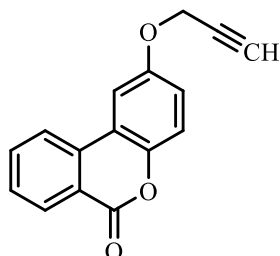
5 °С. Через 10 хв, смолистий осад (якщо він утворився) слід відфільтрувати. Відфільтрований розчин солі діазонію додають по краплях до суспензії 2,5 г хінону (0,024 моль), 6,84 г АсОНa·3Н₂О (0,045 моль) в 150 мл води, підтримуючи температуру 15–20 °С. Реакційну суміш залишають перемішуватися впродовж 2 годин. Утворений твердий продукт **16** фільтрують та перекристалізують з етанолу. Вихід 86% (4,16 г). Світло-коричневий порошок. T_{пл.} = 114–115 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 7.98 (д, 1Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar-6}), 7.72 (т, 1Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar-4}), 7.62 (т, 1Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar-5}), 7.45 (д, 1Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar-3}), 6.98 (ш.с, 2Н, H_{Quinone}), 6.83 (с, 1Н, H_{Quinone}), 3.70 (с, 3Н, MeO). Спектр ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 188.06 (CO_{Quinone}), 186.46 (CO_{Quinone}), 166.80 (COOMe), 149.35 (C_{Quinone}), 137.35 (CH), 137.30 (CH), 134.89 (CAr-2), 133.44 (CH), 131.39 (CH), 131.04 (CH), 130.25 (CH), 130.20 (CAr-1), 130.08 (CH), 52.71 (OMe). Мас-спектр (CI), m/z: 243 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 69.49; Н, 4.35. C₁₄H₁₀O₄. Обчислено, 69.42; Н, 4.16. Спектральні дані узгоджуються з літературними даними [169].

Синтез 2-гідрокси-6*H*-бензо[с]хромен-6-ону 17.



До розчину 0,48 г (0,002 моль) сполуки **16** в 10 мл етанолу (10 мл) додають 1,44 г (0,006 моль) нонагідрату сульфідру натрію та 2 мл води. Реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 2 год. Розчинник упарюють при зниженому тиску, а залишок екстрагують дихлорметаном. Дихлорметан упарюють у вакуумі, твердий продукт **17** перекристалізують з етанолу. Вихід 89% (0,38 г). Коричневий порошок. $T_{\text{пл.}} = 215\text{--}216\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 9.72 (с, 1H, OH), 8.22 (ш. с, 2H, H-10,7), 7.89 (т, 1H, $J = 7.7$ Гц, H-9), 7.63 (т, 1H, $J = 7.6$ Гц, H-8), 7.57 (с, 1H, H-1), 7.23 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, H-4), 6.98 (дд, 1H, $J = 8.9, 2.8$ Гц, H-3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 160.87 (COO), 154.81 (COH), 144.35 (COC), 135.68 (CH), 134.74 (C-10a), 130.21 (CH), 129.61 (CH), 122.91 (CH), 121.03 (C-6a), 118.91 (CH), 118.63 (C-1a), 118.56 (CH), 108.64 (CH). Мас-спектр (CI), m/z : 213 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С, 73.51; Н, 3.75. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_3$. Обчислено, С, 73.58; Н, 3.80. Спектральні дані узгоджуються з літературними даними [170–172].

Синтез 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6*H*-бензо[с]хромен-6-ону 18



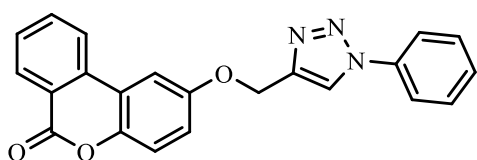
2-Гідрокси-6*H*-бензо[с]хромен-6-он **17** (2 ммоль, 0.42 г) розчиняють у мінімальній кількості ДМФА (5 мл) і охолоджують до 0 °С. До розчину додають NaN (2 ммоль, 0.08 г (60% суспензія в мінеральній олії)) за інтенсивного перемішування. Реакційну суміш витримують за цієї температури впродовж 30 хв. Потім порціями додають пропаргіл бромід (2 ммоль, 0.15 мл), і залишають перемішуватися за кімнатної температури ще на 1 год. Після цього реакційну суміш розводять водою, осад відфільтровують. Тверду речовину промивають гексаном (50 мл) і сушать на повітрі. Вихід 89% (0,45 г). Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 192\text{--}194\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.41 (ш.с, 1H), 8.21 (ш.с, 1H), 7.93 (ш.с, 1H), 7.87 (с, 1H, H-1), 7.66 (ш.с, 1H), 7.35 (ш.с, 1H), 7.18 (ш.с, 1H), 4.92 (с, 2H, CH₂), 3.57 (с, 1H, ≡CH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , 160.26 (C-6), 153.96 (C-2), 145.39 (C-4a), 135.22 (CH-9), 134.11 (C-10a), 129.75 (CH-7), 129.45 (CH-8), 122.86 (CH-6), 120.62 (C-6a), 118.42 (CH-4), 118.29 (CH-3 + C-10b), 108.41 (CH-1), 79.07 (C≡), 78.44 (≡CH), 56.18 (OCH₂). Мас-спектр (CI),

m/z : 251 $[M+H^+]$. Знайдено, %: С, 76.81; Н, 3.99. $C_{16}H_{10}O_3$. Обчислено, С, 76.79; Н, 4.03.

Загальна методика синтезу 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів 19а-е.

Алкін **18** (0.25 г, 1 ммоль) розчиняють в ДМФА (5 мл). До розчину додають азид **1** (1.1 ммоль), триетиламін (0.04 мл, 0.28 ммоль) та каталітичну кількість CuI (0.05 г, 1 мол.%). До утворення емульсії додають кілька крапель води. Суміш перемішують за кімнатної температури контролюючи реакцію за допомогою ТШХ (до зникнення вихідного азиду). Після завершення реакції суміш розбавляють водою. Осад відфільтровують, промивають 5% водним розчином аміаку, одержуючи триазоли **19**.

2-((1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он 19а

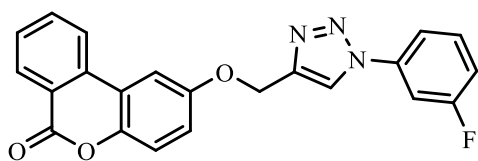


Вихід 79% (0,29 г). Білий порошок. $T_{пл.} = 193-194$ °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. ч.: 8.84 (с, 1Н, $H_{Триазол-5}$), 8.42 (ш.с, 1Н, Н-7),

8.22 (ш.с, 1Н, Н-10), 8.00–7.85 (м, 3Н, Н-9,8,1), 7.67–7.45 (м, 5Н, H^{Ph}), 7.35–7.23 (м, 1Н, Н-3,4), 5.37 (с, 2Н, OCH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO$) δ , м. ч.: 160.77 (С-6), 155.26 (С-2), 148.87 (С $_{Триазол-4}$), 146.03 (С-4а), 137.03 (С $^{Ph-1}$), 135.67 (СН-9), 134.66 (С-10а), 130.36 (2хСН $^{Ph-3,5}$), 130.19 (СН-7), 129.89 (СН-8), 129.24 (С $^{Ph-4}$), 126.25 (СН $_{Триазол-5}$), 123.43 (СН-6), 121.10 (С-6а), 120.63 (2хСН $^{Ph-2,6}$), 118.92 (СН-4), 118.81 (СН-3), 118.32 (С-10b), 108.49 (СН-1), 62.27 (OCH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 370 $[M+H^+]$. Знайдено, %: С, 71.55; Н, 4.06; N, 11.37. $C_{22}H_{15}N_3O_3$. Обчислено, С, 71.54; Н, 4.09; N, 11.38.

2-((1-(3-Фторофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]-

хромен-6-он 19б. Вихід 81% (0,31 г). Білий порошок. $T_{пл.} = 207-208$ °С. Спектр



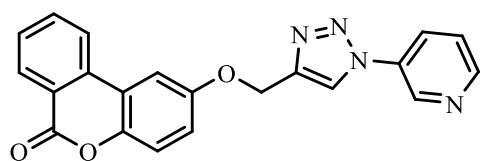
1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. ч.: 9.04 (с, 1Н, $H_{Триазол-5}$), 8.48 (д, $J = 7.8$ Гц, 1Н, Н-7), 8.23 (д, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-10), 8.00 (ш.с, 1Н, Н-9), 7.94 (т,

$J = 7.1$ Гц z, 1Н, Н-8), 7.85 (д, $J = 9.7$ Гц, 1Н, Н-1), 7.81 (д, $J = 7.8$ Гц, 1Н, Н-4), 7.74 – 7.59 (м, 2Н, H^{Ar}), 7.35 (м, 2Н, H^{Ar}), 7.25 (д, $J = 8.6$ Гц, 1Н, Н-3), 5.38 (с, 2Н, OCH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMCO$), δ , м. ч.: 162.85 (д, $^1J_{C-F} = 245.4$ Гц,

C^{Ar-3}), 160.71 (C-6), 155.23 (C-2), 145.67 (C-4a), 144.37 ($C^{Триазол-4}$), 138.20 (д, $^3J_{C-F} = 10.5$ Гц, C^{Ar-1}), 135.62 (CH-9), 134.64 (C-10a), 132.29 (д, $^3J_{C-F} = 9.2$ Гц, CH^{Ar-5}), 130.16 (CH-7), 129.84 (CH-8), 123.54 ($CH^{Триазол-5}$), 123.39 (CH-6), 121.04 (C-6a), 118.89 (CH-4), 118.80 (CH-3), 118.29 (C-10b), 116.50 (CH^{Ar-6}), 115.93 (д, $^2J_{C-F} = 20.8$ Гц, CH^{Ar-4}), 108.43 (CH-1), 108.09 (д, $^2J_{C-F} = 26.5$ Гц, CH^{Ar-2}), 62.22 (OCH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 388 [$M+H^+$]. Знайдено, %: 68.23; Н, 3.62; N, 10.82. $C_{22}H_{14}FN_3O_3$. Обчислено, С, 68.21; Н, 3.64; N, 10.85.

2-((1-(Піридин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]-

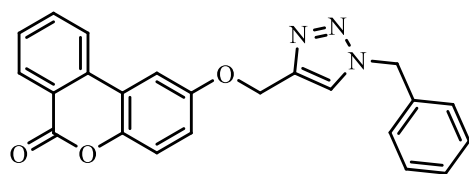
хромен-6-он 19с. Вихід 75% (0,28 г). Білий порошок. $T_{пл.} = 233-234$ °С. Спектр



1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 9.15 (с, 1H, H^{Py-2}), 9.03 (с, 1H, $H^{Триазол-5}$), 8.70 (ш.с, 1H, H^{Py-6}), 8.48 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-7), 8.32 (д, $J = 7.0$ Гц,

1H, H-10), 8.24 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^{Py-5}), 8.01 (ш.с, 1H, H-9), 7.94 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H, H-8), 7.71 – 7.59 (м, 2H, H-1 H-4), 7.37 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H^{Py-4}), 7.26 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H-3), 5.41 (с, 2H, OCH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 160.31 (C-6), 154.83 (C-2), 149.81 (CH^{Py-6}), 145.26 (C-4a), 144.02 ($C^{Триазол-4}$), 142.60 (C^{Py-3}), 141.44 (CH^{Py-2}), 135.24 (CH-9), 134.23 (C-10a), 129.76 (CH-7), 129.46 (CH-8), 128.08 (CH^{Py-4}), 123.35 ($CH^{Триазол-5}$), 123.00 (CH^{Py-5}), 120.63 (C-6a), 118.51 (CH-4), 118.41 (CH-3), 118.36 (C-10b), 108.04 (CH-1), 61.76 (OCH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 371 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 68.13; Н, 3.78; N, 15.12. $C_{21}H_{14}N_4O_3$. Обчислено, С, 68.10; Н, 3.81; N, 15.13.

2-((1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-он 19д

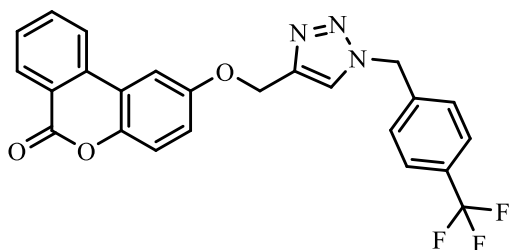


Вихід 78% (0,30 г). Білий порошок. $T_{пл.} = 187-188$ °С. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.47 (с, 1H, $H^{Триазол-5}$), 8.33 (ш.с, 1H, H-7),

8.24 (ш.с, 1H, H-10), 8.06–7.88 (м, 2H, H-9,8), 7.68 (с, 1H, H-1), 7.49–7.14 (м, 7H, $H^{Ph+H-4,3}$), 5.62 (с, 2H, CH_2^{Bn}), 5.28 (с, 2H, OCH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 160.79 (C-6), 155.31 (C-2), 145.62 (C-4a), 143.35 ($C^{Триазол-4}$), 136.48 (C^{Ph-1}), 135.70 (CH-9), 134.71 (C-10a), 130.21 (CH-7), 129.90 (CH-8), 129.24 ($2 \times CH^{Ph-3,5}$), 128.64 (CH^{Ph-4}), 128.43 ($2 \times CH^{Ph-2,6}$), 125.28 ($CH^{Триазол-5}$), 123.44 (CH-6), 121.09 (C-6a), 118.92 (CH-4), 118.78 (CH-3), 118.78 (C-10b), 108.55 (CH-

1), 62.30 (OCH₂), 53.35 (CH₂^{Bn}). Мас-спектр (CI), m/z: 384 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 72.04; Н, 4.45; N, 10.94. C₂₃H₁₇N₃O₃. Обчислено, С, 72.05; Н, 4.47; N, 10.96.

2-((1-(4-(Трифторометил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-он 19e. Вихід 68% (0,31 г). Білий порошок. T_{пл.} = 110–111 °С.



Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8.44 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H-7), 8.35 (с, 1H, H^{Триазол-5}), 8.21 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H-10), 8.01–7.85 (м, 2H, H-9,8), 7.73–7.64 (м, 3H, H^{Ar}+H-1), 7.46 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H, Ar), 7.33 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H, H-4), 7.20 (ш.с, 1H, H-3), 5.72 (с, 2H, CH₂), 5.27 (с, 2H, OCH₂). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 160.74 (C-6), 155.25 (C-2), 145.60 (C-4a), 143.44 (C^{Триазол-4}), 141.11 (C^{Ar-1}), 135.66 (CH-9), 134.67 (C-10a), 130.19 (CH-7), 129.86 (CH-8), 129.39 (д, ²*J*_{C-F} = 32.2 Гц, C^{Ar-4}), 129.08 (2xCH^{Ar-2,6}), 126.12 (кв, ³*J*_{C-F} = 3.6 Гц, CH^{Ar-3,5}), 125.55 (CH^{Триазол-5}), 124.34 (д, *J* = 387.1 Гц), 123.41 (CH-6), 121.06 (C-6a), 118.94 (CH-4), 118.78 (CH-3), 118.22 (C-10b), 118.08 (д, ¹*J*_{C-F} = 273.3 Гц, CF₃), 108.54 (CH-1), 62.25 (OCH₂), 52.64 (CH₂). Мас-спектр (CI), m/z: 452 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 63.84; Н, 3.59; N, 9.28. C₂₄H₁₆F₃N₃O₃. Обчислено, С, 63.86; Н, 3.57; N, 9.31.

Загальна методика отримання 2-азидопропанових кислот 25 а-к.

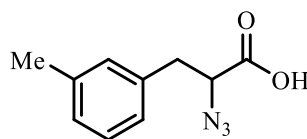
Розчиняють 0.25 моль аніліну **20** в надлишку 48% бромідної кислоти 62.3 мл (0.55 моль). Охолоджують до 0 °С, додають розчин 17.25 г (0.25 моль) натрій нітриту в 10 мл води. Одержаний розчин броміду арендіазонію при перемішуванні (впродовж 40 хв) поступово додають до суміші 0.25 моль акрилату **22**, 250 мл ацетону, 15 мл води і 2.5 г купрум(I) броміду. Після завершення реакційну суміш виливають у воду. У випадку рідких продуктів **23** їх екстрагують метиленхлоридом і фракціонують у вакуумі. Якщо цільовий броместер **23** є твердим, то осад, що утворився, відфільтровують, промивають кілька разів водою і перекристалізують.

До розчину 0.1 моль галогенестеру **23** в 50 мл MeOH доливають розчин 6.5 г NaN₃ в 15 мл води та нагрівають 3-4 год при кипінні. Упарюють у вакуумі

метанол і екстрагують азидоестер **24** дихлорметаном (3x20 мл). Упарюють DCM одержуючи азидоестер **24**.

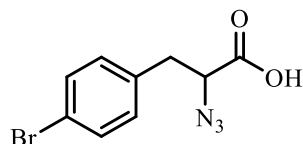
До розчину 0.02 моль естеру **24** в 45 мл MeOH при 0 °C і перемішуванні доливають розчин 0.8 г NaOH в 10 мл води і залишають на ніч. Після чого упарюють у вакуумі без нагрівання метанол і промивають розчин солі DCM та ТВМЕ. Додають HCl до кислої реакції і утворену кислоту екстрагують DCM. Упарюють DCM одержують азидокислоту **25**.

2-Азидо-3-(*m*-толіл)пропанова кислота **25a.** Вихід 53% (2,17 г). Білий



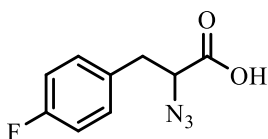
порошок. $T_{пл.} = 56-57$ °C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 13.44 (с, 1H, COOH), 7.19 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH_{Ar-5}), 7.11 – 7.03 (м, 3H, $CH_{Ar-2,4,6}$), 4.33 (дд, $J = 8.9, 4.9$ Гц, 1H, CH), 3.07 (дд, $J = 14.1, 5.0$ Гц, 1H, CH_2), 2.88 (дд, $J = 14.1, 8.9$ Гц, 1H, CH_2), 2.28 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 171.75 (COOH), 137.86 (C_{Ar-3}), 137.07 (C_{Ar-1}), 130.30 (CH_{Ar-2}), 128.70 (CH_{Ar-5}), 127.88 (CH_{Ar-4}), 126.70 (CH_{Ar-6}), 62.77 (CH), 37.11 (CH_2), 21.45 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 206 [$M+H^+$]. Знайдено, %: C, 58.41; H, 5.59; N, 20.37. $C_{10}H_{11}N_3O_2$. Обчислено, C, 58.53; H, 5.40; N, 20.48.

2-Азидо-3-(4-бромофеніл)пропанова кислота **25b.** Вихід 67% (3,62 г).



Білий порошок. $T_{пл.} = 78-79$ °C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 13.34 (с, 1H, COOH), 7.46 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, $CH_{Ar-3,5}$), 7.19 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, $CH_{Ar-2,6}$), 4.38 (дд, $J = 8.8, 5.1$ Гц, 1H, CH), 3.03 (дд, $J = 14.1, 5.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.86 (дд, $J = 14.2, 8.4$ Гц, 1H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.49 (COOH), 136.62 (C_{Ar-1}), 131.94 (2x $CH_{Ar-3,5}$), 131.62 (2x $CH_{Ar-2,6}$), 120.44 (C_{Ar-4}), 62.40 (CH), 36.41 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 270, 272 [$M+H^+$]. Знайдено, %: C, 39.93; H, 3.08; N, 15.45. $C_9H_8BrN_3O_2$. Обчислено, C, 40.02; H, 2.99; N, 15.56.

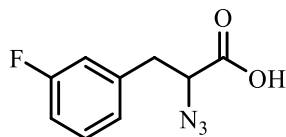
2-Азидо-3-(4-фторофеніл)пропанова кислота **25c.** Вихід 58% (2,47 г).



Білий порошок. $T_{пл.} = 172-174$ °C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7.40 – 7.21 (м, 2H, $CH_{Ar-3,5}$), 7.09 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, $CH_{Ar-2,6}$), 4.06 (дд, $J = 9.2, 4.6$ Гц, 1H, CH), 3.08 (дд, $J = 14.3, 4.6$ Гц, 1H, CH_2), 2.85 (дд, $J = 14.2, 9.2$ Гц, 1H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 172.15 (COOH), 161.53 (д, $J_{C-F} = 242.0$ Гц, C_{Ar-4}),

134.44 (д, $J_{C-F} = 2.9$ Гц, C_{Ar-1}), 131.45 (д, $J_{C-F} = 8.1$ Гц, $2 \times CH_{Ar-2,6}$), 115.39 (д, $J_{C-F} = 21.1$ Гц, $2 \times CH_{Ar-3,5}$), 64.13 (CH), 36.83 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 210 $[M+H^+]$. Знайдено, %: С, 51.45; Н, 3.79; N, 20.22. $C_9H_8FN_3O_2$. Обчислено, С, 51.68; Н, 3.86; N, 20.09.

2-Азидо-3-(3-фторофеніл)пропанова кислота 25d. Вихід 55% (2,31 г).



Безбарвна рідина. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.:

7.33 – 7.22 (м, 1H, CH_{Ar-2}), 7.13 – 6.95 (м, 3H, $CH_{Ar-4,5,6}$),

4.40 (дд, $J = 8.6, 4.7$ Гц, 1H, CH), 3.09 (дд, $J = 14.2, 4.9$ Гц, 1H,

CH_2), 2.91 (дд, $J = 14.1, 8.9$ Гц, 1H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ ,

м. ч.: 171.51(COOH), 162.53 (д, $J_{C-F} = 243.3$ Гц, C_{Ar-3}), 140.03 (д, $J_{C-F} = 7.5$ Гц,

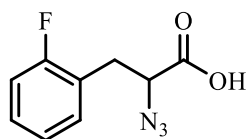
C_{Ar-1}), 130.55 (д, $J_{C-F} = 8.4$ Гц, CH_{Ar-5}), 125.79 (д, $J_{C-F} = 2.8$ Гц, CH_{Ar-6}), 116.35 (д,

$J_{C-F} = 21.5$ Гц, CH_{Ar-2}), 113.98 (д, $J_{C-F} = 20.9$ Гц, CH_{Ar-4}), 62.40 (CH), 36.70 (CH_2).

Мас-спектр (CI), m/z : 210 $[M+H^+]$. Знайдено, %: С, 51.50; Н, 3.94; N, 19.97.

$C_9H_8FN_3O_2$. Обчислено, С, 51.68; Н, 3.86; N, 20.09.

2-Азидо-3-(2-фторофеніл)пропанова кислота 25e. Вихід 52% (2,17 г).



Безбарвна рідина. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.:

13.48 (с, 1H, COOH), 7.29 (м, 2H, $CH_{Ar-4,6}$), 7.12 (кв, $J = 7.3$ Гц,

2H, $CH_{Ar-3,5}$), 4.30 (дд, $J = 9.3, 4.9$ Гц, 1H, CH), 3.13 (дд, $J = 14.3, 4.9$ Гц, 1H, CH_2),

2.93 (дд, $J = 14.2, 9.4$ Гц, 1H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.:

171.48 (COOH), 161.19 (д, $J_{C-F} = 244.2$ Гц, C_{Ar-2}), 132.07 (д, $J_{C-F} = 4.3$ Гц, CH_{Ar-6}),

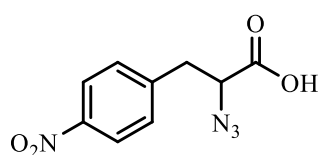
129.48 (д, $J_{C-F} = 8.1$ Гц, CH_{Ar-4}), 124.81 (д, $J_{C-F} = 3.5$ Гц, CH_{Ar-5}), 124.00 (д,

$J_{C-F} = 15.4$ Гц, C_{Ar-1}), 115.62 (д, $J = 21.9$ Гц, CH_{Ar-3}), 61.71 (CH), 30.46 (CH_2). Мас-

спектр (CI), m/z : 210 $[M+H^+]$. Знайдено, %: С, 51.67; Н, 3.85; N, 20.07. $C_9H_8FN_3O_2$.

Обчислено, С, 51.68; Н, 3.86; N, 20.09.

2-Азидо-3-(4-нітрофеніл)пропанова кислота 25f. Вихід 56% (2,64 г).



Білий порошок. $T_{пл.} = 90-91$ °С. Спектр 1H ЯМР (500 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 13.55 (с, 1H, COOH), 8.17 (д, $J = 8.2$ Гц,

2H, $CH_{Ar-3,5}$), 7.56 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, $CH_{Ar-2,6}$), 4.58 (дд,

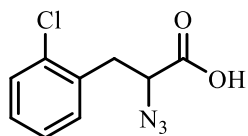
$J = 8.9, 4.8$ Гц, 1H, CH), 3.24 (дд, $J = 14.3, 5.4$ Гц, 1H, CH_2), 3.07 (дд, $J = 14.1,$

9.0 Гц, 1H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.40 (COOH),

146.98 (C_{Ar-4}), 145.58 (C_{Ar-1}), 131.08 (2С, $CH_{Ar-2,6}$), 123.83 (2С, $CH_{Ar-3,5}$), 62.09

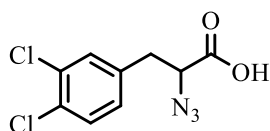
(CH), 36.69 (CH₂). Мас-спектр (CI), *m/z*: 237 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 45.59; Н, 3.49; N, 23.51. С₉Н₈Н₄О₄. Обчислено, С, 45.77; Н, 3.41; N, 23.72.

2-Азидо-3-(2-хлорофеніл)пропанова кислота 25g. Вихід 51% (2,30 г).



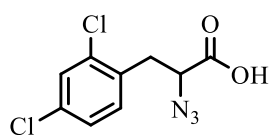
Білий порошок. $T_{пл} = 53-54$ °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.: 13.55 (с, 1Н, COOH), 7.45 – 7.42 (м, 1Н, CH_{Ar}-3), 7.41 – 7.35 (м, 1Н, CH_{Ar}-5), 7.34 – 7.23 (м, 2Н, CH_{Ar}-4,6), 4.36 (дд, $J = 9.6, 4.8$ Гц, 1Н, CH), 3.28 (дд, $J = 14.3, 4.6$ Гц, 1Н, CH₂), 3.02 (дд, $J = 14.2, 9.9$ Гц, 1Н, CH₂). Спектр ¹³С ЯМР (151 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.47 (COOH), 134.77 (C_{Ar}-1), 133.81 (C_{Ar}-2), 132.07 (CH_{Ar}-6), 129.77 (CH_{Ar}-3), 129.25 (CH_{Ar}-4), 127.66 (CH_{Ar}-5), 61.38 (CH), 34.85 (CH₂). Мас-спектр (CI), *m/z*: 226 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 47.69; Н, 3.78; N, 18.50. С₉Н₈ClN₃O₂. Обчислено, С, 47.91; Н, 3.57; N, 18.62.

2-Азидо-3-(3,4-дихлорофеніл)пропанова кислота 25h. Вихід 66%

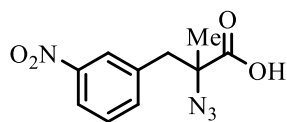


(3,43 г). Білий порошок. $T_{пл} = 85-86$ °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.: 13.19 (с, 1Н, COOH) 7.59 – 7.43 (м, 2Н, CH_{Ar}-2,5), 7.23 (дт, $J = 6.7, 3.3$ Гц, 1Н, CH_{Ar}-6), 4.47 (дд, $J = 8.7, 4.9$ Гц, 1Н, CH), 3.06 (дд, $J = 14.2, 5.0$ Гц, 1Н, CH₂), 2.90 (дд, $J = 14.2, 8.7$ Гц, 1Н, CH₂). Спектр ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.39 (COOH), 138.52 (C_{Ar}-1), 131.70 (CH_{Ar}-2), 131.24 (C_{Ar}-3), 130.82 (CH_{Ar}-5), 130.18 (CH_{Ar}-6), 129.91 (C_{Ar}-4), 62.16 (CH), 35.96 (CH₂). Мас-спектр (CI), *m/z*: 260 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 41.35; Н, 2.59; N, 16.07. С₉Н₇Cl₂N₃O₂. Обчислено, С, 41.56; Н, 2.71; N, 16.16.

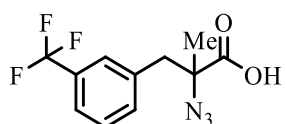
2-Азидо-3-(2,4-хлорофеніл)пропанова кислота 25i. Вихід 70% (3,64 г).



Білий порошок. $T_{пл} = 94-95$ °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.: 7.56 (с, 1Н, CH_{Ar}-3), 7.37 (м, 2Н, CH_{Ar}-5,6), 4.36 (дд, $J = 9.6, 4.9$ Гц, 1Н, CH), 3.21 (дд, $J = 14.3, 5.0$ Гц, 1Н, CH₂), 2.97 (дд, $J = 14.4, 9.6$ Гц, 1Н, CH₂). Спектр ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.37 (COOH), 134.83 (C_{Ar}-2), 134.06 (C_{Ar}-1), 133.38 (CH_{Ar}-6), 132.95 (C_{Ar}-4), 129.22 (CH_{Ar}-3), 127.84 (CH_{Ar}-5), 61.20 (CH), 34.28 (CH₂).). Мас-спектр (CI), *m/z*: 260 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 41.37; Н, 2.93; N, 16.03. С₉Н₇Cl₂N₃O₂. Обчислено, С, 41.56; Н, 2.71; N, 16.16.

2-Азидо-2-метил-3-(3-нітрофеніл)пропанова кислота 25j. Вихід 57%

(2,85 г). Білий порошок. $T_{пл} = 114-116$ °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.09 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, CH_{Ar-4}), 8.04 (с, 1H, CH_{Ar-2}), 7.64 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, CH_{Ar-6}), 7.56 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH_{Ar-5}), 3.17 (д $J = 13.5$ Гц, 1H, CH_2), 3.04 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H, CH_2), 1.41 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 173.38 (COOH), 147.97 (C_{Ar-3}), 138.38 (C_{Ar-1}), 137.68 (CH_{Ar-6}), 129.97 (CH_{Ar-5}), 125.22 (CH_{Ar-2}), 122.48 (CH_{Ar-4}), 67.01 (C), 42.46 (CH_2), 22.71 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 251 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 47.88; Н, 4.24; N, 22.13. $C_{10}H_{10}N_4O_4$. Обчислено, С, 48.00; Н, 4.03; N, 22.39.

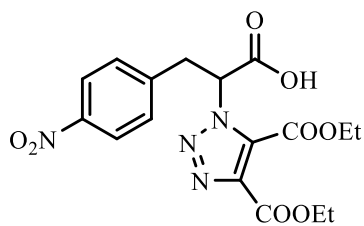
2-Азидо-2-метил-3-(3-(трифторометил)феніл)пропанова кислота 25к.

Вихід 54% (2,95 г). Безбарвна рідина. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 13.59 (с, 1H, COOH), 7.62 – 7.57 (м, 1H, CH_{Ar-5}), 7.55 (с, 1H, CH_{Ar-2}), 7.54 – 7.51 (м, 2H, $CH_{Ar-4,6}$), 3.17 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H, CH_2), 3.03 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H, CH_2), 1.42 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 173.44 (COOH), 137.46 (C_{Ar-1}), 134.87 (CH_{Ar-5}), 129.43 (CH_{Ar-6}), 129.38 (кв, $J_{C-F} = 31.4$ Гц, C_{Ar-3}), 127.11 (кв, $J_{C-F} = 3.9$ Гц, CH_{Ar-2}), 124.65 (кв, $J_{C-F} = 272.2$ Гц, CF_3), 124.12 (кв, $J_{C-F} = 3.9$ Гц, CH_{Ar-4}), 67.01 (C), 42.80 (CH_2), 22.67 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 274 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 48.17; Н, 3.80; N, 15.26. $C_{11}H_{10}F_3N_3O_2$. Обчислено, С, 48.36; Н, 3.69; N, 15.38.

Загальна методика отримання 3-арил-2-триазолілпропанових кислот 27a,b.

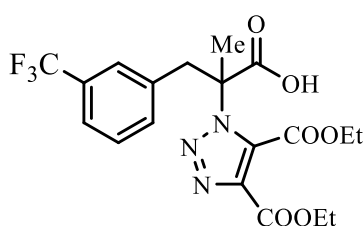
2-Азидо-3-арилпропанові кислоти **25** (2 ммоль) розчиняють у сухому толуолі (5 мл). До розчину додають 0,32 мл діетил ацетилендикарбоксилату (0,34 г, 2 ммоль) та кип'ятять реакційну суміш впродовж 24 год. Після завершення реакції толуол упарюють при зниженому тиску, залишок розділяють за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи як елюент суміш гексан–дихлорметан (1:2) і отримують 3-арил-2-триазолілпропанові кислоти **27**.

2-(4,5-Біс(етоксикарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3-(4-нітрофеніл)-пропанова кислота 27а. Вихід 81% (0,66 г). Жовта в'язка рідина. Спектр ^1H



ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 13.92 (с, 1H, COOH), 8.09 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$), 7.47 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$), 6.13 (дд, $J = 10.9, 5.0$ Гц, 1H, CH), 4.38 – 4.25 (м, 4H, 2 CH_2), 3.83 (дд, $J = 14.4, 5.0$ Гц, 1H, CH_2), 3.73 (дд, $J = 14.5, 10.8$ Гц, 1H, CH_2), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H, 2 CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 168.88 (COOH), 160.06 (COOEt), 158.20 (COOEt), 147.00 ($\text{C}_{\text{Ar-4}}$), 144.77 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 139.59 ($\text{C}_{\text{T-5}}$), 130.85 (2C, $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$), 125.76 ($\text{C}_{\text{T-5}}$), 123.85 (2C, $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$), 63.76(OCH_2), 63.45(OCH_2), 62.10 (CH), 36.30 (CH_2), 14.31 (CH_3), 13.99 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 407 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 50.13; H, 4.49; N, 13.87. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$. Обчислено, C, 50.25; H, 4.47; N, 13.79.

2-(4,5-Біс(етоксикарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-метил-3-(3-

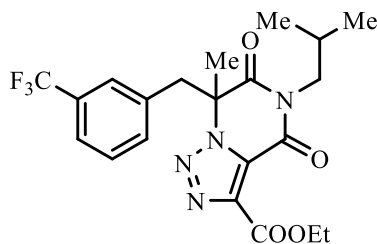


трифторометилфеніл)пропанова кислота 27б. Вихід 77% (0,68 г). В'язка рідина. Мас-спектр (CI), m/z : 444 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 51.25; H, 4.43; N, 9.43. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$. Обчислено, C, 51.47; H, 4.55; N, 9.48.

Загальна методика отримання хлорангідридів 28 та 30с-г.

До розчину відповідної кислоти (2 ммоль) в 10 мл дихлорметану, охолодженого до 0°C , додають по краплях 0,34 мл оксалілхлориду та 1–2 краплі DMF і залишають за кімнатної температури на ніч. Упарюють у вакуумі дихлорметан, одержуючи відповідні хлорангідриди кількісно.

Синтез етил 5-ізобутил-7-метил-4,6-диоксо-7-(3-(трифторометил)бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[1,5- a]піразин-3-карбоксилату 29. Хлорангідрид 28 (0,46 г, 1 ммоль) додавають до розчину ізобутиламіну (0,1 мл, 1 ммоль) та триетиламіну (0,25 мл, 1,75 ммоль) у безводному діоксані (5 мл). Отриману суміш кип'ятять зі зворотним холодильником упродовж 30 хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і послідовно промивають 0,5М HCl (5 мл), 0,5 М Na_2CO_3 (5 мл) і водою (5 мл). Органічний шар сушать над Na_2SO_4 і упарюють насухо. Залишок розділяють за допомогою

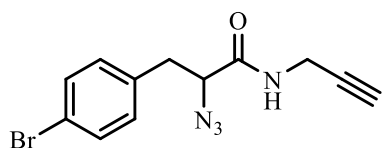


флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан-дихлорметан (1:2), отримуючи [1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин **29**. Вихід 69% (0,31 г). В'язка рідина. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7.57 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 7.40 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 6.83 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$), 6.73 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 4.35 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, OCH_2), 3.70 (д, $J = 3.4$ Гц, 2H, CH_2), 2.14 (с, 3H, CH_3), 1.30 – 1.26 (м, 5H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 0.85 – 0.82 (м, 1H, CH), 0.79 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH_3), 0.49 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.29 (CO), 159.71 (CO), 153.14 (CO), 139.50 ($\text{C}_{\text{Tr-4}}$), 134.90 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 133.56 ($\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 130.21 ($\text{CH}_{\text{Ar-6}}$), 129.71 (кв, $J = 33.2$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-3}}$), 126.74 ($\text{C}_{\text{Tr-5}}$), 125.97 (кв, $J = 3.7$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 125.12 (кв, $J = 3.8$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 124.11 (кв, $J = 257.8$ Гц, CF_3), 68.81 (C), 62.09 (OCH_2), 47.82 (CH_2N), 47.43 (CH_2), 27.06 (CH_3), 26.03 (CH), 20.52 (CH_3), 20.22 (CH_3), 14.32 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 453 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 55.83; H, 5.01; N, 12.26. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$. Обчислено, C, 55.75; H, 5.12; N, 12.38.

Загальна методика отримання амідів 31с-g та 33.

Відповідний хлорангідрид (2 ммоль) розчиняють у безводному дихлорметані (10 мл). Цей розчин по краплях додавають до розчину пропаргіламіну (0,13 мл, 2,0 ммоль) (або ізобутиламіну (0,2 мл, 2 ммоль)) та триетиламіну (0,5 мл, 3,5 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл), і отриману суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 30 хв. Реакційну суміш послідовно промивають 0,5М розчином HCl (10 мл), 0,5 М розчином Na_2CO_3 (10 мл) і водою (10 мл). Органічний шар сушать над Na_2SO_4 і упарюють насухо, отримуючи цільові аміди.

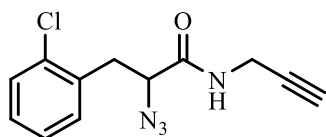
2-Азидо-3-(4-броморфеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 31с. Вихід



73% (0,45 г). $T_{\text{топл.}} = 53\text{--}55$ °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.69 (с, 1H, NH), 7.49 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$), 7.21 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$), 4.38 – 4.27 (м, 1H, CH), 3.89 (ш.с, 2H, H_2NH), 3.14 (с, 1H, $\text{C}_{\text{sp}}\text{H}$), 3.06 (дд, $J = 14.0$, 5.8 Гц, 1H, CH_2), 2.96 – 2.88 (м, 1H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ ,

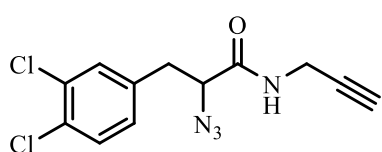
м. ч.: 168.94 (CO), 136.57 (C_{Ar}-1), 131.87 (2xCH_{Ar}-3,5), 131.68 (2xCH_{Ar}-2,6), 121.26 (C_{Ar}-4), 80.86 (C_{sp}), 73.84(C_{sp}H), 62.65 (CH), 36.74 (CH₂), 28.60 (CH₂NH), Мас-спектр (CI), m/z: 307, 309 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 46.78; Н, 3.65; N, 18.13. C₁₂H₁₁BrN₄O. Обчислено, С, 46.93; Н, 3.61; N, 18.24.

2-Азидо-3-(2-хлорорфеніл)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 31d. Вихід



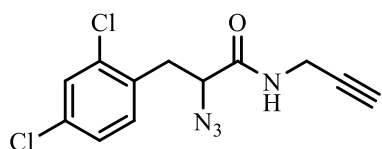
64% (0,34 г). В'язка рідина. Мас-спектр (CI), m/z: 263 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 54.76; Н, 4.29; N, 21.22. C₁₂H₁₁ClN₄O. Обчислено, С, 54.87; Н, 4.22; N, 21.33.

2-Азидо-3-(3,4-дихлорфеніл)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 31e. Вихід



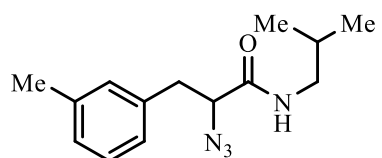
71% (0,42 г). В'язка рідина. Мас-спектр (CI), m/z: 297 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 48.53; Н, 3.21; N, 18.78. C₁₂H₁₀Cl₂N₄O. Обчислено, С, 48.51; Н, 3.39; N, 18.86.

2-Азидо-3-(2,4-дихлорфеніл)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 31f. Вихід



68% (0,42 г). В'язка рідина. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8.77 (т, *J* = 5.6 Гц, 1H, NH), 7.60 (с, 1H, CH_{Ar}-3), 7.42 – 7.34 (м, 2H, CH_{Ar}-5,6), 4.06 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, CH), 3.89 (д, *J* = 5.4 Гц, 2H, CH₂NH), 3.14 (д, *J* = 16.5 Гц, 2H, CH₂), 2.88 (с, 1H, C_{sp}H). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 168.59 (CONH), 134.92 (C_{Ar}-2), 133.80 (C_{Ar}-1), 133.32 (CH_{Ar}-6), 132.97 (C_{Ar}-4), 129.21(CH_{Ar}-3), 127.92 (CH_{Ar}-5), 80.82 (C_{sp}), 73.90 (C_{sp}H), 61.27 (CH), 34.54 (CH₂), 28.66 (CH₂NH). Мас-спектр (CI), m/z: 297 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 48.39; Н, 3.30; N, 18.81. C₁₂H₁₀Cl₂N₄O. Обчислено, С, 48.51; Н, 3.39; N, 18.86.

2-Азидо-N-ізобутил-3-(*m*-толіл)пропанамід 33. Вихід 69% (0,36 г). В'язка



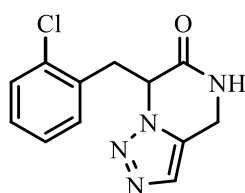
рідина. Мас-спектр (CI), m/z: 261 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 64.43; Н, 7.79; N, 21.45. C₁₄H₂₀N₄O. Обчислено, С, 64.59; Н, 7.74; N, 21.52.

Загальна методика отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів 32d,e.

Відповідний пропаргіл амід **31** (1 ммоль) розчиняють в сухому толуолі (5 мл) та кип'ячать реакційну суміш упродовж 24 год. Після завершення реакції толуол упарюють при зниженому тиску, залишок розділяють за допомогою

флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан–дихлорметан (1:2) і отримують продукти **32**.

7-(2-Хлорбензил)-4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-6(7H)-он

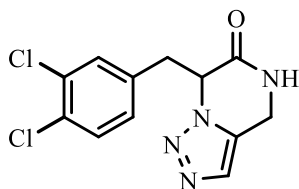


32d. Вихід 36% (0,09 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 219\text{--}221\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 9.22 – 7.91 (м, 1H, NH), 7.38 (ш.с, 1H, $H_{\text{триазол}}$), 7.21 (ш.с, 2H, H_{Ar}), 7.10 (ш.с, 2H, H_{Ar}), 5.72 – 5.31 (м, 1H, CH), 4.43 – 4.09 (м, 2H, CH_2N), 3.54 –

3.41 (м, 2H, CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 263 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 54.99; Н, 4.10; N, 21.18. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$. Обчислено, С, 54.87; Н, 4.22; N, 21.33.

7-(3,4-Дихлоробензил)-4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-6(7H)-он



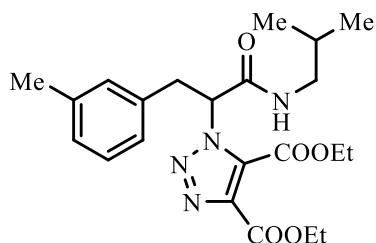
он 32e. Вихід 44% (0,13 г). Спектр ^1H ЯМР (500 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.64 (с, 1H, NH), 7.62 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.55 (с, 1H, CH_{Tr}), 7.30 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.00 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 5.42 (ш. с, 1H, CH), 4.49 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.16

(д, $J = 16.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.57 – 3.43 (м, 2H, CH_2N). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 166.28 (CO), 133.59 ($\text{CH}_{\text{Ar}-2}$), 133.11 ($\text{C}_{\text{Ar}-1}$), 133.04 ($\text{C}_{\text{Ar}-3}$), 129.50 ($\text{CH}_{\text{Ar}-5}$), 129.36 ($\text{CH}_{\text{Ar}-6}$), 129.21 ($\text{C}_{\text{Ar}-4}$), 129.12 ($\text{CH}_{\text{Tr}-4}$), 127.69 ($\text{C}_{\text{Tr}-5}$), 59.41 (CH), 35.92 (CH_2), 35.79 (CH_2N). Мас-спектр (CI), m/z : 297 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 48.36; Н, 3.31; N, 18.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$. Обчислено, С, 48.51; Н, 3.39; N, 18.86.

Синтез діетил 1-(1-(ізобутиламіно)-1-оксо-3-(*m*-толіл)пропан-2-іл)-1H-

1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилату 34. Амід **33** (0,26 г, 1 ммоль) розчиняють у



сухому толуолі (3 мл). До розчину додають 0,16 мл діетил ацетилендикарбоксилату (0,17 г, 1 ммоль) та кип'ятять реакційну суміш упродовж 24 год. Після завершення реакції толуол упарюють при зниженому

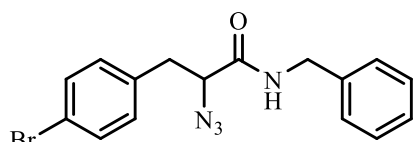
тиску, залишок розділяють за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи як елюент суміш гексан–дихлорметан (1:2), і отримують триазол **34**. Вихід 87% (0,37 г). В'язка рідина. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.39 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H, NH), 7.09 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}-5}$), 7.02 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}-2}$), 6.99 – 6.93 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}-4,6}$), 5.78 (дд, $J = 10.2, 5.4$ Гц, 1H, CH), 4.37 – 4.23 (м, 4H,

2OCH₂CH₃), 3.62 – 3.47 (м, 2H, CH₂), 2.98 – 2.88 (м, 2H, NHCH₂), 2.21 (с, 3H, CH₃), 1.68 (гепт, $J = 6.8$ Гц, 1H, CHMe₂), 1.31 – 1.23 (м, 6H, 2CH₂CH₃), 0.85 – 0.76 (м, 6H, 2CH₃). Спектр ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 166.71 (СО), 160.21 (СО), 158.63 (СО), 139.21 (C_{Tr}-4), 137.78 (C_{Ar}-3), 136.55 (C_{Ar}-1), 131.64 (C_{Tr}-5), 129.95 (CH_{Ar}-2), 128.65 (CH_{Ar}-5), 127.91(CH_{Ar}-4), 126.38 (CH_{Ar}-6), 65.29 (ОСН₂), 63.20 (ОСН₂), 61.93 (СН), 46.91(CH₂N), 37.22 (СН₂), 28.41 (СН), 21.39 (СН₃), 20.42 (2СН₃), 14.36 (СН₃), 14.06 (СН₃). Мас-спектр (СІ), m/z: 431 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 61.27; Н, 7.09; N, 12.89. C₂₂H₃₀N₄O₅. Обчислено, С, 61.38; Н, 7.02; N, 13.01.

Загальна методика отримання амідів 36a,b.

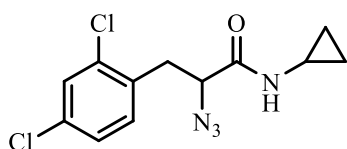
Розчин основи Шиффа **35** (2 ммоль), триетиламіну (0,31 мл, 2,2 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл) охолоджують до –20 °С. До цього розчину по краплях додавають охолоджений розчин хлорангідриду **30** (2,0 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл), отриману суміш перемішують за температури –20 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш доводять до кімнатної температури, послідовно промивають насиченим розчином NaCl (10 мл) і водою (10 мл). Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і упарюють насухо отримуючи цільові аміди **36**.

2-Азидо-N-бензил-3-(4-бромофеніл)пропанамід **36a**. Вихід 88% (0,63 г).



$T_{\text{топл.}} = 91\text{--}93$ °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8.69 (с, 1H, NH), 7.56 – 7.43 (м, 2H, H_{Ar}-3,5), 7.34 – 7.18 (м, 5H, H_{Ph}), 7.12 – 6.97 (м, 2H, H_{Ar}-2,6), 4.42 – 4.16 (м, 2H, CH₂Bn), 4.11 – 3.99 (м, 1H, СН), 3.14 – 2.93 (м, 2H, CH₂). Спектр ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 168.99 (CONH), 139.06 (C_{Ph}-1), 136.56 (C_{Ar}-1), 132.00 (2xCH_{Ar}-3,5), 131.75 (2xCH_{Ar}-2,6), 128.75 (2xCH_{Ph}-3,5), 127.69 (2xCH_{Ph}-2,6), 127.39 (CH_{Ph}-4), 120.47 (C_{Ar}-4), 62.78 (СН), 42.65 (СН₂Ph), 36.74 (СН₂). Мас-спектр (СІ), m/z: 361, 359 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 53.37; Н, 4.14; N, 15.71. C₁₆H₁₅BrN₄O. Обчислено, С, 53.50; Н, 4.21; N, 15.60.

2-Азидо-N-циклопропіл-3-(3,4-дихлорофеніл)пропанамід **36b**. Вихід



59% (0,35 г). Безбарвна густа рідина. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8.29 – 8.23 (м, 1H, NH), 7.61

– 7.52 (м, 2H, CH_{Ar}-2,5), 7.50 (с, 1H, CH_{Ar}-6), 3.91 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, CH), 3.12 – 3.02 (м, 1H, CH₂), 3.01 – 2.89 (м, 1H, CH₂), 2.61 (ткв, $J = 7.7$, 4.0 Гц, 1H, CH_{cyclopropil}), 1.23 (п, $J = 5.9$ Гц, 1H, CH_{2-cyclopropil}), 1.07 (дп, $J = 14.2, 5.7, 4.8$ Гц, 1H, CH_{2-cyclopropil}), 0.62 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH_{2-cyclopropil}), 0.39 – 0.26 (м, 1H, CH_{2-cyclopropil}). Спектр ¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м. ч.: 169.96 (СО), 138.51 (C_{Ar}-1), 131.61 (CH_{Ar}-2), 131.30 (C_{Ar}-3), 130.86 (CH_{Ar}-5), 130.10 (CH_{Ar}-6), 129.92 (C_{Ar}-4), 62.43 (CH), 36.37 (CH₂), 21.19 (CH_{cyclopropil}), 6.09 (CH_{2-cyclopropil}), 6.02 (CH_{2-cyclopropil}). Мас-спектр (СІ), m/z: 299 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 48.10; Н, 4.15; N, 18.52. С₁₂Н₁₂Сl₂Н₄О. Обчислено, С, 48.18; Н, 4.04; N, 18.73.

Загальна методика синтезу ізонітрилів 39a-e.

Розчин 0,05 моль формаміду **38**, 25 мл (24,5 г, 0,31 моль) піридину та 15 мл петролейного ефіру завантажують у тришийкову круглодонну колбу, оснащену мішалкою, крапельною лійкою, зворотним холодильником та термометром. Колбу занурюють у крижану баню, до суміші за перемішування додають 4,6 г (0,03 моль) оксихлориду фосфору впродовж 30–40 хв. Після додавання всього оксихлориду фосфору реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 10 хв. Потім суміш охолоджують до 0–5°C, перетворюючи її на суспензію. Поступово за перемішування додають крижану воду (приблизно 80 мл) до тих пір, поки не розчиниться весь твердий осад. Органічну фазу відокремлюють. Водну фазу екстрагують трьома порціями петролейного ефіру по 5 мл, екстракти об'єднують з органічною фазою, яку потім промивають трьома порціями води по 5 мл, органічний шар сушать над натрій сульфатом і переганяють у вакуумі.

Загальна методика синтезу ізонітрилів 39f-h

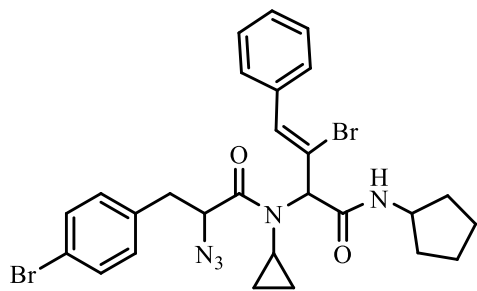
До розчину формаміду **38** (0,05 моль) у дихлорметані (25 мл) додають 35 мл триетиламіну (0,25 моль) за кімнатної температури. Після цього розчин охолоджують до 0 °С та додають 7,68 г оксихлориду фосфору (0,05 моль). Реакційну суміш перемішують впродовж 10 хв. Після завершення реакції ізонітрил очищують за допомогою колонкової хроматографії. Неочищену реакційну суміш завантажують безпосередньо на колонку, наповнену (60 г)

силікагелем. Як рухомих фаз використовують діетиловий ефір і збирають фракції по 25 мл. Сполуку елюють в межах перших чотирьох фракцій. Розчинник випарюють при зниженому тиску, одержуючи чистий ізонітрил у вигляді твердої речовини.

Загальна методика реакції Угі для синтезу сполук 42а-с, 43а-і.

Розчин 2-азидопропіонової кислоти **25** (2 ммоль), аміну **40** або **7** (2 ммоль), альдегіду **41** (2 ммоль) та ізонітрилу **39** (2 ммоль) в метанолі (5 мл) перемішують за кімнатної температури до утворення осаду. Далі осад відфільтровують та промивають невеликою кількістю метанолу, отримуючи цільовий продукт.

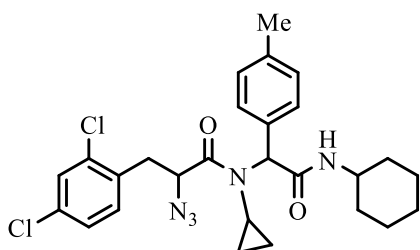
(Z)-2-(2-Азидо-3-(4-бромофеніл)-N-циклопропілпропанамідо)-3-бromo-N-циклопентил-4-4фенілбут-3-енамід 42а. Вихід 89% (1,09 г). Білий



порошок. $T_{\text{топл.}} = 173\text{--}175\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.43 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, NH), 7.52 (ш.с, 1H), 7.50 (ш.с, 2H), 7.48 (ш.с, 1H), 7.45 – 7.33 (м, 3H), 7.29 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.79 (с, 1H), 5.42 (с, 1H), 4.86 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.03

(кв, $J = 6.6$ Гц, 1H), 3.12 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.54 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 1.82 (дкв, $J = 12.7, 6.5$ Гц, 2H), 1.70 – 1.55 (м, 2H), 1.51 (с, 3H), 1.47 – 1.34 (м, 2H), 0.94 (с, 1H), 0.81 – 0.58 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 172.41, 166.08, 135.48, 134.76, 132.34, 131.51 (2C), 131.46 (2C), 128.53 (3C), 128.41 (2C), 120.76, 120.19, 68.91, 58.63, 50.84, 36.17, 32.29, 31.57, 27.15, 23.38, 23.36, 9.54, 9.09. Мас-спектр (CI), m/z : 616 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 52.59; Н, 4.72; N, 11.45. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, С, 52.70; Н, 4.75; N, 11.38.

2-Азидо-N-(2-(циклогексиламіно)-2-оксо-1-(*n*-толіл)етил)-N-циклопропіл-3-(2,4-дихлорофеніл)пропанамід 42в. Вихід 78% (0,82 г). Білий

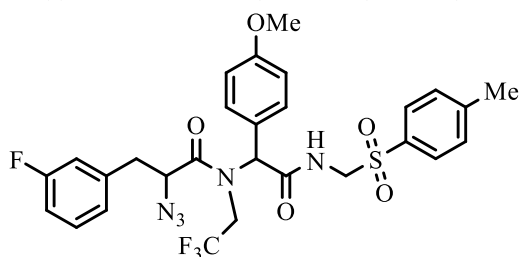


порошок. $T_{\text{топл.}} = 190\text{--}193\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7.81 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.65 (с, 1H), 7.44 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 7.08 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Tol), 6.73 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Tol), 5.56 (с, 1H), 4.89 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.58 (кв, $J = 9.4$ Гц, 1H), 3.28 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.24 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H), 2.26

(с, 3H, Me), 1.80 – 1.47 (м, 6H), 1.33 – 1.00 (м, 6H), 0.76 (дкв, $J = 11.1, 5.7$ Гц, 1H), 0.58 (дт, $J = 10.1, 5.4$ Гц, 1H), 0.08 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 172.26 (CON), 168.25 (CON), 137.13, 134.97, 133.72, 133.43, 133.25, 133.17, 129.58 (2C, Tol), 129.40, 129.01 (2C, Tol), 128.19, 63.67, 56.91, 48.40, 35.12, 32.72, 32.52, 28.67, 25.63, 25.00, 24.92, 21.09, 11.12, 9.35. Мас-спектр (CI), m/z : 528 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С, 61.30; Н, 5.78; N, 13.17. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, С, 61.36; Н, 5.91; N, 13.25.

2-Азидо-3-(3-фторофеніл)-N-(1-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2-

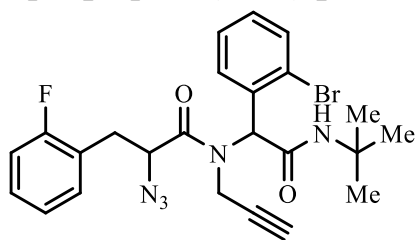
((тозилметил)аміно)етил)-N-(2,2,2-трихлороетил)пропанамід 42с. Вихід 74%



Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 184\text{--}186$ °С. Мас-спектр (CI), m/z : 622 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С, 53.88; Н, 4.41; N, 11.21. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, С, 54.10; Н, 4.38; N, 11.27.

2-Азидо-N-(1-(2-бромофеніл)-2-(трет-бутиламіно)-2-оксоетил)-3-(2-

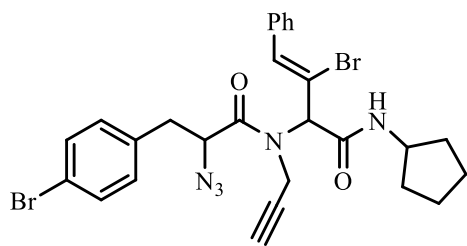
фторофеніл)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 43а. Вихід 82% (0,84 г). Білий



порошок. $T_{\text{топл.}} = 146\text{--}148$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.13 (с, 1H, NH), 7.61 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.47 – 7.38 (м, 2H), 7.37 – 7.27 (м, 3H), 7.22 – 7.08 (м, 2H), 6.07 (с, 1H, CH), 4.54 – 4.25 (м, 2H,

CH_2N), 4.00 (дд, $J = 19.5, 2.6$ Гц, 1H, CH), 3.38 – 3.28 (м, 1H, CH_2), 3.16 (дд, $J = 14.3, 10.1$ Гц, 1H, CH_2), 2.92 (с, 1H, $\text{C}_{\text{sp}}\text{H}$), 1.27 (с, 9H, 3Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 169.69 (CO), 168.05 (CO), 160.92 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 244.4$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-2}}$), 134.86, 132.92, 131.59 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$), 130.47, 130.27, 129.11 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-4}}$), 127.82, 126.83, 124.42 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 123.52 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 15.5$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 115.27 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-3}}$), 78.61 (C_{sp}), 74.17 (CH_{sp}), 60.41 (CH), 58.31 (CH), 50.61 (CHN), 34.75 (CH_2N), 30.26 (CH_2), 28.31 (3Me). Мас-спектр (CI), m/z : 514, 516 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С, 56.13; Н, 4.96; N, 13.49. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrFN}_5\text{O}_2$. Обчислено, С, 56.04; Н, 4.90; N, 13.61.

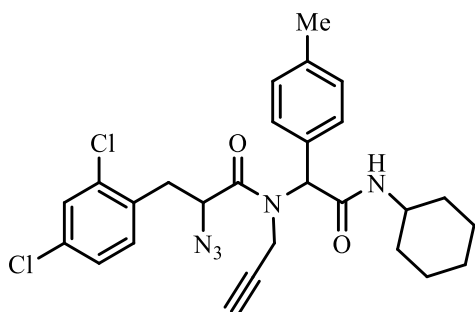
(Z)-2-(2-Азидо-3-(4-бромофеніл)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамідо-3-бromo-N-циклопентил-4-фенілбут-3-енамід 43b. Вихід 87% (1,07 г). Білий



порошок. $T_{\text{топл.}} = 138\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.59 (дд, $J = 12.3$, 6.8 Гц, 1H, NH), 7.64 – 7.52 (м, 2H), 7.48 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 7.44 – 7.21 (м, 5H), 6.97 (д,

$J = 8.0$ Гц, 1H), 5.86 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H), 4.74 – 4.44 (м, 2H, CH_2N), 4.42 – 4.19 (м, 1H), 4.10 – 3.90 (м, 1H), 3.56 – 3.37 (м, 1H), 3.24 – 3.11 (м, 1H), 3.02 (дд, $J = 17.0$, 8.2 Гц, 1H), 1.93 – 1.72 (м, 2H, циклопентил), 1.69 – 1.28 (м, 6H, циклопентил). Мас-спектр (CI), m/z : 614 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 52.89; Н, 4.43; N, 11.40. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, С, 52.87; Н, 4.44; N, 11.42.

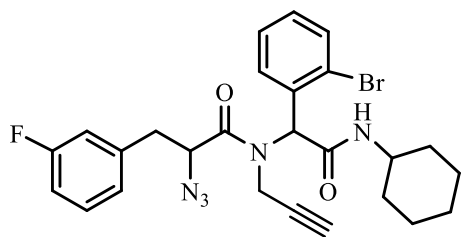
2-Азидо-N-(2-(циклогексиламіно)-2-оксо-1-(*n*-феніл)етил)-3-(2,4-дихлорофеніл)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 43c. Вихід 85% (0,89 г). Білий



порошок. $T_{\text{топл.}} = 161\text{--}163\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.19 (дд, $J = 19.6$, 7.7 Гц, 1H, NH), 7.56 (д, $J = 21.6$ Гц, 1H, Ar), 7.43 (кв, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.20 (кв, $J = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.14 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Tol), 6.99 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H,

Tol), 6.03 (с, 1H), 4.60 – 4.39 (м, 1H), 4.21 (м, 1H), 4.00 (м, 1H), 3.59 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H), 3.30 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.17 – 2.69 (м, 1H), 2.29 (с, 3H, Me), 1.89 – 1.47 (м, 5H, циклогексил), 1.38 – 0.95 (м, 5H, циклогексил). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 169.95, 168.05, 137.84, 135.10, 133.29, 133.17, 132.54, 129.49(2С, Tol), 129.29(2С, Tol), 129.09, 128.86, 127.92, 80.01 (C_{sp}), 74.84 (CH_{sp}), 59.94 (CH), 57.76 (CH), 48.23(CH_2N), 35.04 (CHNHcyclohex), 34.35(CH_2), 32.63(циклогексил), 32.52 (циклогексил), 25.63(циклогексил), 25.00 (циклогексил), 24.91 (циклогексил), 21.20 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 526 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 61.62; Н, 5.44; N, 13.17. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, С, 61.60; Н, 5.55; N, 13.30.

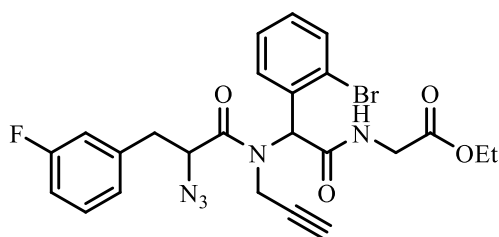
2-Азидо-*N*-(1-(2-бromoфеніл)-2-(циклогексиламіно)-2-оксоетил)-3-(3-фторофеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 43d. Вихід 87% (0,94 г). Білий



порошок. $T_{\text{топл.}} = 173\text{--}175\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.29 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, NH), 7.59 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.36 (м, 2H, Ar), 7.27 (м, 2H, Ar), 7.18 – 7.09 (м, 2H, Ar), 7.06

(кв, $J = 8.8$, 8.2 Гц, 1H, Ar), 6.07 (с, 1H), 4.67 – 4.43 (м, 2H, CH_2N), 3.96 (д, $J = 19.5$ Гц, 1H), 3.58 (с, 1H), 3.40 (дд, $J = 14.2$, 4.1 Гц, 1H), 3.02 (дд, $J = 14.3$, 10.3 Гц, 1H), 2.93 (с, 1H), 1.87 – 1.40 (м, 5H, циклогексил), 1.11 (м, 5H, циклогексил). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.58 (CO), 167.98 (CO), 162.58 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 243.4$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-3}}$), 140.09 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 135.03, 133.36, 131.13, 130.85, 130.77 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 128.35, 127.18, 125.84 ($\text{C}_{\text{Ar-F-6}}$), 116.28 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 114.13 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 20.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 79.24 (C_{sp}), 74.71 (CH_{sp}), 60.63 (CH), 59.51 (CH), 48.36 (CH_2N), 37.12 ($\text{CHNH}_{\text{cyclohex}}$), 35.25 (CH_2), 32.53 (циклогексил), 32.45 (циклогексил), 25.59 (циклогексил), 24.98 (циклогексил), 24.85 (циклогексил). Мас-спектр (CI), m/z : 540, 542 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 57.65; Н, 4.96; N, 12.90. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{BrFN}_5\text{O}_2$. Обчислено, С, 57.78; Н, 5.04; N, 12.96.

Етил (2-(2-азидо-3-(3-фторофеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамідо)-2-(2-бromoфеніл)ацетил)гліцинат 43e. Вихід 78% (0,85 г). Білий порошок.

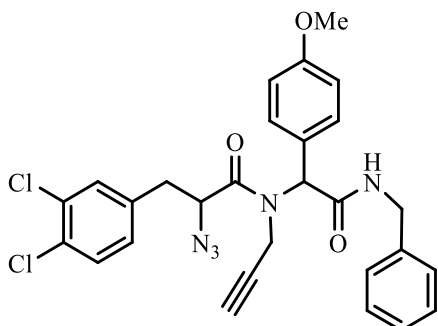


$T_{\text{топл.}} = 148\text{--}150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.93 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H, NH), 7.65 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.45 (дт, $J = 15.3$, 7.6 Гц, 2H), 7.35 (дт, $J = 16.1$, 7.7 Гц, 2H), 7.23 – 7.12 (м,

2H), 7.09 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H), 6.24 (с, 1H, CH), 4.70 – 4.54 (м, 2H, CH_2N), 4.11 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2Me), 4.02 – 3.86 (м, 2H, CH_2COOEt), 3.80 (дд, $J = 17.5$, 5.6 Гц, 1H, CH), 3.44 (дд, $J = 14.5$, 3.9 Гц, 1H, CH_2), 3.05 (дд, $J = 14.6$, 10.8 Гц, 1H, CH_2), 2.97 (с, 1H, $\text{C}_{\text{sp}}\text{H}$), 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.34, 169.46, 169.21, 162.15 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 243.5$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-3}}$), 139.66 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.5$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 133.99, 132.82, 131.54, 130.58, 130.33 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 127.78, 126.75, 125.38 ($\text{C}_{\text{Ar-F-6}}$), 115.81 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 113.69 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.0$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 78.64 (C_{sp}), 74.34 (CH_{sp}), 60.56, 60.26, 59.06, 40.91,

36.72 (CH₂N), 34.78 (CH₂), 14.07 (Me). Мас-спектр (CI), m/z: 544, 546 [M+H⁺]. Знайдено, %: C, 52.78; H, 4.77; N, 12.78. C₂₄H₂₃BrFN₅O₄. Обчислено, C, 52.95; H, 4.26; N, 12.87.

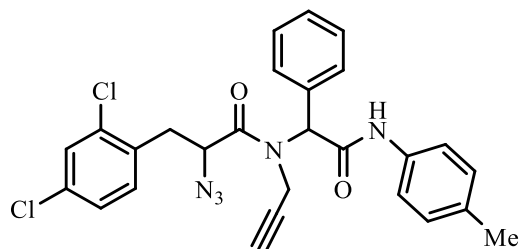
2-Азидо-N-(2-(бензиламіно)-1-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил)-3-(3,4-



дихлорофеніл)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 43f.

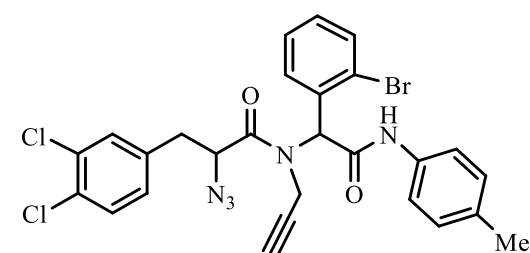
Вихід 75% (0,83 г). Білий порошок. T_{топл.} = 131–133 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. ч.: 8.76 (с, 1H, NH), 7.56 (ш.с, 2H), 7.21 (ш.с, 7H), 7.09 – 6.97 (м, 2H), 6.87 (ш.с, 2H), 6.02 (с, 1H), 4.56 (с, 1H), 4.30 (с, 3H, OMe), 4.07 (т, J = 23.0 Гц, 1H), 3.55 – 2.68 (м, 5H). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 170.50, 169.49, 159.69, 139.44, 138.11, 131.69, 131.46, 131.04 (2C), 130.34, 130.16, 128.71 (2C), 128.06, 127.74 (2C), 127.30, 126.98, 114.37 (2C), 80.38 (C_{sp}), 74.88 (CH_{sp}), 60.05, 59.06, 55.63, 42.63, 36.26, 35.02. Мас-спектр (CI), m/z: 550 [M+H⁺]. Знайдено, %: 61.16; H, 4.71; N, 12.66. C₂₈H₂₅Cl₂N₅O₃. Обчислено, C, 61.10; H, 4.58; N, 12.72.

2-Азидо-3-(2,4-дихлорофеніл)-N-(2-оксо-1-феніл-2-(*p*-толіламіно)етил)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 43g.



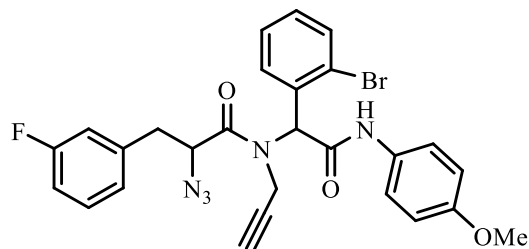
Вихід 76% (0,79 г). Білий порошок. T_{топл.} = 163–165 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. ч.: 10.30 (с, 1H, NH), 7.62 (с, 1H), 7.54 – 7.26 (м, 8H), 7.20 (ш.с, 2H), 7.12 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 6.21 (с, 1H), 4.61 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 4.37 (д, J = 19.3 Гц, 1H, CH₂), 4.00 (д, J = 19.5 Гц, 1H, CH₂), 2.97 (с, 2H, CH₂N), 2.25 (с, 3H, Me). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 169.86 (CO), 167.32(CO), 136.02, 134.64, 134.26, 132.93, 132.88, 132.72, 132.68, 129.18 (4C), 128.91, 128.74 (2C), 128.54, 127.52, 119.34 (2C), 79.32 (CH_{sp}), 74.56 (CH_{sp}), 60.95 (CH), 57.42(CH), 34.78 (CH₂N), 33.90 (CH₂), 20.45 (Me). Мас-спектр (CI), m/z: 520 [M+H⁺]. Знайдено, %: C, 62.21; H, 4.32; N, 13.54. C₂₇H₂₃Cl₂N₅O₂. Обчислено, C, 62.32; H, 4.45; N, 13.46.

2-Азидо-*N*-(1-(2-бромофеніл)-2-оксо-2-(*p*-толіламіно)етил)-3-(3,4-дихлорофеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 43h. Вихід 90% (1,08 г). Білий



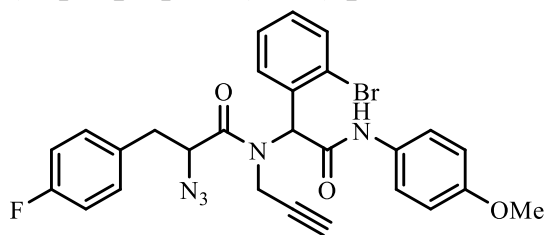
порошок. $T_{\text{топл.}} = 168\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 10.36 (с, 1H, NH), 7.73 – 7.63 (м, 1H), 7.58 (дд, $J = 16.3, 7.7$ Гц, 2H), 7.47 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.42 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.34 (д, $J = 9.9$ Гц, 3H), 7.12 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.26 (с, 1H), 4.72 – 4.52 (м, 2H, CH_2N), 4.03 (т, $J = 19.3$ Гц, 1H, CH), 3.40 (дд, $J = 14.2, 5.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.11 (дд, $J = 13.6, 9.4$ Гц, 1H, CH_2), 2.98 – 2.88 (м, 1H, $\text{C}_{\text{sp}}\text{H}$), 2.25 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 169.88 (CO), 167.28 (CO), 137.76, 136.02, 133.81, 133.11, 132.76, 131.26, 130.95, 130.72, 130.65, 130.48, 129.85, 129.62, 129.21 (2C), 128.14, 126.76, 119.33 (2C), 78.64 (C_{sp}), 74.39 (CH_{sp}), 61.19 (CH), 58.79 (CH), 35.90 (CH_2N), 34.83 (CH_2), 20.44 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 598, 600 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 54.03; H, 3.72; N, 11.83. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, C, 54.11; H, 3.70; N, 11.69.

2-Азидо-*N*-(1-(2-бромофеніл)-2-((4-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-3-(3-фторофеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 43i. Вихід 86% (0,97 г). Білий



порошок. $T_{\text{топл.}} = 172\text{--}174\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 10.33 (с, 1H, NH), 7.67 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.46 – 7.30 (м, 5H), 7.24 – 7.15 (м, 2H), 7.13 – 7.06 (м, 1H), 6.89 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.28 (с, 1H, CH), 4.72 – 4.54 (м, 2H, CH_2N), 4.02 (дд, $J = 19.4, 2.6$ Гц, 1H, CH), 3.72 (с, 3H, OMe), 3.45 (дд, $J = 14.1, 4.4$ Гц, 1H, CH_2), 3.08 (дд, $J = 14.2, 10.0$ Гц, 1H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.38 (CON), 167.03 (CON), 162.22 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 228.4$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-3}}$) 161.19, 155.58, 139.57 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 133.98, 133.10, 131.65, 130.68, 130.34 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.5$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 128.15, 126.77, 125.44 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2.0$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$), 120.85 (2C), 115.87 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.3$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 114.00 (2C), 113.72 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 19.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 78.67 (C_{sp}), 74.41 (CH_{sp}), 61.09 (CH), 59.10 (CH), 55.21 (OMe), 36.68 (CH_2N), 34.85 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 564, 566 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 57.60; H, 4.16; N, 12.27. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrFN}_5\text{O}_3$. Обчислено, C, 57.46; H, 4.11; N, 12.41.

2-Азидо-*N*-(1-(2-бromoфеніл)-2-((4-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-фторофеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 43j. Вихід 77% (0,87 г). Білий



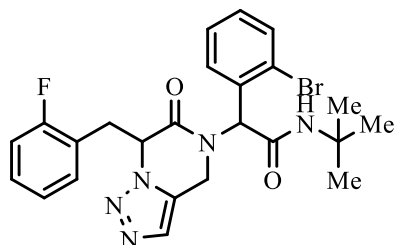
порошок. $T_{\text{топл.}} = 185\text{--}187\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 10.33 (с, 1H, NH), 7.66 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.50 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.44 – 7.29 (м, 5H), 7.15 (т,

$J = 8.7$ Гц, 2H), 6.88 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.27 (с, 1H, CH), 4.66 – 4.51 (м, 2H, CH_2N), 4.00 (д, $J = 19.4$ Гц, 1H, CH), 3.71 (с, 3H, Me), 3.40 (дд, $J = 14.1, 3.7$ Гц, 1H, CH_2), 3.03 (дд, $J = 13.9, 10.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.98 (с, 1H, $\text{C}_{\text{sp}}\text{H}$). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.92 (CO), 167.46 (CO), 161.69 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 241.8$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-4}}$), 160.85, 155.99, 134.43, 133.52, 133.30, 132.09, 131.54 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$ Гц, 2х $\text{C}_{\text{Ar-2,6}}$), 131.09 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2.8$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 128.57, 127.21, 121.26 (2C), 115.62 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.0$ Гц, 2х $\text{C}_{\text{Ar-3,5}}$), 114.42 (2C), 79.12 (C_{sp}), 74.86 (CH_{sp}), 61.50 (CH), 59.84 (CH), 55.64 (Me), 36.65 (CH_2N), 35.29 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 564, 566 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 57.57; H, 4.05; N, 12.50. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrFN}_5\text{O}_3$. Обчислено, C, 57.46; H, 4.11; N, 12.41.

Загальна методика синтезу 4,5-дигідро-[1,2,3]тріазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онів 44а-*j*.

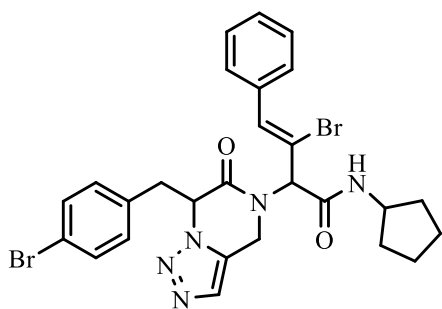
Сполуки **43** (1 ммоль) розчиняють за нагрівання у сухому толуолі (4 мл). Реакційну суміш кип'яють впродовж 24 год, після чого охолоджують, упарюють толуол під зниженим тиском, отримуючи цільові продукти **15**.

2-(2-Бromoфеніл)-*N*-(*трет*-бутил)-2-(7-(2-фторобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]тріазоло[1,5-*a*]піразин-5(4*H*)-іл)-ацетамід 44а. Вихід 94%



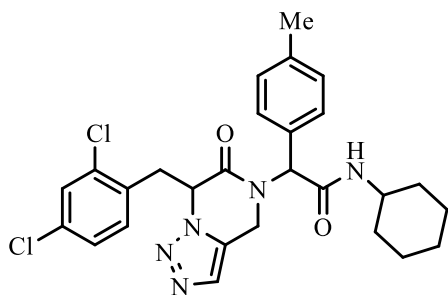
(0,48 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 244\text{--}246\text{ }^{\circ}\text{C}$. Мас-спектр (CI), m/z : 514, 516 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 55.91; H, 4.82; N, 13.54. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrFN}_5\text{O}_2$. Обчислено, C, 56.04; H, 4.90; N, 13.61.

(Z)-3-Бromo-2-(7-(4-бромобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло-[1,5-a]піразоло-5(4H)-іл)-N-циклопентил-4-фенілбут-3-енамід 44b. Вихід 97%



(0,60 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 116\text{--}119\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.69 (дд, $J = 46.7, 6.7$ Гц, 1H, NH), 7.72 – 7.54 (м, 3H), 7.41 (тд, $J = 17.8, 16.3, 8.7$ Гц, 3H), 7.30 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.00 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 6.67 (дд, $J = 8.0, 5.0$ Гц, 2H), 5.96 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 5.83 – 5.73 (м, 1H), 5.02 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H), 4.51 (д, $J = 16.9$ Гц, 1H), 4.15 (д, $J = 16.9$ Гц, 1H), 4.11 – 3.96 (м, 1H), 3.86 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H), 1.96 – 1.76 (м, 2H, циклопентил), 1.70 – 1.37 (м, 6H, циклопентил). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.70 (CO), 165.20 (CO), 131.51, 131.30 (2C), 131.21, 129.26, 129.12, 128.91(2C), 128.86(2C), 128.44 (2C), 128.38 (2C), 120.48, 119.42, 64.22, 59.97, 50.80, 40.07, 38.13, 32.18, 31.89, 23.48, 23.34. Мас-спектр (CI), m/z : 614 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: C, 52.88; H, 4.46; N, 11.40. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, C, 52.87; H, 4.44; N, 11.42.

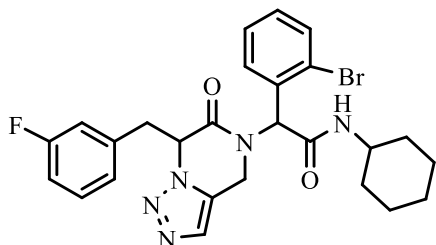
N-Циклогексил-2-(7-(2,4-дихлоробензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]піразин-5(4H)-іл)-2-(*n*-толіл)ацетамід 44c. Вихід 98%



(0,51 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 201\text{--}203\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.31 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, NH), 7.51 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.48 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.22 – 7.15 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{Tol}} + \text{CH}_{\text{Tr}}$), 7.07 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Tol), 6.98 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 6.17 (с, 1H CH), 5.61 (т, $J = 6.4$ Гц, 1H, CH), 4.54 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H, 1H, CH_2), 4.09 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H, 1H, CH_2), 3.63 (тдт, $J = 11.1, 7.6, 3.9$ Гц, 1H, циклогексил), 3.57 – 3.41 (м, 2H, CH_2N), 2.26 (с, 3H, Me), 1.85 – 1.46 (м, 5H, циклогексил), 1.38 – 0.97 (м, 5H, циклогексил). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 167.83 (CO), 165.25 (CO), 138.18 (Tr-4), 135.05 ($\text{C}_{\text{Ar}}-2$), 133.51 ($\text{CH}_{\text{Ar}}-6$), 133.06 ($\text{C}_{\text{Ar}}-1$), 132.53 ($\text{C}_{\text{Ar}}-4$), 132.00 ($\text{C}_{\text{Tol}}-1$), 129.90 (2CH_{Tol}), 129.57 ($\text{C}_{\text{Tol}}-4$), 129.50 ($\text{CH}_{\text{Ar}}-3$), 129.06 ($\text{CH}_{\text{Ar}}-5$), 129.03 (2CH_{Tol}), 127.61 (Tr-5), 59.75 (CH), 59.55 (CH), 48.25 (CH_2N), 38.73 (CHNH циклогексил), 35.83 (CH_2), 32.64 (2xCH_2 циклогексил), 25.61 (циклогексил), 24.98 (циклогексил),

24.87 (циклогексил), 21.11 (CH₃). Мас-спектр (CI), *m/z*: 526 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 61.57; Н, 5.43; N, 13.45. C₂₇H₂₉Cl₂N₅O₂. Обчислено, С, 61.60; Н, 5.55; N, 13.30.

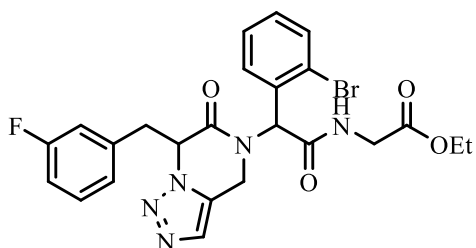
2-(2-Бромофеніл)-N-циклогексил-2-(7-(3-фторобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-5(4H)-іл)ацетамід 44d. Вихід 98%



(0,53 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 228\text{--}230\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.: 8.34 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, NH), 7.72 – 7.48 (м, 2H), 7.40 (кв, $J = 7.1, 6.3$ Гц, 1H), 7.34 – 7.18 (м, 2H), 7.12 (кв, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.93 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.62 (т, $J = 9.8$ Гц, 2H), 6.08 (с, 1H), 5.74 – 5.58 (м, 1H), 4.50 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H), 3.63 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H, циклогексил), 3.52 – 3.38 (м, 3H), 1.76 – 1.43 (м, 5H, циклогексил), 1.26 – 0.91 (м, 5H, циклогексил).

Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 167.59 (CO), 164.44 (CO), 162.25 (д, ¹ $J_{\text{C-F}} = 243.1$ Гц, C_{Ar-3}), 138.15 (д, ³ $J_{\text{C-F}} = 7.5$ Гц, C_{Ar-1}), 133.93, 133.68, 131.51, 131.25, 130.45 (д, ³ $J_{\text{C-F}} = 8.3$ Гц, CH_{Ar-5}), 129.93, 129.38, 128.63, 126.25 (C_{Ar-6}), 125.81, 116.85 (д, ² $J_{\text{C-F}} = 20.9$ Гц, CH_{Ar-4}), 114.25 (д, ² $J_{\text{C-F}} = 20.7$ Гц, CH_{Ar-2}), 61.10 (CH), 60.48 (CH), 48.42 (CH₂N), 40,03, 37.50, 32.54 (CH₂, циклогексил), 32.51 (CH₂, циклогексил), 25.56 (CH₂, циклогексил), 24.96 (CH₂, циклогексил), 24.85 (CH₂, циклогексил). Мас-спектр (CI), *m/z*: 540, 542 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 57.85; Н, 4.95; N, 12.83. C₂₆H₂₇BrFN₅O₂. Обчислено, С, 57.78; Н, 5.04; N, 12.96.

Етил (2-(2-бромофеніл)-2-(7-(3-фторобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-5(4H)-іл)ацетил)гліценат 44e. Вихід 95%

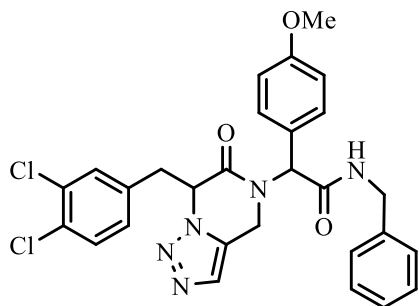


(0,52 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 187\text{--}189\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.: δ 9.06 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H, NH), 7.68 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.56 – 7.41 (м, 3H), 7.36 (дд, $J = 9.0, 4.7$ Гц, 1H),

7.14 (кв, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.03 – 6.91 (м, 1H), 6.61 (т, $J = 9.1$ Гц, 2H), 6.34 (с, 1H, CH), 5.74 (т, $J = 4.7$ Гц, 1H, CH), 4.28 – 4.07 (м, 3H), 4.01 (дд, $J = 17.1, 5.9$ Гц, 1H, CH₂), 3.91 – 3.71 (м, 2H), 3.50 (д, $J = 5.0$ Гц, 2H, CH₂), 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 169.44 (COO), 168.54 (CO), 164.72 (CO), 162.13 (д, ¹ $J_{\text{C-F}} = 243.5$ Гц, C_{Ar-3}), 137.12 (д, ³ $J_{\text{C-F}} = 7.7$ Гц, C_{Ar-1}), 133.42, 132.94, 131.55, 130.92, 130.09 (д, ³ $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Гц, CH_{Ar-5}), 129.10,

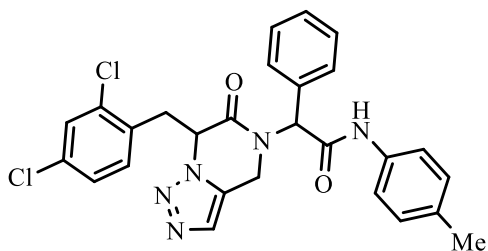
128.82, 128.01, 125.34 (д, $^4J_{C-F} = 1.9$ Гц, C_{Ar-6}), 124.85, 116.17 (д, $^2J_{C-F} = 21.4$ Гц, CH_{Ar-4}), 113.88 (д, $^2J_{C-F} = 21.7$ Гц, CH_{Ar-2}), 60.58, 60.39, 59.77, 40.84, 38.51, 38.09, 14.09 (OCH_2CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 544, 546 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 53.11; Н, 4.18; N, 12.80. $C_{24}H_{23}BrFN_5O_4$. Обчислено, С, 52.95; Н, 4.26; N, 12.87.

***N*-Бензил-2-(7-(3,4-дихлоробензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4*H*)-іл)-2-(4-метоксифеніл)ацетамід 44f.** Вихід 97% Білий



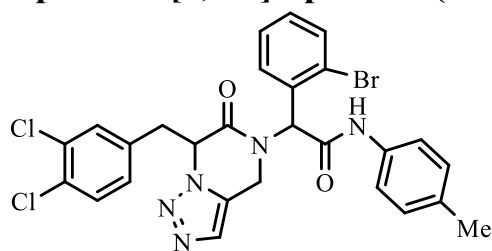
порошок. $T_{\text{топл.}} = 105-107$ °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.84 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H, NH), 7.53 (д, $J = 31.1$ Гц, 1H), 7.43 – 7.07 (м, 7H), 7.04 – 6.65 (м, 4H), 6.48 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 6.18 (с, 1H, CH), 5.75 (с, 1H), 4.66 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H), 4.27 (ш.с, 2H, CH_2N), 3.73 (с, 3H, OMe), 3.30 (с, 2H, CH_2Ph), 3.03 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 168.95 (CO), 164.22 (CO), 159.79, 139.38, 136.08, 131.81, 131.55, 131.32, 131.06 (2C), 130.60, 129.87, 129.68, 129.54, 128.75 (2C), 127.81, 127.74, 127.34, 125.97, 114.69, 114.48, 59.99, 59.27, 55.66, 42.68, 38.28, 31.44. Мас-спектр (CI), m/z : 550 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 61.01; Н, 4.67; N, 12.60. $C_{28}H_{25}Cl_2N_5O_3$. Обчислено, С, 61.10; Н, 4.58; N, 12.72.

2-(7-(2,4-Дихлорофеніл)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]-піразин-5(4*H*)-іл)-2-феніл-*N*-(*p*-толіл)ацетамід 44g. Вихід 97% (0,50 г). Білий



порошок. $T_{\text{топл.}} = 224-226$ °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 10.42 (д, $J = 50.7$ Гц, 1H, NH), 7.68 – 7.36 (м, 7H), 7.34 – 6.96 (м, 6H), 6.38 (д, $J = 23.0$ Гц, 1H), 5.75 (дт, $J = 40.4, 5.8$ Гц, 1H), 4.67 (дд, $J = 76.1, 16.3$ Гц, 1H), 4.16 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H), 3.74 – 3.48 (м, 2H, CH_2N), 2.25 (д, $J = 18.2$ Гц, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 167.11 (CO), 165.19 (CO), 136.01, 134.61, 133.83, 133.40, 133.11, 132.94, 132.82, 132.69, 132.05, 129.41, 129.25 (2C), 129.19 (2C), 128.89 (2C), 128.69, 127.21, 119.38 (2C), 60.45 (CH), 59.37, (CH), 38.54 (CH_2N), 35.42 (CH_2), 20.47 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 520 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 62.39; Н, 4.31; N, 13.42. $C_{27}H_{23}Cl_2N_5O_3$. Обчислено, С, 62.32; Н, 4.45; N, 13.46.

2-(2-Бромофеніл)-2-(7-(3,4-дихлоробензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]-триазоло[1,5-а]піразин-5(4H)-іл)-N-(*n*-толіл)-ацетамід 44h. Вихід 98%



(0,59 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 244\text{--}245\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.:

10.46 (с, 1H, NH), 7.75 – 7.68 (м, 1H), 7.59 – 7.27 (м, 7H), 7.14 (ш.с, 2H), 7.05 (ш.с, 1H), 6.77 (ш.с,

1H), 6.37 (с, 1H, CH), 5.80 (ш.с, 1H, CH), 4.30 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H, CH_2), 3.88 (д,

$J = 16.5$ Гц, 1H, CH_2), 3.53 (с, 2H CH_2N), 2.27 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР

(126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 166.66 (CO), 164.71 (CO), 136.07, 135.69, 133.64,

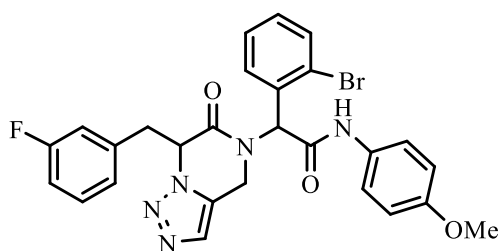
132.86, 132.76, 131.52, 131.11, 130.88, 130.24, 129.84, 129.64, 129.37, 129.20 (2C),

128.86, 128.45, 125.14, 119.37, 119.30 (2C), 61.64, 59.56, 38.92, 37.34, 20.46 (CH_3).

Мас-спектр (CI), m/z : 598, 600 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 54.17; Н, 3.77; N, 11.59.

$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, С, 54.11; Н, 3.70; N, 11.69.

2-(2-Бромофеніл)-2-(7-(3-фторобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]-триазоло[1,5-а]піразин-5(4H)-іл)-N-(4-метоксифеніл)ацетамід 44i. Вихід 96%



(0,54 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 221\text{--}222\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.:

10.43 (с, 1H, NH), 7.71 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.56

(д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.50 (с, 1H), 7.44 (д,

$J = 7.2$ Гц, 1H), 7.34 (дд, $J = 20.9, 7.2$ Гц, 2H), 7.14 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 6.99 (с, 1H),

6.92 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.62 (ш.с, 2H), 6.37 (с, 1H, CH), 5.78 (ш.с, 1H, CH), 4.17

(д, $J = 16.2$ Гц, 1H, CH_2), 3.88 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, CH_2), 3.74 (с, 3H, OMe), 3.54 (с,

2H, CH_2N). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 166.33 (CON), 165.03

(CON), 161.93 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 244.2$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-3}}$), 155.61, 137.10 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-1}}$),

133.65, 132.97, 131.72, 131.05, 130.80, 130.05 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 129.17,

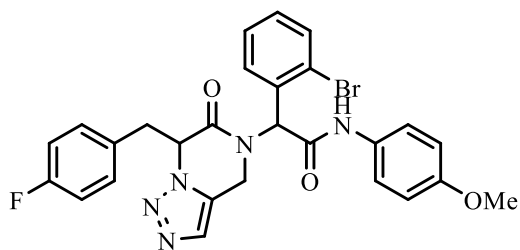
128.88, 128.42, 125.34 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2.4$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-6}}$), 124.99, 120.79 (2C), 116.25 (д,

$^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 114.00 (2C), 113.92 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 20.9$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 61.56,

59.81, 55.23, 38.71, 38.09. Мас-спектр (CI), m/z : 564, 566 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С,

57.55; Н, 4.02; N, 12.29. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrFN}_5\text{O}_3$. Обчислено, С, 57.46; Н, 4.11; N, 12.41.

2-(2-Бромофеніл)-2-(7-(4-фторобензил)-6-оксо-6,7-дихлоро-[1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4*H*)-іл)-*N*-(4-метоксифеніл)ацетамід 44j. Вихід 95 %



(0,54 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 235\text{--}237\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.:

10.44 (д, $J = 59.5$ Гц, 1H, NH), 7.71 (дд, $J = 11.9$,

7.9 Гц, 1H), 7.62 – 7.52 (м, 2H), 7.51 – 7.40 (м,

3H), 7.39 – 7.18 (м, 3H), 7.00 – 6.74 (м, 6H), 6.32 (д, $J = 31.0$ Гц, 1H, CH), 5.72 (дт,

$J = 25.6, 5.0$ Гц, 1H, CH), 4.03 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H, CH₂), 3.88 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H,

CH₂), 3.71 (д, $J = 17.6$ Гц, 3H, OMe), 3.49 (ш.с, 2H, CH₂N). Спектр ^{13}C ЯМР (151

МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 166.68 (CO), 164.76 (CO), 161.79 (д,

$^1J_{\text{C-F}} = 243.0$ Гц, C_{Ar-4}), 156.06, 134.06, 133.47, 132.14, 132.00, 131.67, 131.47 (д,

$^3J_{\text{C-F}} = 13.8$ Гц, 2xCH_{Ar-2,6}), 131.13 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 3.5$ Гц, C_{Ar-1}), 129.58, 129.27, 128.83,

125.29, 121.40, 121.26, 115.49 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.6$ Гц, 2xCH_{Ar-3,5}), 114.50, 114.40, 61.95,

60.47, 55.68 (OMe), 39.16, 38.26. Мас-спектр (CI), m/z : 564, 566 [M+H⁺]. Знайдено,

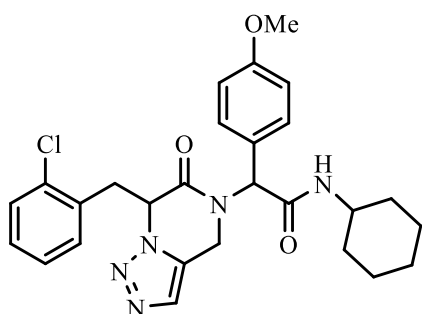
%, С, 57.48; Н, 4.09; N, 12.39. C₂₇H₂₃BrFN₅O₃. Обчислено, С, 57.46; Н, 4.11;

N, 12.41.

Загальна методика синтезу 4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онів 44к-п.

Розчин 2-азидопропіонової кислоти **25** (2 ммоль), пропаргіламіну (0,13 мл, 2 ммоль), альдегіду **41** (2 ммоль) та ізонітрилу **39** (2 ммоль) в метанолі (5 мл) перемішують за кімнатної температури впродовж 30 хв, після чого підвищують температуру до 50 °С та продовжують перемішування впродовж 72 год. По закінченню реакції, метанол упарюють, залишок перекристалізують з розчину дихлорметан/гексан (3:1), отримуючи сполуки **44**.

2-(7-(2-Хлоробензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4*H*)-іл)-*N*-циклогексил-2-(4-метоксифеніл)-ацетамід 44к. Вихід 66% (0,67 г). Білий порошок.



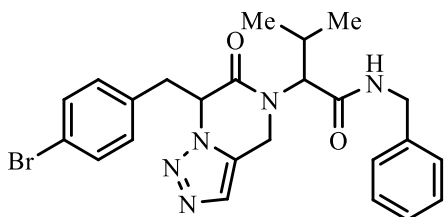
$T_{\text{топл.}} = 176\text{--}178\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц,

ДМСО), δ , м. ч.: 167.92 (CO), 159.60 (CO), 134.11,

133.19, 132.20, 130.44 (2C), 129.69, 129.67, 129.43

(2C), 129.20, 127.49 (Tr-5), 126.79, 114.74 (2C), 60.06(CH), 59.29 (CH), 55.59 (OMe), 48.26 (CH₂N), 38.53 (CHNH циклогексил), 36.34 (CH₂), 32.67(2xCH₂ циклогексил), 25.63 (CH₂ циклогексил), 25.01(CH₂ циклогексил), 24.89 (CH₂ циклогексил). Мас-спектр (CI), m/z: 508 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 63.86; Н, 5.95; N, 13.89. C₂₇H₃₀ClN₅O₃. Обчислено, С, 63.84; Н, 5.95; N, 13.79.

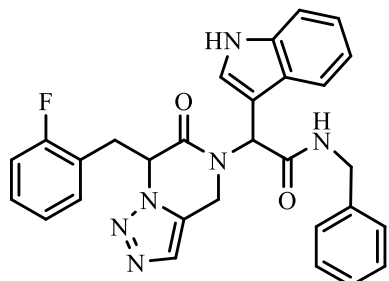
***N*-Бензил-2-(7-(4-бромобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4*H*)-іл)-3-метилбутанамід 44i.** Вихід 78% (0,78 г). Білий порошок.



$T_{\text{топл.}} = 239\text{--}241\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8.85 (т, *J* = 5.8 Гц, 1H, NH), 7.56 (с, 1H), 7.28 (с, 4H), 7.25 – 7.16 (м, 1H), 7.11 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 6.54 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 5.65

(т, *J* = 4.5 Гц, 1H, CH), 4.71 (д, *J* = 11.1 Гц, 1H, CH₂Ph), 4.50 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H, CH₂Ph), 4.33 (дд, *J* = 15.1, 6.2 Гц, 1H, CH₂), 4.21 (дд, *J* = 15.1, 5.8 Гц, 1H, CH₂), 3.73 (д, *J* = 17.0 Гц, 1H, CH), 3.47 – 3.35 (м, 2H, CH₂N), 2.11 (дп, *J* = 12.8, 6.5 Гц, 1H, CHMe₂), 0.81 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H, Me), 0.61 (д, *J* = 6.6 Гц, 3H, Me). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 168.46 (CO), 165.22 (CO), 139.60, 134.08, 131.62 (2C), 131.53 (2C), 129.70, 129.33, 128.72 (2C), 127.73 (2C), 127.29, 120.88, 61.92, 60.22, 42.58, 38.53, 37.58, 26.24, 19.43 (Me), 18.93 (Me). Мас-спектр (CI), m/z: 496, 498 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 58.15; Н, 5.20; N, 14.06. C₂₄H₂₆BrN₅O₂. Обчислено, С, 58.07; Н, 5.28; N, 14.11.

***N*-Бензил-2-(7-(2-фторобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4*H*)-іл)-2-(1*H*-індол-3-іл)ацетамід 44m.** Вихід 83% (0,84 г). Білий

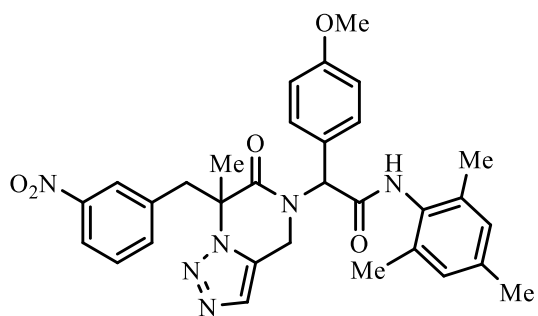


порошок. $T_{\text{топл.}} = 252\text{--}254\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 11.27 (с, 1H, NH_{Ind}), 8.86 (т, *J* = 6.2 Гц, 1H, NH), 7.37 (с, 2H), 7.33 – 7.16 (м, 8H), 7.07 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.01 – 6.81 (м, 4H), 6.55 (с, 1H, CH), 5.67 (д, *J* = 5.7 Гц, 1H, CH), 4.36 (д, *J* = 5.8 Гц, 2H, CH₂),

4.22 (кв, *J* = 16.5 Гц, 2H, CH₂), 3.48 (д, *J* = 11.8 Гц, 2H, CH₂). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 169.21 (CO), 165.16 (CO), 161.17 (д, ¹*J*_{C-F} = 245.3 Гц, C_{Ar}-2), 139.62, 136.72, 131.99 (д, ³*J*_{C-F} = 3.9 Гц, CH_{Ar}-6), 129.70 (д, ³*J*_{C-F} = 8.2 Гц, C_{Ar}-4), 129.58, 129.24, 128.66 (2C, Ph), 127.82 (2C, Ph), 127.26, 126.89, 126.74,

124.69 (д, $^4J_{C-F} = 3.4$ Гц, CH_{Ar-5}), 122.25, 122.08 (д, $^2J_{C-F} = 15.7$ Гц, C_{Ar-1}), 119.85, 118.49, 115.53 (д, $^2J_{C-F} = 21.8$ Гц, CH_{Ar-3}), 112.33, 107.47, 60.01 (CH), 53.75 (CH), 42.71 (CH_2N), 38.11 (CH_2Ph), 32.42 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 509 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 68.39; Н, 4.91; N, 16.38. $C_{29}H_{25}FN_6O_2$. Обчислено, С, 68.49; Н, 4.96; N, 16.53.

***N*-Мезитил-2-(4-метоксифеніл)-2-(7-метил-7-(3-нітробензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4*H*)-іл)ацетамід 44н.** Вихід 81%



(0,92 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 94-96$ °С.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.:

9.57 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H, NH), 8.12 – 7.91 (м, 1H),

7.52 – 7.17 (м, 4H), 7.14 – 6.86 (м, 4H), 6.81 (д,

$J = 10.0$ Гц, 2H), 6.19 (д, $J = 23.9$ Гц, 1H, CH),

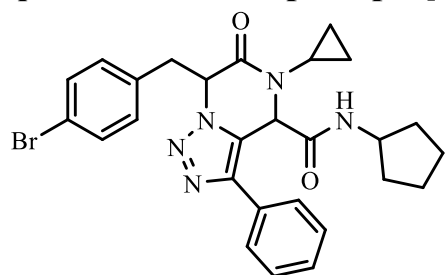
4.17 – 3.86 (м, 1H, CH_2), 3.73 (с, 3H, OMe), 3.69 – 3.43 (м, 2H, CH_2N), 3.23 – 2.95

(м, 1H, CH_2), 2.17 (д, $J = 11.7$ Гц, 3H, Me), 2.10 – 1.87 (м, 9H, 3Me). Мас-спектр

(CI), m/z : 569 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 65.57; Н, 5.59; N, 14.67. $C_{29}H_{25}FN_6O_2$.

Обчислено, С, 65.48; Н, 5.67; N, 14.78.

Синтез 7-(4-бромобензил)-*N*-циклопентил-5-циклопропіл-6-оксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксаміду 45.



Сполуку **42а** (0,62 г, 1 ммоль) розчиняють за

нагрівання в сухому толуолі (4 мл). До розчину додають 0,15 мл (1,1 ммоль) триетиламіну.

Реакційну суміш кип'ятять впродовж 24 год, після чого охолоджують, упарюють толуол під зниженим

тиском, отримуючи цільовий продукт **45**. Вихід 95% (0,51 г). Білий порошок.

$T_{\text{топл.}} = 223-224$ °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.:

8.26 – 8.14 (м, 1H NH), 7.80 – 7.62 (м, 3H), 7.50 – 7.35 (м, 5H), 7.21 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.82 – 4.66

(м, 1H), 4.01 – 3.81 (м, 1H), 3.08 (дд, $J = 14.3, 4.3$ Гц, 1H), 2.90 – 2.71 (м, 1H), 2.51

(с, 1H), 1.68 (ш.с, 1H), 1.55 – 1.27 (м, 3H), 1.26 – 1.07 (м, 3H), 0.88 – 0.61 (м, 3H),

0.54 – 0.37 (м, 1H), 0.12 (ш.с, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ , м. ч.:

171.89 (CO), 166.31 (CO), 152.68, 137.41, 134.79, 132.54, 132.04 (2C), 131.53 (2C),

130.86, 130.65 (2С), 128.83 (2С), 120.25, 82.80, 63.08, 51.99, 35.70, 31.52, 31.19, 24.61, 23.84, 23.59, 6.71 (циклопропіл), 6.37 (циклопропіл). Мас-спектр (СІ), m/z : 534, 536 $[M+H^+]$. Знайдено, %: С, 60.80; Н, 5.35; N, 13.03. $C_{27}H_{28}BrN_5O_2$. Обчислено, С, 60.68; Н, 5.28; N, 13.10.

Загальна методика синтезу 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот 48а-с

До розчину 0,01 моль відповідного азиду в 4 мл диметилсульфоксиду додають 0,01 моль ацетооцтового естеру та сухий калій карбонат (5,5 г, 0,04 моль). Суспензію перемішують при 40–50 °С доки моніторинг за допомогою ТШХ не покаже, що весь вихідний азид прореагував (7–12 год). Потім охолоджують до 5 °С розбавляють водою (15 мл). Осад відфільтровують, отримуючи відповідний естер **47**. У випадку рідких естерів їх екстрагують дихлорметаном та концентрують у вакуумі.

Для перетворення естеру у кислоту його розчиняють у 10 мл спирту. До одержаного розчину естеру додають 4 мл 30%-ного водного розчину гідроксиду натрію. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником упродовж 1 год, охолоджують до кімнатної температури, промивають ТВМЕ та підкислюють соляною кислотою до $pH \approx 1$. Утворений осад чистої 1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти **48** відфільтровують.

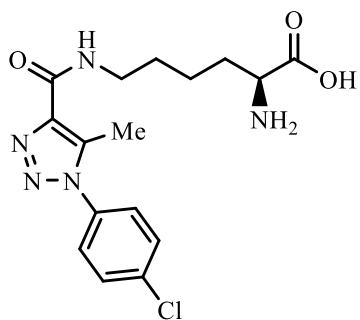
Характеристики одержаних 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот співпадають з літературними даними: **48a,b** [173], **48c** [174].

Загальна методика синтезу хлорангідридів 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот 49а-с

До 0,005 моль відповідної 1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти **48** додають 0,0075 моль $SOCl_2$ і кип'ятять впродовж 1 год. Надлишок тіонілхлориду видаляють у вакуумі та отримують кількісно хлорангідриди **49**, які використовують без додаткової очистки.

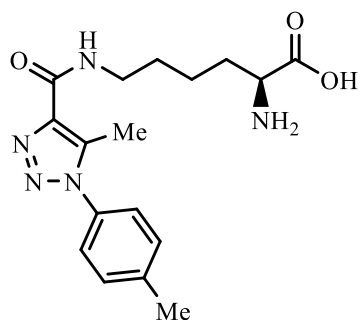
Загальна методика синтезу *N*⁶-(1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-*L*-лізинів 51а-с.

Лізин гідрохлорид (5 ммоль, 0,9 г) розчиняють у насиченому водному розчині NaOH (15 ммоль, 0,6 г). Розчин охолоджують до 0 °С та додають порціями розчин хлорангідриду **49** (5 ммоль) у діоксані, підтримуючи температуру не вище 5 °С. Реакційну суміш витримують впродовж 30 хв. Після чого доводять рН реакційної суміші до нейтрального розчином оцтової кислоти. Утворений осад відфільтровують, промивають водою.



***N*⁶-(1-(4-Хлорофеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-*L*-лізин 51а.** Вихід 59% (1,08 г). $T_{\text{топл.}} = 234\text{--}236$ °С. Мас-спектр (CI), m/z : 366 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 52.41; Н, 5.54; N, 19.05. $C_{16}H_{20}ClN_5O_3$. Обчислено, С, 52.53; Н, 5.51; N, 19.14

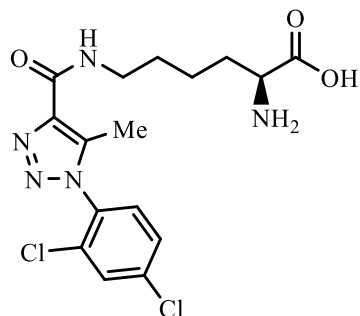
***N*⁶-(5-Метил-1-(*p*-толіл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-*L*-лізин 51б.**



Вихід 56% (0,97 г). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.: 8.43 (с, 1H, NH), 7.51 – 7.45 (м, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.40 (м, 2H, H_{Ar}), 3.25 (дд, $J = 12.6, 6.4$ Гц, 2H, CH₂N), 3.06 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H, CH), 2.42 (с, 3H, Me), 1.72 (с, 3H, Me), 1.60 – 1.44 (м, 3H, Lys), 1.43 – 1.24 (м, 3H, Lys). Мас-спектр (CI), m/z : 346 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 59.19; Н, 6.62; N,

20.15. $C_{17}H_{23}N_5O_3$. Обчислено, С, 59.12; Н, 6.71; N, 20.28.

***N*⁶-(1-(2,4-Дихлорофеніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-*L*-**



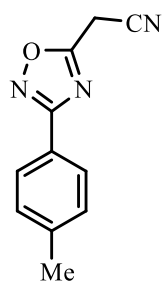
лізин 51с. Вихід 52% (1,04 г). Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.: 8.63 (т, $J = 6.0$ Гц, 1H, NH), 8.09 – 8.03 (м, 1H, H_{Ar}), 7.76 – 7.67 (м, 2H, H_{Ar}), 3.29 – 3.22 (м, 2H, CH₂N), 3.21 – 3.14 (м, 1H, CH), 2.35 (с, 3H, Me), 1.91 – 1.59 (м, 2H, CH₂), 1.58 – 1.46 (м, 2H, CH₂), 1.37 (с, 2H,

CH₂). Мас-спектр (CI), m/z : 400 [$M+H^+$]. Знайдено, %: С, 47.88; Н, 4.73; N, 17.43. $C_{16}H_{19}Cl_2N_5O_3$. Обчислено, С, 48.01; Н, 4.78; N, 17.50.

Загальна методика синтезу 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів 54а-е.

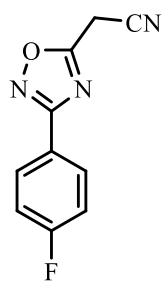
Розчин амідоксиму **52** (10 ммоль) і 3-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-3-оксопропанонітрилу **53** (1,63 г, 10 ммоль) у 25 мл діоксану кип'яють зі зворотним холодильником упродовж 24 год. Потім охолоджують та упарюють діоксан у вакуумі. Залишок промивають насиченим розчином NaHCO_3 , відфільтровують і сушать, одержуючи цільовий (1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрил **54**.

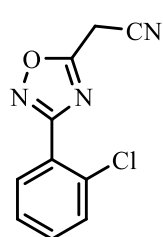
2-(3-Феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрил 54а. Фізико-хімічні характеристики відповідають літературним даним [175].



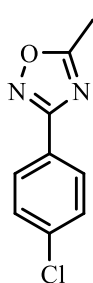
2-(3-(*o*-Толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрил 54b. Вихід 83% (1,65 г). Жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 77\text{--}78\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 7.92 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 7.49 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-5}}$), 7.44 – 7.35 (м, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,4}}$), 4.81 (с, 2H, CH_2), 2.55 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO), δ , м. ч.: 171.12 ($\text{C}^{\text{оксадіазол-5}}$), 169.03 ($\text{C}^{\text{оксадіазол-3}}$), 138.10 ($\text{C}^{\text{Tol-2}}$), 131.99 ($\text{CH}^{\text{Tol-3}}$), 131.62 ($\text{CH}^{\text{Tol-6}}$), 130.21 ($\text{CH}^{\text{Tol-4}}$), 126.81 ($\text{CH}^{\text{Tol-5}}$), 125.41 ($\text{C}^{\text{Tol-1}}$), 114.92 (CN), 22.04 (Me), 17.50 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 200 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 66.39; Н, 4.43; N, 20.98. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Обчислено, С, 66.32; Н, 4.55; N 21.09.

2-(3-(4-Фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрил 54с. Вихід 76% (1,54 г). Жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 62\text{--}63\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 8.06 (дд, $J = 8.5, 5.5$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 7.41 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 4.79 (с, 2H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO), δ , м. ч.: 172.33 ($\text{C}^{\text{оксадіазол-5}}$), 167.67 ($\text{C}^{\text{оксадіазол-3}}$), 164.61 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 249.8$ Гц, $\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 130.16 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 9.1$ Гц, $2\text{xCH}^{\text{Ar-2,6}}$), 122.61 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$ Гц, $\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 117.04 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$ Гц, $2\text{xCH}^{\text{Ar-3,5}}$), 114.83 (CN), 17.63 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 204 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 59.03; Н, 2.90; N, 20.59. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FN}_3\text{O}$. Обчислено, С, 59.12; Н, 2.98; N 20.68.



2-(3-(2-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрил 54d. Вихід 72%

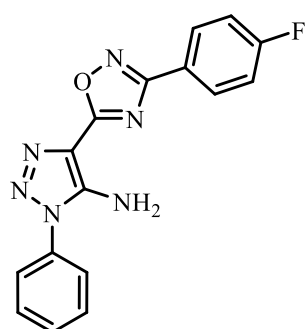
(1,58 г). Жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 72-73\text{ }^{\circ}\text{C}$; Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7.92 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 7.70 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-3}}$), 7.63 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-5}}$), 7.56 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-4}}$), 4.84 (с, 2H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.78 ($\text{C}^{\text{оксадіазол-5}}$), 167.24 ($\text{C}^{\text{оксадіазол-3}}$), 133.34 ($\text{CH}^{\text{Ar-3}}$), 132.61 ($\text{C}^{\text{Ar-2}}$), 132.25 ($\text{CH}^{\text{Ar-6}}$), 131.41 ($\text{CH}^{\text{Ar-4}}$), 128.26 ($\text{CH}^{\text{Ar-5}}$), 125.32 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 114.84 (CN), 17.59 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 220 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 54.54; Н 2.79; N 19.00. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$. Обчислено, С, 54.69; Н, 2.75; N 19.13.

2-(3-(4-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрил 54e. Вихід 91%

(1,99 г). Жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 60-61\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.02 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 7.65 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 4.81 (с, 2H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 172.46 ($\text{C}^{\text{оксадіазол-5}}$), 167.68 ($\text{C}^{\text{оксадіазол-3}}$), 137.13 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 130.02 (2х $\text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 129.35 (2х $\text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 124.89 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 114.80 (CN), 17.66 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 220 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 54.80; Н 2.71; N 19.04. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$. Обчислено, С, 54.69; Н, 2.75; N 19.13.

Загальна методика синтезу 5-аміно-1H-1,2,3-триазолів 55а-е.

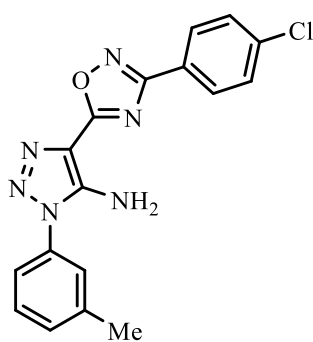
Розчин ацетонітрилу **54** (2 ммоль) та азиду **1** (2 ммоль), 5 мл MeOH та метоксиду натрію, отриману шляхом розчинення 0,046 г (2 ммоль) натрію в 1 мл MeOH перемішують за кімнатної температури до утворення осаду. Контроль реакції проводять за допомогою ТШХ. Отриману суспензію фільтрують і твердий продукт промивають водою та MeOH отримуючи цільовий триазол **55** у вигляді кристалічної твердої речовини.

4-(3-(4-Фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-

амін 55а. Вихід 87% (0,56 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 251-252\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.26 (дд, $J = 8.1, 5.7$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 7.69 – 7.57 (м, 5H, H^{Ph}), 7.41 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 6.96 (с, 2H, NH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 169.57 ($\text{C}^{\text{оксадіазол-5}}$), 166.96

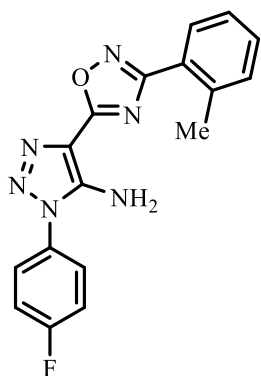
(C^{oxadiazole-3}), 164.46 (д, $^1J_{C-F} = 249.3$ Гц, C^{Ar-4}), 145.20 (C^{triazole-5}), 134.82 (C^{Ph-1}), 130.43 (д, $^3J_{C-F} = 8.9$ Гц, 2xCH^{Ar-2,6}), 130.33 (2xCH^{Ph-3,5}), 130.02 (CH^{Ph-4}), 125.20 (2xCH^{Ph-2,6}), 123.23 (д, $^4J_{C-F} = 2.9$ Гц, C^{Ar-1}), 116.68 (д, $^2J_{C-F} = 22.0$ Гц, 2xCH^{Ar-3,5}), 115.13 (C^{triazole-4}). Мас-спектр (CI), m/z: 323 [M+H⁺]. Знайдено, %: С 59.72; Н 3.49; N 26.01. C₁₆H₁₁FN₆O. Обчислено, С 59.63; Н 3.44; N 26.08.

4-(3-(4-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-*m*-толіл-1*H*-1,2,3-триазол-



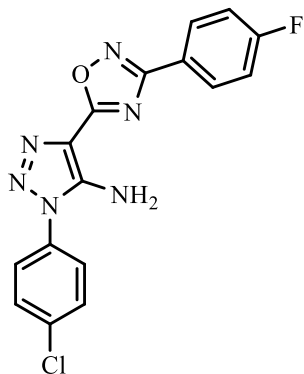
5-амін 55b. Вихід 85% (0,60 г). Білий порошок. T_{топл.} = 252–253 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8.23 (д, 2H, $J = 7.2$ Гц, H^{Ar-3,5}), 7.66 (д, 2H, $J = 7.2$ Гц, H^{Ar-2,6}), 7.57 – 7.50 (м, 1H, H^{Ar}), 7.44-7.42 (м, 3H, H^{Ar}), 6.99 (с, 2H, NH₂), 2.43 (с, 3H, Me). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 169.74 (C^{oxadiazole-5}), 167.04 (C^{oxadiazole-3}), 145.21 (C^{triazole-5}), 140.13 (C^{Tol-3}), 136.81 (C^{Ar-4}), 134.71 (C^{Tol-1}), 130.69 (CH^{Tol-5}), 130.16 (CH^{Tol-4}), 129.77 (2xCH^{Ar-3,5}), 129.73 (2xCH^{Ar-2,6}), 125.67 (CH^{Tol-2}), 125.59 (C^{Ar-1}), 122.27 (CH^{Tol-6}), 115.06 (C^{triazole-4}), 21.36 (Me). Мас-спектр (CI), m/z: 353 [M+H⁺]. Знайдено, %: С 57.67; Н 3.63; N 23.69. C₁₇H₁₃ClN₆O. Обчислено, С, 57.88; Н, 3.71; N, 23.82.

1-(4-Фторофеніл)-4-(3-*o*-толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-

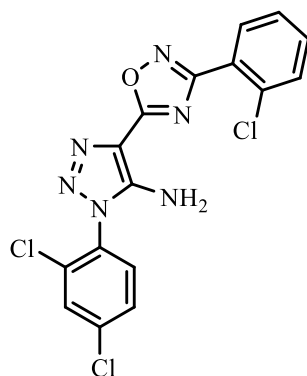


5-амін 55с. Вихід 91% (0,61 г). Білий порошок. T_{топл.} = 213–214 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8.17 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^{Ar-6}), 7.71 (дд, $J = 8.6, 4.8$ Гц, 2H, H^{Ar-3,5}), 7.55 – 7.45 (м, 3H, H^{Ar}), 7.40 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, H^{Ar-2,6}), 6.89 (с, 2H, NH₂), 2.61 (с, 3H, Me). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 168.56 (C^{oxadiazole-5}), 168.37 (C^{oxadiazole-3}), 162.77 (д, $^1J_{C-F} = 246.8$ Гц, C^{Ar-4}), 145.47 (C^{triazole-5}), 138.07 (C^{Tol-2}), 131.79 (CH^{Tol-3}), 131.29 (CH^{Tol-4}), 131.18 (д, $^4J_{C-F} = 2.7$ Гц, C^{Ar-1}), 130.69 (CH^{Tol-6}), 128.06 (д, $^3J_{C-F} = 9.3$ Гц, 2xCH^{Ar-2,6}), 126.61 (CH^{Tol-5}), 126.01 (C^{Tol-1}), 117.21 (д, $^2J_{C-F} = 23.3$ Гц, 2xCH^{Ar-3,5}), 115.04 (C^{triazole-4}), 22.32 (Me). Мас-спектр (CI), m/z: 337 [M+H⁺]. Знайдено, %: С 60.84; Н 3.81; N 25.08. C₁₇H₁₃FN₆O. Обчислено, С, 60.71; Н, 3.90; N, 24.99.

1-(4-Хлорофеніл)-4-(3-(4-фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1H-1,2,3-



триазол-5-амін 55d. Вихід 78% (0,56 г). Білий порошок $T_{\text{топл.}} = 284\text{--}285\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.26 (дд, $J = 8.6, 5.2$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 7.78 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 7.69 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 7.42 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 6.98 (с, 2H, NH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 169.73 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 166.95 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 164.63 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 250.3$ Гц, $\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 146.63 ($\text{C}^{\text{triazole-5}}$), 134.19 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 133.93 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 130.45 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.9$ Гц, $2\text{xCH}^{\text{Ar-2,6}}$), 130.22 ($2\text{xCH}^{\text{Ar-3,5}}$), 126.64 ($2\text{xCH}^{\text{Ar-2,6}}$), 123.42 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 3.4$ Гц, $\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 116.74 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22.0$ Гц, $2\text{xCH}^{\text{Ar-3,5}}$), 114.93 ($\text{C}^{\text{triazole-4}}$). Мас-спектр (CI), m/z : 357 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 53.65; Н 2.80; N 23.67. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClFN}_6\text{O}$. Обчислено, С, 53.87; Н, 2.83; N, 23.56.



4-(3-(2-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(2,4-дихлорофеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-амін 55e. Вихід 82% (0,67 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 264\text{--}265\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.19 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 8.02 (с, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-3}}$), 7.78 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-3}}$), 7.74 – 7.66 (м, 2H, H^{Ar}), 7.62 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-4}}$), 7.55 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-4}}$), 7.08 (с, 2H, NH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 168.99 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 166.64 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 146.52 ($\text{C}^{\text{triazole-5}}$), 136.92, 133.38, 133.02, 132.78, 132.71, 132.13, 131.25, 131.08, 130.72, 129.38, 128.04, 126.01, 113.91 ($\text{C}^{\text{triazole-4}}$). Мас-спектр (CI), m/z : 407, 409 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 47.28; Н 2.17; N 20.51. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, С, 47.14; Н, 2.23; N, 20.62.

Загальна методика синтезу (E)-2-хлоро-2-(2-арилгідразиніліден)ацетатів 56a-f.

Розчиняють амін **20** (0,1 моль) в суміші концентрованої хлоридної кислоти (34 мл) і води (105 мл) та діазотують при $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ розчином натрій нітриту (7 г, 0,1 моль) у воді (15 мл). Через 15 хв утворену діазосіль додають краплями за перемішування до розчину 13 мл (0,1 моль) 2-хлорацетоцевого естеру та 45,5 г натрій ацетату тригідрату в 200 мл етилового спирту та 80 мл води при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

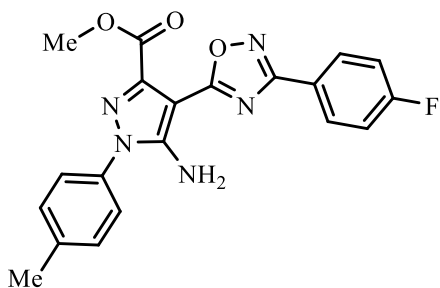
Після перемішування впродовж 3 год залишають на ніч. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають спиртом і висушують.

Характеристики одержаних сполук **56a-f** узгоджуються з літературними даними [143].

Загальна методика синтезу 5-аміно-1*H*-піразол-3-карбоксилатів **57a-e** та **62a-h**.

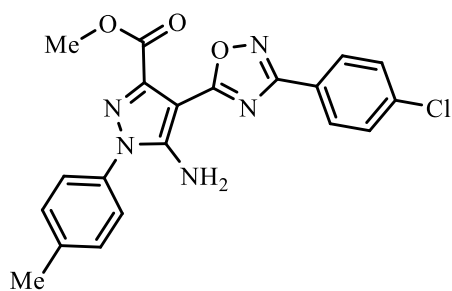
Розчин ацетонітрилу **54** (або β-оксопропанонітрилу **61**) (2 ммоль) та гідразоніл хлориду **56** (2 ммоль) в 5 мл MeOH та метилату натрію, отриманого шляхом розчинення 0,092 г (4 ммоль) натрію в 1 мл MeOH перемішують за кімнатної температури до утворення осаду. Контроль реакції проводять за допомогою ТШХ. Отриману суспензію фільтрують і твердий продукт промивають водою та MeOH, отримуючи цільовий піразол **57** або **64** у вигляді кристалічної твердої речовини.

Метил 5-аміно-4-(3-(4-фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(*n*-толіл)-1*H*-піразол-3-карбоксилат **5a.** Вихід 87% (0,68 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 167\text{--}168$ °C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ ,



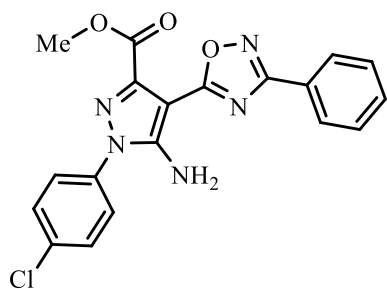
м. ч.: 8.18 (с, 2H, H^{Ar}), 7.50 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, H^{Ar}), 7.45 – 7.32 (м, 4H, H^{Ar}), 6.86 (с, 2H, NH_2), 3.89 (с, 3H, MeO), 2.40 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО) δ , м. ч.: 170.80 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 166.44 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 164.36 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 249.2$ Гц, $\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 162.12 (O=C-O), 150.09 ($\text{C}^{\text{pyrazole-5}}$), 140.99 ($\text{C}^{\text{pyrazole-3}}$), 138.93 ($\text{C}^{\text{Tol-4}}$), 134.89 ($\text{C}^{\text{Tol-1}}$), 130.53 (2x $\text{CH}^{\text{Tol-3,5}}$), 130.21 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.9$ Гц, 2x $\text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 125.06 (2x $\text{CH}^{\text{Tol-2,6}}$), 123.32 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2.7$ Гц, $\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 116.66 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22.1$ Гц, 2x $\text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 87.89 ($\text{C}^{\text{pyrazole-4}}$), 52.65 (OMe), 21.15 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 394 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C 61.09; H 4.05; N 17.85. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_3$. Обчислено, C, 61.07; H, 4.10; N 17.80.

Метил 5-аміно-4-(3-(4-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(*n*-толіл)-1*H*-піразол-3-карбоксилат 57b. Вихід 91% (0,74 г). Темно-оранжевий порошок.



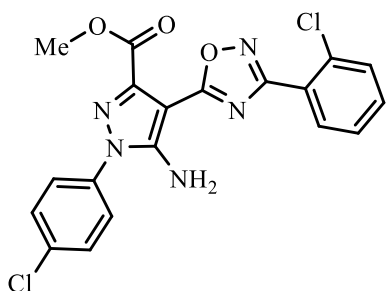
$T_{\text{топл.}} = 145\text{--}146\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.11 (ш.с, 2H, H^{Ar}), 7.60 (ш.с, 2H, H^{Ar}), 7.48 (ш.с, 2H, H^{Ar}), 7.39 (ш.с, 2H, H^{Ar}), 6.87 (с, 2H, NH_2), 3.87 (с, 3H, MeO), 2.38 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.89 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 166.46 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 162.15 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 150.14 ($\text{C}^{\text{pyrazole-5}}$), 140.98 ($\text{C}^{\text{pyrazole-3}}$), 138.95 ($\text{C}^{\text{Tol-4}}$), 136.60 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 134.92 ($\text{C}^{\text{Tol-1}}$), 130.57 (2x $\text{CH}^{\text{Tol-3,5}}$), 129.72 (2x $\text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 129.50 (2x $\text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 125.64 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 125.07 (2x $\text{CH}^{\text{Tol-2,6}}$), 87.76 ($\text{C}^{\text{pyrazole-4}}$), 52.67 (OMe), 21.27 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 410 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 58.59; Н 3.91; N 17.12. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_3$. Обчислено, С, 58.61; Н, 3.94; N 17.09.

Метил 5-аміно-1-(4-хлорофеніл)-4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1*H*-піразол-3-карбоксилат 57c. Вихід 82% (0,65 г). Жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 138\text{--}$



$139\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.12 (ш.с, 2H, H^{Ar}), 7.67 (ш.с, 4H, H^{Ar}), 7.58 (ш.с, 3H, H^{Ar}), 7.01 (с, 2H, NH_2), 3.89 (с, 3H, MeO). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.64 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 167.26 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 162.04 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 150.30 ($\text{C}^{\text{pyrazole-5}}$), 141.47 ($\text{C}^{\text{pyrazole-3}}$), 136.26 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 133.67 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 131.88 ($\text{CH}^{\text{Ph-4}}$), 130.11 (2x $\text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 129.55 (2x $\text{CH}^{\text{Ph-3,5}}$), 127.69 (2x $\text{CH}^{\text{Ph-2,6}}$), 127.08 (2x $\text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 126.73 ($\text{C}^{\text{Ph-1}}$), 88.14 ($\text{C}^{\text{pyrazole-4}}$), 52.73 (OMe). Мас-спектр (CI), m/z : 396 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 57.68; Н 3.55; N 17.70. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_3$. Обчислено, С, 57.66; Н, 3.57; N 17.69.

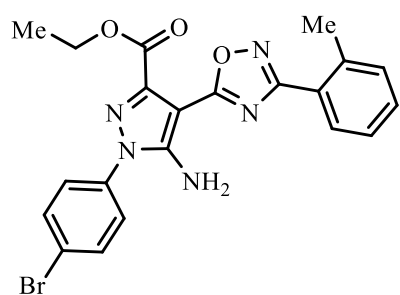
Метил 5-аміно-1-(4-хлорофеніл)-4-(3-(2-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1*H*-піразол-3-карбоксилат 57d. Вихід 75%



(0,64 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 151\text{--}152\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.06 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, H^{Ar}), 7.77 – 7.58 (м, 6H, H_{Ar}), 7.55 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.97 (с, 2H, NH_2), 3.90 (s, 3H, MeO). Спектр

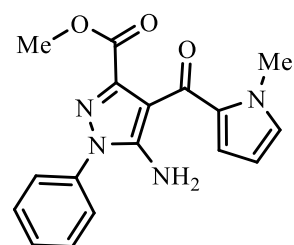
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.21 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 166.11 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 162.00 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 150.48 ($\text{C}^{\text{pyrazole-5}}$), 141.41 ($\text{C}^{\text{pyrazole-3}}$), 136.23 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 133.67 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 132.92 ($\text{CH}^{\text{Ar-3}}$), 132.61 ($\text{C}^{\text{Ar-2}}$), 132.37 ($\text{CH}^{\text{Ar-4}}$), 131.26 ($\text{CH}^{\text{Ar-6}}$), 130.11 ($2\times\text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 128.09 ($\text{CH}^{\text{Ar-5}}$), 127.05 ($2\times\text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 125.97 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 87.90 ($\text{C}^{\text{pyrazole-4}}$), 52.76 (OMe). Мас-спектр (CI), m/z : 430 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 53.01; Н 3.03; N 16.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$. Обчислено, С, 53.04; Н, 3.05; N 16.28.

Етил 5-аміно-1-(4-бромофеніл)-4-(3-(*o*-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1*H*-піразол-3-карбоксилат 57е. Вихід 94% (0,88 г). Жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 163-$



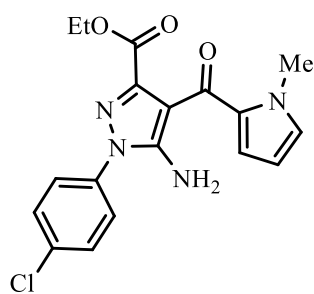
164 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.05 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H^{Ar}), 7.79 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 7.60 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 7.51 – 7.44 (м, 1H, H^{Ar}), 7.39 (м, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-4,5}}$), 6.95 (с, 2H, NH_2), 4.36 (кв, $J = 6.6$ Гц, 2H, CH_2O), 2.58 (с, 3H, CH_3), 1.32 (т, $J = 6.2$ Гц, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 169.75 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 167.91 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 161.69 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 150.17 ($\text{C}^{\text{pyrazole-5}}$), 141.92 ($\text{C}^{\text{pyrazole-3}}$), 137.96 ($\text{C}^{\text{Tol-2}}$), 136.71 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 133.09 ($2\times\text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 131.86 ($\text{CH}^{\text{Tol-3}}$), 131.25 ($\text{CH}^{\text{Tol-6}}$), 130.42 ($\text{CH}^{\text{Tol-4}}$), 127.40 ($2\times\text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 126.70 ($\text{C}^{\text{Tol-1}}$), 126.11 ($\text{C}^{\text{Tol-5}}$), 122.18 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 88.11 ($\text{C}^{\text{pyrazole-4}}$), 61.70 (CH_2O), 22.20 (Me), 14.51 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 468, 470 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 53.89; Н 3.85; N 14.90. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3$. Обчислено, С, 53.86; Н, 3.87; N 14.95.

Метил 5-аміно-4-[(1-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]-1-феніл-1*H*-піразол-3-карбоксилат 62а. Вихід 84% (0,54 г). Білий порошок.



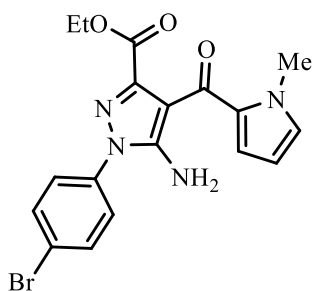
$T_{\text{топл.}} = 153-154$ °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7.60–7.49 (м, 5H, Ph), 7.09 (с, 1H, $\text{H}^{\text{Pyr-5}}$), 6.45 (ш.с, 3H, $\text{H}^{\text{Pyr-3}} + \text{NH}_2$), 6.07 (ш.с, 1H, $\text{H}^{\text{Pyr-4}}$), 3.87 (с, 3H, Me), 3.49 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 179.55 ($\text{C}=\text{O}$), 163.50 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 150.28 ($\text{C}^{\text{pyrazole-5}}$), 144.08 ($\text{C}^{\text{pyrazole-3}}$), 137.66 ($\text{C}^{\text{Ph-1}}$), 132.56 ($\text{C}^{\text{Pyr-2}}$), 130.59 ($\text{CH}^{\text{Pyr-5}}$), 130.00 ($2\times\text{CH}^{\text{Ph-3,5}}$), 128.73 ($\text{CH}^{\text{Ph-4}}$), 124.72 ($2\times\text{CH}^{\text{Ph-2,6}}$), 117.81 ($\text{CH}^{\text{Pyr-3}}$), 107.93 ($\text{CH}^{\text{Pyr-4}}$), 104.25 ($\text{C}^{\text{pyrazole-4}}$), 52.35 (OMe), 36.29 (MeN). Мас-спектр (CI), m/z : 325 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 62.97; Н 4.94; N 17.25. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Обчислено, С 62.95; Н 4.97; N 17.27.

Етил 5-аміно-1-(4-хлорофеніл)-4-(1-метил-1*H*-пірол-2-карбоніл)-1*H*-піразол-3-карбоксилат 62b. Вихід 86% (0,64 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 139$ –



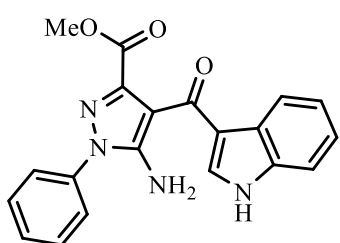
140 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7.63 (ш.с, 4H, H^{Ar}), 7.09 (с, 1H, $\text{H}^{\text{Pyr-5}}$), 6.50 (с, 2H, NH_2), 6.39 (с, 1H, $\text{H}^{\text{Pyr-3}}$), 6.05 (ш.с, 1H, $\text{H}^{\text{Pyr-4}}$), 3.99 – 3.72 (м, 5H, $\text{OCH}_2 + \text{Me}$), 0.91 (ш.с, 3H, EtO). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 179.62 (C=O), 162.92 (O=C-O), 150.57 ($\text{C}^{\text{pyrazole-5}}$), 144.55 ($\text{C}^{\text{pyrazole-3}}$), 136.57 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 133.13 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 132.77 ($\text{C}^{\text{pyr-2}}$), 130.54 ($\text{CH}^{\text{pyr-5}}$), 130.00 (2х $\text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 126.67 (2х $\text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 117.94 ($\text{CH}^{\text{pyr-3}}$), 108.00 ($\text{CH}^{\text{pyr-4}}$), 104.18 ($\text{C}^{\text{pyrazole-4}}$), 61.11 (CH_2O), 36.24 (MeN), 13.90 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 373 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 57.95; Н 4.62; N 15.05. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3$. Обчислено, С, 57.99; Н, 4.60; N, 15.03.

Етил 5-аміно-1-(4-бромофеніл)-4-(1-метил-1*H*-пірол-2-карбоніл)-1*H*-піразол-3-карбоксилат 62c. Вихід 89% (0,74 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 135$ –



136 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7.75 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 7.58 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 7.10 (ш.с, 1H, $\text{H}^{\text{Py-5}}$), 6.53 (с, 2H, NH_2), 6.38 (ш.с, 1H, $\text{H}^{\text{Py-3}}$), 6.05 (ш.с, 1H, $\text{H}^{\text{Py-4}}$), 3.97 – 3.87 (м, 2H, CH_2O), 3.85 (с, 3H, MeN), 0.90 (т, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH_3); Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 179.57 (C=O), 162.87 (O=C-O), 150.49 ($\text{C}^{\text{pyrazole-5}}$), 144.55 ($\text{C}^{\text{pyrazole-3}}$), 136.96 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 132.89 (2х $\text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 132.72 ($\text{C}^{\text{pyr-2}}$), 130.53 ($\text{CH}^{\text{pyr-5}}$), 126.84 (2х $\text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 121.49 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 117.91 ($\text{CH}^{\text{pyr-3}}$), 107.96 ($\text{CH}^{\text{pyr-4}}$), 104.19 ($\text{C}^{\text{pyrazole-4}}$), 61.09 (CH_2O), 36.22 (MeN), 13.88 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 417, 419 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 51.85; Н 4.07; N 13.45. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Обчислено, С, 51.81; Н, 4.11; N, 13.43.

Метил 5-аміно-4-(1*H*-індол-3-ілкарбоніл)-1-феніл-1*H*-піразол-3-карбоксилат 62d. Вихід 87% (0,63 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 143$ –144 °С. Спектр

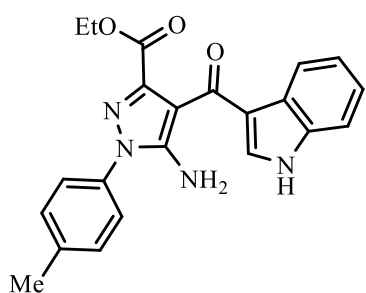


^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 11.85 (ш.с, 1H, NH), 8.14 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ind-7}}$), 7.73 (с, 1H, $\text{H}^{\text{Ind-2}}$), 7.66 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ph-2,6}}$), 7.61 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ph-3,5}}$), 7.53 – 7.47 (м, 2H, $\text{H}^{\text{Ph-4}} + \text{H}^{\text{Ind-5}}$), 7.26 – 7.18 (м,

2H, H^{Ind}-5,6), 6.34 (ш.с, 2H, NH₂), 3.49 (с, 3H, MeO). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 184.08 (C=O), 163.61 (O=C-O), 149.83 (C^{pyrazole}-5), 143.26 (C^{pyrazole}-3), 137.93 (C^{Ar}-1), 137.03, 132.96, 130.02 (2xCH^{Ar}-3,5), 128.70 (CH^{Ar}-4), 126.30, 124.73 (2xCH^{Ar}-2,6), 123.13, 121.74, 121.52, 118.08, 112.57, 105.34 (C^{pyrazole}-4), 52.17 (OMe). Мас-спектр (CI), m/z: 361 [M+H⁺]. Знайдено, %: С 66.43; Н 4.37; N 15.63. C₂₀H₁₆N₄O₃. Обчислено, С 66.66; Н 4.48; N 15.55.

Етил 5-аміно-4-(1*H*-індол-3-карбоніл)-1-(*p*-толіл)-1*H*-піразол-3-

карбоксилат 62e. Вихід 96% (0,74 г). Білий порошок. T_{топл.} = 227–228 °С. Спектр

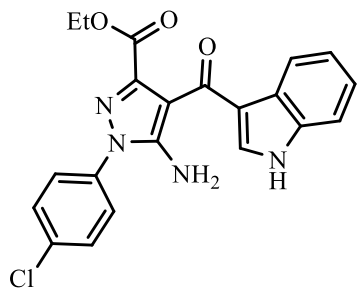


¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 11.80 (ш.с, 1H, NH), 8.09 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, H^{Ind}-7), 7.68 (ш.с, 1H, H^{Ind}-2), 7.51 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, H^{Ar}-2,6), 7.47 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, H^{Ind}-4), 7.38 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H, H^{Ar}-3,5), 7.25 – 7.14 (м, 2H, H^{Ind}-5,6), 6.28 (с, 2H, NH₂), 3.87 (кв, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH₂O),

2.40 (с, 3H, Me), 0.76 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H, CH₃). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 184.29 (C=O), 163.20 (O=C-O), 149.88 (C^{pyrazole}-5), 143.44 (C^{pyrazole}-3), 138.31 (C^{Tol}-4), 136.98, 135.39 (C^{Tol}-1), 132.67, 130.44 (2xCH^{Tol}-3,5), 126.25, 124.70 (2xCH^{Tol}-2,6), 123.14, 121.71, 121.40, 118.40, 112.52, 105.05 (C^{pyrazole}-4), 61.01 (CH₂O), 21.17 (CH₃), 13.77 (CH₃). Мас-спектр (CI), m/z: 389 [M+H⁺]. Знайдено, %: С 68.05; Н 5.17; N 14.43. C₂₂H₂₀N₄O₃. Обчислено, С, 68.03; Н, 5.19; N, 14.42.

Етил 5-аміно-1-(4-хлорофеніл)-4-(1*H*-індол-3-карбоніл)-1*H*-піразол-3-

карбоксилат 62f. Вихід 92% (0,75 г). Білий порошок.; T_{топл.} = 219–220 °С. Спектр

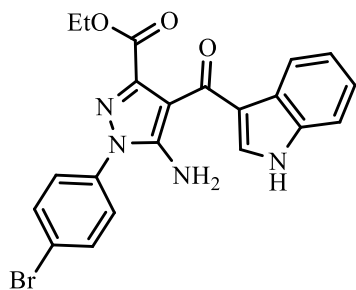


¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 12.03 (ш.с, 1H, NH), 8.09 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, H^{Ind}-7), 7.71 – 7.65 (м, 3H, H^{Ind}-2 + H^{Ar}-2,6), 7.63 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, H^{Ar}-3,5), 7.48 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, H^{Ind}-4), 7.27 – 7.12 (м, 2H, H^{Ind}-5,6), 6.40 (с, 2H, NH₂), 3.89 (кв, *J* = 6.8 Гц, 2H, CH₂O), 0.77 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH₃).

Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 184.15 (C=O), 163.06 (O=C-O), 150.01 (C^{pyrazole}-5), 143.88 (C^{pyrazole}-3), 137.05, 136.80 (C^{Ar}-1), 133.00 (C^{Ar}-4), 132.84, 129.99 (2xCH^{Ar}-3,5), 126.60 (2xCH^{Ar}-2,6), 126.25, 123.13, 121.73, 121.39, 118.29, 112.62, 105.32 (C^{pyrazole}-4), 61.10 (CH₂O), 13.80 (CH₃). Мас-

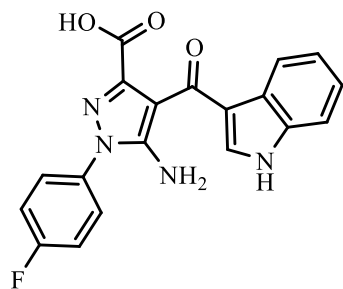
спектр (CI), m/z : 409 $[M+H^+]$. Знайдено, %: С 61.67; Н 4.20; N 13.71. $C_{21}H_{17}ClN_4O_3$. Обчислено, С, 61.69; Н, 4.19; N, 13.70.

Етил 5-аміно-1-(4-бромофеніл)-4-(1H-індол-3-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат 62g. Вихід 97% (0,89 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 223\text{--}224$ °С. Спектр



1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 12.03 (ш.с, 1H, NH), 8.10 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, $H^{\text{Ind-7}}$), 7.76 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, $H^{\text{Ar-2,6}}$), 7.68 (ш.с, 1H, $H^{\text{Ind-2}}$), 7.62 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, $H^{\text{Ar-3,5}}$), 7.49 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, $H^{\text{Ind-4}}$), 7.27 – 7.10 (м, 2H, $H^{\text{Ind-5,6}}$), 6.41 (с, 2H, NH_2), 3.89 (кв, $J = 6.8$ Гц, 2H, CH_2O), 0.77 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 184.11 (C=O), 163.01 (O=C-O), 149.94 ($C^{\text{pyrazole-5}}$), 143.89 ($C^{\text{pyrazole-3}}$), 137.19, 137.01 ($C^{\text{Ar-1}}$), 132.88 (2х $CH^{\text{Ar-3,5}}$), 132.78, 126.78 (2х $CH^{\text{Ar-2,6}}$), 126.21, 123.09, 121.69, 121.39 ($C^{\text{Ar-4}}$), 121.36, 118.27, 112.57, 105.33 ($C^{\text{pyrazole-4}}$), 61.07 (CH_2O), 13.77 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 453, 455 $[M+H^+]$. Знайдено, %: С 55.65; Н 3.76; N 12.35. $C_{21}H_{17}BrN_4O_3$. Обчислено, С, 55.64; Н, 3.78; N, 12.36.

5-Аміно-1-(4-фторофеніл)-4-(1H-індол-3-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота 62h. Вихід 79% (0.57 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 259\text{--}260$ °С.



Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 12.71 (ш.с, 1H, NH), 8.19 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, $H^{\text{Ind-7}}$), 8.07 (с, 1H, $H^{\text{Ind-2}}$), 7.77 – 7.60 (м, 2H, $H^{\text{Ar-2,6}}$), 7.44 – 7.26 (м, 3H, $H^{\text{Ind-4,5,6}}$), 7.07 (м, 2H, $H^{\text{Ar-3,5}}$), 6.31 (с, 2H, NH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 185.54 (C=O), 168.48 (O=C-O), 161.08 (д, $^1J_{C-F} = 240.0$ Гц), 153.81 ($C^{\text{pyrazole-5}}$), 149.81 ($C^{\text{pyrazole-3}}$), 136.92, 135.12, 134.16, 126.96, 126.34 (д, $^3J_{C-F} = 8.7$ Гц, 2х $CH^{\text{Ar-2,6}}$), 122.27 ($C^{\text{Ar-1}}$), 121.78, 121.12, 117.33, 116.52 (д, $^2J_{C-F} = 23.0$ Гц, 2х $CH^{\text{Ar-2,6}}$), 112.48, 103.66 ($C^{\text{pyrazole-4}}$). Мас-спектр (CI), m/z : 365 $[M+H^+]$. Знайдено, %: С 62.63; Н 3.57; N 15.40. $C_{19}H_{13}FN_4O_3$. Обчислено, С, 62.64; Н, 3.60; N, 15.38.

Загальна методика синтезу 3-оксопропанонітрилів 61a,b.

Індол **59** (або *N*-метилпірол **58**) (0,05 моль) додають до розчину, приготованого розчиненням ціанооцтової кислоти **60** (5,0 г, 0,05 моль) в 50 мл

As₂O при 50°C. Розчин нагрівають при 85 °С впродовж 5 хв, за цей період 3-оксопропанонітрил **61** починає кристалізуватися. Ще через 5 хв після охолодження суміші відфільтровують, осад промивають MeOH і сушать.

3-(1-Метил-1*H*-пірол-2-іл)-3-оксопропанонітрил 61a. Вихід 85% (6,29 г). Білий порошок. T_{топл.} = 108–110 °С. Спектральні характеристики відповідають літературним даним [148].

3-(1*H*-Індол-3-іл)-3-оксопропанонітрил 61b. Вихід 89% (8,19 г). Білий порошок. T_{топл.} = 239-241 °С. Спектральні характеристики відповідають літературним даним [148].

Загальна методика синтезу амінотіофенів Гевальда 65a,b

Морфолін (3,2 мл) докrapують до розчину етил ціаноацетату **64** (0,04 моль), кетону **63** (0,04 моль), сірки (1,28 г, 0,04 моль) в 12 мл етанолу. Реакційну суміш перемішують при 50–60 °С до повного розчинення сірки та випадання осаду. Утворену суспензію охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують, осад перекристалізовують зі спирту.

Характеристики одержаних амінотіофенів Гевальда **65a,b** співпадають з літературними даними [176].

Загальна методика синтезу 2-азидотіофен-3-карбоксилатів 65a,b

Амін **65** (0,02 моль) розчиняють у суміші концентрованої сульфатної кислоти (5 мл) і води (14 мл) та охолоджують до 0°C. Потім додають насичений розчин NaNO₂ (1,66 г, 0,024 моль), підтримуючи температуру нижче 5 °С. Реакційну суміш витримують 5 хв. Потім додають розчин NaN₃ (1,3 г, 0,02 моль) у воді (10 мл). Реакційну суміш витримують ще 10 хв при кімнатній температурі. Осад відфільтровують отримуючи азид **67**.

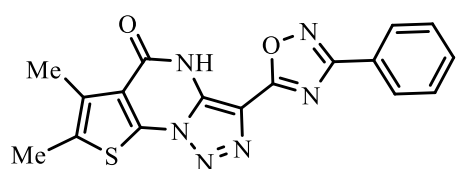
Характеристики одержаних 2-азидотіофен-3-карбоксилатів **67a,b** співпадають з літературними даними [177].

Загальна методика синтезу тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів 68a-h

До розчину метилату натрію (0,54 г, 0,001 моль) в сухому метанолі (20 мл) додають заміщений ацетонітрил **54** (0,001 моль). До цього розчину по краплях

додають розчин 2-азидотіофену **65** (0,001 моль) у сухому метанолі (2 мл). Суміш перемішують упродовж 5 хв. Контроль реакції проводять за допомогою ТШХ. Отриману суспензію фільтрують, твердий продукт промивають водою та MeOH отримуючи цільові тісно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини **68**.

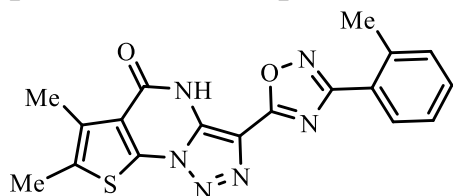
6,7-Диметил-3-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тісно[3,2-*e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он **68a.** Вихід 90% (0,33 г). Світлокоричневий



порошок. $T_{\text{топл.}} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.: 8.13 (дд, $J = 6.5$, 3.0 Гц, 2H, H^{Ph}-3,5), 7.64 – 7.55 (м, 3H, H^{Ph}-2,4,6),

2.45 (с, 3H, Me), 2.30 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.90 (C^{oxadiazole}-5), 168.05 (CO), 166.34 (C^{oxadiazole}-3), 153.20 (CTh-3), 144.97 (C^{Tr}-5), 131.72 (CH^{Ph}-4), 129.62 (2xCH^{Ph}-3,5), 127.73 (CTh-5), 127.63 (2xCH^{Ph}-2,6), 127.37 (C^{Ph}-1), 122.66 (CTh-4), 116.70 (C^{Tr}-4), 111.93 (CTh-2), 13.89 (Me), 13.20 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 365 [M+H⁺]. Знайдено, %: C, 55.95; H, 3.40; N, 22.94. C₁₇H₁₂N₆O₂S. Обчислено, C, 56.04; H, 3.32; N, 23.06.

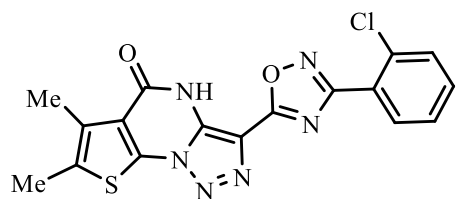
6,7-Диметил-3-(3-(*o*-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тісно[3,2-*e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он **68b.** Вихід 94% (0,36 г). Оранжевий



порошок. $T_{\text{топл.}} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. ч.: 8.03 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^{Ar}-6), 7.50 – 7.38 (м, 3H, H^{Ar}-3,4,5), 2.61 (с,

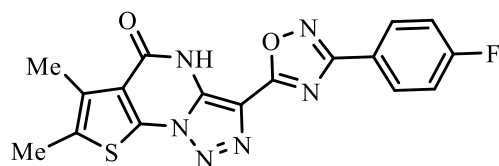
3H, Me), 2.45 (с, 3H, Me), 2.30 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 169.92 (C^{oxadiazole}-5), 168.64 (CO), 166.31 (C^{oxadiazole}-3), 153.18 (CTh-3), 145.04 (C^{Tr}-5), 137.89 (C^{Tol}-2), 131.76 (CH^{Tol}-3), 130.99 (CH^{Tol}-6), 130.34 (CH^{Tol}-4), 127.74 (CTh-5), 126.82 (C^{Tol}-1), 126.63 (CH^{Tol}-5), 122.50 (CTh-4), 116.61 (C^{Tr}-4), 111.86 (CTh-2), 22.12 (Me), 13.90 (Me), 13.21 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 379 [M+H⁺]. Знайдено, %: C, 57.35; H, 3.79; N, 22.00. C₁₈H₁₄N₆O₂S. Обчислено, C, 57.13; H, 3.73; N, 22.21.

3-(3-(2-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-6,7-диметилтієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он 68с. Вихід 85% (0,34 г). Світло-



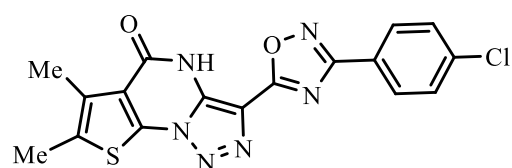
жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} > 300$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7.99 (дд, $J = 7.5$, 1.9 Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 7.69 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-3}}$), 7.66 – 7.52 (м, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-4,5}}$), 2.45 (с, 3H, Me), 2.29 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 170.37 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 166.93 (CO), 166.32 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 153.17 ($\text{C}^{\text{Th-3}}$), 145.03 ($\text{C}^{\text{Tr-5}}$), 132.71 ($\text{CH}^{\text{Ar-6}}$), 132.69 ($\text{C}^{\text{Ar-2}}$), 132.34 ($\text{CH}^{\text{Ar-6}}$), 131.08 ($\text{CH}^{\text{Ar-4}}$), 128.05 ($\text{CH}^{\text{Ar-5}}$), 127.74 ($\text{C}^{\text{Th-5}}$), 126.87 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 122.65 ($\text{C}^{\text{Th-4}}$), 116.45 ($\text{C}^{\text{Tr-4}}$), 111.97 ($\text{C}^{\text{Th-2}}$), 13.89 (Me), 13.20 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 399 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 51.09; Н, 2.71; N, 21.18. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, С, 51.20; Н, 2.78; N, 21.07.

3-(3-(4-Фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-6,7-диметилтієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он 68d. Вихід 86% (0,33 г). Світло-



коричневий порошок. $T_{\text{топл.}} = 281\text{--}283$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.16 (кв, $J = 7.1$, 6.0 Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 7.41 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 2.44 (с, 3H, Me), 2.29 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.95 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 167.24 (CO), 166.35 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 164.29 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 249.1$ Гц, $\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 153.20 ($\text{C}^{\text{Th-3}}$), 144.95 ($\text{C}^{\text{Tr-5}}$), 130.11 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.9$ Гц, $2\times\text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 127.71 ($\text{C}^{\text{Th-5}}$), 123.93 ($\text{C}^{\text{Th-4}}$), 123.92 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2.5$ Гц, $\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 116.64 ($\text{C}^{\text{Tr-4}}$), 116.71 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22.0$ Гц, $2\times\text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 111.96 ($\text{C}^{\text{Th-2}}$), 13.86 (Me), 13.17 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 383 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 53.28; Н, 2.97; N, 21.77. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, С, 53.40; Н, 2.90; N, 21.98.

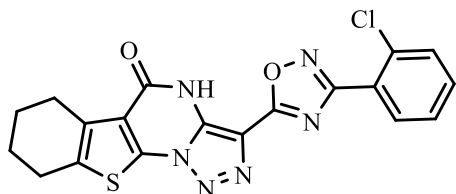
3-(3-(4-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-6,7-диметилтієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он 68е. Вихід 83% (0,33 г).



Коричневий порошок. $T_{\text{топл.}} > 300$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.12 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 7.64 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 2.44 (с, 3H, Me), 2.29 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.04 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 167.23 (CO), 166.31 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 153.16 ($\text{C}^{\text{Th-3}}$), 145.00

(C^{Tr}-5), 136.40 (C^{Ar}-4), 129.75 (2xCH^{Ar}-3,5), 129.41 (2xCH^{Ar}-2,6), 127.75 (CTh-5), 126.23 (C^{Ar}-1), 122.64 (CTh-4), 116.57 (C^{Tr}-4), 111.99 (CTh-2), 13.88 (Me), 13.19 (Me). Мас-спектр (CI), m/z: 399 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 51.02; Н, 2.87; N, 21.18. C₁₇H₁₁ClN₆O₂S. Обчислено, С, 51.20; Н, 2.78; N, 21.07.

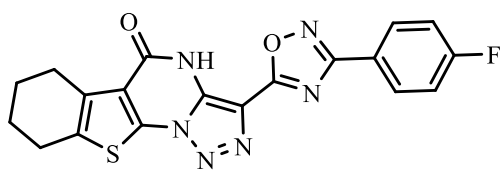
3-(3-(2-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-6,7,8,9-тетрагідробензо[4,5]-тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он 68f. Вихід 69% (0,29 г).



Жовтий порошок. T_{топл.} > 300 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8.03 – 7.95 (м, 1H, H^{Ar}-6), 7.69 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H^{Ar}-3), 7.64 – 7.53 (м, 2H, H^{Ar}-4,5), 2.95 (с, 2H, CH₂), 2.66 (с, 2H, CH₂),

1.80 (с, 4H, 2xCH₂). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 170.39 (C^{oxadiazole}-5), 166.92 (CO), 166.85 (C^{oxadiazole}-3), 152.86 (CTh-3), 145.15 (C^{Tr}-5), 132.71 (CH^{Ar}-6), 132.69 (C^{Ar}-2), 132.35 (CH^{Ar}-6), 131.08 (CH^{Ar}-4), 130.14 (CTh-5), 128.05 (CH^{Ar}-5), 126.89 (C^{Ar}-1), 125.69 (CTh-4), 116.49 (C^{Tr}-4), 110.99 (CTh-2), 26.26 (CH₂), 25.16 (CH₂), 23.22 (CH₂), 22.58 (CH₂). Мас-спектр (CI), m/z: 425 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 53.53; Н, 3.20; N, 19.65. C₁₉H₁₃ClN₆O₂S. Обчислено, С, 53.71; Н, 3.08; N, 19.78.

3-(3-(4-Фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-6,7,8,9-тетрагідробензо[4,5]тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он 68g. Вихід 74%

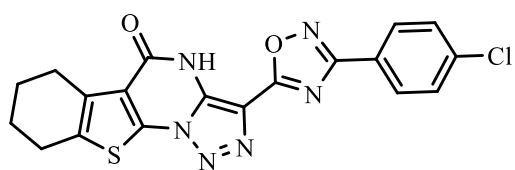


(0,30 г). Світложовтий порошок. T_{топл.} > 300 °С.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8.17 (дд, *J* = 8.2, 5.7 Гц, 2H, H^{Ar}-2,6), 7.42 (т,

J = 8.7 Гц, 2H, H^{Ar}-3,5), 2.95 (с, 2H, CH₂), 2.66 (с, 2H, CH₂), 1.80 (с, 4H, 2xCH₂). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 170.97 (C^{oxadiazole}-5), 167.24 (CO), 166.86 (C^{oxadiazole}-3), 164.29 (д, ¹J_{C-F} = 248.8 Гц, C^{Ar}-4), 152.88 (CTh-3), 145.10 (C^{Tr}-5), 130.13 (д, ³J_{C-F} = 9.0 Гц, 2xCH^{Ar}-2,6), 130.12 (CTh-5), 125.73 (CTh-4), 123.94 (д, ⁴J_{C-F} = 3.1 Гц, C^{Ar}-1), 116.74 (д, ²J_{C-F} = 21.3 Гц, 2xCH^{Ar}-3,5), 116.66 (C^{Tr}-4), 110.98 (CTh-2), 26.25 (CH₂), 25.16 (CH₂), 23.21 (CH₂), 22.57 (CH₂). Мас-спектр (CI), m/z: 409 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 55.70; Н, 3.28; N, 20.47. C₁₉H₁₃FN₆O₂S. Обчислено, С, 55.88; Н, 3.21; N, 20.58.

3-(3-(4-Хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-6,7,8,9-тетрагідробензо-[4,5]тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он 68h. Вихід 72%



(0,31 г). Світложовтий порошок. $T_{\text{топл.}} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.12 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 7.65 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 2.95 (с, 2H, CH_2), 2.66 (с, 2H, CH_2), 1.86 – 1.72 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.04 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 167.24 (CO), 166.87 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 152.88 ($\text{C}^{\text{Th-3}}$), 145.09 ($\text{C}^{\text{Tr-5}}$), 136.40 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 130.11 ($\text{C}^{\text{Th-5}}$), 129.76 ($2 \times \text{CH}^{\text{Ar-3,5}}$), 129.42 ($2 \times \text{CH}^{\text{Ar-2,6}}$), 126.23 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 125.78 ($\text{C}^{\text{Th-4}}$), 116.64 ($\text{C}^{\text{Tr-4}}$), 111.01 ($\text{C}^{\text{Th-2}}$), 26.25 (CH_2), 25.16 (CH_2), 23.21 (CH_2), 22.57 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 425 [$\text{M} + \text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 53.79; Н, 3.15; N, 19.69. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, С, 53.71; Н, 3.08; N, 19.78.

Загальна методика одержання тієнілгідразоніл хлоридів 69a,b.

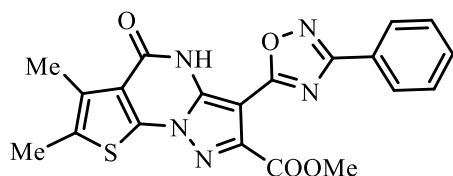
До розчину етил 2-хлоро-3-оксобутаноату (3,29 г, 0,02 моль) в 100 мл етанолу додають натрій ацетат тригідрат (25 г). Суміш охолоджують до 0°C , після чого додають холодний розчин діазосолі. Діазосіль одержують діазотуванням аміну **65** (0,02 моль), розчиненого в концентрованій сульфатній кислоті (5 мл) і льоді (15 г), за допомогою насиченого водного розчину натрій нітриту (1,73 г, 0,025 моль), підтримуючи температуру нижче 5°C . Додавання діазосолі проводять за інтенсивного перемішування впродовж 20 хв. Середовище в реакційній суміші підтримують лужним, у разі необхідності додають NaOAc. Реакційну суміш залишають на 1 год, після чого додають воду і утворений осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують з гексану.

Характеристики одержаних сполук **69a,b** узгоджуються з літературними даними [144, 178].

Загальна методика синтезу 4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідинів 70a-e

До розчину метилату натрію (1.08 г, 0,002 моль) в сухому метанолі (40 мл) додають заміщений ацетонітрил **54** (0,001 моль). До цього розчину по краплях додають розчин тієнілгідразоніл хлориду **69** (0,001 моль) у сухому метанолі

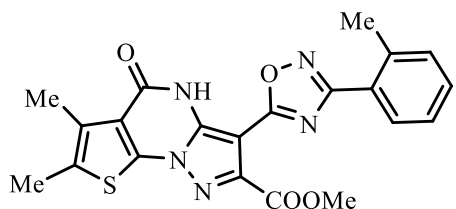
(2 мл). Суміш перемішують упродовж 12 год. Контроль реакції проводять за допомогою ТШХ. Отриману суспензію фільтрують, твердий продукт промивають водою та MeOH отримуючи цільові тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини **68**.



Метил 6,7-диметил-5-оксо-3-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-2-карбоксилат 70а.

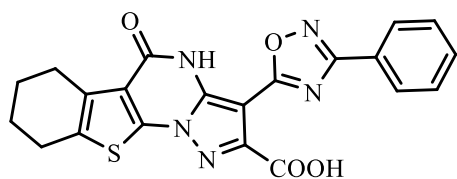
Вихід 56% (0,24 г). Світло-жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 250\text{--}252\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.08 – 8.01 (м, 2H, $\text{H}^{\text{Ph-3,5}}$), 7.58 – 7.46 (м, 3H, $\text{H}^{\text{Ph-2,4,6}}$), 3.87 (с, 3H, OMe), 2.42 (с, 3H, Me), 2.34 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 171.70 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 167.71 (CO), 165.92 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 163.52 (CO), 149.69 ($\text{C}^{\text{Th-3}}$), 144.28, 141.12, 131.49 ($\text{CH}^{\text{Ph-4}}$), 129.49 ($2\times\text{CH}^{\text{Ph-3,5}}$), 127.47 ($\text{C}^{\text{Th-5}}$), 127.45 ($2\times\text{CH}^{\text{Ph-2,6}}$), 127.41 ($\text{C}^{\text{Ph-1}}$), 124.58 ($\text{C}^{\text{Th-4}}$), 121.34 ($\text{C}^{\text{Th-2}}$), 87.71, 52.72 (OMe), 13.46 (Me), 12.86 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 422 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 56.92; H, 3.51; N, 16.80. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, C, 57.00; H, 3.59; N, 16.62.

Метил 6,7-диметил-5-оксо-3-(3-(*o*-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-2-карбоксилат 70б. Вихід 59%



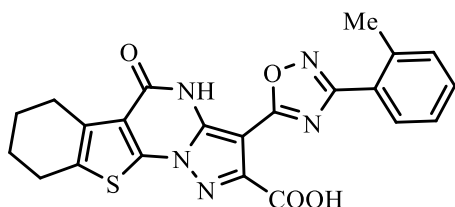
(0,26 г). Світло-жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 215\text{--}216\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7.92 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 7.41 – 7.31 (м, 3H, $\text{H}^{\text{Ar-3,4,5}}$), 3.85 (с, 3H, OMe), 2.56 (с, 3H, Me), 2.42 (с, 3H, Me), 2.34 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО), δ , м. ч.: 170.74 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 168.34 (CO), 165.88 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 163.54 (COOMe), 149.73 ($\text{C}^{\text{Th-3}}$), 144.28, 141.09, 137.74 ($\text{C}^{\text{Tol-2}}$), 131.66 ($\text{CH}^{\text{Tol-3}}$), 131.50 ($\text{C}^{\text{Th-5}}$), 130.77 ($\text{CH}^{\text{Tol-6}}$), 130.09 ($\text{CH}^{\text{Tol-4}}$), 126.83 ($\text{C}^{\text{Tol-1}}$), 126.49 ($\text{CH}^{\text{Tol-5}}$), 124.50 ($\text{C}^{\text{Th-4}}$), 121.36 ($\text{C}^{\text{Th-2}}$), 87.65, 52.70 (OMe), 21.95 (Me), 13.47 (Me), 12.85 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 436 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 58.00; H, 3.97; N, 16.01. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, C, 57.92; H, 3.94; N, 16.08.

5-Оксо-3-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5,6,7,8,9-гексагідробензо-[4,5]тієно[3,2-*e*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-карбонова кислота 70с. Вихід



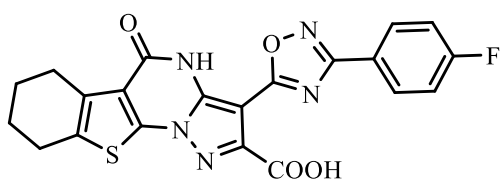
48% (0,21 г). Коричневий порошок. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.15 – 8.09 (м, 2H, $\text{H}^{\text{Ph-3,5}}$), 7.61 – 7.54 (м, 3H $\text{H}^{\text{Ph-2,4,6}}$), 2.94 (с, 2H, CH_2), 2.80 (с, 2H CH_2), 1.84 (с, 2H, CH_2), 1.81 – 1.75 (м, 2H, CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 434 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 58.06; Н, 3.58; N, 16.07. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, С, 58.19; Н, 3.49; N, 16.16.

5-Оксо-3-(3-(*o*-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5,6,7,8,9-гексагідробензо-[4,5]тієно[3,2-*e*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-карбонова кислота 70d. Вихід



45% (0,20 г). Коричневий порошок. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.15 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, NH), 7.45 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 7.43 – 7.36 (м, 3H, $\text{H}^{\text{Ar-3,4,5}}$), 2.91 (с, 2H, CH_2), 2.79 (с, 2H, CH_2), 2.61 (с, 3H, Me), 1.83 (с, 2H, CH_2), 1.77 (с, 2H, CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 448 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 59.26; Н, 3.88; N, 15.72. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, С, 59.05; Н, 3.83; N, 15.65.

3-(3-(4-Фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагідробензо[4,5]тієно[3,2-*e*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-карбонова кислота 70е.



Вихід 63% (0,28 г). Коричневий порошок. $T_{\text{топл.}} > 300$ °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8.11 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2,6}}$), 7.31 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3,5}}$), 2.96 (с, 2H, CH_2), 2.73 (с, 2H, CH_2), 1.82 (с, 2H, CH_2), 1.74 (с, 2H, CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 452 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 55.78; Н, 3.21; N, 15.60. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, С, 55.87; Н, 3.13; N, 15.51.

Цитотоксичність 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів 19.

Це дослідження проводили за участі співробітників Інституту біології клітини НАН України: проф. Стойки Р. С. та к.б.н.Фінюк Н. С. [114]

Клітинні культури: клітини раку товстої кишки людини HCT116, клітини раку яєчників людини Skov3, клітини гліобластоми людини U251, клітини аденокарциноми молочної залози людини MDA231, і кератиноцити людини лінії HaCaT були отримані з колекції клітин Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького (Київ, Україна). Клітини мієлоїдного лейкозу людини HL-60 були отримані з колекції Інституту молекулярної біології та генетики Національної академії наук України (Київ, Україна). Сублінія p53^{-/-} клітин раку товстої кишки людини HCT116 з делецією гена P53 надана з колекції Інституту досліджень раку Віденського медичного університету (Відень, Австрія). Клітини культивували в середовищах RPMI-1640 або DMEM, доповнених 10% фетальної бичачої сироватки (усі вони були придбані у компанії Biowest (Нуайль, Франція). Клітини інкубували в термостаті CO₂ при 37 °C в атмосфері 95% повітря і 5% CO₂. Аналіз життєздатності клітин (МТТ): *in vitro* оцінка цитотоксичної активності синтезованих сполук і доксорубіцину (Actavis S.R.L., Бухарест, Румунія), що використовується як еталонний препарат, щодо ліній пухлинних клітин проводили за допомогою тесту МТТ згідно з поданими рекомендаціями [179]. Реагент МТТ 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій бромід (чистота – 99.5%) був придбаний у компанії Sigma-Aldrich. Для скринінгу *in vitro* на антипроліферативну активність синтезованих сполук та доксорубіцину пухлинні та псевдонормальні клітини ссавців висівали впродовж 24 год у 96-лункові мікротитрувальні планшети у концентрації 5000 клітин/лунка (100 мкл/100 мкл/лунка). Далі клітини інкубували впродовж 72 год з різною кількістю синтезованих сполук або доксорубіцину (0–100 мкМ). Стандартні 10 мМ розчини 2-((1-R-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-онів 4 готували в ДМСО (Sigma-Aldrich) і додатково розчиняли у культуральному середовищі перед додаванням до досліджуваних клітин. МТТ перетворюється у нерозчинний у воді формаза темного-фіолетового кольору мітохондріальними дегідрогеназами з метою моніторингу життєздатності клітин, згідно протоколу аналізу МТТ Sigma-Aldrich. Після періоду 72 год інкубації з досліджуваними сполуками, 10 мкл реагенту МТТ додавали до кінцевої концентрації 0,5 мг/мл.

Мікропланшет інкубували у зволоженій атмосфері впродовж 2–4 год. Після цього в кожному лунку додавали 100 мкл ДМСО, і мікропланшет струшували на орбітальному струшувачі впродовж 15 хв. Зчитувач поглинання BioTek ELx800 (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, США) використовували для вимірювання кількості продукту реакції формазану. Статистичний аналіз: усі дані представлені як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), $n = 4$. Результати були проаналізовані за допомогою GraphPad Prism (версія 6; GraphPad Software, Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Статистичний аналіз проводили за допомогою двостороннього ANOVA з тестом множинного порівняння Даннета; Значення $P < 0,05$ вважалося статистично значущим. IC_{50} випробуваних сполук розраховували як концентрацію препарату, яка спричинила 50% зниження життєздатності клітин [180].

ВИСНОВКИ

1. Досліджено нові та маловивчені термінальні алкіни в Cu-каталітичній реакції 1,3-диполярного циклоприєднання з органічними азидами і встановлено, що взаємодія 3-(метилсульфоніл)проп-1-ину з органічними азидами в умовах CuAAC-реакції переважно відбувається з утворенням раніше неописаних 4-(метилсульфонілметил)-1*H*-1,2,3-триазолів, але має деякі обмеження стосовно вихідних азидів. Реакція ди(проп-2-ин-1-іл)аміну з азидами відбувається регіоселективно з утворенням *bis*-триазолів незалежно від співвідношення реагентів. 2,2-Диметил-5,5-ди(проп-2-ин-1-іл)-1,3-діоксан-4,6-діон є зручним прекурсором у синтезі похідних 1,3-*bis*(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)пропану.
2. Розроблено ефективний підхід до синтезу 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону з використанням реакції арилювання бензохінону та отримано нові 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-они на його основі.
3. Досліджено протипухлинну активність *in vitro* 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів щодо різних ліній ракових клітин людини і з'ясовано, що більшість цих сполук виявляють токсичну дію на три лінії ракових клітин (HL-60, НСТ116, НСТ116 p53-/-). Найактивніша з них виявила цитотоксичність із значенням IC₅₀ = 79,5 мкМ щодо клітин лейкемії лінії HL-60 і є сполукою-лідером для подальших досліджень.
4. Розроблено ефективний спосіб отримання 2-азидо-3-арилпропанових кислот, використовуючи продукти бромарилування акрилатів за Меєрвейном.
5. Вперше досліджено реакції [3+2]-циклоприєднання 2-азидо-3-арилпропанових кислот до алкінів, що дало змогу конструювати 3-арил-2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропанові кислоти, похідні [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-ону та [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-4,6(5*H*,7*H*)-діону.
6. З'ясовано, що 2-азидо-3-арилпропанові кислоти можна застосовувати у мультикомпонентній реакції Угі та одержувати нові полізаміщені дипептиди. Ці сполуки в умовах реакції Х'юстена формують триазольний цикл з утворенням 2-(7-арил-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-

5(4*H*)-іл)-ацетамідів. Для їх одержання розроблено також методику однореакторної мультикомпонентної реакції Угі з наступною циклізацією Х'юсена.

7. Синтезовано нові 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили та показано, що вони як диполярофіли вступають у реакції 1,3-диполярного циклоприєднання з арилазидами та арилгідразоніл хлоридами, що дало змогу одержувати 4-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-аміни, 5-аміно-4-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1*H*-піразол-3-карбоксилати, 5-аміно-4-(1-метил-1*H*-пірол-2-карбоніл)-1*H*-піразол-3-карбоксилати та 5-аміно-4-(1*H*-індол-3-карбоніл)-1*H*-піразол-3-карбоксилати.
8. Взаємодія 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів з азидами за участі метилату натрію відбувається швидко за кімнатної температури з утворенням 4-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-амінів з високими виходами. З'ясовано, що заміна азидного 1,3-диполя на нітрилімін не вплинула на перебіг реакції. Так, взаємодія гідразоніл галогенідів (синтетичних попередників нітрилімінів) з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами веде до утворення 5-аміно-4-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1*H*-піразол-3-карбоксилатів за тих же умов.
9. Встановлено, що взаємодія 3-(1*H*-пірол-2-іл)-3-оксопропанонітрилів та (1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилів з нітрилімами за участі метилату натрію відбувається регіоселективно з утворенням 5-аміно-1*H*-піразолів за кімнатної температури з високими виходами. Таким чином, нітриліміни є високореакційноздатними, альтернативними органічним азидам, 1,3-диполями в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання з метиленактивними нітрилами.
10. Знайдено новий варіант доміно-реакції за участю 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів та *орто*-карбоксилвмісних 1,3-дипольних реагентів (азидів чи нітрилімінів). Взаємодія названих метиленактивних нітрилів з 2-амінотіофен-3-карбоксилатами за участі метилату натрію відбувалась швидко за кімнатної температури з утворенням нових тісно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів з високими виходами.

Аналогічна реакція цих нітрлів з попередниками нітрлімінів – 2-(2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-3-карбоксилатами, в якій утворюються піразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-5(4*H*)-они, проходить повільно і з невисокими виходами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, pp 565–598. doi: 10.1002/anie.196305651.
2. Huisgen, R. Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633–645. doi: 10.1002/anie.196306331.
3. Breugst, M.; Reissig, H. U. The Huisgen reaction: milestones of the 1,3-dipolar cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*(30), pp 12293–12307. doi: 10.1002/anie.202003115.
4. Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions. 76. Concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*(3), pp 403–419. doi: 10.1021/jo00865a001.
5. Girgis, A. D.; Panda, S. S.; Srour, A. M.; Farag, H.; Ismail, N. S. M.; Elgendy, M.; Abdel-Aziz, A. K.; Katritzky, A. R. Rational design, synthesis and molecular modeling studies of novel anti-oncological alkaloids against melanoma. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, pp 6619–6633. doi: 10.1039/c5ob00410a.
6. Li, H.; Aneja, R.; Chaiken, I. Click chemistry in peptide-based drug design. *Molecules.* **2013**, *18*, pp 9797–9817. doi: 10.3390/molecules18089797.
7. Mondal, M.; Unver, M. Y.; Pal, A.; Bakker, M.; Berrier, S. R.; Hirsch, A. K. H. Fragment-based drug design facilitated by protein-templated click chemistry: fragment linking and optimization of inhibitors of the aspartic protease endothiapepsin. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*(42), pp 14826–14830. doi: 10.1002/chem.201603001.
8. Alker, D.; Hamblett, G.; Harwood, L. M.; Robertson, S. M.; Watkin, D. J.; Williams, C. E. Application of enantiopure templated azomethine ylids to β -hydroxy- α -amino acid synthesis. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, pp 6089–6098. doi: 10.1016/S0040-4020(98)00302-0.
9. Harwood, L. M.; Robertson, S. M. Double diastereocontrol in the synthesis of enantiomerically pure polyoxamic acid. *Chem. Commun.* **1998**, *23*, pp 2641–2642. doi: 10.1039/A807471B.
10. Alker, D.; Harwood, L. M.; Williams, C. E. Cycloadditions of aromatic imines to enantiomerically pure stabilized azomethine ylids: Construction of threo (2S,3R)-

- 3-aryl-2,3-diamino acids. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, pp 475–478. doi: 10.1016/S0040-4039(97)10580-9.
11. Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. Additions to metal-activated organonitriles. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, pp 1771–1802. doi: 10.1021/cr0103266.
12. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. Stereoselective intramolecular nitrene cycloadditions to chiral allyl ethers. *Tetrahedron.* **1987**, *43*, pp 4051–4056. doi: 10.1016/S0040-4020(01)81689-6.
13. Shepherd, T. A.; Jungheim, L. N. Thioaldehydes in cycloaddition reactions. Synthesis of nuclear analogues of pyrazolidinone antibacterial agents. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*(40), pp 5061–5064. doi: 10.1016/S0040-4039(00)80679-6.
14. Huisgen, R.; Mloston, G.; Polborn, K. 1,3-Dipolar activity in cycloadditions of an aliphatic sulfine. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*(19), pp 6570–6574. doi: 10.1021/jo9607424.
15. Fiorot, R. G.; Vilhena, F. D. S.; Carneiro, J. W. D. M. Diradical-singlet character of 1,3-dipoles affects reactivity of 1,3-dipolar cycloaddition reactions and intramolecular cyclization. *J. Mol. Model.* **2019**, *25*(10), pp 1–8. doi: 10.1007/s00894-019-4162-9.
16. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, pp 2004–2021. doi: 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.
17. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective ligation of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, pp 2596–2599. doi: 10.1002/1521-3757(20020715)41:14<2708::AID-ANGE2708>3.0.CO;2-0.
18. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific Copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, pp 3057–3064. doi: 10.1021/jo011148j.

19. Rani, A.; Singh, G.; Singh, A.; Maqbool, U.; Kaur, G.; Singh, J. CuAAC-ensembled 1,2,3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery. *RSC Adv.* **2020**, *10*(10), pp 5610–5635. doi: 10.1039/C9RA09510A.
20. Gholampour, M.; Ranjbar, S.; Edraki, N.; Mohabbati, M.; Firuzi, O.; Khoshneviszadeh, M. Click chemistry-assisted synthesis of novel aminonaphthoquinone-1,2,3-triazole hybrids and investigation of their cytotoxicity and cancer cell cycle alterations. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102967. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.102967.
21. Allam, M.; Bhavani, A. K. D.; Mudiraj, A.; Ranjan, N.; Thippiana, M.; Babu, P. P. Synthesis of pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones tethered to 1,2,3-triazoles and their evaluation as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, pp 43–52. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.06.055.
22. Sayeed, I. B.; Vishnuvardhan, M. V. P. S.; Nagarajan, A.; Kantevari, S.; Kamal, A. Imidazopyridine linked triazoles as tubulin inhibitors, effectively triggering apoptosis in lung cancer cell line. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, pp 714–720. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.07.026.
23. Chekir, S.; Debbabi, M.; Regazzetti, A.; Dargere, D.; Laprevote, O.; Jannet, H. B.; Gharbi, R. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazole linked coumarinopyrazole conjugates as potent anticholinesterase, anti-5-lipoxygenase, anti-tyrosinase and anti-cancer agents. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, pp 189–194. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.06.005.
24. Rastegari, A.; Nadri, H.; Mahdavi, M.; Moradi, A.; Mirfazli, S. S.; Edraki, N.; Moghadam, F. H.; Larijani, B.; Akbarzadeh, T.; Saeedi, M. Design, synthesis and anti-Alzheimer's activity of novel 1,2,3-triazole-chromenone carboxamide derivatives. *Bioorg. Chem.* **2019**, *83*, pp 391–401. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.10.065.
25. Ye, G. J.; Lan, T.; Huang, Z. X.; Cheng, X. N.; Cai, C. Y.; Ding, S. M.; Xie, M. L.; Wang, B. Design and synthesis of novel xanthone-triazole derivatives as potential antidiabetic agents: α -Glucosidase inhibition and glucose uptake promotion. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *177*, pp 362–373. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.05.045.

26. Hao, S. Y.; Feng, S. L.; Wang, X. R.; Wang, Z.; Chen, S. W.; Hui, L. Novel conjugates of podophyllotoxin and coumarin: synthesis, cytotoxicities, cell cycle arrest, binding CT DNA and inhibition of Topo II β . *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*(16), pp 2129–2135. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.06.063.
27. Capci, A.; Lorion, M. M.; Mai, C.; Hahn, F.; Hodek, J.; Wangen, C.; Weber, J.; Marschall, M.; Ackermann L.; Tsogoeva, S. B. (Iso)quinoline–artemisinin hybrids prepared through click chemistry: highly potent agents against viruses. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*(52), pp 12019–12026. doi: 10.1002/chem.202001803.
28. Cuevas-Cordobes, F.; Pericas-Brondo, M. A. Tricyclic triazolic compounds. EP Patent 2963041, Jan 06, **2016**.
29. Oehlich, D.; Peschiulli, A.; Tresadern, G.; Van Gool, M.; Vega, J. A.; De Lucas, A. I.; Alonso de Diego, S. A.; Prokopcova, H.; Austin, N.; Van Brandt, S.; Surkyn, M.; De Cleyn, M.; Vos, A.; Rombouts, F. J. R.; Macdonald, G.; Moechars, D.; Gijzen, H. J. M.; Trabanco, A. A. Evaluation of a series of β -secretase 1 inhibitors containing novel heteroaryl-fused-piperazine amidine warheads. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*(8), pp 1159–1165. doi: 10.1021/acsmchemlett.9b00181.
30. Cumming, J. N.; Dykstra, K. D.; Hruza, A.; Li, D.; Liu, H.; Tang, H.; Taoka, B. M.; Verras, A.; Walsh, S. P.; Wu, W. L. Compounds useful for altering the levels of bile acids for the treatment of diabetes and cardiometabolic disease. WO Patent 2018034918, Feb 22, **2018**.
31. Li, X.; He, W.; Chen, Y.; He, F.; Tao, W. Piperazine heteroaryl derivative, preparation method therefor and use of same in medicine. WO Patent 2019020070, Jan 31, **2019**.
32. Cooke, A.J.; Cox, C.D.; Edmondson, S.D.; Jayne, S.L.; Nair, A.; Schubert, J.W.; Skudlarek, J.W.; Tellers, D.M.; Yang, D.-Y. Indazole derivatives and methods of use thereof for the treatment of herpes viruses. WO Patent 2021126804, June 24, **2021**.
33. Han, X.; Lin, X.; Shen, H.; Hu, T.; Zhang, Z. 6,7-Dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrazine and 6,7-dihydro-4H-triazolo[1,5-a]pyrazine compounds for the treatment of infectious diseases. WO Patent 2018011163, Jan 18, **2018**.

34. Nekkanti, S.; Pooladanda, V.; Veldandi, M.; Tokala, R.; Godugu, C.; Shankaraiah, N. Synthesis of 1,2,3-triazolo-fused-tetrahydro- β -carboline derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition reaction: cytotoxicity evaluation and DNA-binding studies. *ChemistrySelect*. **2017**, *2*(24), pp 7210–7221. doi: 10.1002/slct.201700620.
35. Forster, D.; Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J. Photoredox catalytic three-component amidoazidation of 1,3-dienes. *ACS Catal*. **2021**, *11*(17), pp 10871–10877. doi: 10.1021/acscatal.1c03545.
36. Santhanam, V.; Pant, P.; Jayaram, B.; Ramesh, N. G. Design, synthesis and glycosidase inhibition studies of novel triazole fused iminocyclitol- δ -lactams. *Org. Biomol. Chem*. **2019**, *17*(5), pp 1130–1140. doi: 10.1039/C8OB03084G.
37. Schwarz, J. B.; Ketchman, J. M.; Reilly, M. K.; Biannic, B.; Bui, M. H. T.; Hu, D. X.; Wustrow, D. J.; Karbarz, E.; Han, X.; Shibuya, G.; Maung, J.; Osipov, M. Ubiquitin-specific-processing protease 7 (usp7) modulators and uses thereof. US Patent 2021317134, Oct 14, **2021**.
38. Xu, M.-Y.; Xue, N.-N.; Liu, D.; Zhou, Y.-M.; Li, W.; Li, Y.-Q.; Chen, X.-G.; Yu, X.-M. 4,5,6,7-Tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazine as a new scaffold for heat shock protein 90 inhibitors. *Chin. Chem. Lett*. **2016**, *27*(1), pp 11–15. doi: 10.1016/j.ccllet.2015.09.024.
39. Rucil, T.; Travníček, Z.; Cankar, P. Ring-opening reactions of the N-4-nosyl Hough–Richardson aziridine with nitrogen nucleophiles. *J. Org. Chem*. **2017**, *82*(1), pp 723–730. doi: 10.1021/acs.joc.6b01942.
40. Ballaschk, F.; Erhardt, H.; Kirsch, S. F. Synthesis of substituted pyrazines from N-allyl malonamides. *RSC Adv*. **2017**, *7*(88), pp 55594–55597. doi: 10.1039/C7RA11529F.
41. de la Sovera, V.; Suescun, L.; Bellomo Peraza, A. I.; Gonzalez, D. Chemoenzymatic synthesis of triazololactams structurally related to pancratistatin. *Eur. J. Org. Chem*. **2017**, *2017*(27), pp 3912–3916. doi: 10.1002/ejoc.201700334.
42. Zheng, G.; Sun, J.; Liu, Y.; Yang, S.; Li, Y.; Sun, H.; Zhang, Q. Copper-catalyzed azidative multifunctionalization of alkynes. *J. Org. Chem*. **2017**, *82*(23), pp 12813–12820. doi: 10.1021/acs.joc.7b02148.

43. Lv, D.; Sun, Q.; Zhou, H.; Ge, L.; Qu, Y.; Li, T.; Ma, X.; Li, Y.; Bao, H. Iron-catalyzed radical asymmetric aminoazidation and diazidation of styrenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*(22), pp 12455–12460. doi: 10.1002/anie.202017175.
44. Kim, H. R.; Achary, R.; Lee, H. K. DBU-promoted dynamic kinetic resolution in Rh-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of 5-alkyl cyclic sulfamidate imines: stereoselective synthesis of functionalized 1,2-amino alcohols. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*(19), pp 11987–11999. doi: 10.1021/acs.joc.8b01892.
45. Xiao, G.; Wu, K.; Zhou, W.; Cai, Q. Access to triazolopiperidine derivatives via Copper(I)-catalyzed [3+2]cycloaddition/alkenyl C–N coupling tandem reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*(21), pp 4988–4991. doi: 10.1002/adsc.202100955.
46. Majeed, K.; Wang, L.; Liu, B.; Guo, Z.; Zhou, F.; Zhang, Q. Metal-free tandem approach for triazole-fused diazepinone scaffolds via [3+2]cycloaddition/C–N coupling reaction. *J. Org. Chem.* **2020**, *86*(1), pp 207–222. doi: 10.1021/acs.joc.0c02022.
47. Kotovshchikov, Y. N.; Latyshev, G. V.; Beletskaya, I. P.; Lukashev, N. V. Regioselective approach to 5-carboxy-1,2,3-triazoles based on Palladium-catalyzed carbonylation. *Synthesis*. **2018**, *50*(09), pp 1926–1934. doi: 10.1055/s-0036-1591896.
48. Kuang, L.; Ming, P.; Wan, C. F.; Chen, J. M.; Sheng, S. R. One-pot, two-step synthesis of 7-methylene-1,5-piperazine-fused 1,2,3-triazoles. *Synth. Commun.* **2021**, *51*(4), pp 563–569. doi: 10.1080/00397911.2020.1843178
49. Monasterio, Z.; Irastorza, A.; Miranda, J. I.; Aizpurua, J. M. Site-selective N-dealkylation of 1,2,3-triazolium salts: A metal-free route to 1,5-substituted 1,2,3-triazoles and related bistriazoles. *Org. Lett.* **2016**, *18*(10), pp 2511–2514. doi: 10.1021/acs.orglett.6b01177.
50. Duan, X.; Huang, X.; Fu, C.; Ma, S. Palladium-catalyzed selective three-component tandem reaction to bicyclic 1,2,3-triazole derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*(3), pp 627–647. doi: 10.1002/adsc.201901284.
51. Cao, J.; Xu, G.; Li, P.; Tao, M.; Zhang, W. Polyacrylonitrile fiber supported N-heterocyclic carbene Ag(I) as efficient catalysts for three-component coupling and

- intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions under flow conditions. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*(4), pp 3438–3447. doi: 10.1021/acssuschemeng.7b00103.
52. Afraj, S. N.; Chen, C. Tin (II) chloride catalyzed multicomponent synthesis of propargylamines and intramolecular [3+2]cycloaddition. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*(2), pp 257–263. doi: 10.1002/ajoc.201500471.
53. Asgari, M. S.; Sepehri, S.; Bahadorikhalili, S.; Ranjbar, P. R.; Rahimi, R.; Gholami, A.; Kazemi, A.; Khoshneviszadeh, M.; Larijani, B.; Mahdavi, M. Magnetic silica nanoparticle-supported copper complex as an efficient catalyst for the synthesis of novel triazolopyrazinylacetamides with improved antibacterial activity. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*(4), pp 488–494. doi: 10.1007/s10593-020-02685-6.
54. Yan, Y. M.; Li, H. Y.; Zhang, M.; Wang, R. X.; Zhou, C. G.; Ren, Z. X.; Ding, M. W. One-pot synthesis of [1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ones by a metal-free sequential Ugi-4CR/alkyne–azide cycloaddition reaction. *Synlett.* **2020**, *31*(01), pp 73–76. doi: 10.1055/s-0037-1610737.
55. An, Y.; He, H.; Liu, T.; Zhang, Y.; Lu, X.; Cai, Q. Diversified synthesis of 2-(4-oxo[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoxalin-5(4H)-yl)acetamide derivatives through Ugi-4-CR and copper-catalyzed tandem reactions. *Synthesis.* **2017**, *49*(17), pp 3863–3873. doi: 10.1055/s-0036-1590791.
56. Kumar, K. S.; Naikawadi, P. K.; Rajesham, B.; Rambabu, D. Four-component, three-step cascade reaction: an effective synthesis of indazole-fused triazolo[5,1-c]quinoxalines. *New J. Chem.* **2019**, *43*(11), pp 4333–4337. doi: 10.1039/C8NJ06299D.
57. Tupyshak, M. A.; Obushak, M. D. New methods for the synthesis of substituted 4,5,6,7-tetrahydro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazines (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*(12), pp. 1164–1166. doi: 10.1007/s10593-021-03037-8.
58. Dimroth, O. Ueber eine Synthese von Derivaten des 1.2.3-Triazols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*(1), pp 1029–1038. doi:10.1002/cber.190203501171.

59. Dimroth, O. Ueber intramolekulare Umlagerungen. Umlagerungen in der Reihe des 1,2,3-Triazols. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 364(2), pp 183–226. doi:10.1002/jlac.19093640204.
60. Lieber, E.; Rao, C. N. R.; Rajkumar, T. Improved procedure for condensation of alkyl azides with phenylacetonitrile to form vic-triazoles. *J. Org. Chem.* **1959**, 24(1), pp 134–135. doi: 10.1021/jo01083a625.
61. Cottrell, I. F.; Hands, D.; Houghton, P. G.; Humphrey, G. R.; Wright, S. H. An improved procedure for the preparation of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazoles from benzyl azides. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28(2), pp 301–304. doi: 10.1002/jhet.5570280216.
62. Pokhodylo, N. T.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D. Synthesis of [1,2,3]triazolo-[4',5':4,5]pyrimido[1,6-a]benzimidazole, a new heterocyclic system. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45(2), pp 245–247. doi: 10.1007/s10593-009-0255-1.
63. Pokhodylo, N. T.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D. Synthesis of 1H-1,2,3-triazole derivatives by the cyclization of aryl azides with 2-benzothiazolylacetone, 1,3-benzo-thiazol-2-ylacetonitrile, and (4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45(4), pp 483–488. doi: 10.1007/s10593-009-0287-6.
64. Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Ya.; Goreshnik, E. A.; Obushak M. D. 4-Phosphonated or 4-free 1,2,3-triazoles: What controls the dimroth reaction of arylazides with 2-oxopropylphosphonates? *ChemistrySelect.* **2020**, 5, pp 260–264. doi: 10.1002/slct.201904688.
65. Gonzalez-Calderon, D.; Fuentes-Benites, A.; Diaz-Torres, E.; Gonzalez-Gonzalez, C. A.; Gonzalez-Romero, C. Azide–enolate 1,3-dipolar cycloaddition as an efficient approach for the synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles from alkyl/aryl azides and β -ketophosphonates. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4, 668–672. doi: 10.1002/ejoc.201501465.
66. Lempert, P. S.; Roznyatovsky, V. A.; Tarasevich, B. N.; Khromov, O. V.; Khrustalev, V. N.; Rozentsveig, I. B.; Nenajdenko, V. G. Reaction of 3-azidoisoxazoles with active methylene compounds. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29(5), pp 529–530. doi:10.1016/j.mencom.2019.09.017.

67. Yan, Z.; Li, Y.; Ma, M. Solvent-directed click reaction between active methylene compounds and azido-1,3,5-triazines. *Org. Lett.* **2019**, *21*(18), pp 7204–7208. doi: 10.1021/acs.orglett.9b02089.
68. Ahmadi, F.; Tisseh, Z. N.; Dabiri, M.; Bazgir, A. Efficient TMG catalyzed synthesis of 1,2,3-triazoles. *C.R. Chim.* **2013**, *16*, pp 1086–1090. doi: 10.1016/j.crci.2013.05.006.
69. Zhou, X.; Xu, X.; Liu, K.; Gao, H.; Wang, W.; Li, W. Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of β -ketoamides with azides—direct access to 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazole-4-carboxamides. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*(10), pp 1886–1890. doi: 10.1002/ejoc.201600157.
70. Singh, H.; Sindhu, J.; Khurana, J. M. Synthesis of biologically as well as industrially important 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles using a highly efficient, green and recyclable DBU–H₂O catalytic system. *RSC Adv.* **2013**, *3*(44), pp 22360–22366. doi: 10.1039/C3RA44440F.
71. Aguirre-De Paz, J. G.; Gonzalez-Calderon, D.; Fuenites-Benites, A.; Gonzalez-Romero, C. Exploring azide-enolate cycloaddition in the synthesis of novel Rufinamide analogs. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*(18), pp 1760–1762. doi: 10.1016/j.tetlet.2018.03.075.
72. Blastik, Z. E.; Klepetarova, B.; Beier, P. Enamine-mediated azide-ketone [3+2]cycloaddition of azidoperfluoroalkanes. *ChemistrySelect.* **2018**, *3*(25), pp 7045–7048. doi: 10.1002/slct.201801344.
73. Saraiva, M. T.; Krüger, R.; Baldinotti, R. S., Lenardao, E. J.; Luchese, C.; Savegnago, L.; Wilhelm, E. A.; Alves, D. 7-Chloroquinoline-1,2,3-triazoyl carboxylates: organocatalytic synthesis and antioxidant properties. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, pp 41–53. doi: 10.5935/0103-5053.20150239.
74. Hosseinzadeh, R.; Fathalipour, F.; Tajbakhsh, M.; Mavvaji, M.; Pooryousef, M. Synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles through a one-pot three component reaction of boronic acids, sodium azide and active methylene compounds under ball-milling conditions. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2020**, pp 1–9. doi: 10.1080/10406638.2020.1757473.

75. Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-Aizari, F. A. Synthesis and pharmacological activities of pyrazole derivatives: A review. *Molecules*. **2018**, *23*(1), 134. doi:10.3390/molecules23010134.
76. Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman, S. Review: biologically active pyrazole derivatives. *New J. Chem.* **2017**, *41*, pp 16–41. doi: 10.1039/C6NJ03181A.
77. Aziz, H.; Zahoor, A. F.; Ahmad, S. Pyrazole bearing molecules as bioactive scaffolds: A review. *J. Chil. Chem. Soc.* **2020**, *65*(1), pp 4746–4753. doi: 10.4067/S0717-97072020000104746.
78. Kulikov, A. S.; Epishina, M. A.; Zhilin, E. S.; Shuvaev, A. D.; Fershtat, L. L.; Makhova, N. N. Design and synthesis of pyrazolo[3,4-d]pyridazine-5,6-dioxides as novel NO-donors. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*(1), pp 42–45. doi: 10.1016/j.mencom.2021.01.012.
79. Masaret, G. S. Synthesis, structure elucidation, and biological activities of pyrazoles against human lung and hepatocellular cancer. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*(9), pp 2123–2129. doi: 10.1002/jhet.3257.
80. Liu, K.; Shang, X.; Cheng, Y.; Chang, X.; Li, P.; Li, W. Regioselective [3+2]-annulation of hydrazonyl chlorides with 1,3-dicarbonyl compounds for assembling of polysubstituted pyrazoles. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*(42), pp 7811–7814. doi: 10.1039/C8OB02352B.
81. Yang, W.; Li, Y.; Ai, Y.; Obianom, O. N.; Guo, D.; Yang, H.; Sakamuru, S.; Xia, M.; Shu, Y.; Xue, F. Pyrazole-4-carboxamide (YW2065): A therapeutic candidate for colorectal cancer via dual activities of Wnt/ β -catenin signaling inhibition and AMP-activated protein kinase (AMPK) activation. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*(24), pp 11151–11164. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01252.
82. Tupychak M. A.; Pokhodylo N. T.; Obushak M. D. Dialkyl (2-oxopropyl)phosphonates in the synthesis of phosphorylated heterocycles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*(12), pp 1125–1129. doi: 10.1007/s10593-020-02786-2.
83. Hassaneen, H. M.; Saleh, F. M.; Abdallah, T. A.; Mohamed, Y. S.; Awad, E. M. Synthesis, reactions, and antimicrobial activity of some novel pyrazolo[3,4-

- d]pyrimidine, pyrazolo[4,3-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pyrimidine, and pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c]pyrimidine derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*(2), pp 892–912. doi: 10.1002/jhet.3835.
84. Huang, W.; Hulverson, M. A.; Choi, R.; Arnold, S. L.; Zhang, Z.; McCloskey, M. C.; Whitman, G. R.; Hackman, R. C.; Rivas, K. L.; Barrett, L. K.; Ojo, K. K.; Van Voorhis, W. C.; Fan, E. Development of 5-aminopyrazole-4-carboxamide-based bumped-kinase inhibitors for cryptosporidiosis therapy. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*(6), pp 3135–3146. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00069.
85. Bondock, S.; Alqahtani, S.; Fouda, A. M. Synthesis and anticancer evaluation of some new pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-ones, pyrazolo[15-a]pyrimidines, and imidazo[1,2-b]pyrazoles clubbed with carbazole. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, *58*(1), pp 56–73. doi: 10.1002/jhet.4148.
86. Gomha, S. M.; Abdelrazek, F. M.; Abdelrahman, A. H.; Metz, P. Synthesis of some new pyridine-based heterocyclic compounds with anticipated antitumor activity. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*(7), pp 1729–1737. doi: 10.1002/jhet.3210.
87. Yavari, I.; Khaledian, O. Copper-catalyzed tandem dehydrocyanation and [3+2]cycloaddition reactions of phenacylmalononitriles: regioselective synthesis of functionalized 4-benzoyl-5-cyanopyrazoles under mild conditions. *Synthesis.* **2020**, *52*(09), pp 1379–1386. doi: 10.1055/s-0039-1691591.
88. Ali, K. A.; Ragab, E. A.; Abdelghafar, H. S.; Farag, A. M. Facile synthetic approaches for new series of pyrazole-4-carbonitrile derivatives. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*(4), pp 3553–3566. doi: 10.1007/s11164-015-2231-y.
89. Wang, Y.; Dai, Y.; Wu, X.; Li, F.; Liu, B.; Li, C.; Liu, Q.; Zhou, Y.; Wang, B.; Zhu, M.; Cui, R.; Tan, X.; Xiong, Z.; Liu, J.; Tan, M.; Xu, Y.; Geng, M.; Jiang, H.; Li, H.; Ai, J.; Zheng, M. Discovery and development of a series of pyrazolo[3,4-d]pyridazinone compounds as the novel covalent fibroblast growth factor receptor inhibitors by the rational drug design. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*(16), pp 7473–7488. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00510.
90. Ibrahim, S. A.; Fayed, E. A.; Rizk, H. F.; Desouky, S. E.; Ragab, A. Hydrazonoyl bromide precursors as DHFR inhibitors for the synthesis of bis-thiazolyl pyrazole derivatives; antimicrobial activities, antibiofilm, and drug combination studies

- against MRSA. *Bioorg. Chem.* **2021**, *116*, 105339. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105339.
91. Савка, Р.; Походило, Н.; Тупичак, М.; Шийка, О.; Обушак, М. CuAAC реакції стерично утруднених азидів. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2020**, *61*(2), с 263–272. doi: 10.30970/vch.6102.263.
92. Pokhodylo, N.; Shyyka, O.; Turychak, M.; Obushak, M. The unpredicted courses and unexpected products in the reaction of azides with alkynes (CuAAC) or methylene ketones. 8th International Conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles” in memoriam of Prof. Valeriy Orlov (CNCH-2018). Book of Abstracts, 12-16 november, **2018**. Kharkiv. P 39.
93. Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Ya.; Turychak, M. A.; Slyvka, Yu. I.; Obushak, M. D. Concurrent pathway and unexpected products in the CuAAC reaction of ethyl prop-2-ynyl methylphosphonate with aromatic azides. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*(4/5), pp 374–378. doi: 10.1007/s10593-019-02467-9.
94. Шийка, О; Тупичак, М.; Походило, Н.; Обушак М. π-Комплекси Cu(I) як каталізатори у CuAAC. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2019**, *60*(2), С. 247–255. doi: 10.30970/vch.6002.247.
95. Тупичак, М. А., Походило, Н. Т., Обушак, М. Д. Перспективні алкіни в CuAAC реакціях. Тези доп. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 19–21 травня **2021**. Київ. С. 126.
96. Zhao, C.; Rakesh, K. P.; Ravidar, L.; Fang, W. Y.; Qin, H. L. Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (SVI)-containing motifs for drug discovery: A critical review. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, pp 679–734. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.017.
97. Gomez, R.; Ding, J.; Oballa, R. M.; Powell, D. A. Carbocyclic prolinamide derivatives. WO Patent 2017222914 A1, Dec 28, **2017**.
98. Тупичак, М.; Походило, Н.; Обушак, М. Синтез 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолів реакцією CuAAC. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2021**, *62*, с 202–208. doi: 10.30970/vch.6201.202.

99. Huo, J.; Lin, C.; Liang, J. A brief minireview of poly-triazole: Alkyne and azide substrate selective, metal-catalyst expansion. *React. Funct. Polym.* **2020**, *152*, 104531. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104531.
100. Gao, M.; Diao, Q.; Gao, F.; Sun, X.; Xiao, J. Bis-triazole-containing compounds with anticancer potential: A short review. *Curr. Top. Med. Chem.* **2021**, *21*(18), pp 1674–1691. doi: 10.2174/1568026621666210728154728.
101. Chen, A.; Samankumara, L. P.; Dodlapati, S.; Wang, D.; Adhikari, S.; Wang, G. Syntheses of bis-triazole linked carbohydrate based macrocycles and their applications for accelerating copper sulfate mediated click reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*(6), pp 1189–1194. doi: 10.1002/ejoc.201801714.
102. Long, S. R.; Lin, C. Y.; Anslyn, E. V. Thermodynamic studies of dynamic metal ligands with copper (II), cobalt (II), zinc (II) and nickel (II). *J. Coord. Chem.* **2017**, *70*(1), pp 1–9. doi: 10.1080/00958972.2016.1262949.
103. Inthong, J.; Nakarajouyphon, V.; Udomsasporn, K.; Phomphrai, K.; Yoshinari, N.; Konno, T.; Sangtrirutnugul, P. Dinickel (II) complexes with pyridine-substituted bis(triazolylmethyl)amine ligands: Structures and magnetic properties. *Polyhedron.* **2020**, *191*, 114813. doi: 10.1016/j.poly.2020.114813.
104. Gaiser, B. I.; Danielsen, M.; Marcher-Rorsted, E.; Ropke Jorgensen, K.; Wrobel, T. M.; Frykman, M.; Johansson, H.; Bräuner-Osborne, H.; Gloriam, D. E.; Mathiesen, J. M.; Sejer Pedersen, D. Probing the existence of a metastable binding site at the β 2-adrenergic receptor with homobivalent bitopic ligands. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*(17), pp 7806–7839. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00595.
105. Nordstrom, L. U.; Sironi, J.; Aranda, E.; Maisonet, J.; Perez-Soler, R.; Wu, P.; Schwartz, E. L. Discovery of autophagy inhibitors with antiproliferative activity in lung and pancreatic cancer cells. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*(2), pp 134–139. doi:10.1021/ml500348p.
106. Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Polytriazoles as copper (I)-stabilizing ligands in catalysis. *Org. Lett.* **2004**, *6*(17), pp 2853–2855. doi: 10.1021/ol0493094.

107. Uzuleņa, J.; Rjabovs, V.; Moreno-Vargas, A. J.; Turks, M. Synthesis of 1,2,3-triazole-linked glycohybrids in the gluco-, gulo-, and allopyranose series. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*(7), pp 664–671. doi: 10.1007/s10593-015-1754-x.
108. Andjough, S.; Blache, Y. Parallel synthesis of a bis-triazoles library as psammaphin A analogues: A new wave of antibiofilm compounds? *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*(4), pp 614–618. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.12.047.
109. Farrell, K.; Müller-Bunz, H.; Albrecht, M. Versatile bonding and coordination modes of ditriazolylidene ligands in rhodium (III) and iridium (III) complexes. *Dalton Trans.* **2016**, *45*(40), pp 15859–15871. doi: 10.1039/c6dt01760f.
110. Shyyka, O. Ya.; Martyak, R. L.; Tupychak, M. A.; Pokhodylo, N. T.; Obushak, M. D. Facile synthetic route to benzo[*c*]chromenones and thieno[2,3-*c*]chromenones. *Synth. Commun.* **2017**, *47*(24), pp 2399–2405. doi: 10.1080/00397911.2017.1380833.
111. Тупичак, М. А.; Шийка, О. Я.; Походило, Н. Т.; Обушак, М. Д. Молекулярний докінг та синтез тієнопіридинонів і тієнохроменонів реакціями з утворенням зв'язків С-С_{тіофен}. Тези доп. XVIII Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії», 17–20 травня, **2016**. Одеса. С. 15.
112. Тупичак, М.; Мартяк, Р.; Шийка, О.; Походило, Н.; Обушак, М. Арилювання бензохінону в синтезі поліциклічних хроменонових систем. Тези доп. XIII Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2–4 травня, **2018**. Харків. С. 30.
113. Пат. 128135 Україна, МПК С07D 311/00 (2006.01) Спосіб одержання арил-/гетарил-анельованих 6-гідрокси-2H-хромен-2-онів / Шийка О. Я., Мартяк Р. Л., Тупичак М. А., Походило Н. Т., Обушак М. Д. – № u 201801132; заявл. 06.02.2018; опубл. 10.09.2018, Бюл. № 17.
114. Tupychak, M. A.; Finiuk, N. S.; Stoika, R. S.; Martyak, R. L.; Pokhodylo, N. T. Design, synthesis and in vitro anticancer activity of benzo[*c*]chromen-6-one-linked 1,2,3-triazole. *Lett. Drug Des. Discov.* **2022**, *19*(6), pp 490–499. doi: 10.2174/1570180819666220124112740.

115. Colomer, I.; Empson, C. J.; Craven, P.; Owen, Z.; Doveston, R. G.; Churcher, I.; Marsden, S. P.; Nelson, A. A divergent synthetic approach to diverse molecular scaffolds: assessment of lead-likeness using LLAMA, an open-access computational tool. *Chem. Commun.* **2016**, 52, pp 7209–7212. doi: 10.1039/C6CC03244C.
116. Zhou, X.; Hao, Q.; Lu, H. Mutant p53 in cancer therapy-the barrier or the path. *J. Mol. Cell Biol.* **2019**, 11(4), pp 293–305. doi: 10.1093/jmcb/mjy072.
117. Alam, S. K.; Yadav, V. K.; Bajaj, S.; Datta, A.; Dutta, S. K.; Bhattacharyya, M.; Bhattacharya, S.; Debnath, S.; Roy, S.; Boardman, L. A.; Smyrk, T. C.; Molina, J. R.; Chakrabarti, S.; Chowdhury, S.; Mukhopadhyay, D.; Roychoudhury, S. DNA damage-induced ephrin-B2 reverse signalling promotes chemoresistance and drives EMT in colorectal carcinoma harbouring mutant p53. *Cell Death Differ.* **2016**, 23(4), pp 707–722. doi: 10.1038/cdd.2015.133.
118. Lundquist IV J. T.; Pelletier J. C. Improved solid-phase peptide synthesis method utilizing α -azide-protected amino acids. *Org. Lett.* **2001**, 3(5), pp 781–783. doi: 10.1021/ol10155485.
119. Тупичак, М.; Походило, Н.; Обушак, М. 3-Арил-2-азидопропанові кислоти – перспективні структурні блоки у синтезі пептидоміметиків. Тези доп. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019», 2–5 червня, **2019**. Львів. У29.
120. Pedersen, D. S.; Abell, A. 1,2,3-Triazoles in peptidomimetic chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011(13), pp 2399–2411. doi: 10.1002/ejoc.201100157.
121. Походило, Н.; Тупичак, М.; Шийка, О.; Обушак, М. Зручний шлях синтезу 2-(4-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-оцтової кислоти. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2019**, 60(2), С. 285–290. doi: 10.30970/vch.6002.285.
122. Тупичак М., Походило Н., Обушак М. Синтез нових 7-бензил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразинів. Тези доп. V Міжнародна (XV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених "Хімічні проблеми сьогодення". Вінниця. 22–24 березня, 2022. С74.

123. Balducci, E.; Bellucci, L.; Petricci, E.; Taddei, M.; Tafi, A. Microwave-assisted intramolecular Huisgen cycloaddition of azido alkynes derived from α -amino acids. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*(3), pp 1314–1321. doi: 10.1021/jo802463r.
124. Just, G.; Tsantrizos, Y. S.; Ugolini A. β -Lactams. IX. The synthesis of 7- β -phenylacetamido-3'-hydroxybenzo-[3,4]-O-2-isocephem, a weak antibacterial β -lactam antibiotic. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*(20), pp 2981–2987.
125. Тупичак, М.; Походило, Н.; Обушак, М. Тандем реакції Угі та циклізації Х'юзгена в синтезі “зшитих” пептидоміметиків. Тези доп. XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021», 31 травня – 2 червня, **2021**. Львів. У10.
126. Ugi, I.; Meyr, R.; Lipinski, M.; Bodesheim, F.; Rosendahl, F. Cyclohexyl isocyanide. *Org. Synth.* **2003**, *41*, pp 13–13. doi: 10.1002/0471264180.os041.04.
127. Patil, P.; Ahmadian-Moghaddam, M.; Dömling, A. Isocyanide 2.0. *Green Chem.* **2020**, *22*(20), pp 6902–6911. doi: 10.1039/D0GC02722G.
128. Походило, Н.; Тупичак, М.; Манько, Н.; Фінюк, Н.; Обушак, М.; Стойка, Р. Синтез нових конденсованих похідних 1,2,3-триазолу та перспективи їх використання у відкритті сполук із протипухлинною та антимікробною дією. Збірник матеріалів конференції V Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи», 15 квітня, **2021**. Житомир. С. 221.
129. Pokhodylo, N.; Lytvyn, R.; Stanicka, M.; Turychak, M.; Pitkovych, Kh., Bezikonnyi, O.; Urbonas, E.; Volyniuk, D.; Kutsiy, S.; Ivaniuk, K.; Kinzhybalov, V.; Stakhira, P.; Gražulevičius, J. V.; Obushak, M. Design, synthesis and studies of carbazole and triazole based materials for oled applications. Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії, 16–20 вересня, 2019. Луцьк. ПД-6.
130. Pokhodylo, N. T.; Turychak, M. A.; Palchykov, V. A. Dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-one-1,1-dioxide – a new cyclic ketomethylene reagent for the Dimroth-type 1,2,3-triazole synthesis. *Synth. Commun.* **2020**, *50*(12), pp 1835–1844. doi: 10.1080/00397911.2020.1757113.

131. Baecher, S.; Geiermann, A.-S.; Hahn, R.; Heindl, D.; Josel, H.-P.; Kobold, U.; Leinenbach, A.; Loibl, S. F.; Milic, J.; Pirkl, N.; Prencipe, G.; Rempt, M.; Seidel, C. Reagent for mass spectrometry. WO Patent 2020020849A, Jan 30, **2020**.
132. Pokhodylo, N. T.; Shyuka, O. Y. New cascade reaction of azides with malononitrile dimer to polyfunctional [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine. *Synth. Commun.* **2017**, *47*(11), pp 1096–1101. doi: 10.1080/00397911.2017.1313427.
133. Тупичак, М. А.; Походило, Н. Т.; Шийка, О. Я.; Обушак, М. Д. Дослідження доміно-гетероциклізацій димеру малонодинітрилу з органічними азидами. Тези доп. XVIII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 17–19 травня, **2017**. Київ. С. 117.
134. Пат. 123902 Україна, МПК⁶ C07D 249/16, C07D 471/04 Спосіб одержання 3-арил-5,7-діаміно-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилів / Походило Н. Т., Шийка О. Я., Обушак М. Д., Тупичак М. А.– № u 2017 09943; заявл. 13.10.2017; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5.
135. Brand, S.; Ko, E. J.; Viayna, E.; Thompson, S.; Spinks, D.; Thomas, M.; Sandberg, L.; Francisco, A. F.; Jayawardhana, S.; Smith, V. C.; Jansen, C.; De Rycker, M.; Thomas, J.; MacLean, L.; Osuna-Cabello, M.; Riley, J.; Scullion, P.; Stojanovski, L.; Simeons, F. R. C.; Epemolu, O.; Shishikura, Y.; Crouch, S. D.; Bakshi, T. S.; Nixon, C. J.; Reid, I. H.; Hill, A. P.; Underwood, T. Z.; Hindley, S. J.; Robinson, S. A.; Kelly, J. M.; Fiandor, J. M.; Wyatt, P. G.; Marco, M.; Miles, T. J.; Read, K. D.; Gilbert, I. H. Discovery and optimization of 5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide series against trypanosoma cruzi. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*(17), pp 7284-7299. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00463.
136. Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Ahangar, N.; Sobhani, S.; Masihi, P. H.; Shakiba, A.; Saedi, M.; Akbarzadeh, T. Design, synthesis, in vivo, and in silico evaluation of new coumarin-1,2,4-oxadiazole hybrids as anticonvulsant agents. *Bioorg. Chem.* **2019**, *89*, 102989. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.102989.
137. De, S. S.; Khambete, M. P.; Degani, M. S. Oxadiazole scaffolds in anti-tuberculosis drug discovery. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*(16), pp 1999–2007. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.06.054.

138. Yang, Z.; Shen, M.; Tang, M.; Zhang, W.; Cui, X.; Zhang, Z.; Pei, H.; Li, Y.; Hu, M.; Bai, P.; Chen, L. Discovery of 1,2,4-oxadiazole-containing hydroxamic acid derivatives as histone deacetylase inhibitors potential application in cancer therapy. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *178*, pp 116–130. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.05.089.
139. Caneschi, W.; Enes, K. B.; de Mendonça, C. C.; de Souza Fernandes, F.; Miguel, F. B.; da Silva Martins, J.; Pinho, R. R.; Duarte, L. M.; de Oliveira, M. A. L.; Dos Santos, H. F.; Lopes, M. T. P.; Dittz, D.; Silva, H.; Couri, M. R. C. Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, pp 18–30. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.001.
140. Hardy, L. W.; Heffernan, M. L. R.; Wu, F. X.; Spear, K. L.; Saraswat, L. D. Compounds for treating disorders mediated by metabotropic glutamate receptor 5, and methods of use thereof. WO Patent 2011075699 A2, June 23, **2011**.
141. Shyyka, O.; Svyrydenko, M.; Tupychak, M.; Pokhodylo, N.; Obushak, M. Synthesis of novel 3-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)thiophen-2-amine derivatives via Gewald reaction. *Visnyk of the Lviv University. Series Chemistry.* **2021**, *62*, pp 183–190. doi: 10.30970/vch.6201.183.
142. Tupychak, M. A.; Shyyka, O. Ya.; Pokhodylo, N. T.; Obushak, M. D. Nitrileimines as an alternative to azides in base-mediated click [3+2]cycloaddition with methylene active nitriles. *RSC Adv.* **2020**, *10*, pp 13696–13699. doi: 10.1039/d0ra01417f.
143. Matychuk, V. S.; Potopnyk, M. A.; Luboradzki, R.; Obushak, M. D. A new method for the synthesis of 1-aryl-1,2,4-triazole derivatives. *Synthesis.* **2011**, *2011*(11), pp 1799–1813. doi: 10.1055/s-0030-1260026.
144. Шийка, О. Я.; Походило, Н. Т.; Тупичак, М. А.; Обушак, М. Д. Тієніламіногідрозони: синтез та дослідження реакцій циклізацій на їх основі. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2017**, *58*(2), С. 253–260.
145. Tupychak, M. A.; Shyyka, O. Ya.; Pokhodylo, N. T.; Obushak, M. D. Synthesis of new heterocyclic compounds with both thiophene and 1,2,4-triazole scaffolds. 7th International Youth Science Forum “Litteris et artibus”, 23–25 November, **2017**. Lviv. P. 56–57.

146. Тупичак, М. А.; Походило, Н. Т.; Шийка, О. Я.; Обушак, М. Д. Хлоргідразони як зручні реагенти у синтезі функціоналізованих 5-амінопіразолів. Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії, 16–20 вересня, **2019**. Луцьк. С-61.
147. Pokhodylo, N. T.; Matiyuchuk, V. S.; Obushak, M. D. Synthesis of triazoles via regioselective reactions of aryl azides with cyanoacetyl pyrroles and indoles. *Synthesis*. **2009**, 2009(08), pp 1297–1300. doi:10.1055/s-0028-1087992.
148. Slaett, J.; Romero, I.; Bergman, J. Cyanoacetylation of indoles, pyrroles and aromatic amines with the combination cyanoacetic acid and acetic anhydride. *Synthesis*. **2004**, 2004(16), pp 2760–2765. doi: 10.1055/s-2004-831164.
149. Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Y.; Obushak, M. D. Facile and efficient one-pot procedure for thieno [2,3-e][1,2,3]triazolo[1,5-a] pyrimidines preparation. *Synth. Commun.* **2014**, 44(7), pp 1002–1006. doi: 10.1080/00397911.2013.840729
150. Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Ya.; Tupyachak, M. A.; Obushak, M. D. Selectivity in domino-reaction of ortho-carbonyl azides with malononitrile dimer leading to [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54(2), pp 209–212. doi: 10.1007/s10593-018-2256-4.
151. Пат. 127984 Україна, МПК (2018.01), C07D 513/00 A61P 7/00 Спосіб одержання анельованих [1,2,3]триазоло-[1,5-а]піримідин-3-іл)метилен)малононітрилів / Походило Н. Т., Шийка О. Я., Тупичак М.А.; Обушак М. Д. – № у 2018 03402; заявл. 02.04.2018; опубл. 27.08.2018, Бюл. № 16.
152. Тупичак, М. А.; Шийка, О. Я.; Походило, Н. Т.; Обушак, М. Д. Реакції 1,3-диполів з димером малонодинітрилу в синтезі нових похідних азолозинів. Тези доп. XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії», 27–28 вересня, **2018**. Одеса. С. 20.
153. Renyu, Q.; Yuchao, L.; Kandegama, W. M.; Qiong, C.; Guangfu, Y. Recent applications of triazolopyrimidine-based bioactive compounds in medicinal and agrochemical chemistry. *Mini Rev. Med. Chem.* **2018**, 18(9), 781–793. doi: 10.2174/1389557517666171101112850.

154. Singh, P. K.; Choudhary, S.; Kashyap, A.; Verma, H.; Kapil, S.; Kumar, M.; Arora, M.; Silakari, O. An exhaustive compilation on chemistry of triazolopyrimidine: A journey through decades. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102919. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.102919.
155. Шийка, О. Я.; Пальчиков, В. О.; Тупичак, М. А.; Походило, Н. Т.; Обушак, М.Д. Синтез та біологічна активність N-заміщених тієнопіримідинів. Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії, 16–20 вересня, **2019**. – Луцьк. – Д-12.
156. Shyuca, O. Y.; Pokhodylo, N. T.; Palchykov, V. A.; Finiuk, N. S.; Stoika, R. S.; Obushak, M. D. Cage-like amines in the green pprotocol of transannular thieno[2,3-d]pyrimidinone formation as promising anticancer agents. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2020**, *56*, pp 793–799. doi: 10.1007/s10593-020-02732-2.
157. Шийка, О. Я.; Походило, Н. Т.; Тупичак, М. А.; Обушак, М. Д. Нові приклади тієно[2,3-*d*]піримідинів: синтез та біологічна активність. Тези доп. VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017», 12–16 вересня, **2017**. – Яремче.– С 50.
158. Shyuca, O. Y.; Pokhodylo, N. T.; Finiuk, N. S. Anticancer activity evaluation of thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and thieno[2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. *Biopolym. Cell.* **2019**, *35*(4), pp 321–330. doi: 10.7124/bc.000A0F.
159. Тупичак, М.; Походило, Н.; Шийка, О.; Обушак М. Синтез 3-Н-2-амінотіофенів реакцією декарбоксілювання похідних амінотіофенів Гевальда. *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* **2016**, *57*(2), С. 367–372.
160. Сех, Т. В.; Тупичак, М. А.; Шийка, О. Я.; Походило, Н. Т.; Обушак, М. Д. Синтез нових гетероциклічних похідних 1,2,4-оксадіазолу. Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії, 16–20 вересня, **2019**. Луцьк. С. 58.
161. Тупичак, М.; Шийка, О.; Походило, Н.; Обушак, М. 2-(3-Арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання. Збірник матеріалів конференції V Всеукраїнська наукова конференція

- «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи», 15 квітня 2021. Житомир. С. 306.
162. Shoemaker, R.H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat. Rev. Cancer*. **2006**, *6*, pp 813–823. doi:10.1038/nrc1951.
163. Grever, M.R.; Schepartz, S.A.; Chabner, B.A. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program. *Semin. Oncol.* **1992**, *19*(6), pp 622–638.
164. Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, *83*(11), pp 757–766. doi: 10.1093/jnci/83.11.757.
165. Boyd, M.R.; Paull, K.D. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, pp 91–109. doi: 10.1002/ddr.430340203.
166. Gupta, B. D.; Roy, S. Homolytic displacement at carbon. Part 3. First example of α -attack on the allenyl- and prop-2-ynyl-cobaloximes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1988**, *2*, pp 1377–1383. doi: 10.1039/p29880001377.
167. Costa, M.; Dalcanale, E.; Dias, F. S.; Graiff, C.; Tiripicchio, A.; Bigliardi, L. New trisubstituted cyclopentadienyl ligands: synthesis, characterisation and catalytic properties of mono and dinuclear cobalt, rhodium, iron and ruthenium complexes. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *619*(1-2), pp 179–193. doi: 10.1016/S0022-328X(00)00652-5.
168. Hashmi, A. S. K.; Häffner, T.; Rudolph, M.; Rominger, F. Gold catalysis: domino reaction of en-diynes to highly substituted phenols. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*(29), pp 8195–8201. doi: 10.1002/chem.201100305.
169. Honraedt, A.; Le Callonnec, F.; Le Grogneac, E.; Fernandez, V.; Felpin, F. X. C–H Arylation of benzoquinone in water through aniline activation: Synergistic effect of graphite-supported copper oxide nanoparticles. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*(9), pp 4604–4609. doi: 10.1021/jo4004426.

170. Engelman, K. L.; Feng, Y.; Ison, E. A. C–H Bond functionalization of benzoic acid: catalytic synthesis of 2-hydroxy-6H-benzo[c]chromen-6-ones using $(\text{Cp}^*\text{IrCl}_2)_2$. *Organometallics*. **2011**, *30*(17), pp 4572–4577. doi: 10.1021/om200343b.
171. Yang, W.; Wang, S.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Xu, X. Rh(III)-catalyzed oxidative C–H bond arylation with hydroquinones: sustainable synthesis of dibenzo[b,d]pyran-6-ones and benzo[d]naphtho[1,2-b]pyran-6-ones. *Chem. Commun.* **2015**, *51*(4), pp 661–664. doi: 10.1039/C4CC08260E.
172. Yang, W.; Wang, J.; Wei, Z.; Zhang, Q.; Xu, X. Kinetic control of Rh(III)-catalyzed annulation of C–H bonds with quinones: chemoselective synthesis of hydrophenanthridinones and phenanthridinones. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*(4), pp 1675–1680. doi: 10.1021/acs.joc.5b02903.
173. Sun, X. W.; Xu, P. F.; Zhang, Z. Y. ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy of substituted 1,2,3-triazoles. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*(6), pp 459–460. doi: 10.1002/(SICI)1097-458X(199806)36:6<459::AID-OMR297>3.0.CO;2-H.
174. Edwards, A.-M.; Ahmed, M.; Pulz, R. A.; Rooney, L. A.; Smith, N.; Troxler, T. J. Carboxamide derivatives. US Patent 20150329549 A1, Nov 19, **2015**.
175. Pokhodylo, N. T.; Matiychuk, V. S. Synthesis of new 1,2,3-triazolo[1,5-a]quinazolinones. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*(2), pp 415–420. doi: 10.1002/jhet.321.
176. Gewalt, K.; Schinke, E.; Bottcher, H. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven nitrilen, carbonylverbindungen und schwefel. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, pp 94–100.
177. Pokhodylo, N. T.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D. Synthesis of ethyl 4,5-disubstituted 2-azido-3-thiophenecarboxylates and use in the synthesis of thieno[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-ones. *Tetrahedron*. **2009**, *65*(13), pp 2678–2683. doi: 10.1016/j.tet.2009.01.086.
178. Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Y.; Savka, R. D.; Obushak, M. D. Novel selected tandem transformations of the amino and carbonyl/nitrile groups in the Gewalt thiophenes. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*(10), pp 2092–2100. doi: 10.1080/10426500903496739.

179. Liu, X.; Zu, Y.; Fu, Y.; Yao, L.; Gu, C.; Wang, W.; Efferth, T. Antimicrobial activity and cytotoxicity towards cancer cells of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Eur. Food Res. Technol.* **2009**, *229*(2), pp 247–253. doi: 10.1007/s00217-009-1057-5
180. Finiuk, N. S.; Ivasechko, I. I.; Klyuchivska, O. Yu.; Ostapiuk, Yu. V.; Hreniukh, V. P.; Shalai, Ya. R.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D.; Babsky, A. M.; Stoika, R. S. Apoptosis induction in human leukemia cells by novel 2-amino-5-benzylthiazole derivatives. *Ukr. Biochem. J.* **2019**, *91*(2), pp 29–39. doi: 10.15407/ubj91.02.029.

ДОДАТОК А

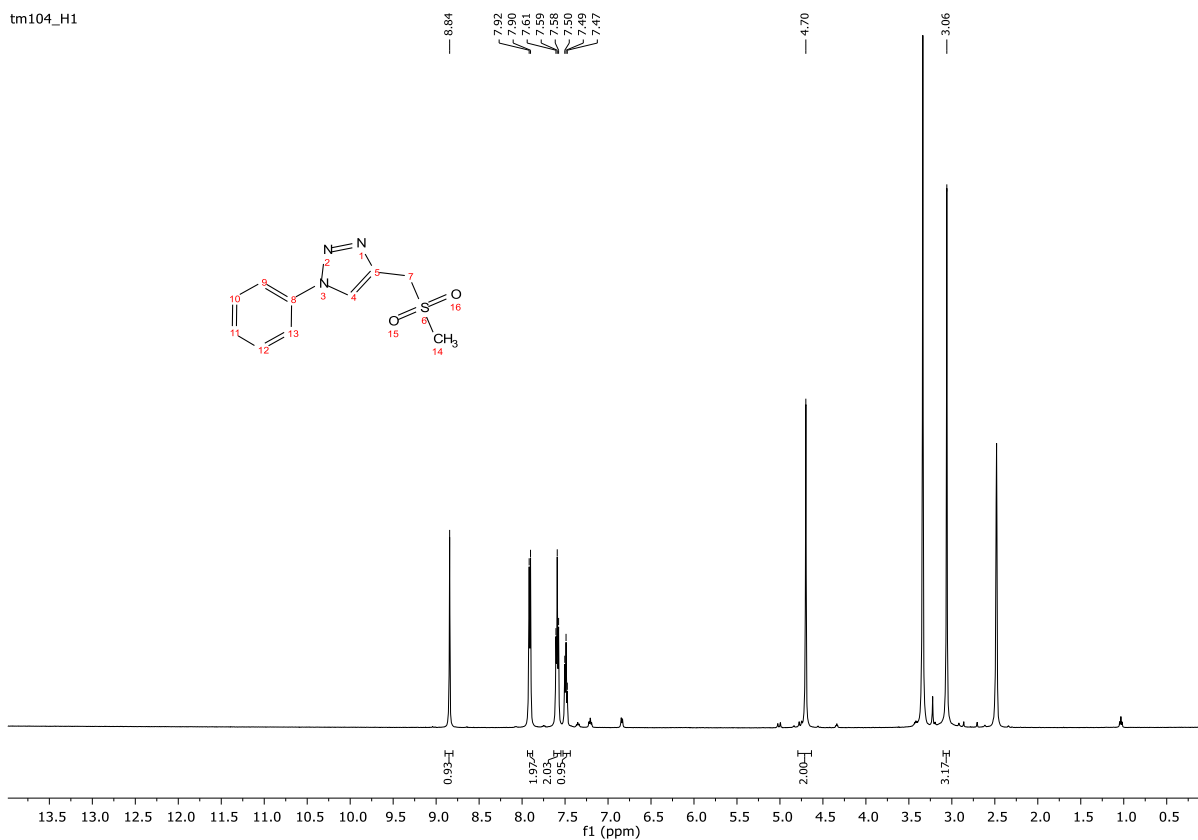
Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C деяких синтезованих сполук

Рис. А.1 Спектр ^1H ЯМР 1-феніл-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолу **5b**.

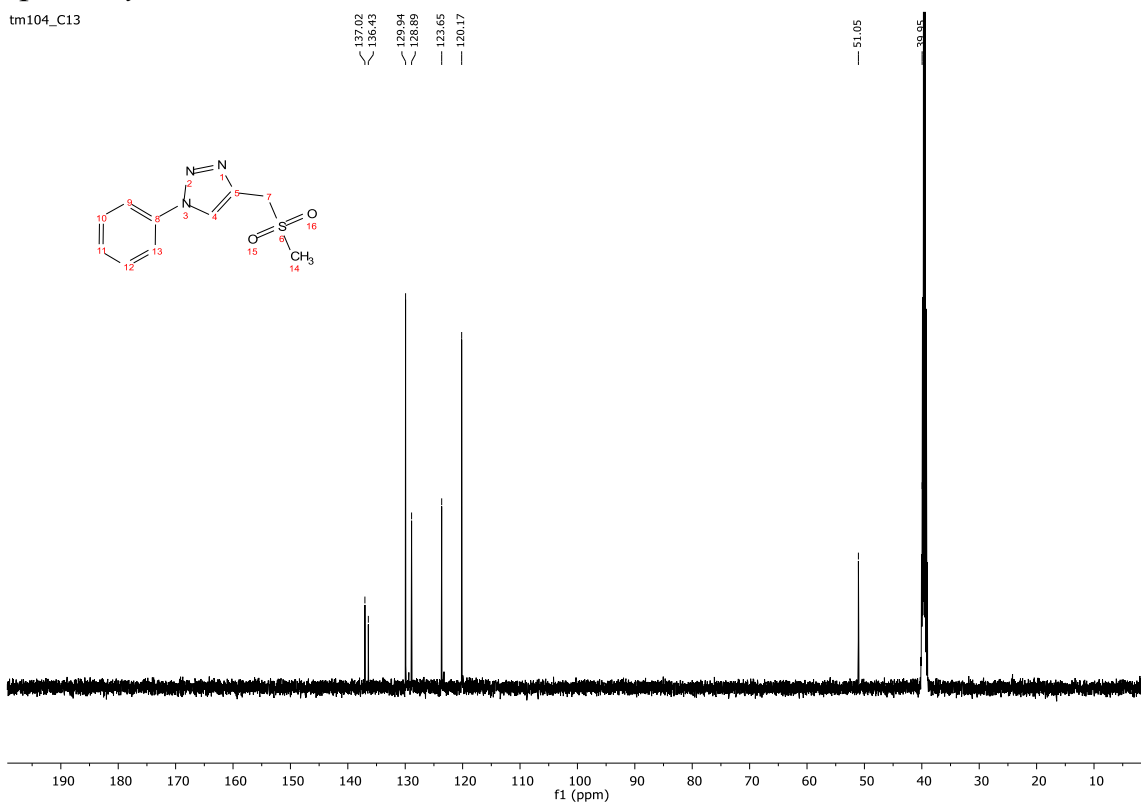


Рис. А.2 Спектр ^{13}C ЯМР 1-феніл-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолу **5b**.

tm103_H1

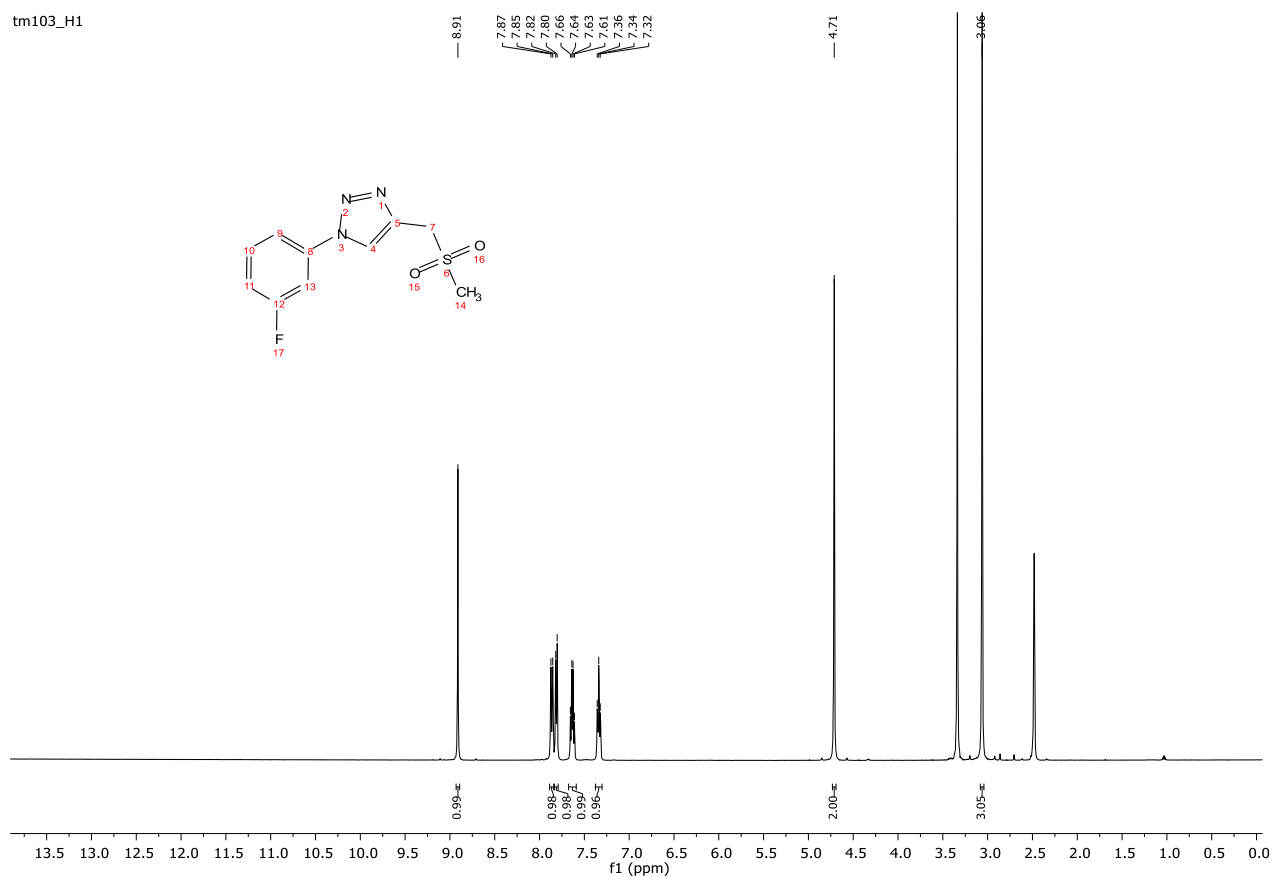


Рис. А.3 Спектр ^1H ЯМР 1-(3-фторофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолу 5с.

tm103_C13

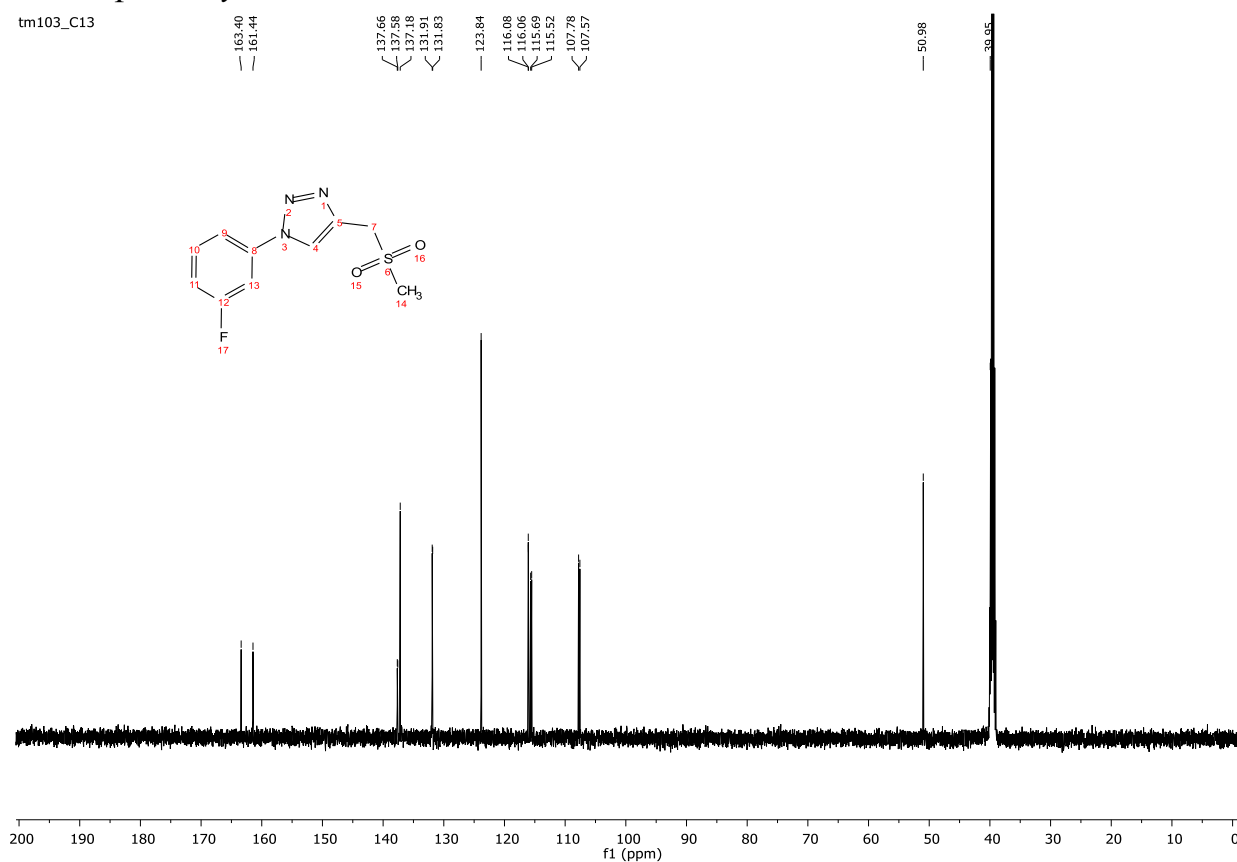


Рис. А.4 Спектр ^{13}C ЯМР 1-(3-фторофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолу 5с.

tm83_H1

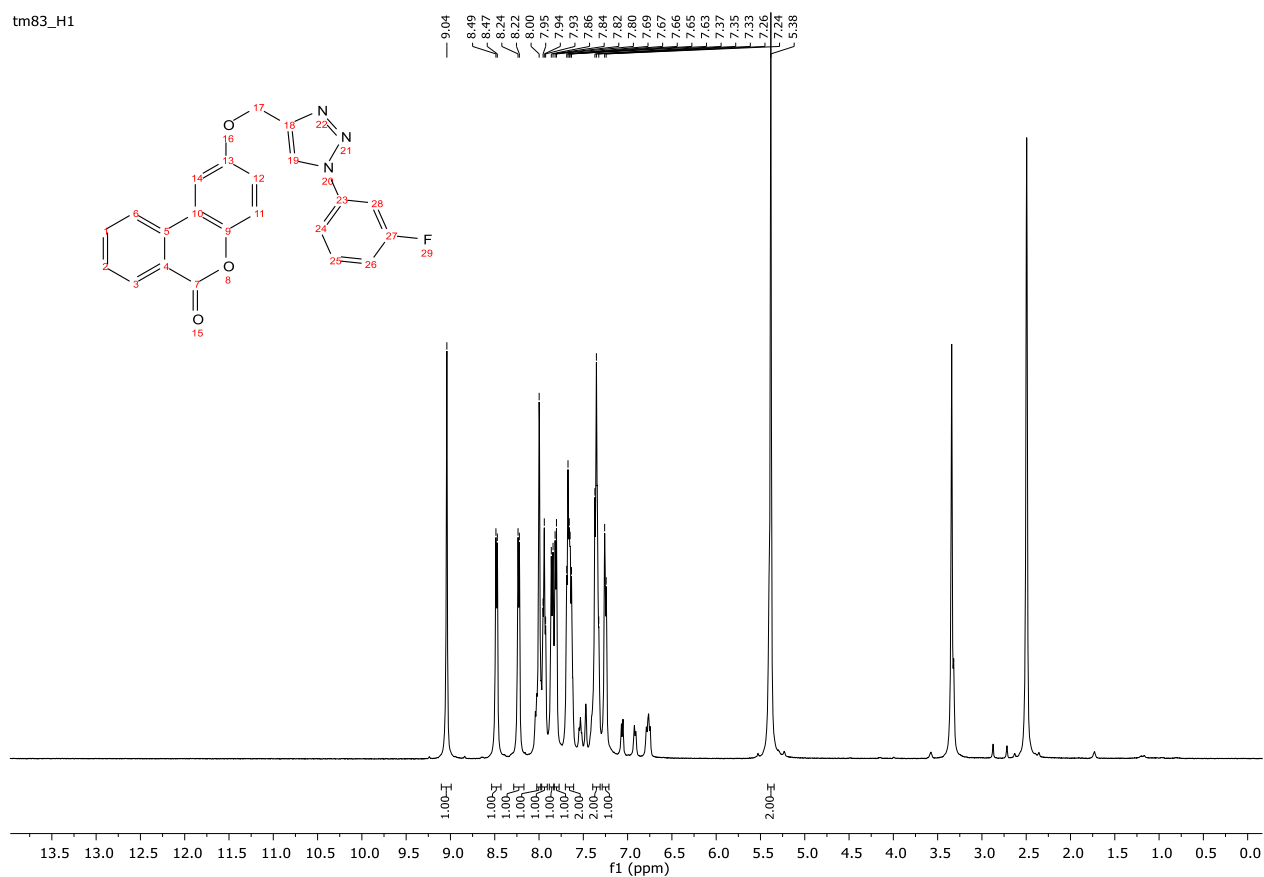


Рис. А.5 Спектр ^1H ЯМР 2-((1-(3-фторофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-ону **19b**.

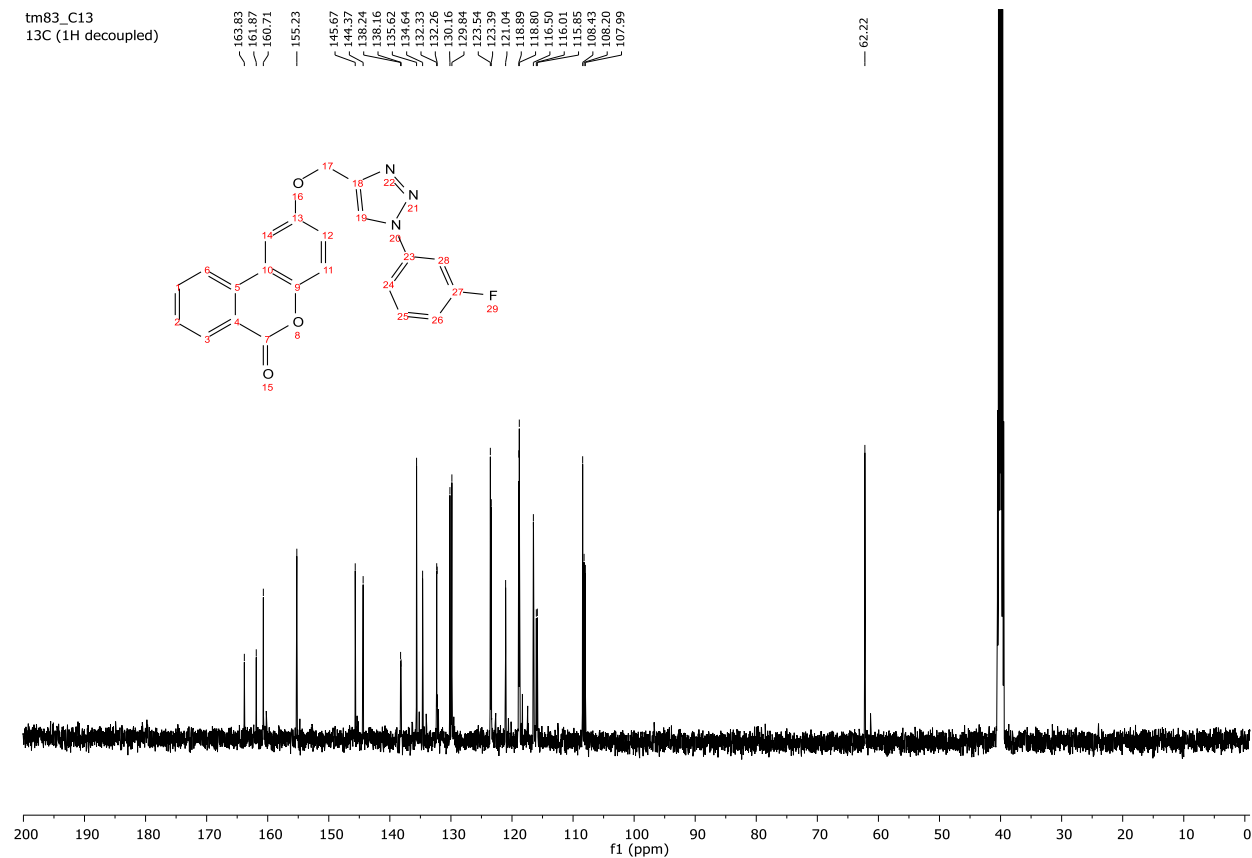


Рис. А.6 Спектр ^{13}C ЯМР 2-((1-(3-фторофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-ону **19b**.

tm85_H1

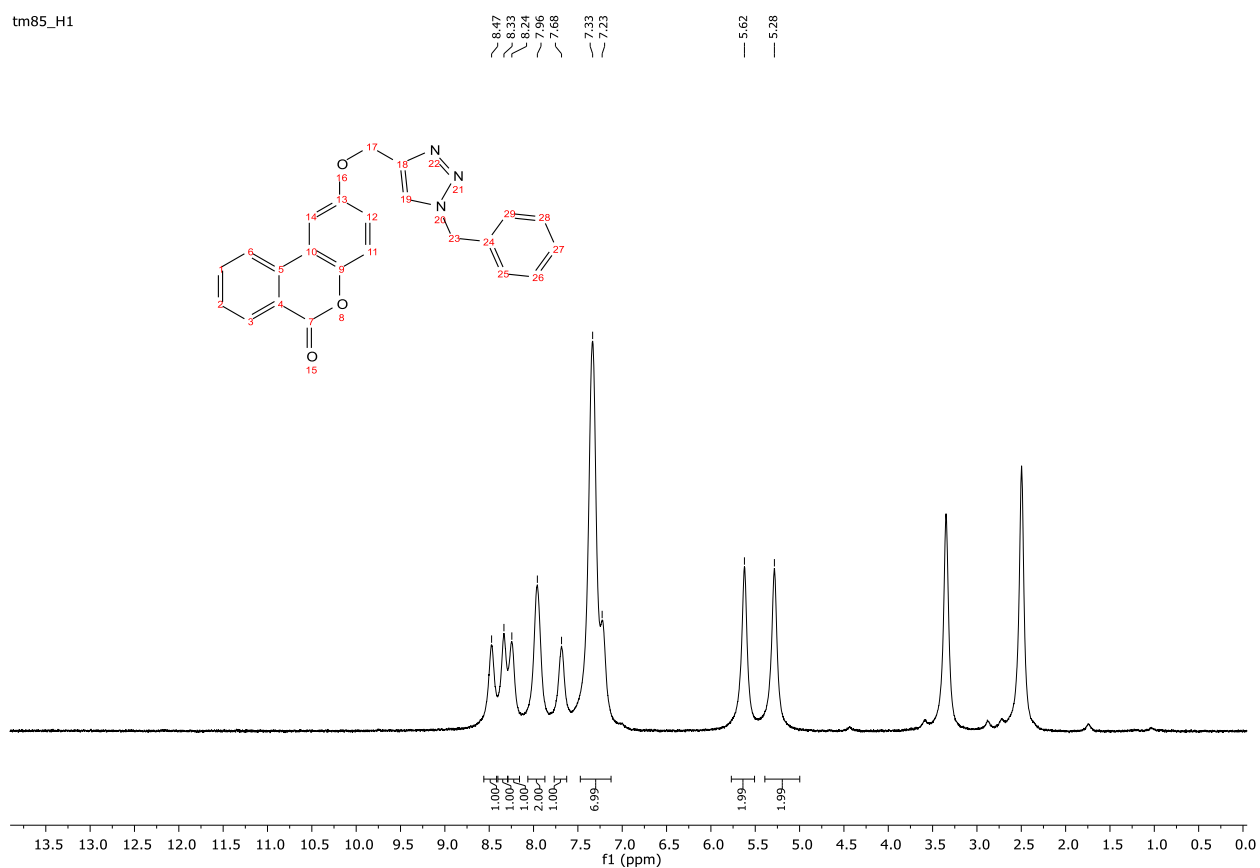


Рис. А.7 Спектр ^1H ЯМР 2-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-ону **19d**.

tm85_C13

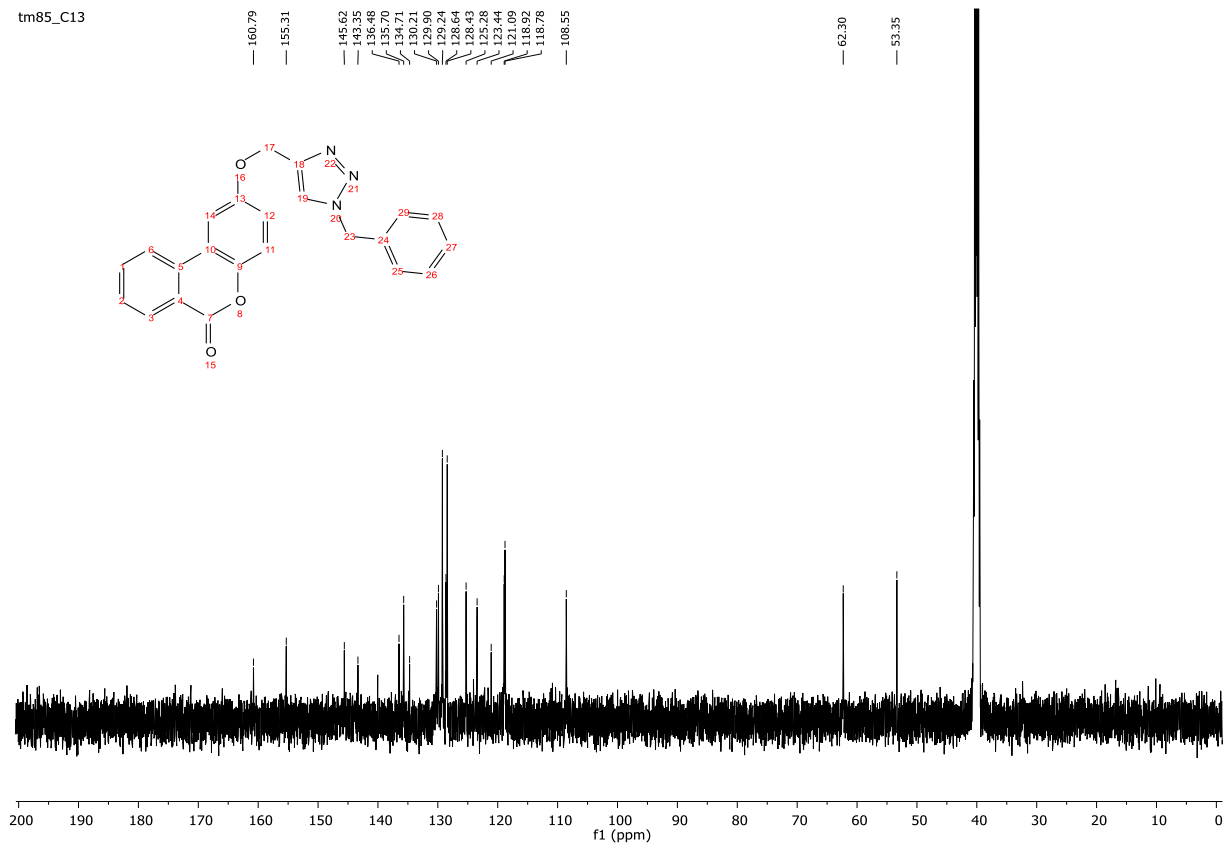


Рис. А.8 Спектр ^{13}C ЯМР 2-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-ону **19d**.

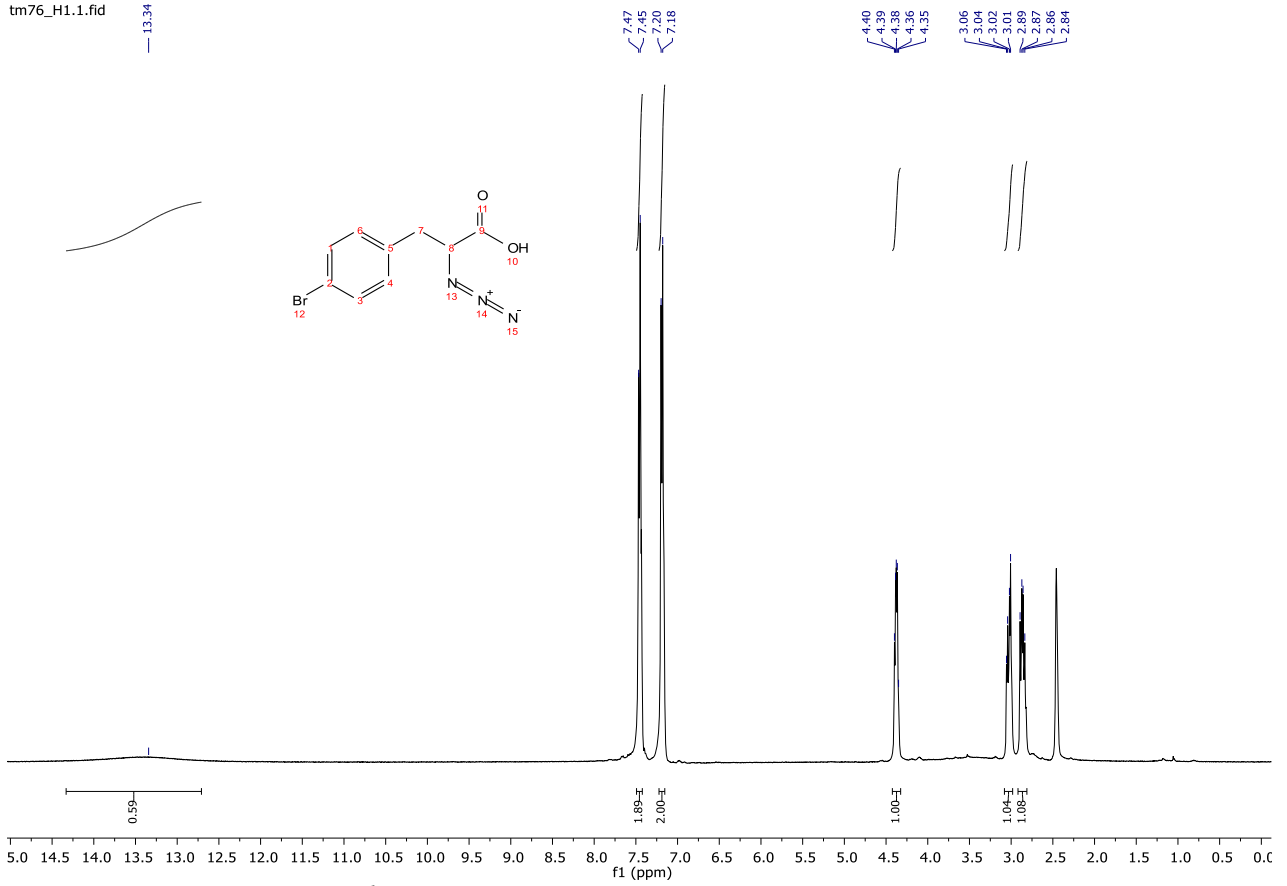


Рис. А.9 Спектр ¹H ЯМР 2-азидо-3-(4-бромофеніл)пропанової кислоти 25b.

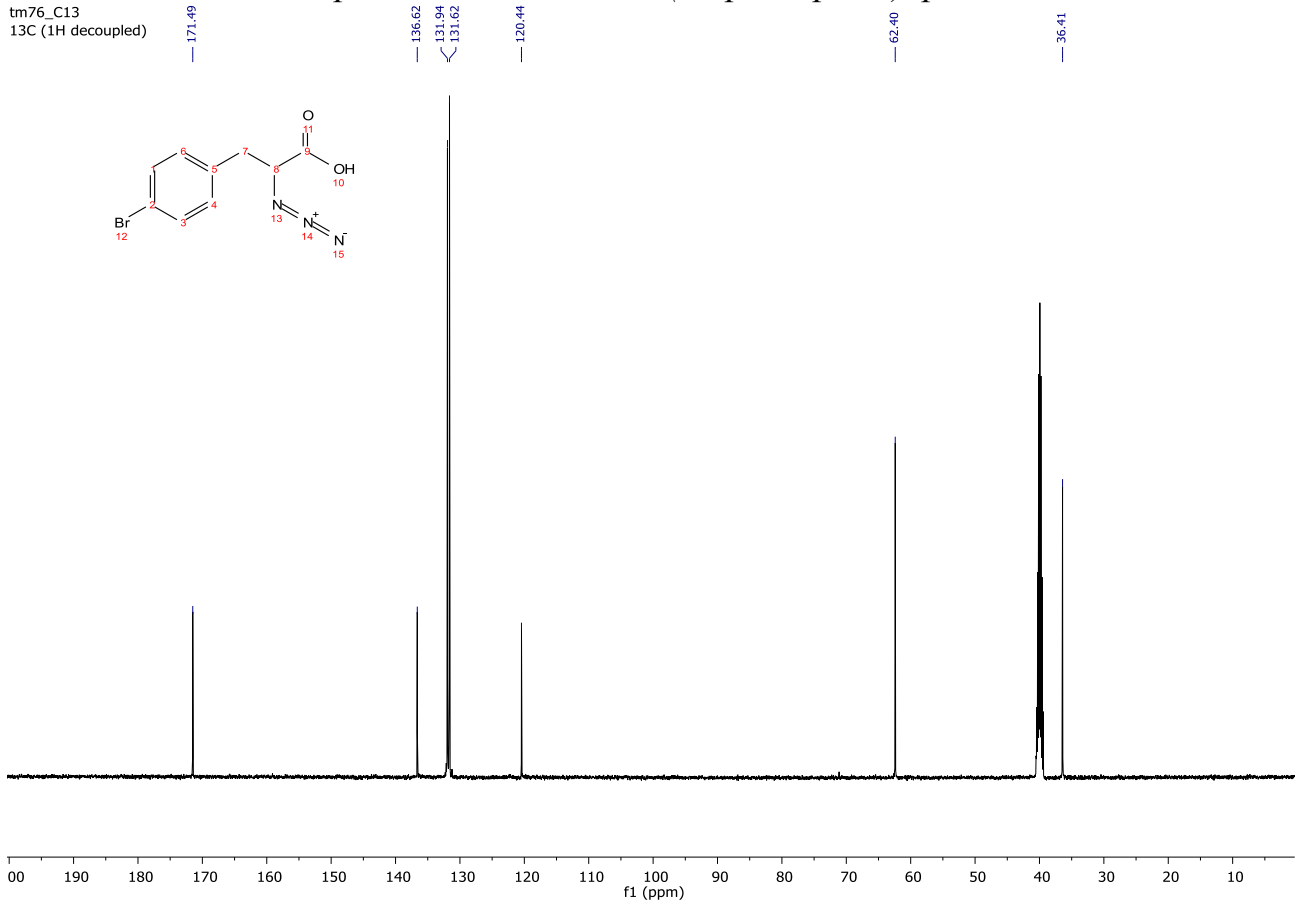


Рис. А.10 Спектр ¹³C ЯМР 2-азидо-3-(4-бромофеніл)пропанової кислоти 25b.

tm87_H1

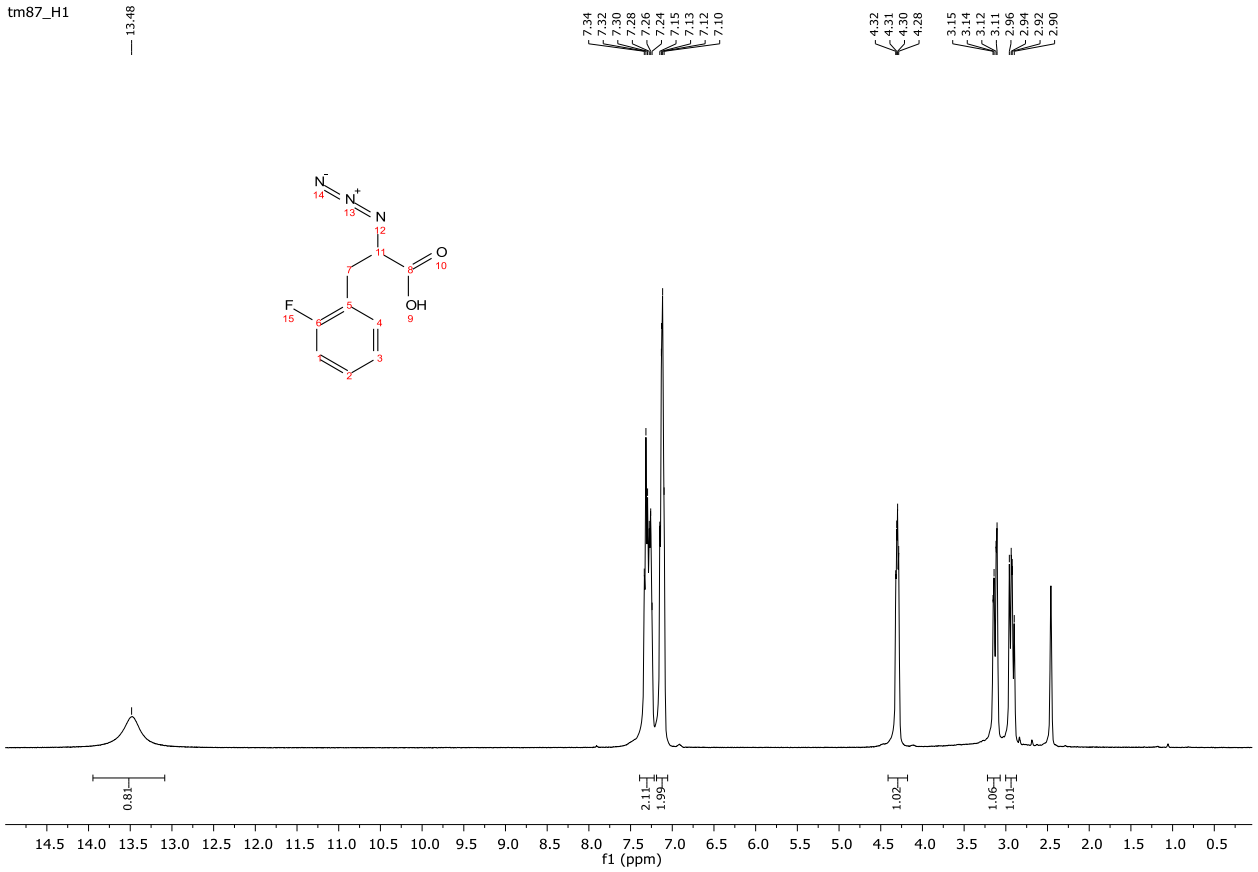


Рис. А.11 Спектр ¹H ЯМР 2-азидо-3-(2-фторофеніл)пропанової кислоти 25e.

tm87_C13

13C (1H decoupled)

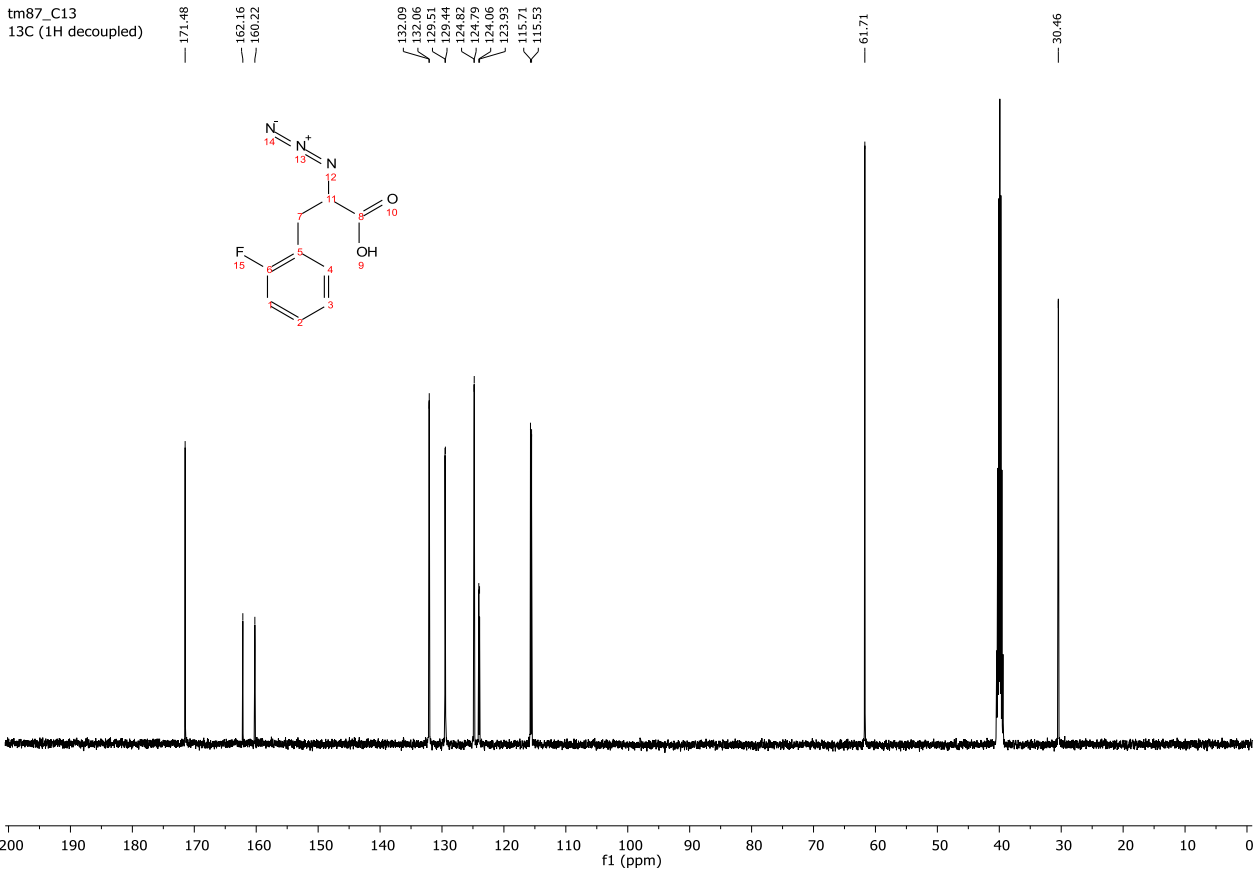


Рис. А.12 Спектр ¹³C ЯМР 2-азидо-3-(2-фторофеніл)пропанової кислоти 25e.

05638

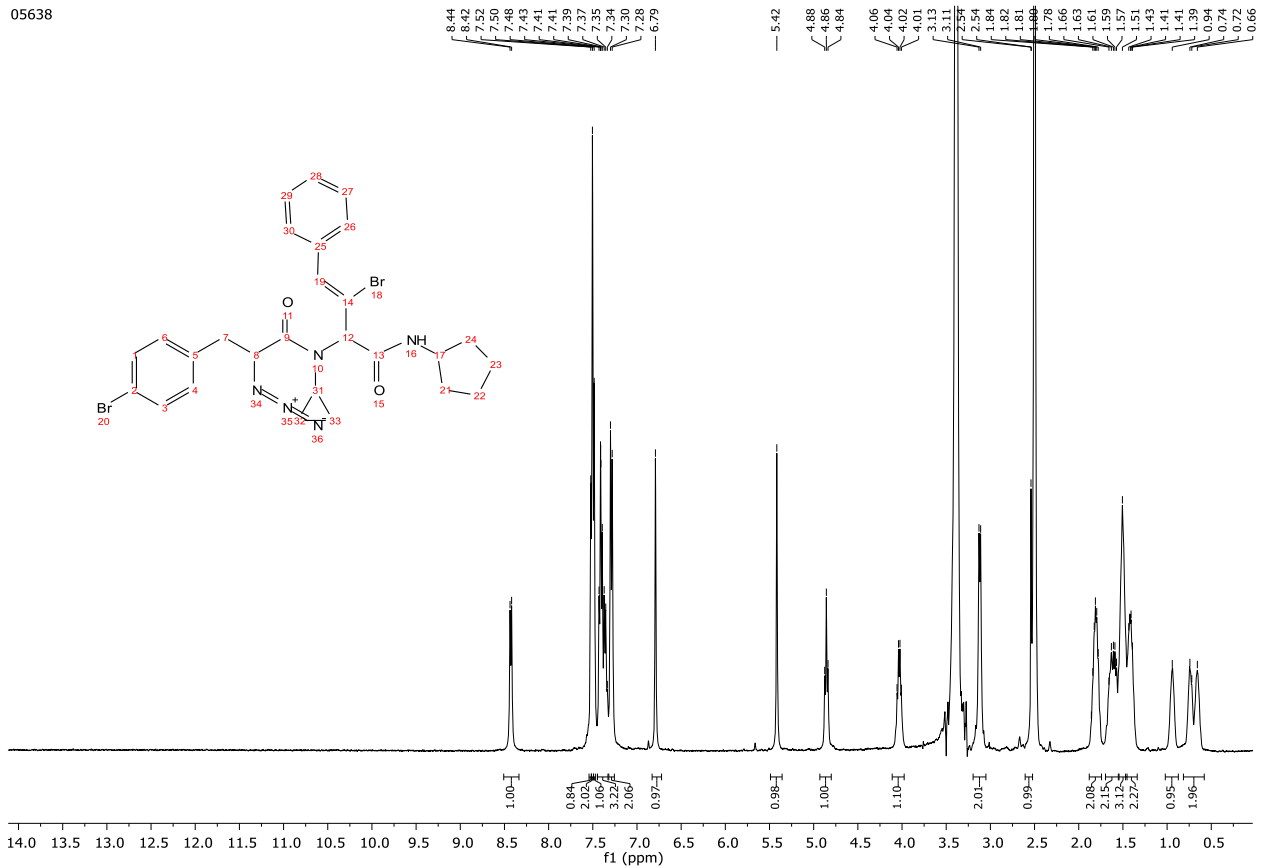


Рис. А.13 Спектр ^1H ЯМР (Z)-2-(2-азидо-3-(4-бромфеніл)-N-циклопропіл-пропанамідо)-3-бромо-N-циклопентил-4-4фенілбут-3-енаміду **42a**.

05638_C13

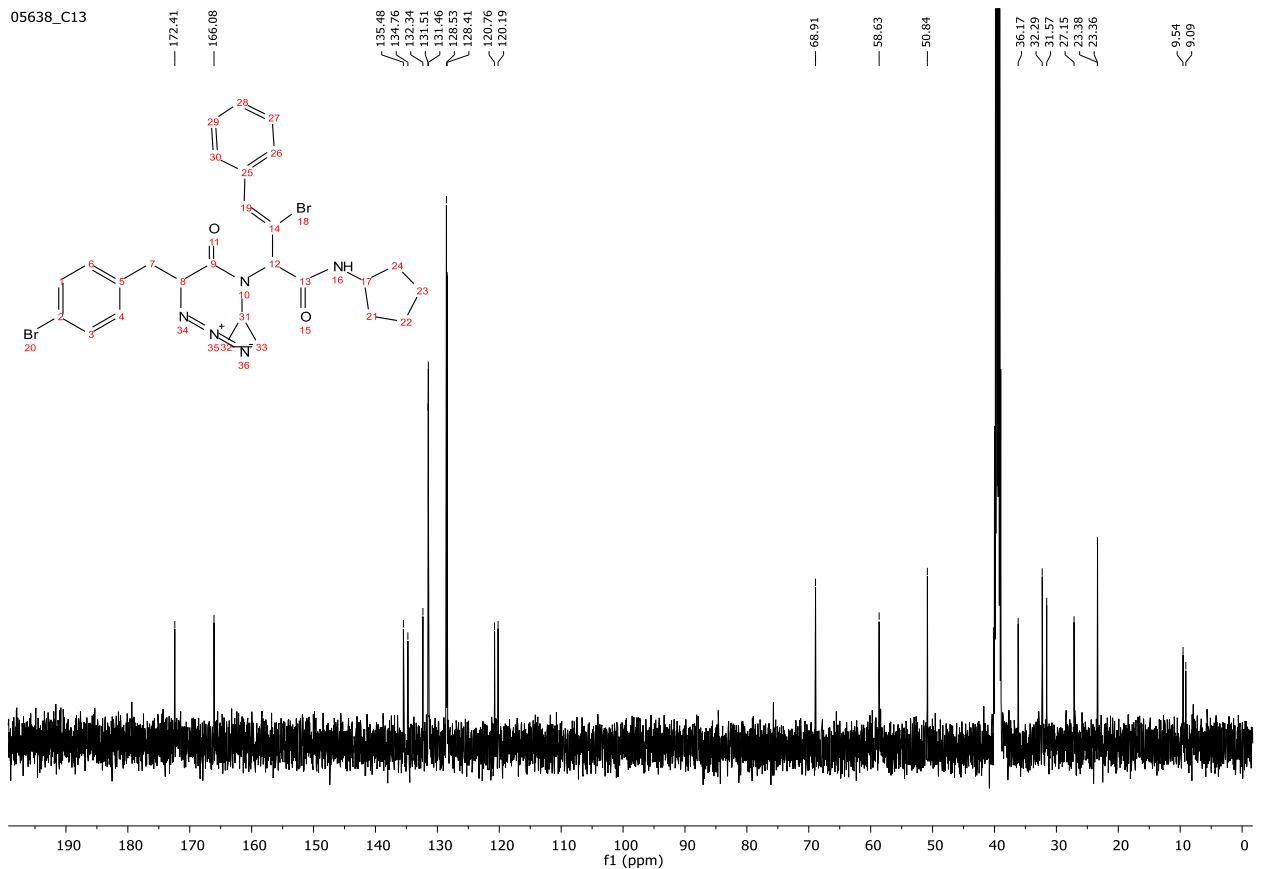


Рис. А.14 Спектр ^{13}C ЯМР (Z)-2-(2-азидо-3-(4-бромфеніл)-N-циклопропіл-пропанамідо)-3-бромо-N-циклопентил-4-4фенілбут-3-енаміду **42a**.

tm129_H1

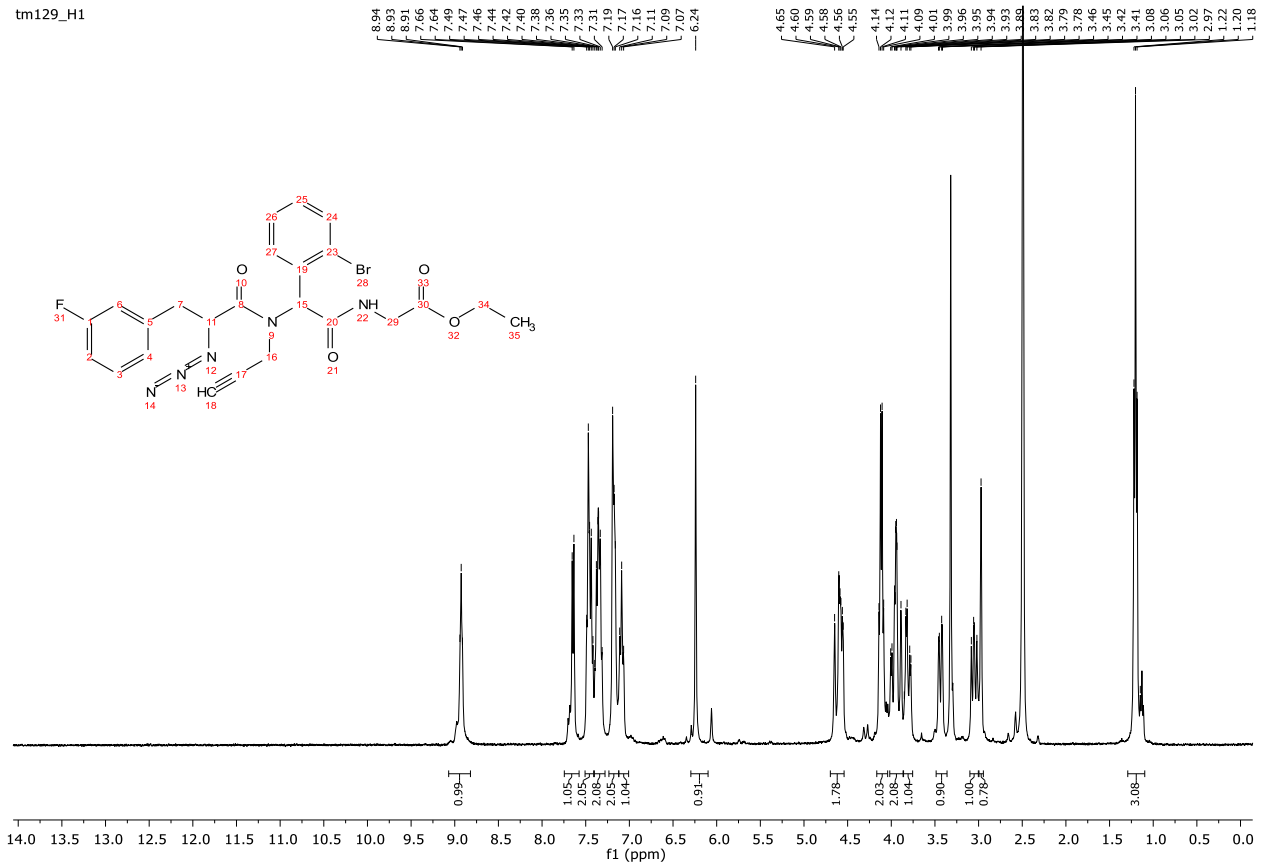


Рис. А.15 Спектр ^1H ЯМР етил (2-(2-азидо-3-(3-фторофеніл)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамідо)-2-(2-бромофеніл)ацетил)гліцинату 43е.

tm129_C13

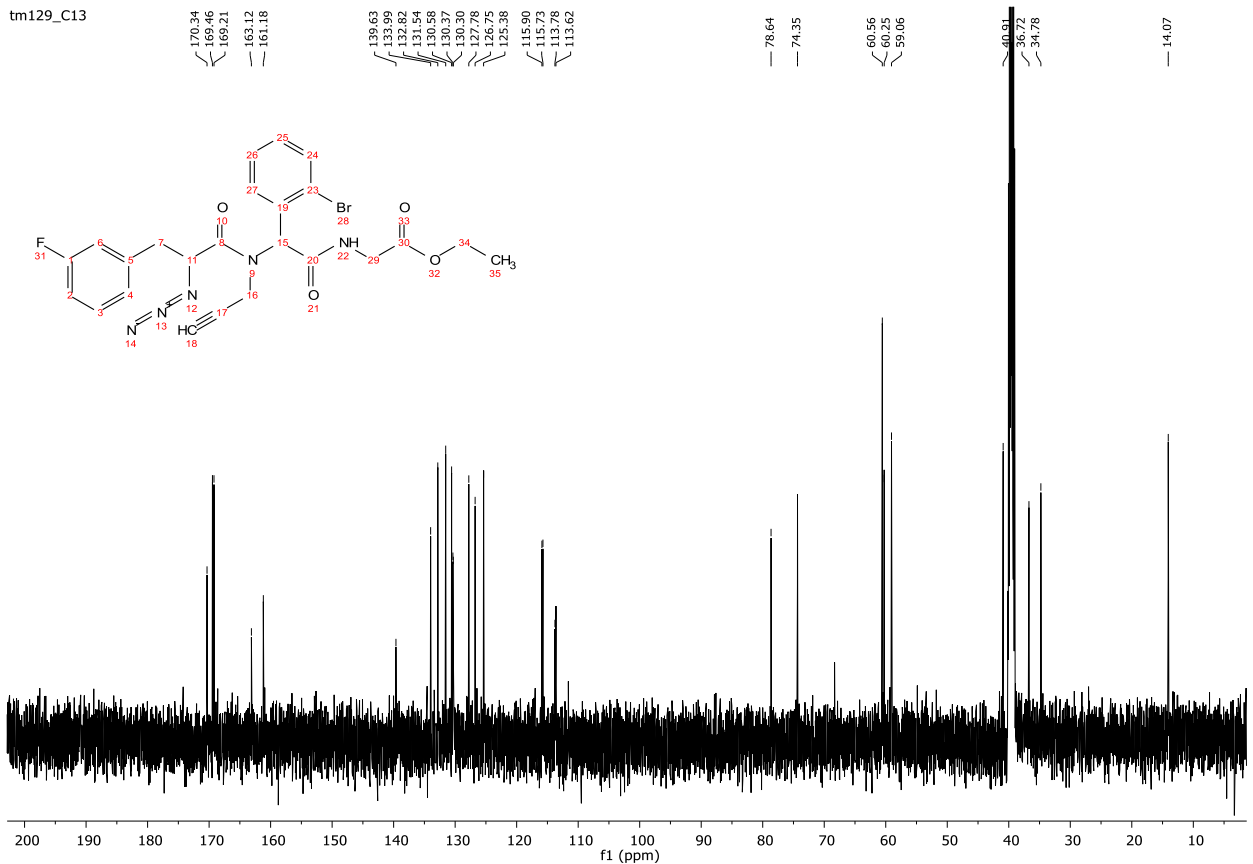


Рис. А.16 Спектр ^{13}C ЯМР етил (2-(2-азидо-3-(3-фторофеніл)-N-(проп-2-ин-1-іл)пропанамідо)-2-(2-бромофеніл)ацетил)гліцинату 43е.

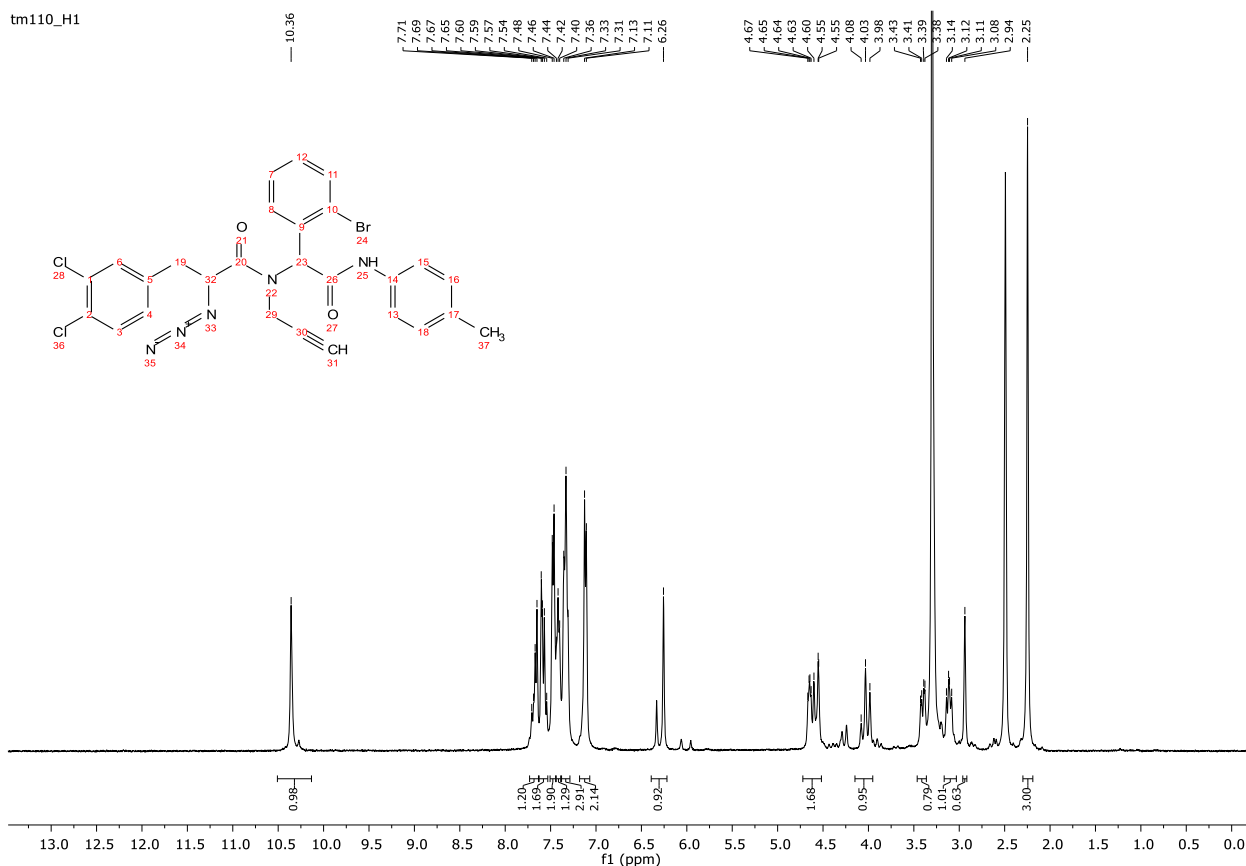


Рис. А.17 Спектр ^1H ЯМР 2-азидо-*N*-(1-(2-бромобеніл)-2-оксо-2-(*n*-толіламіно)етил)-3-(3,4-дихлорофеніл)-*N*-проп-2-ин-1-іл)пропанаміду **43h**.

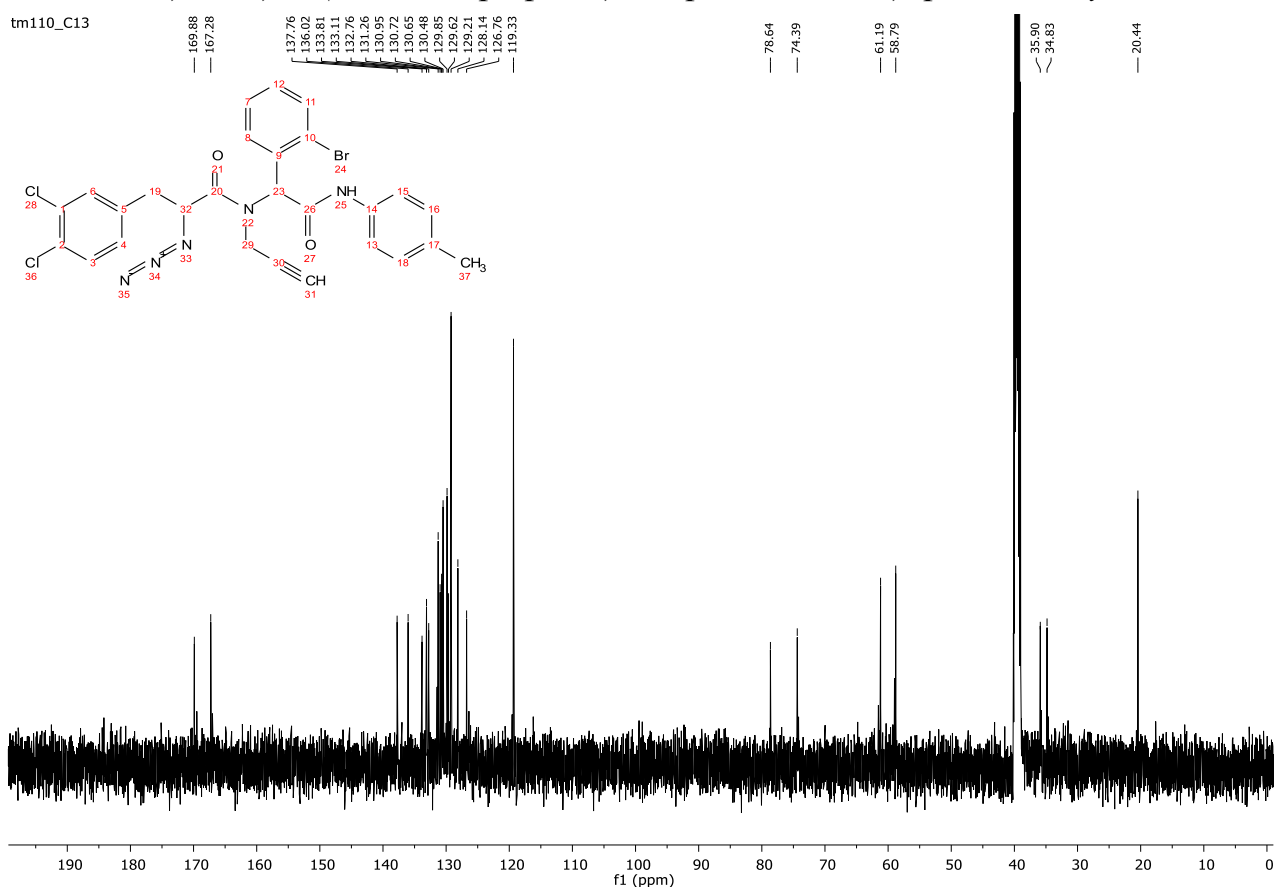


Рис. А.18 Спектр ^{13}C ЯМР 2-азидо-*N*-(1-(2-бромобеніл)-2-оксо-2-(*n*-толіламіно)етил)-3-(3,4-дихлорофеніл)-*N*-проп-2-ин-1-іл)пропанаміду **43h**.

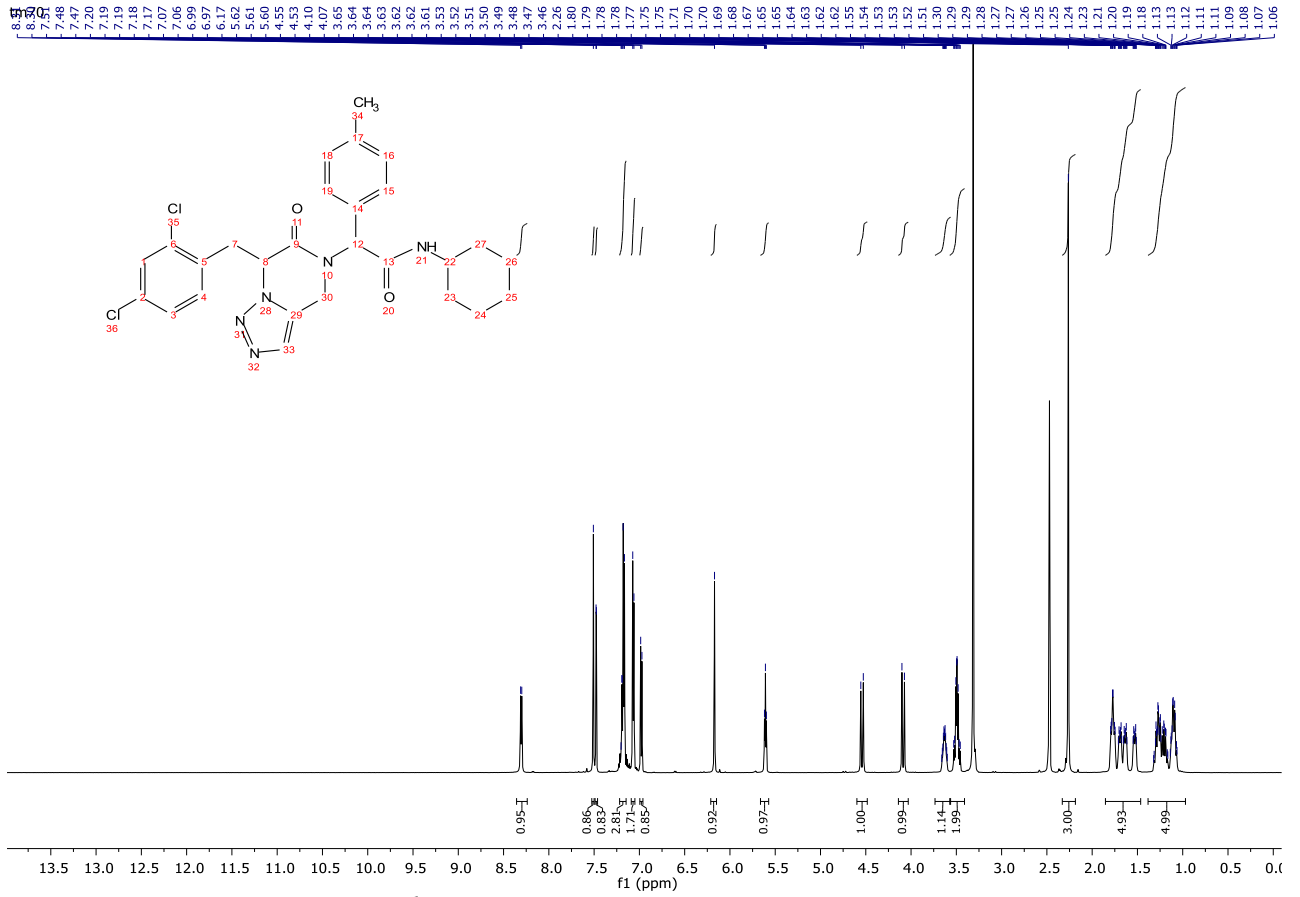


Рис. А.19 Спектр ^1H ЯМР *N*-циклогексил-2-(7-(2,4-дихлоробензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4H)-іл)-2-(*n*-толіл)ацетаміду 44с.

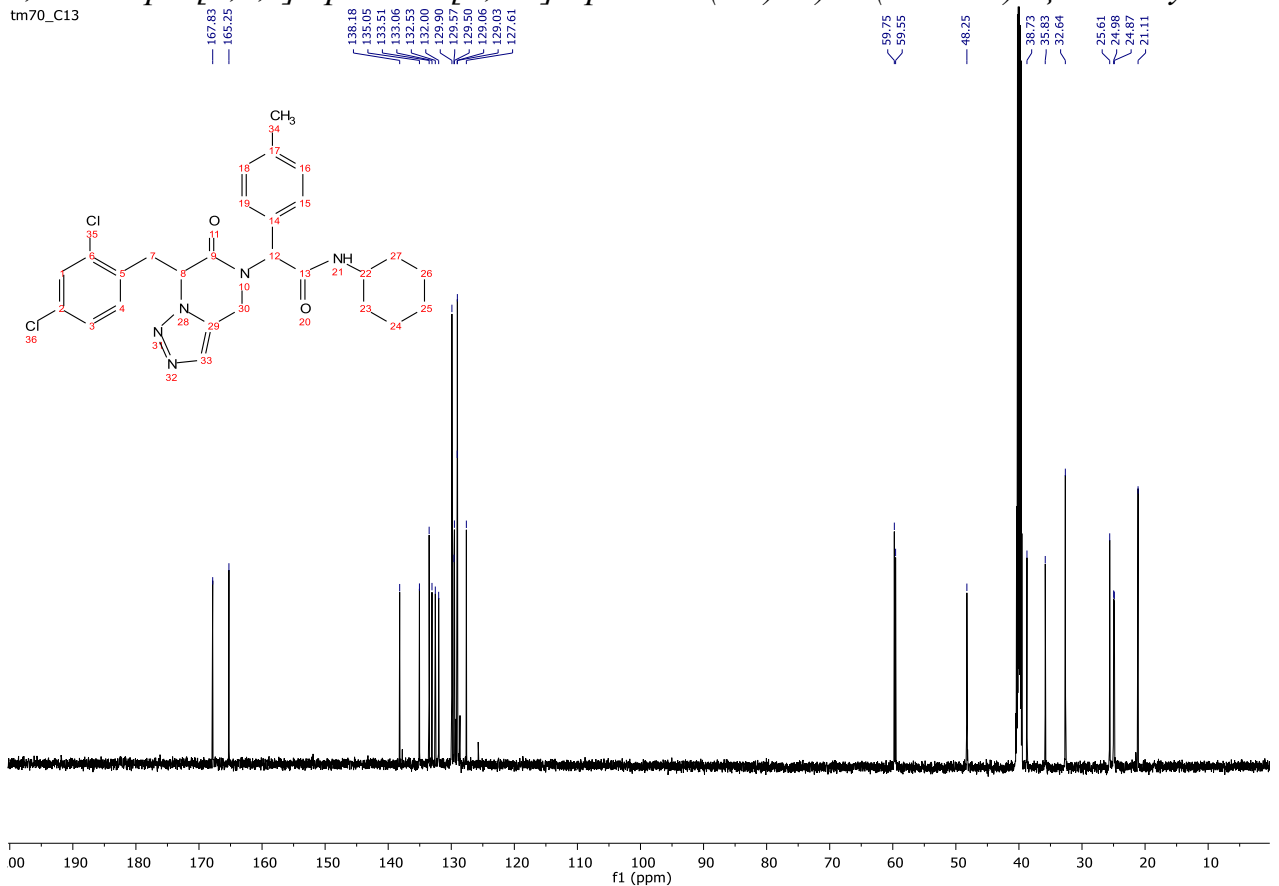


Рис. А.20 Спектр ^{13}C ЯМР *N*-циклогексил-2-(7-(2,4-дихлоробензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4H)-іл)-2-(*n*-толіл)ацетаміду 44с.

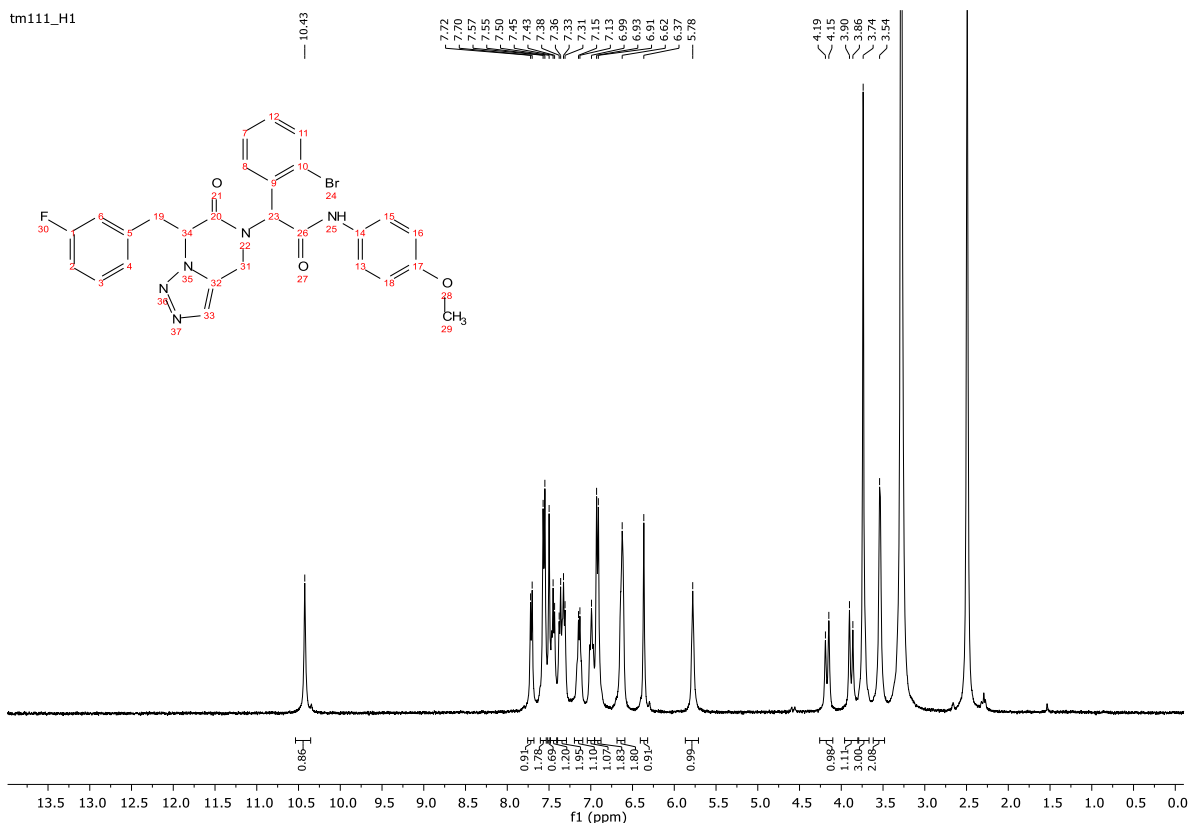


Рис. А.21 Спектр ^1H ЯМР 2-(2-бромофеніл)-2-(7-(3-фторобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-5(4H)-іл)-N-(4-метоксифеніл)ацетаміду **44i**.

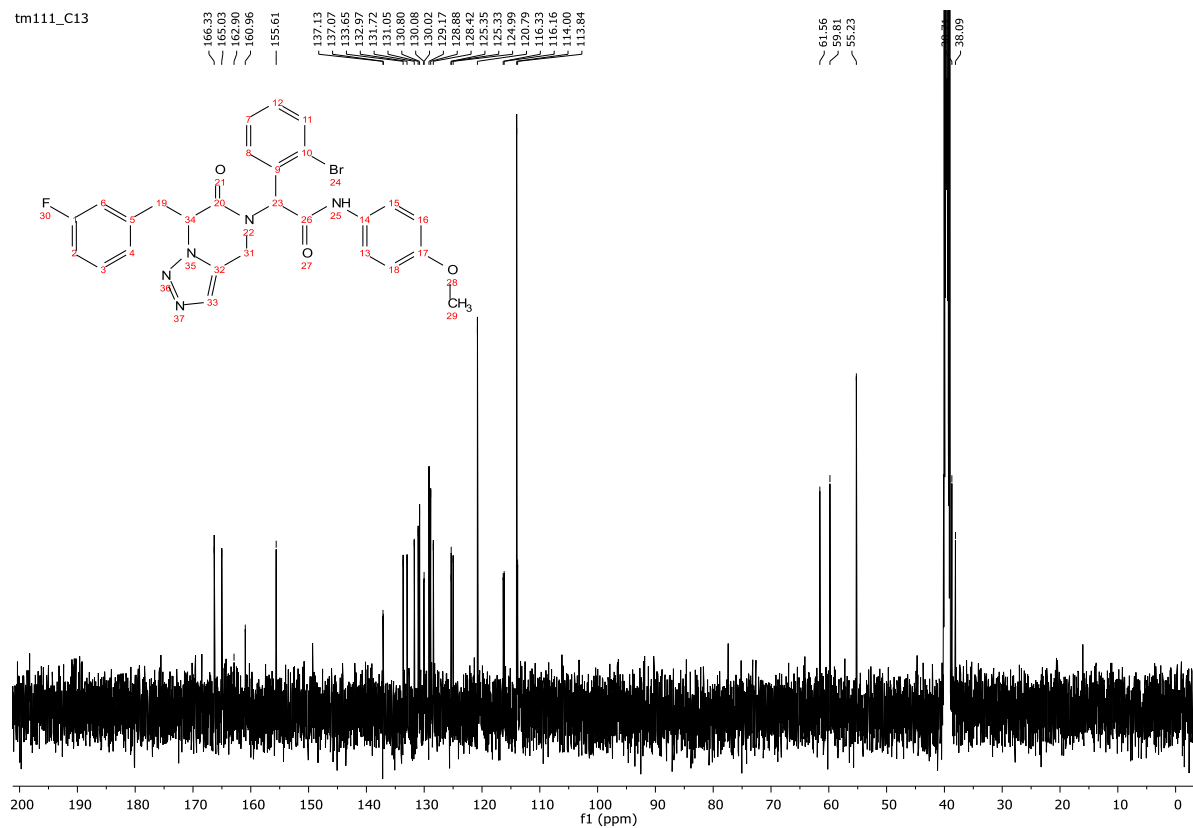


Рис. А.22 Спектр ^{13}C ЯМР 2-(2-бромофеніл)-2-(7-(3-фторобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-5(4H)-іл)-N-(4-метоксифеніл)ацетаміду **44i**.

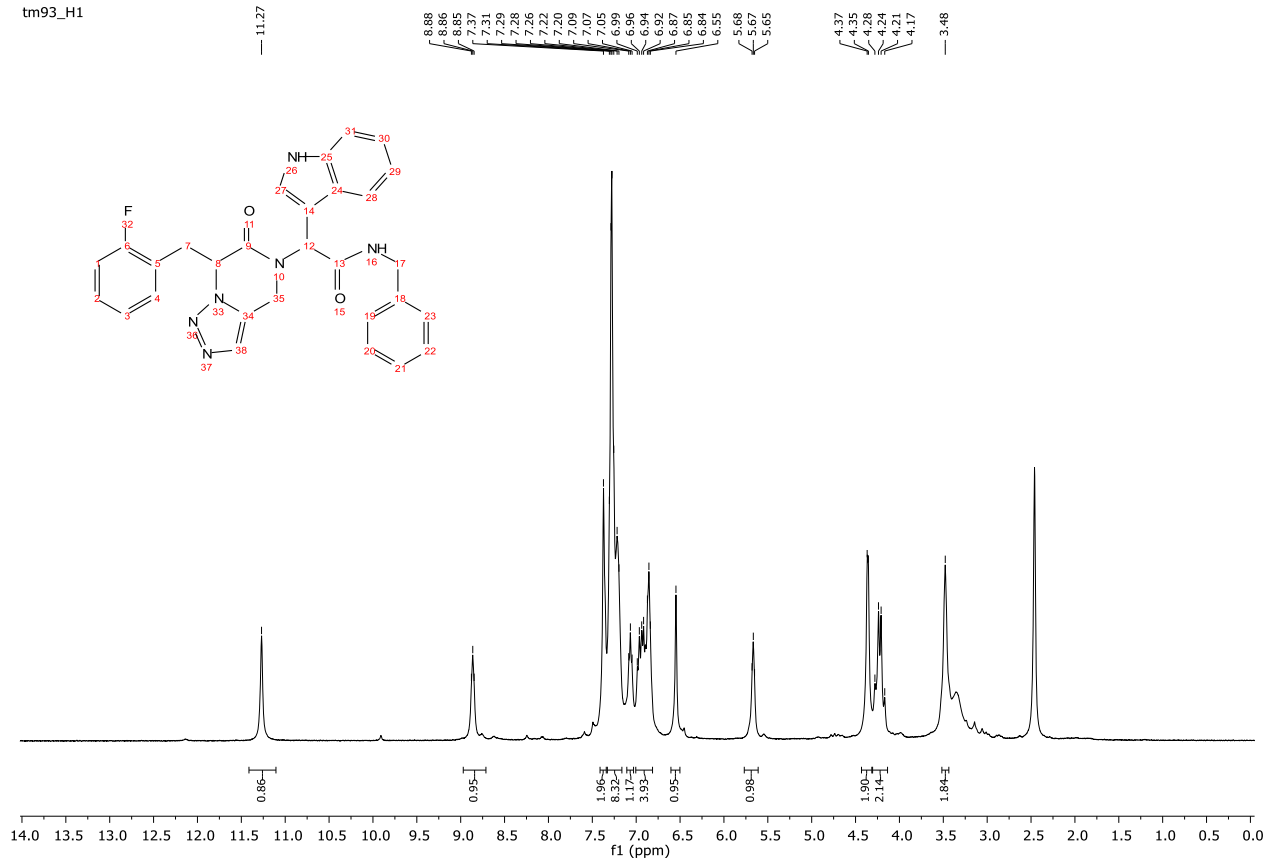


Рис. А.23 Спектр ^1H ЯМР *N*-бензил-2-(7-(2-фторобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4H)-іл)-2-(1H-індол-3-іл)ацетаміду **44m**.

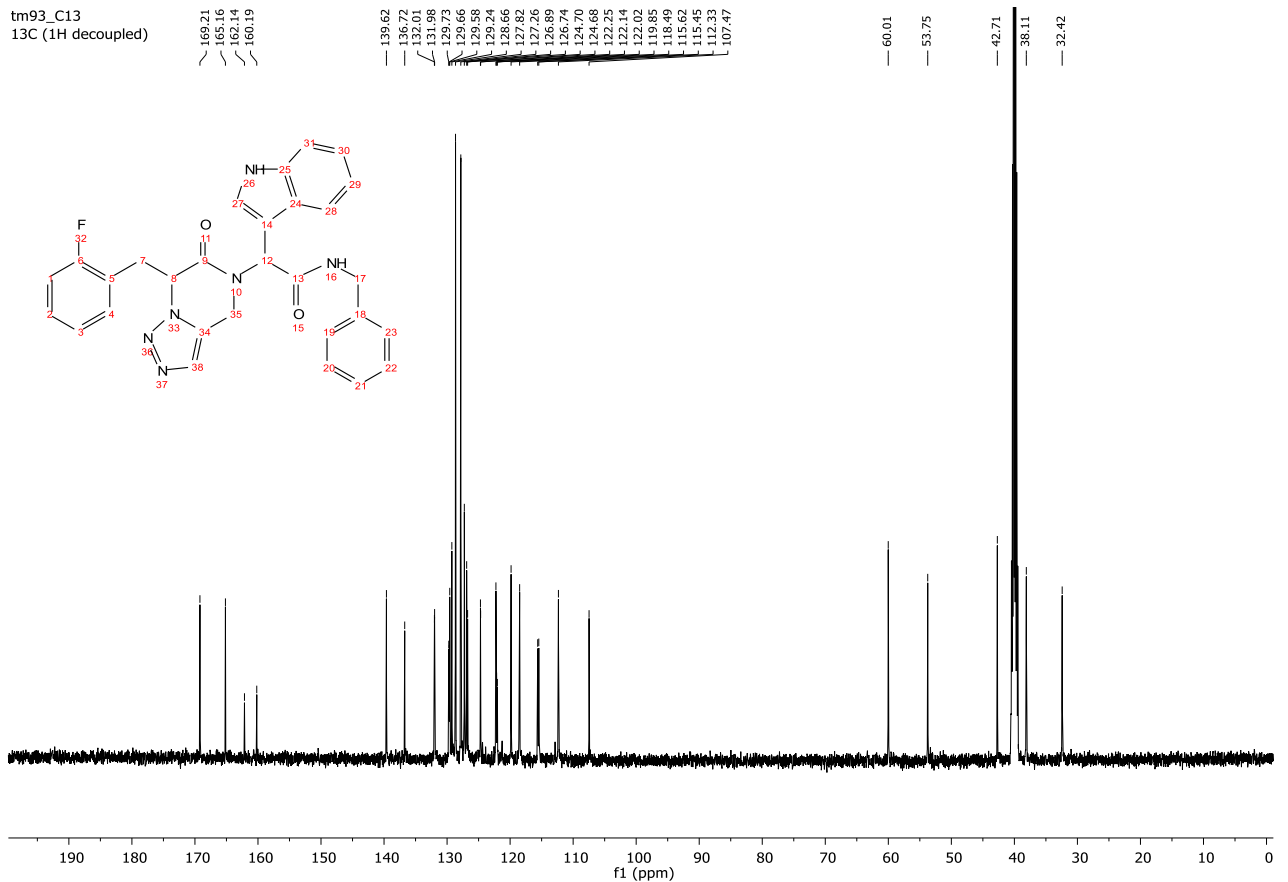


Рис. А.24 Спектр ^{13}C ЯМР *N*-бензил-2-(7-(2-фторобензил)-6-оксо-6,7-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4H)-іл)-2-(1H-індол-3-іл)ацетаміду **44m**.

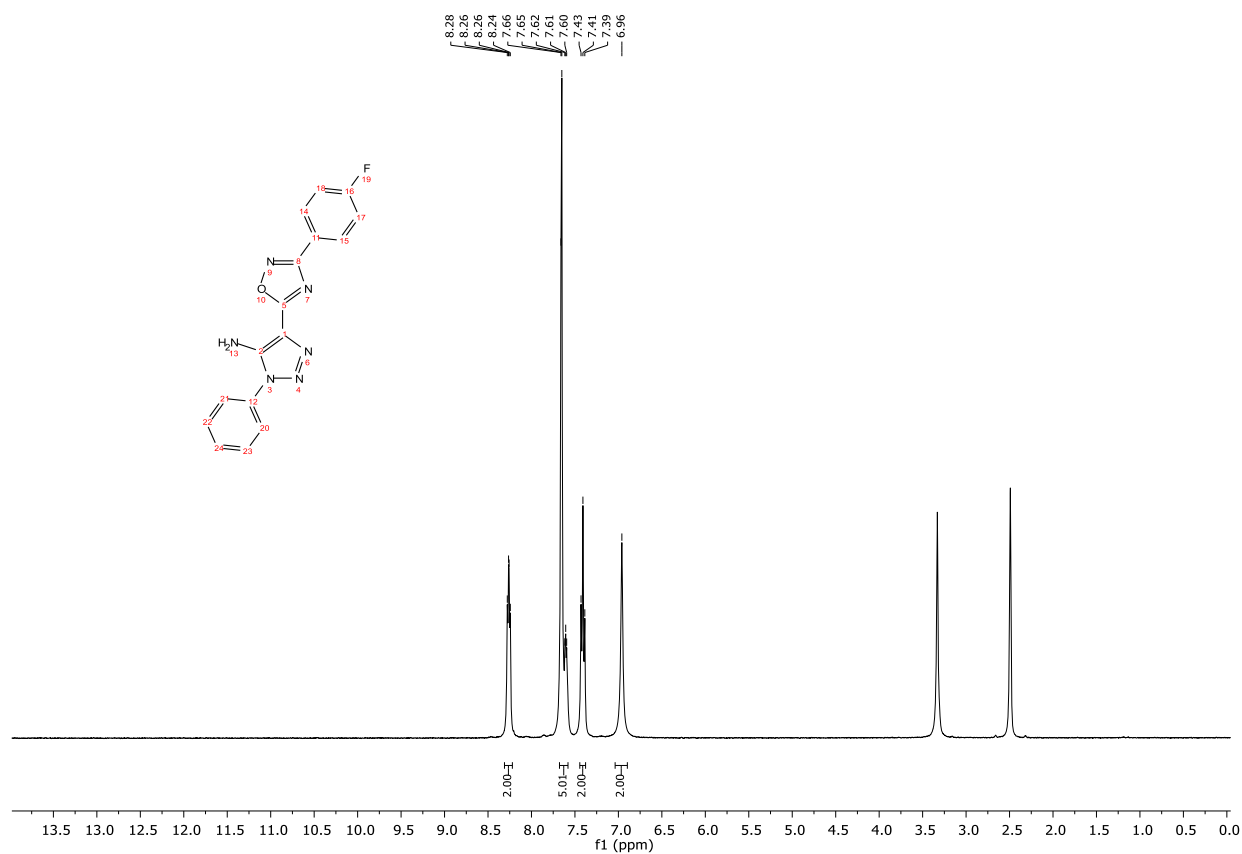


Рис. А.25 Спектр ^1H ЯМР 4-(3-(4-фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-аміну **55a**.

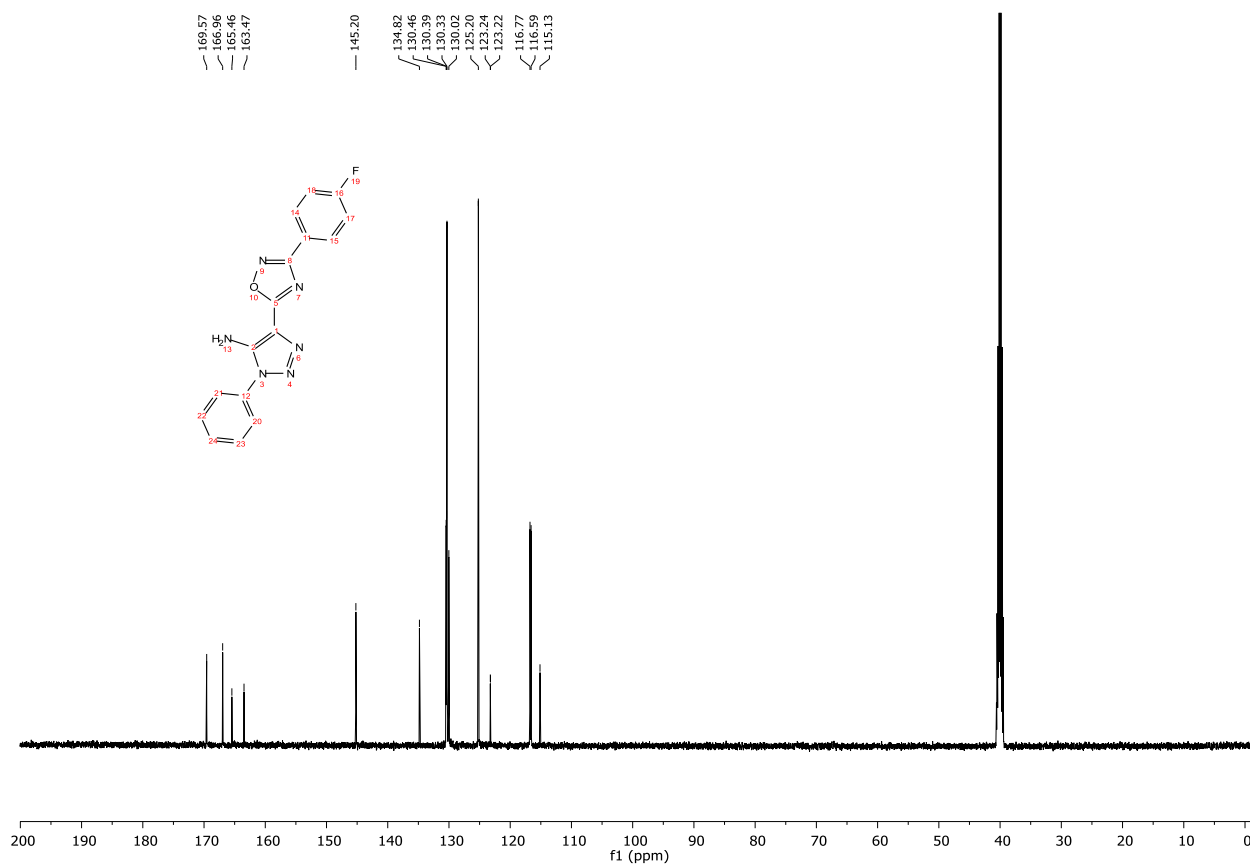


Рис. А.26 Спектр ^{13}C ЯМР 4-(3-(4-фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-аміну **55a**.

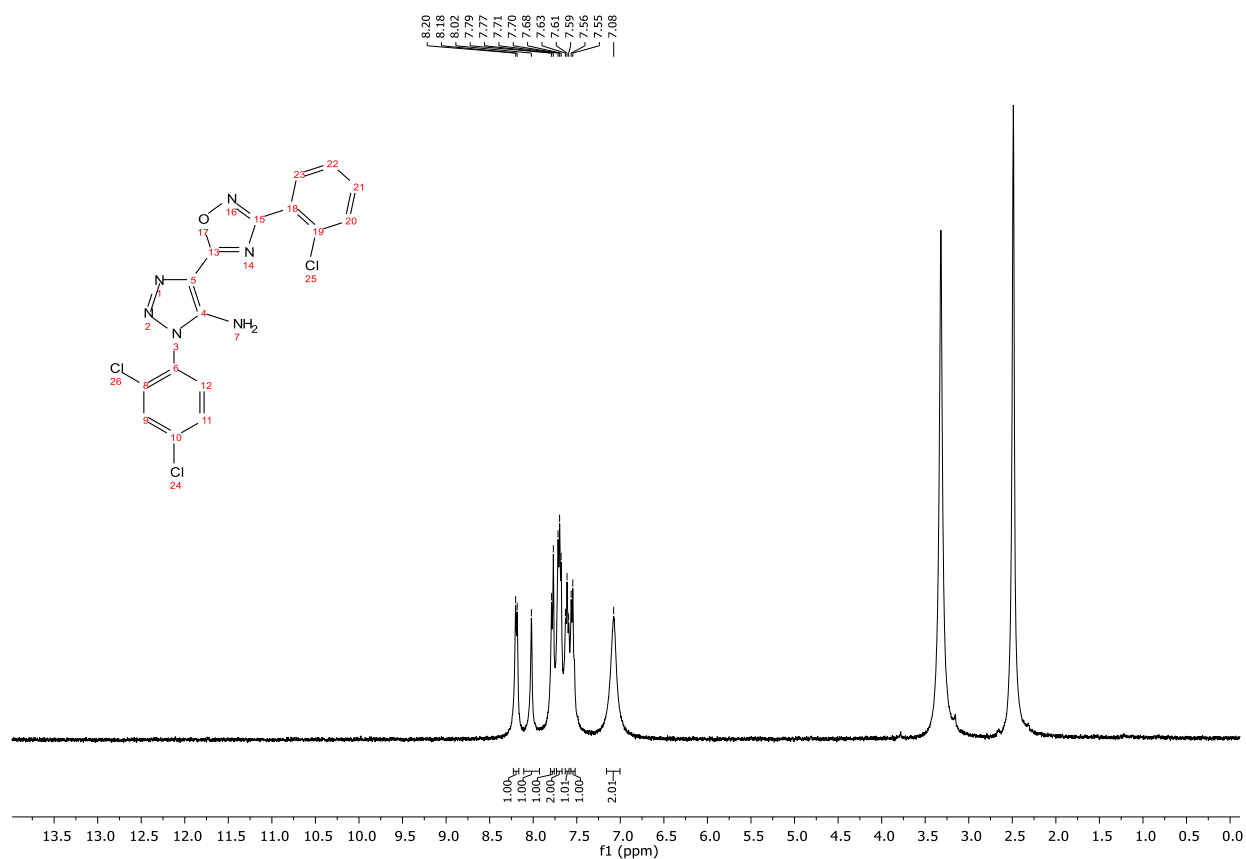


Рис. А.27 Спектр ^1H ЯМР 4-(3-(2-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(2,4-дихлорофеніл)-1Н-1,2,3-триазол-5-аміну **55e**.

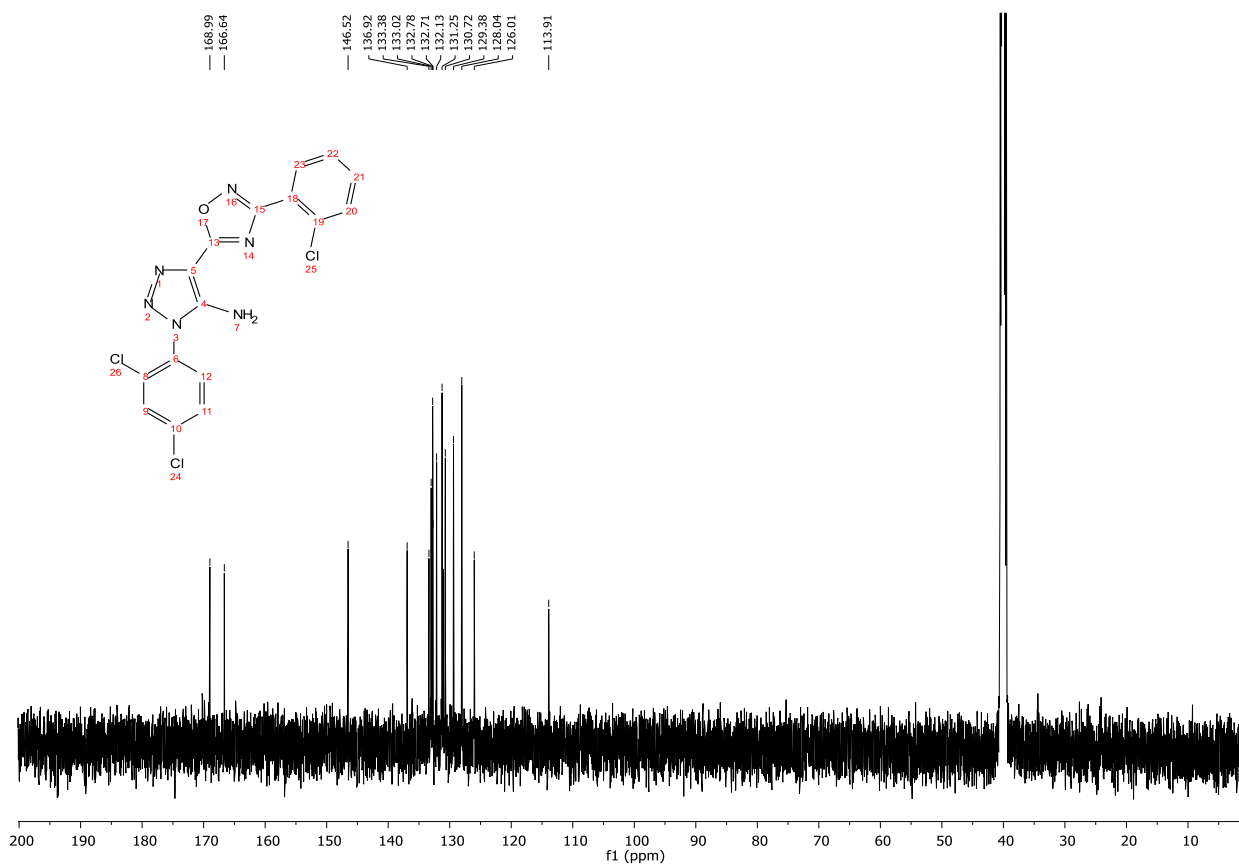


Рис. А.28 Спектр ^{13}C ЯМР 4-(3-(2-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(2,4-дихлорофеніл)-1Н-1,2,3-триазол-5-аміну **55e**.

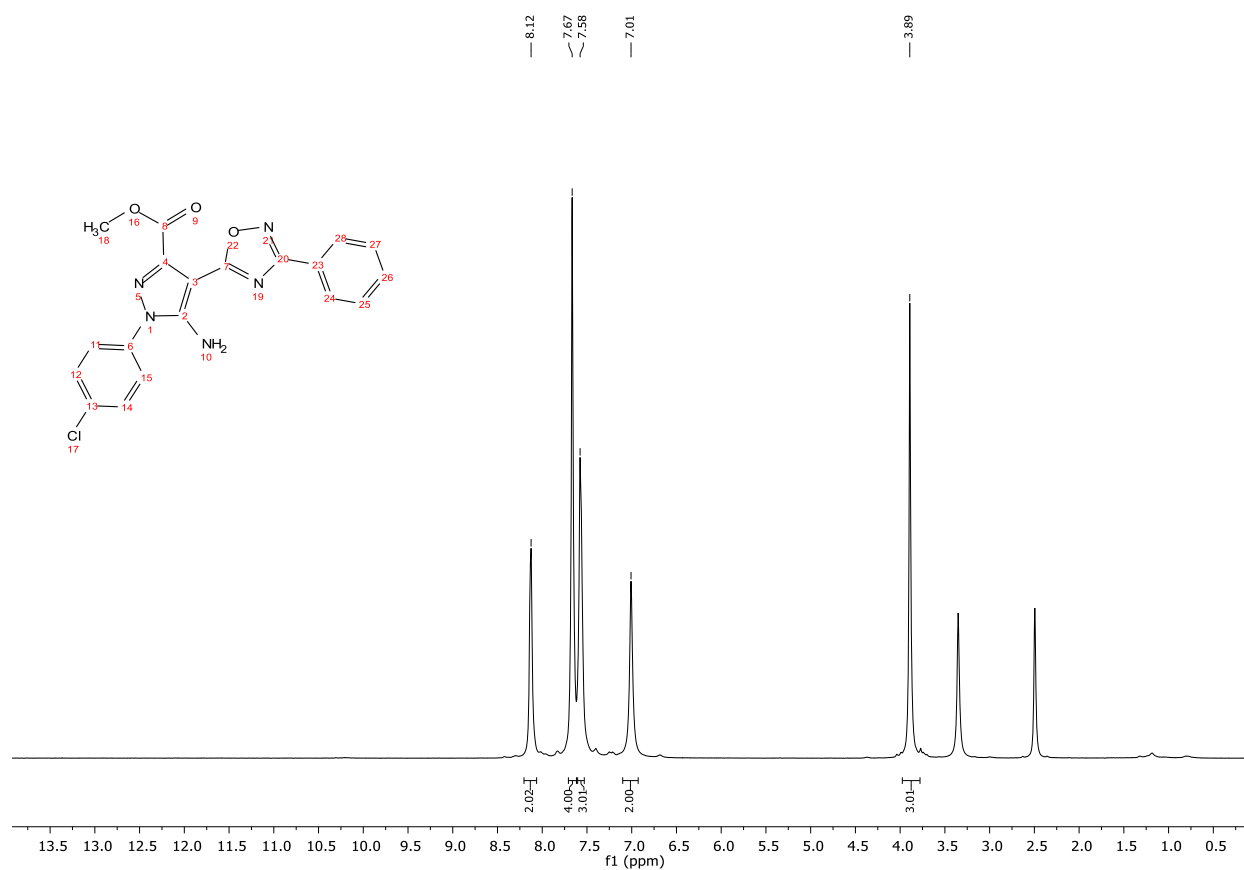


Рис. А.29 Спектр ^1H ЯМР метил 5-аміно-1-(4-хлорофеніл)-4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1Н-піразол-3-карбоксилату 57с.

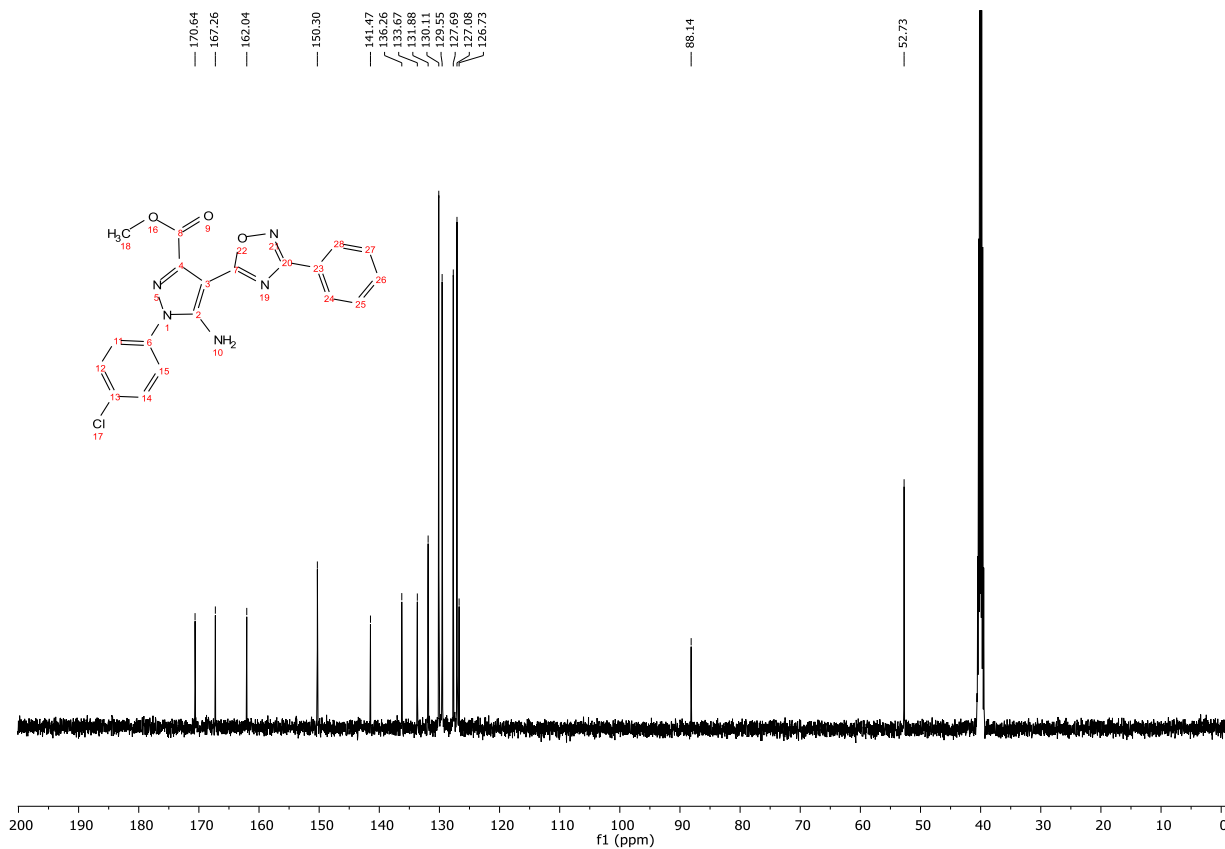


Рис. А.30 Спектр ^{13}C ЯМР метил 5-аміно-1-(4-хлорофеніл)-4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1Н-піразол-3-карбоксилату 57с.

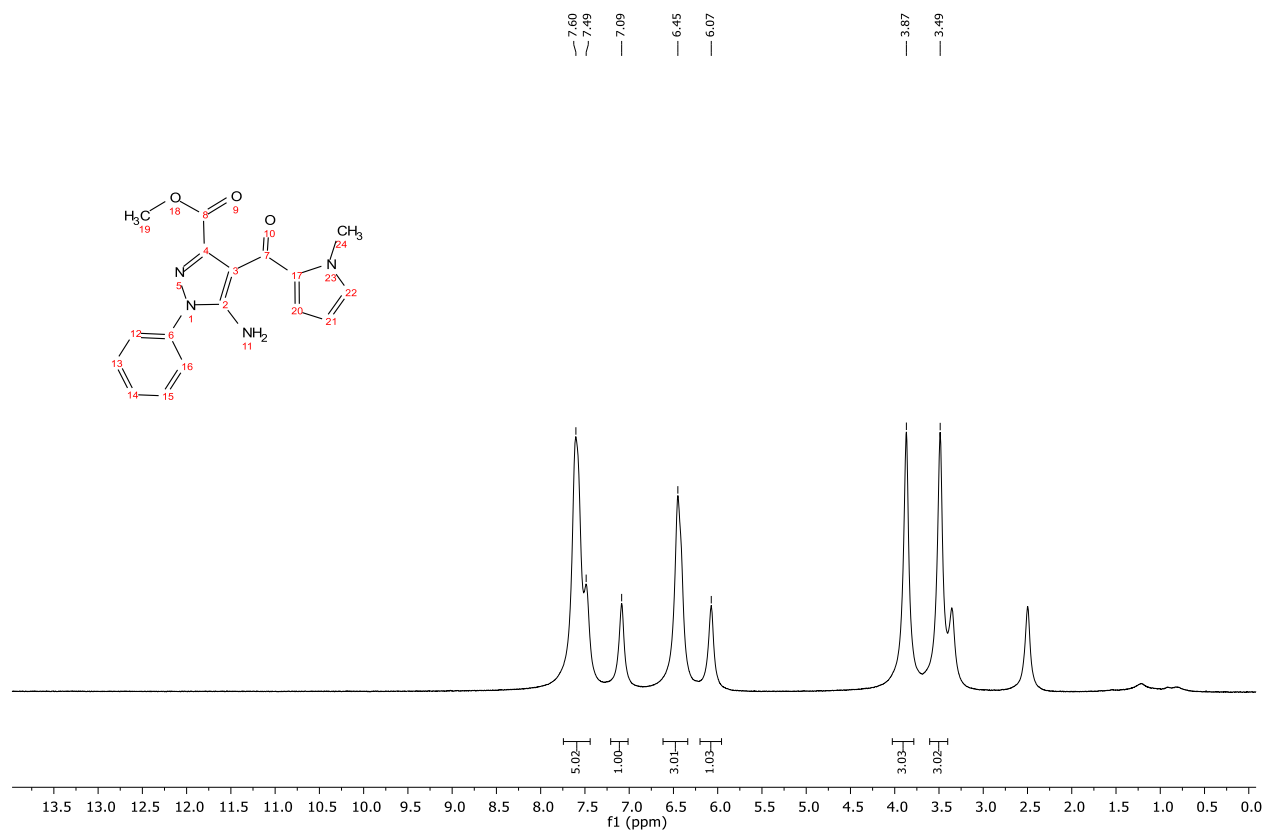


Рис. А.33 Спектр ^1H ЯМР метил 5-аміно-4-[(1-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилату **62a**.

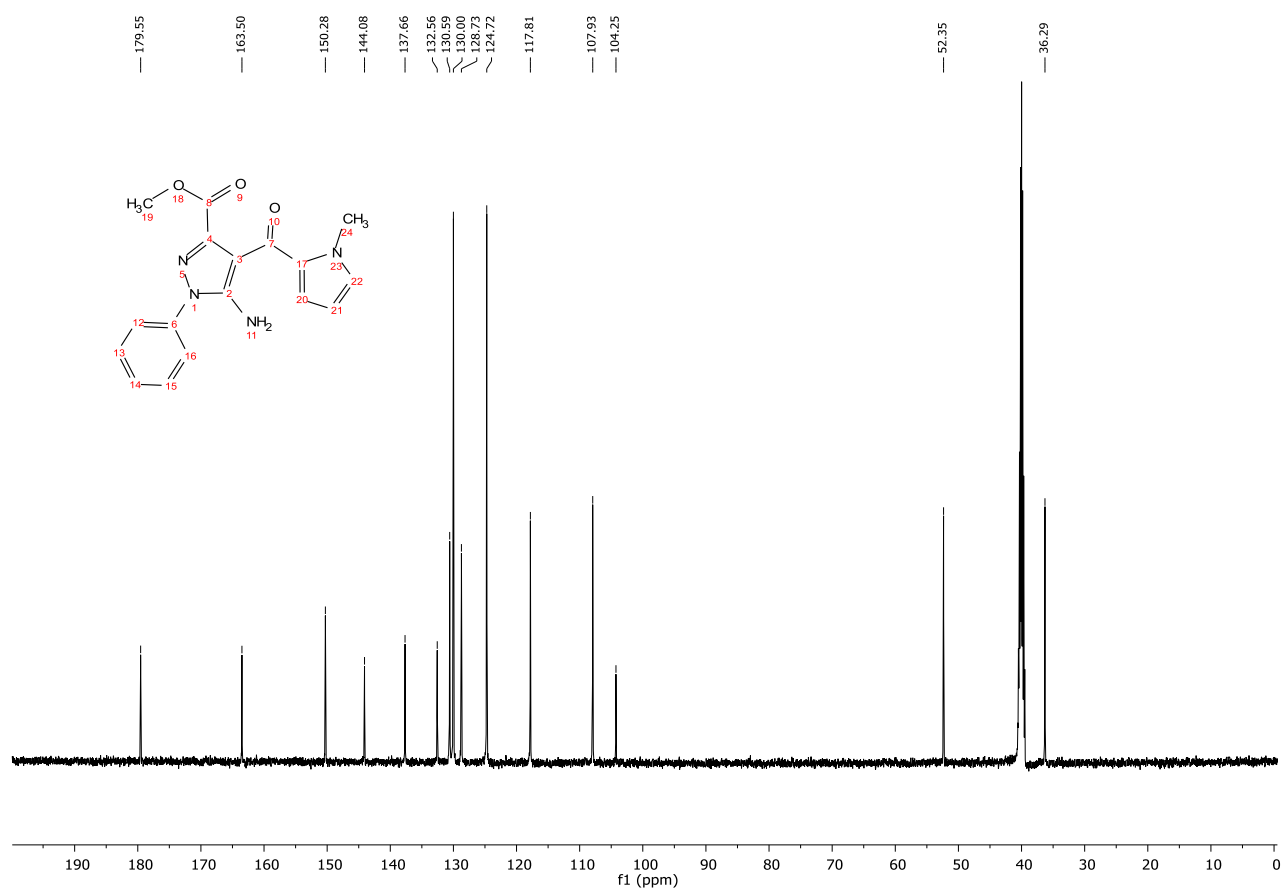


Рис. А.34 Спектр ^{13}C ЯМР метил 5-аміно-4-[(1-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилату **62a**.

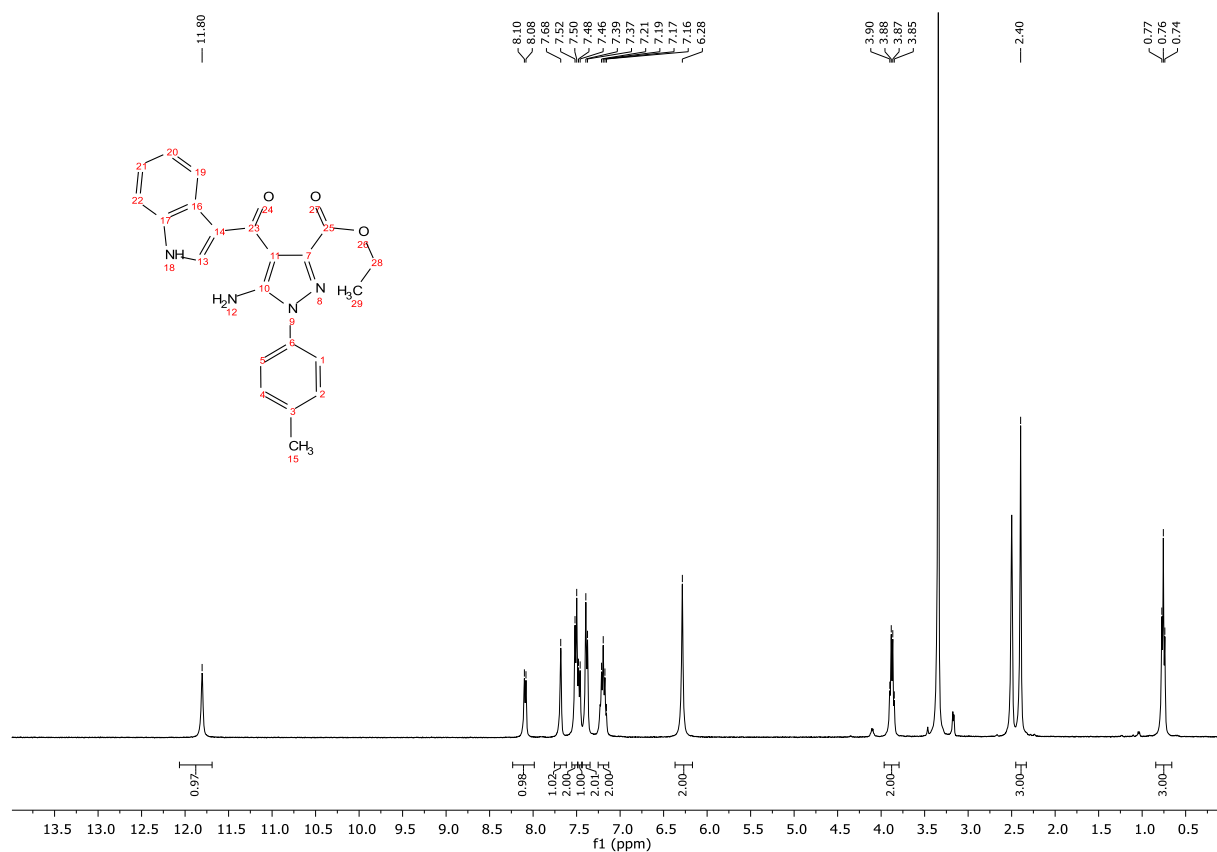


Рис. А.35 Спектр ^1H ЯМР етил 5-аміно-4-(1H-індол-3-карбоніл)-1-(p-толіл)-1H-піразол-3-карбоксилату **62e**.

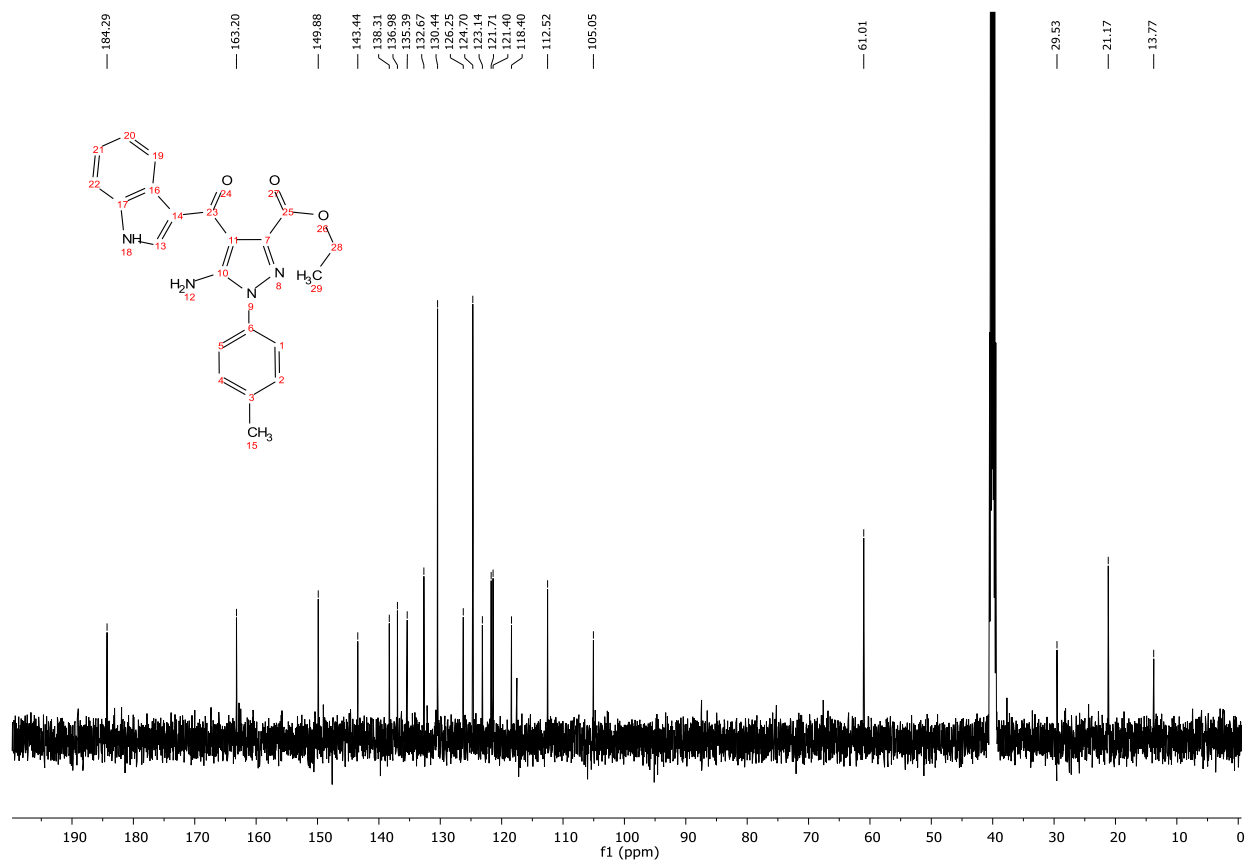


Рис. А.36 Спектр ^{13}C ЯМР етил 5-аміно-4-(1H-індол-3-карбоніл)-1-(p-толіл)-1H-піразол-3-карбоксилату **62e**.

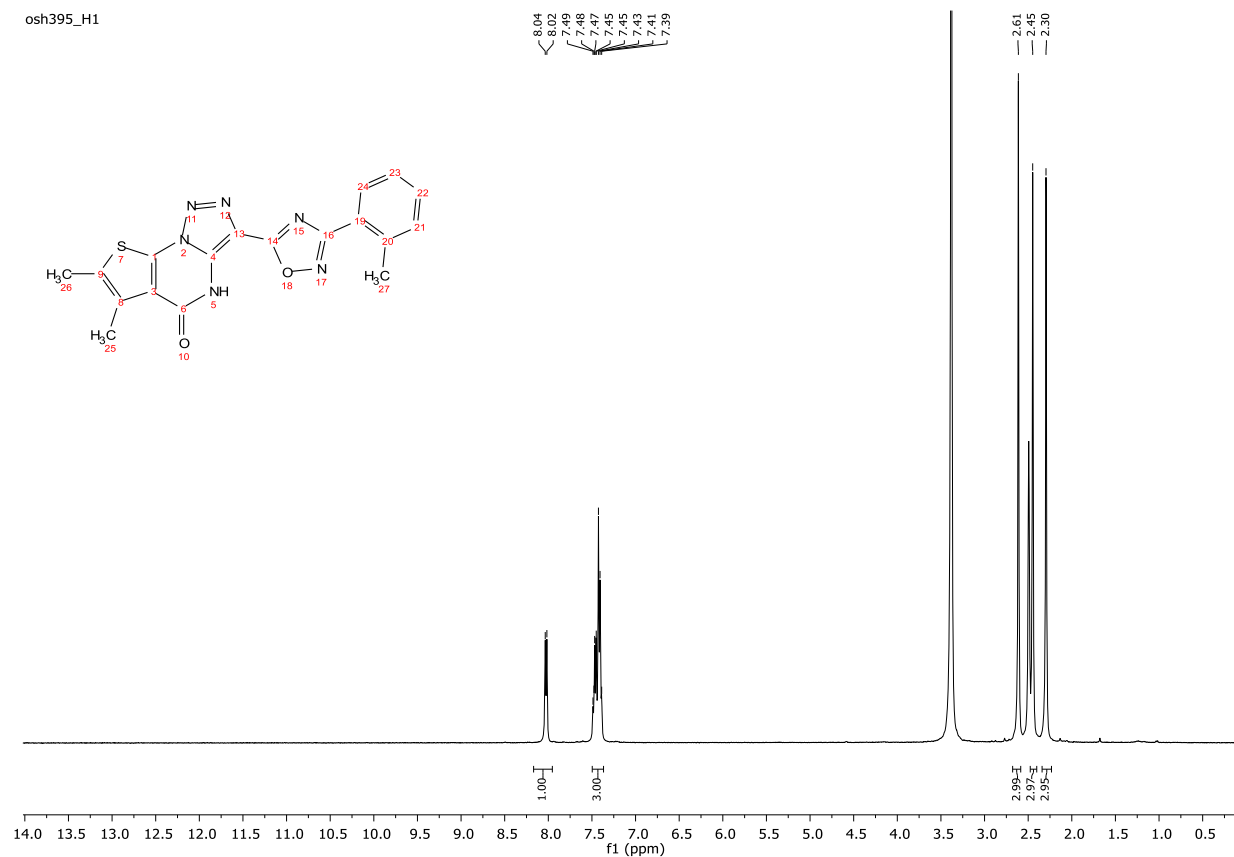


Рис. А.37 Спектр ^1H ЯМР 6,7-диметил-3-(3-(*o*-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-*e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4H)-ону **68b**.

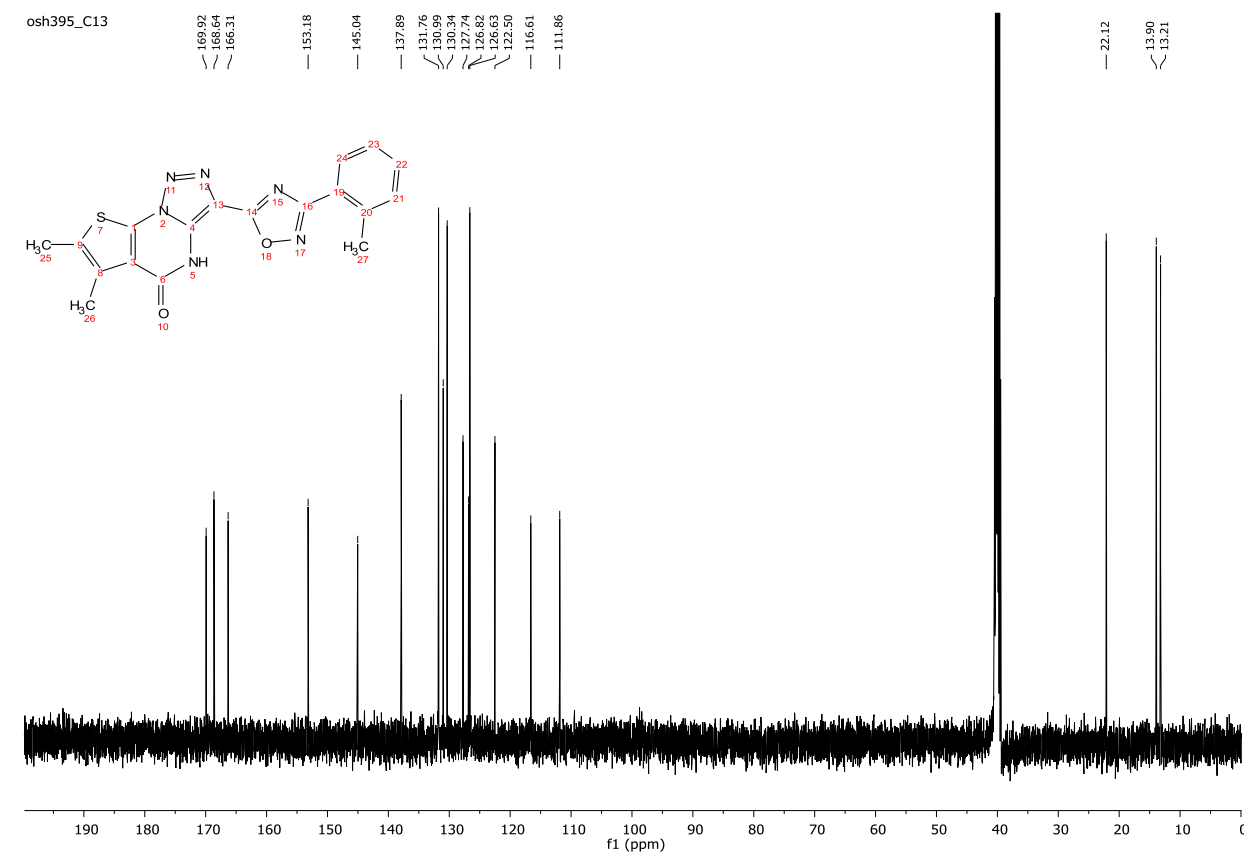


Рис. А.38 Спектр ^{13}C ЯМР 6,7-диметил-3-(3-(*o*-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-*e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4H)-ону **68b**.

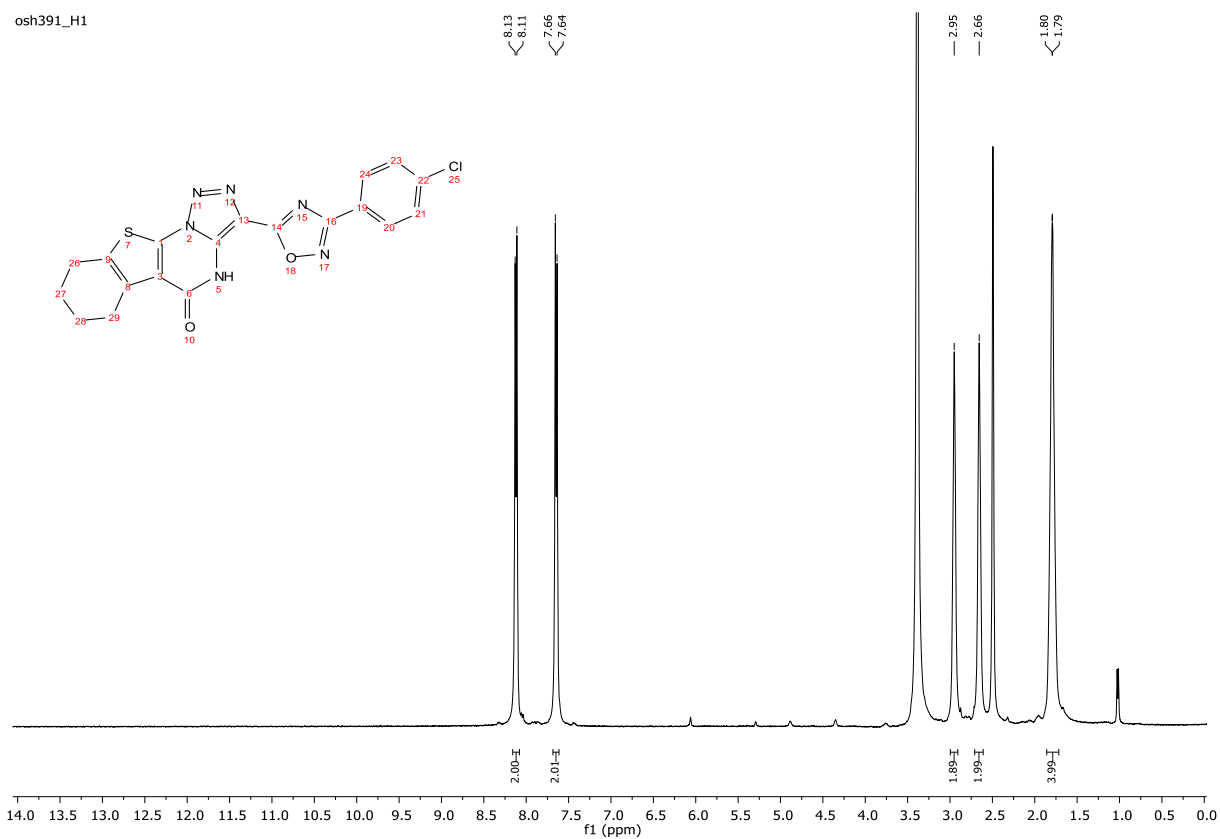


Рис. А.39 Спектр ^1H ЯМР 3-(3-(4-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-6,7,8,9-тетрагідробензо-[4,5]тієно[3,2-е][1,2,3]тріазоло[1,5-а]піримідин-5(4Н)-ону **68h**.

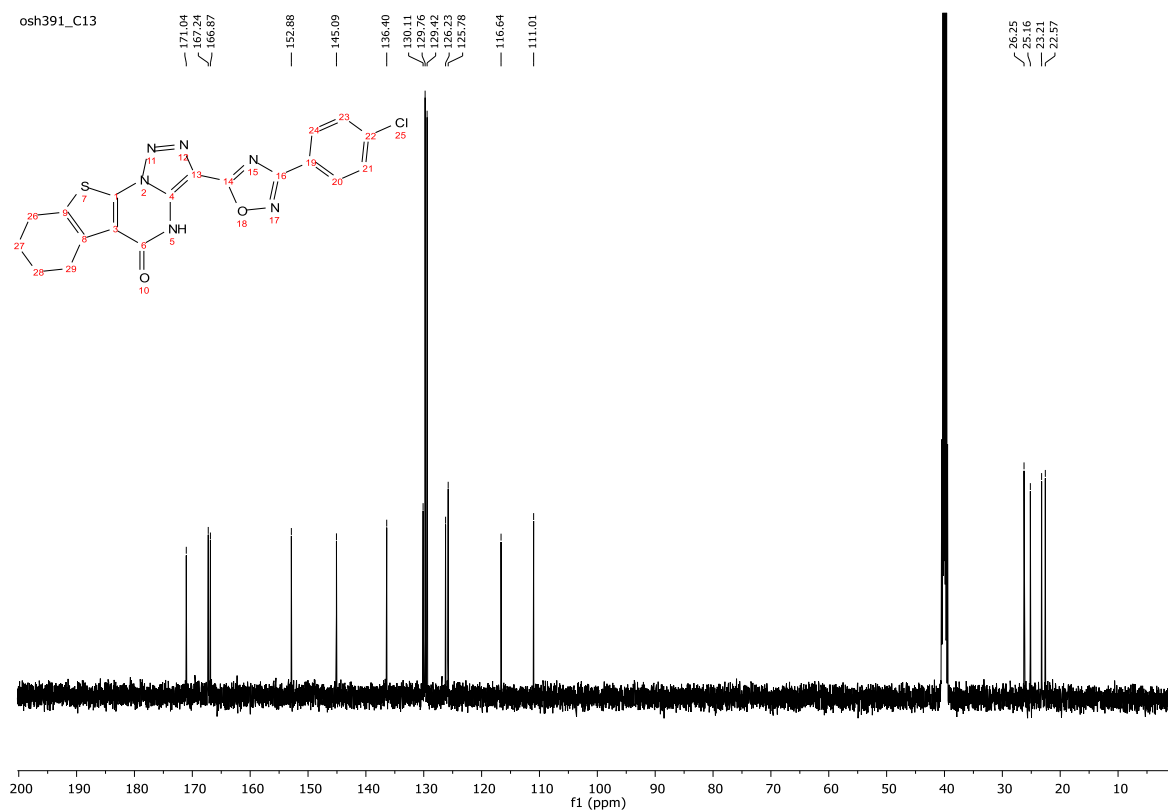


Рис. А.40 Спектр ^{13}C ЯМР 3-(3-(4-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-6,7,8,9-тетрагідробензо-[4,5]тієно[3,2-е][1,2,3]тріазоло[1,5-а]піримідин-5(4Н)-ону **68h**.

osh512

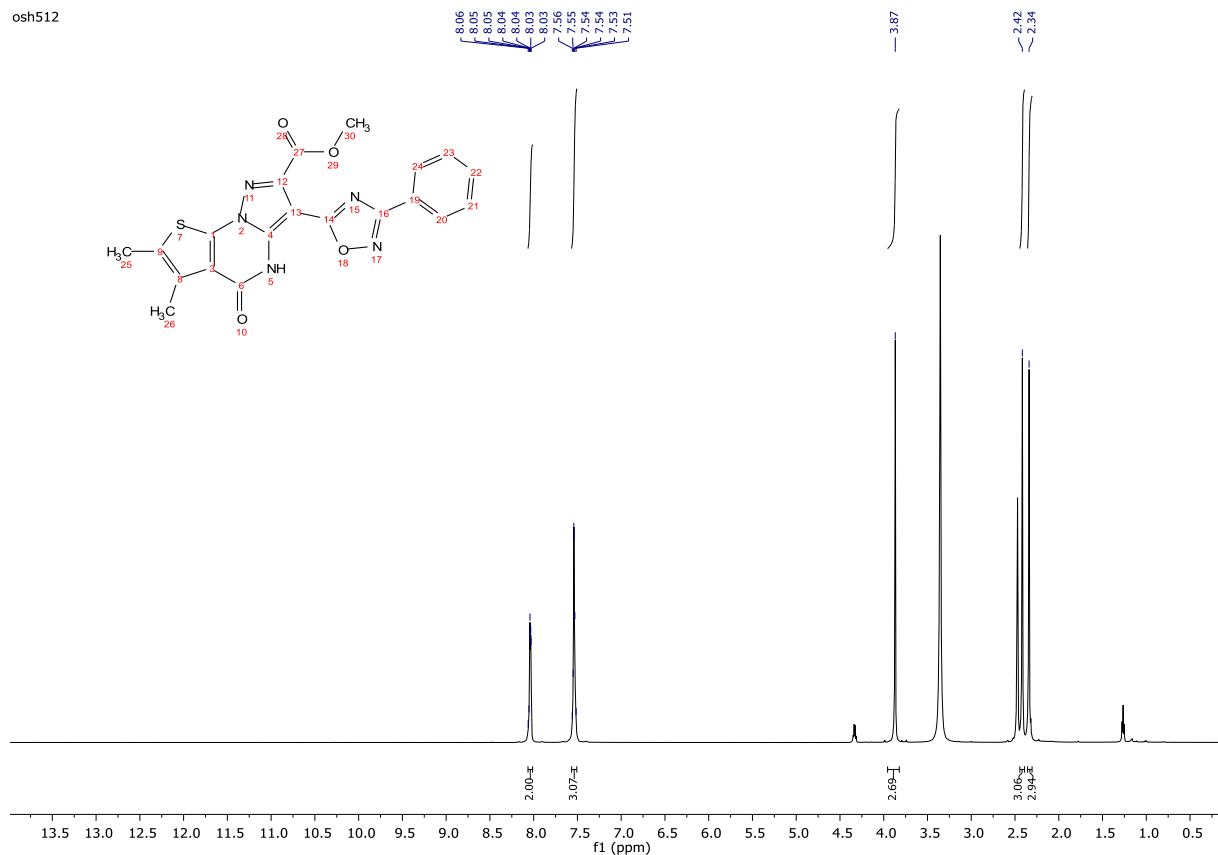


Рис. А.41 Спектр ^1H ЯМР метил 6,7-диметил-5-оксо-3-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідин-2-карбоксилату **70a**.

osh512_C13

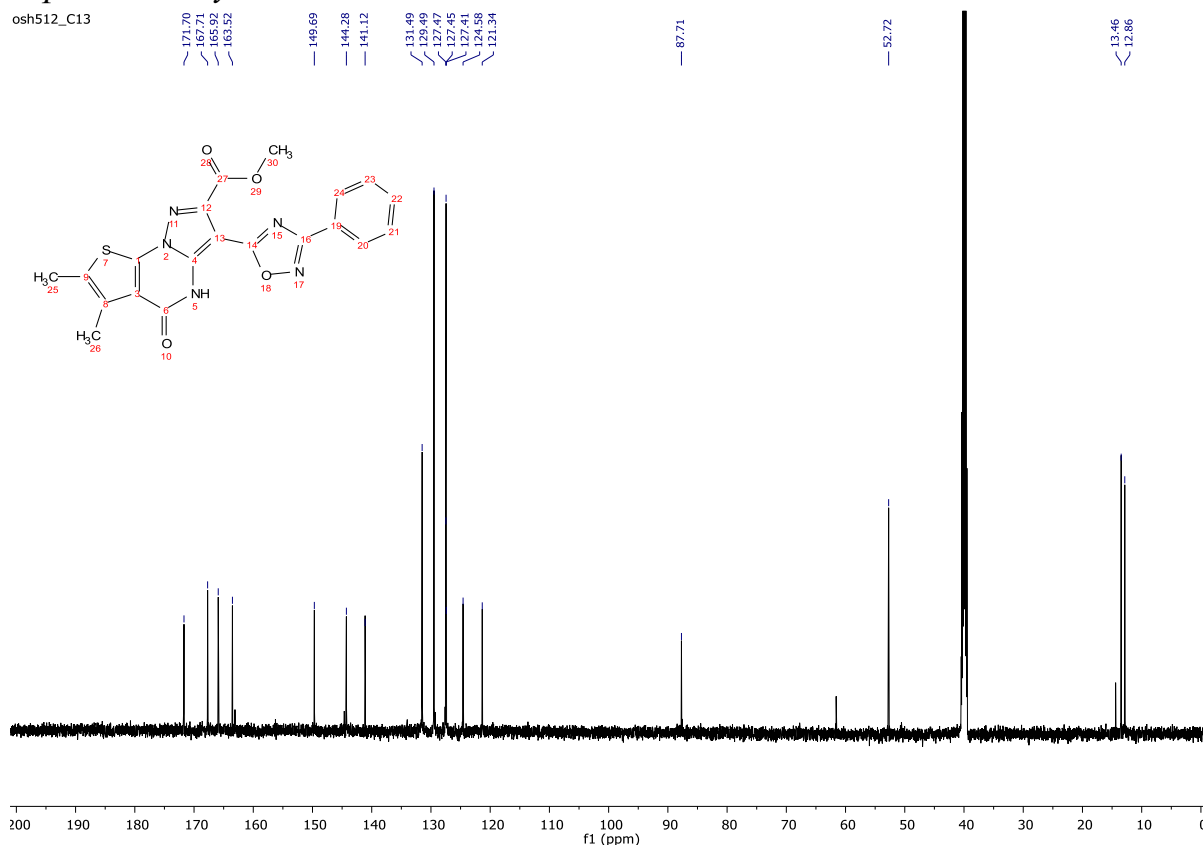


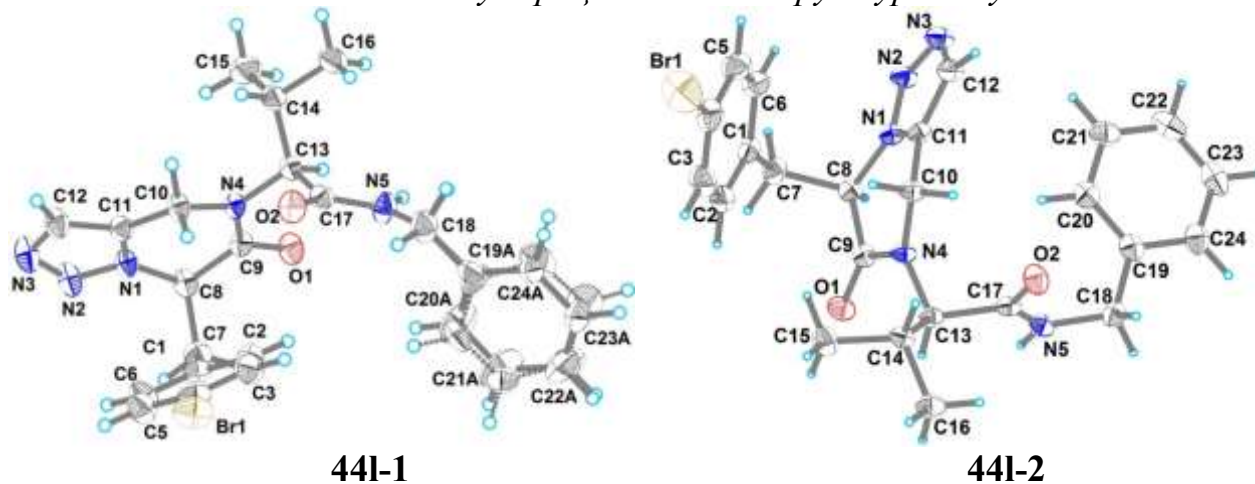
Рис. А.42 Спектр ^{13}C ЯМР метил 6,7-диметил-5-оксо-3-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідин-2-карбоксилату **70a**.

ДОДАТОК Б

Результати рентгеноструктурного аналізу отриманих сполук

Рис. Б.1

Незалежна частина і нумерація атомів структур сполуки 44I-1 та 44I-2

Таблиця Б.1
Параметри зйомки і кристалографічні дані сполуки 44I-1 та 44I-2.

	44I-1	44I-2
Брутто-формула	$C_{24}H_{26}BrN_5O_2$	$C_{24}H_{26}BrN_5O_2$
Формульна маса, г/моль	496.41	496.41
Температура, К	150	150
Довжина хвилі, Å	1.54184	1.54184
Сингонія, просторова група	моноклінна, $C2/c$	орторомбічна, $Pbcn$
Параметри чарунки		
a , Å	20.3612(6)	27.1556(6)
b , Å	21.6139(7)	10.9436(2)
c , Å	10.6307(3)	15.6823(3)
α , °	90	90
β , °	93.042(2)	90
γ , °	90	90
V , Å ³	4671.8(2)	4660.43(17)
Z	8	8
ρ , г/см ³	1.412	1.415
μ , мм ⁻¹	2.645	2.652
$F(000)$	2048	2048
θ_{max} , °	72.317	72.418
Розмір кристалу, мм	0.79 × 0.15 × 0.09	0.27 × 0.23 × 0.04
Колір	Безбарвний	Безбарвний
відбиття виміряні	4511	4561
відбиття незалежні	4035	3695

Число параметрів, що підлягають уточненню	350	294
$S, Goof$	1.027	1.014
Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.0369,$ $wR1 = 0.1006$	$R1 = 0.0395,$ $wR1 = 0.0963$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R2 = 0.0412,$ $wR2 = 0.1051$	$R2 = 0.0520,$ $wR2 = 0.1060$

Таблиця Б.2
Міжатомні віддалі у сполуці **44I**

	44I-1	44I-2
Br1—C4	1.900(2)	1.902(2)
O1—C9	1.230(2)	1.219(2)
O2—C17	1.225(2)	1.229(3)
N1—N2	1.346(2)	1.349(3)
N1—C8	1.450(2)	1.460(3)
N1—C11	1.344(2)	1.340(3)
N2—N3	1.319(2)	1.317(3)
N3—C12	1.352(3)	1.355(3)
N4—C9	1.347(2)	1.362(3)
N4—C10	1.478(2)	1.469(3)
N4—C13	1.479(2)	1.475(3)
N5—H5	0.93(3)	0.79(3)
N5—C17	1.334(2)	1.338(3)
N5—C18	1.462(3)	1.455(3)
C1—C2	1.389(3)	1.386(3)
C1—C6	1.392(3)	1.396(3)
C1—C7	1.509(3)	1.503(3)
C2—H2	0.950	0.950
C2—C3	1.389(3)	1.384(4)
C3—H3	0.950	0.950
C3—C4	1.379(3)	1.378(4)
C4—C5	1.379(3)	1.378(4)
C5—H5A	0.950	0.950
C5—C6	1.386(3)	1.383(3)
C6—H6	0.950	0.950
C7—H7A	0.990	0.990
C7—H7B	0.990	0.990
C7—C8	1.542(3)	1.545(3)
C8—H8	1.000	1.000
C8—C9	1.524(2)	1.532(3)
C10—H10A	0.990	0.990

C10—H10B	0.990	0.990
C10—C11	1.487(2)	1.483(3)
C11—C12	1.373(3)	1.371(3)
C12—H12	0.950	0.950
C13—H13	1.000	1.000
C13—C14	1.538(2)	1.527(3)
C13—C17	1.528(2)	1.542(3)
C14—H14	1.000	1.000
C14—C15	1.520(3)	1.523(3)
C14—C16	1.530(3)	1.528(3)
C15—H15A	0.980	0.980
C15—H15B	0.980	0.980
C15—H15C	0.980	0.980
C16—H16A	0.980	0.980
C16—H16B	0.980	0.980
C16—H16C	0.980	0.980
C18—H18A	0.990	0.990
C18—H18B	0.990	0.990
C18—C19A	1.43(1)	1.522(3)
C19A—C20A	1.32(2)	1.381(3)
C19A—C24A	1.41(1)	1.395(3)
C20A—H20A	0.95	0.950
C20A—C21A	1.37(2)	1.394(3)
C21A—H21A	0.95	0.950
C21A—C22A	1.37(1)	1.386(4)
C22A—H22A	0.95	0.950
C22A—C23A	1.36(1)	1.386(4)
C23A—H23A	0.950	0.950
C23A—C24A	1.40(1)	1.389(4)
C24A—H24A	0.950	0.950

Таблиця Б.3
Валентні кути у сполуці 44I

	44I-1	44I-2
N2—N1—C8	122.5(1)	122.5(2)
N2—N1—C11	111.9(2)	111.8(2)
C8—N1—C11	125.5(1)	125.7(2)
N1—N2—N3	106.2(2)	105.9(2)
N2—N3—C12	109.2(2)	109.7(2)
C9—N4—C10	123.5(1)	122.1(2)
C9—N4—C13	117.6(1)	119.0(2)
C10—N4—C13	118.3(1)	118.4(2)
H5—N5—C17	118(2)	119(2)
H5—N5—C18	119(2)	119(2)
C17—N5—C18	122.7(2)	122.4(2)
C2—C1—C6	118.5(2)	118.2(2)
C2—C1—C7	120.7(2)	120.6(2)
C6—C1—C7	120.6(2)	121.1(2)
C1—C2—H2	119.4	119.4
C1—C2—C3	121.1(2)	121.1(2)
H2—C2—C3	119.5	119.4
C2—C3—H3	120.6	120.5
C2—C3—C4	118.8(2)	119.1(2)
H3—C3—C4	120.6	120.4
Br1—C4—C3	119.2(2)	119.0(2)
Br1—C4—C5	119.2(2)	119.4(2)
C3—C4—C5	121.7(2)	121.6(2)
C4—C5—H5A	120.6	120.7
C4—C5—C6	118.8(2)	118.6(2)
H5A—C5—C6	120.6	120.7
C1—C6—C5	121.1(2)	121.4(2)
C1—C6—H6	119.4	119.3
C5—C6—H6	119.5	119.3
C1—C7—H7A	109.2	109.2
C1—C7—H7B	109.2	109.2
C1—C7—C8	112.2(2)	112.1(2)
H7A—C7—H7B	107.9	107.9
H7A—C7—C8	109.2	109.2
H7B—C7—C8	109.2	109.2
N1—C8—C7	111.4(1)	111.1(2)
N1—C8—H8	107.8	107.2
N1—C8—C9	111.1(1)	111.0(2)
C7—C8—H8	107.8	107.2
C7—C8—C9	110.9(1)	112.9(2)
H8—C8—C9	107.8	107.2
O1—C9—N4	123.4(2)	123.6(2)

O1—C9—C8	116.1(1)	117.7(2)
N4—C9—C8	120.5(1)	118.6(2)
N4—C10—H10A	109.5	109.7
N4—C10—H10B	109.5	109.7
N4—C10—C11	110.8(1)	109.9(2)
H10A—C10—H10B	108.1	108.2
H10A—C10—C11	109.5	109.7
H10B—C10—C11	109.5	109.7
N1—C11—C10	120.6(2)	119.6(2)
N1—C11—C12	103.9(2)	104.4(2)
C10—C11—C12	135.4(2)	136.0(2)
N3—C12—C11	108.8(2)	108.2(2)
N3—C12—H12	125.6	125.9
C11—C12—H12	125.6	125.9
N4—C13—H13	107.5	108.2
N4—C13—C14	112.1(1)	114.1(2)
N4—C13—C17	110.4(1)	105.4(2)
H13—C13—C14	107.5	108.2
H13—C13—C17	107.5	108.2
C14—C13—C17	111.5(1)	112.5(2)
C13—C14—H14	109.2	108.9
C13—C14—C15	109.4(2)	110.6(2)
C13—C14—C16	110.1(1)	109.1(2)
H14—C14—C15	109.2	108.9
H14—C14—C16	109.1	108.9
C15—C14—C16	109.9(2)	110.4(2)
C14—C15—H15A	109.5	109.5
C14—C15—H15B	109.5	109.5
C14—C15—H15C	109.5	109.5
H15A—C15—H15B	109.5	109.5
H15A—C15—H15C	109.5	109.4
H15B—C15—H15C	109.5	109.5
C14—C16—H16A	109.5	109.5
C14—C16—H16B	109.5	109.5
C14—C16—H16C	109.5	109.5
H16A—C16—H16B	109.5	109.5
H16A—C16—H16C	109.4	109.5
H16B—C16—H16C	109.5	109.5
O2—C17—N5	123.9(2)	123.7(2)
O2—C17—C13	122.0(2)	121.6(2)
N5—C17—C13	114.0(2)	114.7(2)
N5—C18—H18A	109.1	108.8
N5—C18—H18B	109.1	108.8
N5—C18—C19A	112.6(5)	113.9(2)
H18A—C18—H18B	107.9	107.7

H18A—C18—C19A	109.1	108.8
H18B—C18—C19A	109.1	108.8
C18—C19A—C20A	123(1)	122.6(2)
C18—C19A—C24A	119.9(9)	118.8(2)
C20A—C19A—C24A	116(1)	118.6(2)
C19A—C20A—H20A	118	119.6
C19A—C20A—C21A	124(1)	120.9(2)
H20A—C20A—C21A	118	119.6
C20A—C21A—H21A	119	119.9
C20A—C21A—C22A	121(1)	120.2(2)
H21A—C21A—C22A	119	119.9
C21A—C22A—H22A	121	120.4
C21A—C22A—C23A	117.4(9)	119.2(2)
H22A—C22A—C23A	121.3	120.4
C22A—C23A—H23A	119.8	119.8
C22A—C23A—C24A	120.6(7)	120.4(2)
H23A—C23A—C24A	119.7	119.8
C19A—C24A—C23A	120.8(8)	120.6(2)
C19A—C24A—H24A	119.6	119.7
C23A—C24A—H24A	119.6	119.7

ДОДАТОК В

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових періодичних виданнях іноземних держав, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних (Scopus та Web of Science)

1. Shyuка O. Ya., Martyak R. L., **Тупичак М. А.**, Pokhodylo N.T., Obushak M.D. Facile synthetic route to benzo[c]chromenones and thieno[2,3-c]chromenones. Synth. Commun. 2017. Vol. 47. Iss. 24. P. 2399–2405. DOI: 10.1080/00397911.2017.1380833. **Квартиль – Q3**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез бензо[с]хроменонів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
2. **Тупичак М. А.**, Shyuка O. Ya., Pokhodylo N. T., Obushak M. D. Nitrileimines as an alternative to azides in base-mediated click [3+2]cycloaddition with methylene active nitriles. RSC Adv. 2020. Vol.10. P. 13696–13699. DOI: 10.1039/d0ra01417f. **Квартиль – Q2**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез 5-аміно-1,2,3-триазолів та 5-амінопіразолів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
3. **Тупичак М. А.**, Obushak M. D. New methods for the synthesis of substituted 4,5,6,7-tetrahydro[1,2, 3]triazolo[1,5-a]pyrazines (microreview). Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 1164–1166. DOI: 10.1007/s10593-021-03037-8. **Квартиль – Q3**; *Особистий внесок здобувача полягає у аналізі літератури, підготовці статті до друку.*

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Шийка О. Я., Походило Н. Т., **Тупичак М. А.**, Обушак М. Д. Тієніламіногідрозони: синтез та дослідження реакцій циклізацій на їх основі. Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. 2017. Вип. 58. Ч. 2. С. 253–260. *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез тієнілгідрозонів хлоридів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

2. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. Синтез 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолів реакцією CuAAC. Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. 2021. Вип. 62. С. 202–208. DOI: 10.30970/vch.6201.202. *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

Статті, що додатково відображають результати дисертації

1. **Tupychak M. A.**, Finiuk N. S., Stoika R. S., Martyak R. L., Pokhodylo N. T. Design, synthesis and in vitro anticancer activity of benzo[c]chromen-6-one-linked 1,2,3-triazole. Lett. Drug Des. Discov. 2022. Vol.19. Iss. 6. P. 490–499. DOI: 10.2174/1570180819666220124112740. **Квартиль – Q3**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез 2-((1-R-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[c]хромен-6-онів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

Апробація основних результатів дослідження на конференціях, симпозіумах, семінарах тощо

1. **Тупичак М.**, Мартяк Р., Шийка О., Походило Н., Обушак М. Арилювання бензохінону в синтезі поліциклічних хроменонових систем. Тези доп. XIII Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Харків, 2–4 травня 2018. С. 30. (Заочна участь)

2. **Тупичак М.А.**, Шийка О.Я., Походило Н.Т., Обушак М.Д. Реакції 1,3-диполів з димером малондинітрилу в синтезі нових похідних азолозинів. Тези доп. XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії». Одеса, 27–28 вересня 2018. С. 20. (Заочна участь)

3. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. 3-Арил-2-азидопропанові кислоти – перспективні структурні блоки у синтезі пептидоміметиків. Тези доп. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». Львів, 2–5 червня 2019. У29. (Очна участь, усна доповідь)

4. Шийка О. Я., Пальчиков В. О., **Тупичак М. А.**, Походило Н. Т., Обушак М. Д. Синтез нових гетероциклічних похідних 1,2,4-оксадіазолу. Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Луцьк, 16–20 вересня 2019. Д-12. (Очна участь)
5. **Тупичак М.А.**, Походило Н. Т., Шийка О.Я., Обушак М.Д. Хлоргідразони як зручні реагенти у синтезі функціоналізованих 5-амінопіразолів. Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Луцьк, 16–20 вересня 2019. С-61. (Очна участь, усна доповідь)
6. Походило Н., **Тупичак М.**, Манько Н., Фінюк Н., Обушак М., Стойка Р. Синтез нових конденсованих похідних 1,2,3-триазолу та перспективи їх використання у відкритті сполук із протипухлинною та антимікробною дією. Збірник матеріалів конференції V Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». Житомир, 15 квітня 2021. С. 221. (Заочна участь)
7. **Тупичак М.**, Шийка О., Походило Н., Обушак М. 2-(3-Арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання. Збірник матеріалів конференції V Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». Житомир, 15 квітня 2021. С. 306. (Заочна участь)
8. **Тупичак М. А.**, Походило Н. Т., Обушак М. Д. Перспективні алкіни в CuAAC реакціях. Тези доп. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії». Київ, 19–21 травня 2021. С. 126. (Заочна участь)
9. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. ТанDEM реакції Угі та циклізації Х'юзгена в синтезі “зшитих” пептидоміметиків. Тези доп. XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021». Львів, 31 травня – 2 червня 2021. У10. (Очна участь, усна доповідь)
10. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. Синтез нових 7-бензил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразинів. Тези доп. V Міжнародна (XV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення». Вінниця, 22 – 24 березня, 2022. С74. (Заочна участь)