

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



Иванов Сергей Максимович

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫХ
ПИРАЗОЛО[5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИНОВ**

02.00.03 – органическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Шестопалов Анатолий Михайлович

Москва 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы (пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины: синтез, химические превращения и применение)	9
1.1 Синтез гетероциклической системы пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина . . .	11
1.1.1 Синтез на основе пиразолов	11
1.1.2 Синтез на основе 1,2,4-триазинов	14
1.2 Химические свойства пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов	16
1.2.1 Реакции с электрофильными агентами	17
1.2.2 Нуклеофильное гетероароматическое замещение и реакции рециклизации	19
1.2.3 Аннелирование и реакции боковой цепи	22
1.2.4 Пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины в реакциях восстановления и окисления	27
1.3 Прикладное значение пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов	29
Глава 2. Обсуждение результатов эксперимента	32
2.1 Синтез объектов исследования	32
2.1.1 Этил 7-амино-3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо-6 <i>H</i> -пиразоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-8-карбоксилат	32
2.1.2 7-Амино-3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо-6 <i>H</i> -пиразоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота	34
2.1.3 7-Амино-3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо-6 <i>H</i> -пиразоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-8-карбогидразид	36
2.2 Синтез новых соединений	38
2.2.1 Синтез и химические свойства 3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо-6 <i>H</i> - пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-диазоний тетрафторборатов	38
2.2.1.1 Диазотирование этил 7-амино-3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо- 6 <i>H</i> -пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилата	38

2.2.1.2 Восстановление 8-этоксикарбонил-3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо-6 <i>H</i> -пиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4]триазин-7-дiazоний тетрафторбората	47
2.2.1.3 Диазотирование 7-амино-3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо-6 <i>H</i> -пиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4]триазин-8-карбогидразида	59
2.2.2 Синтез и химические свойства 7-азидо-3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо-6 <i>H</i> -пиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4]триазинов	68
2.2.2.1 Синтез 4-оксо-7-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)-4,6-дигидропиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4]триазинов	69
2.2.2.2 Синтез пиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4]триазин-4(6 <i>H</i>)-онон	76
2.2.3 Декарбоксилирование 3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо-6 <i>H</i> -пиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4]триазин-8-карбоновых кислот	86
2.2.3.1 Галоген-декарбоксилирование в 7-амино-3- <i>трет</i> -бутил-4-оксо-6 <i>H</i> -пиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоте	86
2.2.3.2 3- <i>трет</i> -Бутил-4-оксо-6 <i>H</i> -пиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4]триазин-8-карбоновые кислоты: синтез и реакции с электрофильными агентами	97
Глава 3. Экспериментальная часть	106
3.1 Общие сведения	106
3.2 Синтез объектов исследования	107
3.3 Синтез новых соединений	109
Заключение	151
Список использованных источников	152

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АУЭ – ацетоуксусный эфир (этиловый эфир ацетоуксусной кислоты)
- ГМФТА – гексаметилфосфортриамид
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – диметилформамид
- ИК спектроскопия – оптическая спектроскопия в инфракрасной области
- КССВ (J) – константа спин-спинового взаимодействия
- ТЭА – триэтиламин
- ТГФ – тетрагидрофуран
- УФ спектроскопия – оптическая спектроскопия в видимой и ближней ультрафиолетовой области
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс
- ANRORC – Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure (механизм реакции рециклизации, при котором происходят последовательно присоединение нуклеофила, раскрытие и замыкание цикла)
- АРТ – attached proton test (тест на связанные протоны, *J*-модулированное спиновое эхо)
- Hal – галоген
- HRMS (ESI) – high resolution mass spectrometry, electrospray ionization (масс-спектрометрия высокого разрешения, ионизация электрораспылением)
- In situ* – «в реакционной смеси»
- In silico* – «моделирование в компьютерной симуляции»
- In vivo* – «внутри живого организма»
- In vitro* – «в стекле, вне живого организма»
- NXS – N-галогенсукцинимид (X = Cl, Br, I)
- One-pot – «в одном реакционном сосуде»
- SET – Single Electron Transfer (одноэлектронный перенос)
- S_NAr – ароматическое нуклеофильное замещение, протекающее по механизму присоединения-отщепления
- Sol – solvent (растворитель)
- TFAA – trifluoroacetic anhydride (ангидрид трифторуксусной кислоты)
- TMS – trimethylsilyl (триметилсилил)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

1,2,4-Триазины, пиразолы и их гетероциклические аналоги известны как соединения, проявляющие широкий спектр биологической активности, нашедшие практическое применение в качестве химических средств защиты растений, лекарственных препаратов и др. Хотя первые производные азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов были известны с середины XX в., их свойствам уделялось мало внимания, по-видимому, в связи с определёнными сложностями выделения и очистки. Пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин представляет собой гетероциклическую систему, производные которой проявляют ярко выраженную биологическую активность, в том числе: противовирусную, антимикробную, цитотоксическую, предложены в качестве эффективных противораковых агентов, новых взрывчатых веществ. Тем не менее, химические свойства ядра и боковой цепи, методы синтеза пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов всё ещё недостаточно исследованы. Все это делает их интересным и важным объектом для изучения. Кроме того, малая доступность определённых производных ряда 4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов существенно ограничивает возможности для их потенциального практического использования.

На сегодняшний день реакционная способность и превращения азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов – это ещё одна стремительно развивающаяся область синтетической химии. Исследование новых методов синтеза и получение новых данных по химическим свойствам этих соединений, несомненно, является **актуальной задачей**, и будет иметь большое фундаментальное и прикладное научное значение.

Цель исследования заключалась в получении новой, актуальной и имеющей фундаментальное научное значение информации по химическим свойствам боковой цепи и ядра, а также методам синтеза пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов путём практического решения поставленных задач.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- разработка новых методов синтеза, изучение новых реакций известных систем на основе пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов;
- изучение химических свойств синтезированных в процессе работы новых классов соединений;
- выделение, очистка и характеристика, установление строения полученных соединений с привлечением современных физико-химических методов;
- по результатам работы: публикация статей в ведущих Российских и зарубежных научных журналах, участие в конференциях.

Объект исследования – химические свойства этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилата, 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбогидрида, 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты, а также полученных в процессе работы ранее неизвестных соединений.

Предмет исследования – функционально замещённые пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины и ранее неизвестные системы на их основе.

Методы исследования – органический синтез (термический и микроволновой); УФ, ИК, гетероядерная ЯМР спектроскопия (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{11}B) в различных условиях; масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, монокристаллическая рентгеновская дифракция; высокоточное измерение температур плавления полученных соединений; методы препаративной жидкостной хроматографии.

Научная новизна. В результате проведенной работы:

- впервые осуществлён синтез нестабильных солей диазония в среде безводной трифторуксусной кислоты, что является качественно новым общим методом диазотирования;
- синтезирован, выделен в индивидуальном виде и изучен первый представитель нового класса соединений, содержащий функциональные группы N_2^+ и CON_3 ;

– предложен новый «one-pot» метод для синтеза гетарилгидразинов в безводных условиях, синтезирован ранее неизвестный 7-гидразино-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин, и изучены его химические свойства;

– впервые получены 7-азидо-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, которые были успешно использованы в синтезе линейно связанных 7-(1,2,3-триазол-1-ил)- и 8-аминозамещённых производных;

– синтезированы первые представители двух новых гетероциклических систем: имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина и пиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина;

– разработаны эффективные методы синтеза новых функционально замещённых 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, на основе реакций аномального декарбоксилирования соответствующих 8-карбоновых кислот.

Практическая значимость работы. Разработан ряд препаративно доступных и эффективных способов получения новых функционально замещённых 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и ранее неизвестных систем на их основе.

Личный вклад автора. Непосредственно автором проведён синтез объектов исследования, изучены новые реакции, разработаны новые методы и осуществлён синтез ранее неизвестных функционально замещённых систем, а также новых классов соединений на основе пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Автор изучал химические свойства синтезированных в процессе работы новых соединений, осуществлял процедуры выделения, очистки и характеристики, устанавливал строение всех полученных соединений с привлечением современных физико-химических методов. Совместно с научным руководителем д.х.н. Шестопаловым А.М. проводилось обсуждение полученных результатов и публикация статей в ведущих Российских и зарубежных научных журналах, участие в конференциях.

Апробация работы.

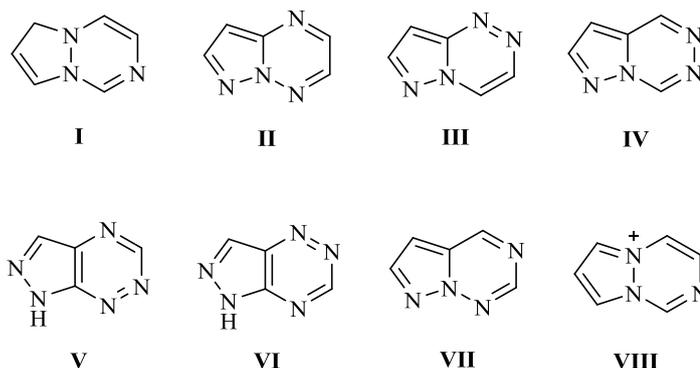
Основные результаты работы докладывались на III и IV Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (БашГУ, г. Уфа, 2017, 2018); II и III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (БашГУ, г. Уфа, 2017, 2018); V Молодежной всероссийской школе-конференции «Современные аспекты химии» (ПГУ, г. Пермь, 2018); Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений» (УГНТУ, г. Уфа, 2017); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии» (ЮЗГУ, г. Курск, 2018); V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии, V Конференции по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (СОГУ, г. Владикавказ, 2018).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

(пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины: синтез, химические превращения и применение)

Азоло[1,2,4]триазины представляют собой класс бициклических гетероконденсированных соединений на основе шестичленного 1,2,4-триазина и пятичленных азолов [1-5]. Систематическая номенклатура азоло[1,2,4]триазинов построена на основе характера аннелирования двух гетероциклов. Кроме пиразоло[1,2,4]триазинов (см. ниже), в литературе описаны пирроло- [6-9], имидазо- [10-13], 1,2,3- [14, 15] и 1,2,4-триазоло- [16-19], а также тетразоло[1,2,4]триазины [20-22].

Схема 1

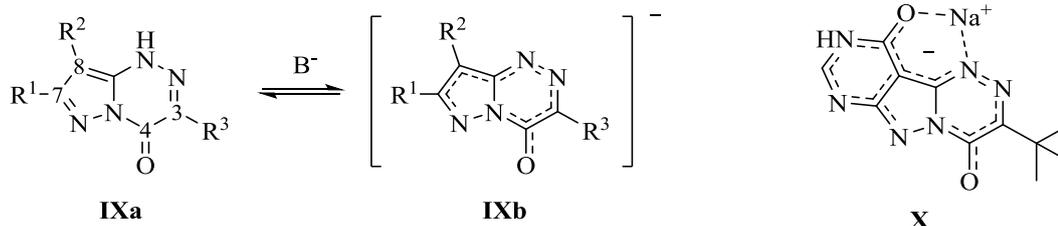


Существует несколько вариантов сочленения, которые классифицируют по связям триазинового цикла. Таким образом, выделяют а-, b-, с-, d-, е- и f-аннелированные 1,2,4-триазины [3, 23]. Среди пиразоло[1,2,4]триазинов известны соединения ряда насыщенных пиразоло[1,2-а][1,2,4]триазинов **I** (Схема 1) [24-27], интенсивно исследуются ароматические пиразоло[1,5-б][1,2,4]триазины **II** [28-29], пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины **III** [3, 5, 17], пиразоло[1,5-д][1,2,4]триазины **IV** [30, 31], а также пиразоло[4,3-е][1,2,4]триазины **V** [20, 32-34]. Весьма мало изучены пиразоло[3,4-е][1,2,4]триазины **VI** [23, 35-37]. По-видимому, все ещё неизвестными остаются пиразоло[5,1-ф][1,2,4]триазины **VII** и ароматические соли пиразоло[1,2-а][1,2,4]триазиния **VIII**.

Настоящий литературный обзор посвящён методам получения и химическим свойствам системы и трансформациям боковой цепи пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, их оксо-, тиоксопроизводных, а также бензо- и гетероконденсированных аналогов.

Пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин представляет собой сопряжённую ароматическую гетероциклическую систему. Планарность бициклической системы установлена с помощью рентгеноструктурного анализа [38-43].

Схема 2



В работе [44] была измерена NH-кислотность 7-*R*-3-нитропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов ($R = H, Me, Ph$), pK_a для этих соединений лежит в интервале 2.2-2.7. Детальная информация по кислотно-основным свойствам азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов представлена в обзоре [5]. NH-Незамещенные 4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины (**IXa**) в присутствии оснований переходят в депротонированную форму (**IXb**, Схема 2). Исследование структуры 3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*,9*H*,10*H*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11-оата натрия (**X**, схема 1) с помощью метода рентгеноструктурного анализа показало, что катион щелочного элемента связан как с атомом азота N(1), так и с соседним атомом кислорода карбонильной группы (**X**). Полученные экспериментальные данные указывают на ярко выраженный ароматический характер этого соединения. К примеру, все неводородные атомы аниона, за исключением *tert*-бутильного заместителя, лежат в плоскости с точностью 0.02 Å [40, 43].

Для изучения пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с успехом применялись методы УФ, ИК, гетероядерной ЯМР спектроскопии. Для полностью сопряженных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов характерно наличие

диамагнитного кольцевого тока, что отражается в химических сдвигах сигналов протонов заместителей в спектрах ^1H ЯМР [45]. В спектрах ^{13}C ЯМР сдвиги атомов C(3), C(4), C(7), C(8a) локализуются в области 120–160 м.д., точное отнесение для некоторых соединений приведено в литературе [2, 3].

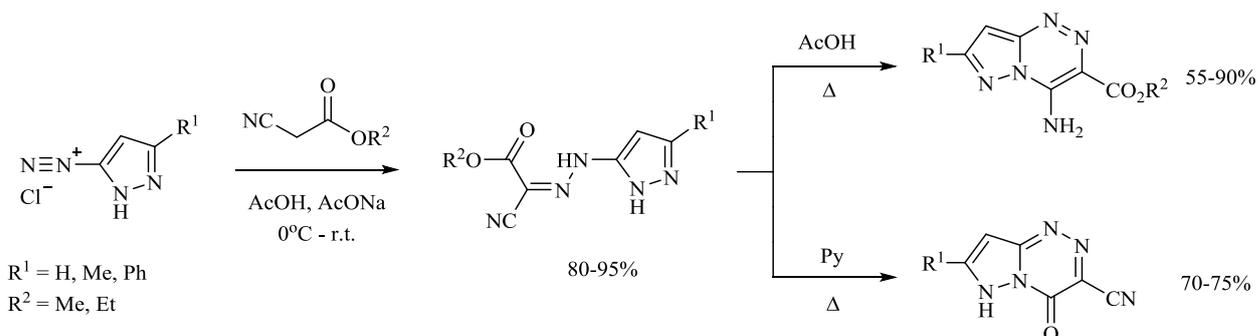
Простейшие алкил- и арилзамещённые пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины – твердые окрашенные (часто желтые) низкоплавкие кристаллические вещества [1, 2, 46]. Для 4-оксопроизводных характерны отсутствие ярко выраженной окраски и высокие температуры плавления 250–300°C [47-57].

1.1 Синтез гетероциклической системы пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина

1.1.1 Синтез на основе пиразолов

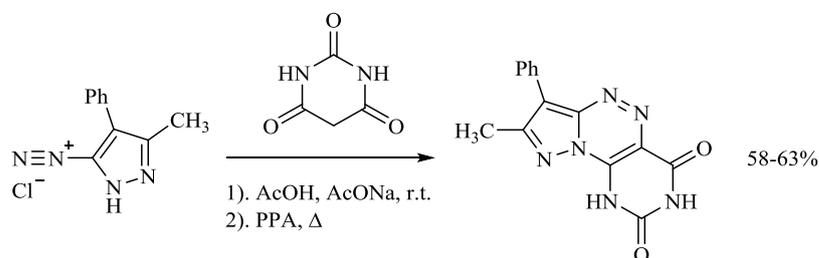
Общим методом для синтеза различным образом замещённых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов является последовательность азосочетание солей пиразоло-3(5)-дiazония → внутримолекулярная циклизация [58]. Так, было показано, что диазотированием 3-амино-5-фенилпиразола может быть получена стабильная соль diaзония. Она вступает в реакции азосочетания с метиленактивными соединениями с образованием гидразонов, которые затем легко циклизуются (Схема 3) [1, 59].

Схема 3



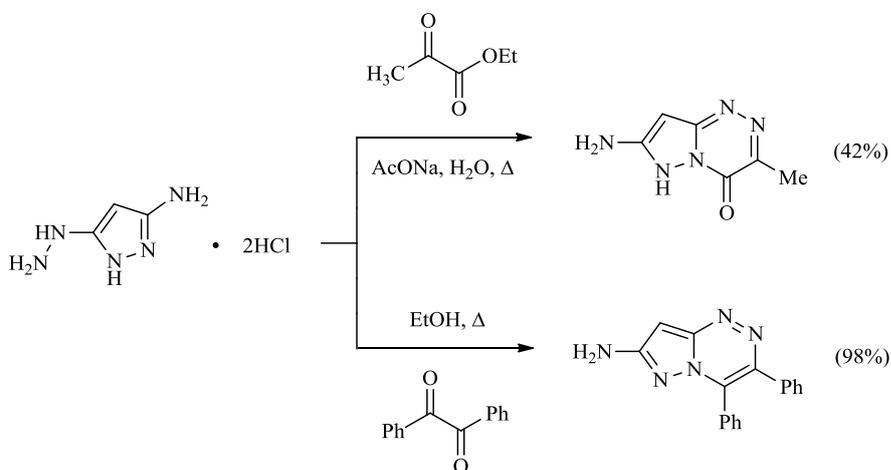
Множество различным образом замещённых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, а также полианнелированных гетероциклических систем (пиридазино[3',4':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины [60], пиридо[2',3':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины [8] и др., пример на Схеме 4) было получено подобным образом [3, 5, 58, 61]. В общем случае промежуточно образующиеся гидразоны нестабильны и циклизируются при хроматографии [62], а также при нагревании в слабокислых или основных средах [63]. Изменение условий реакции влияет на региоселективность процесса (Схема 3) [58].

Схема 4



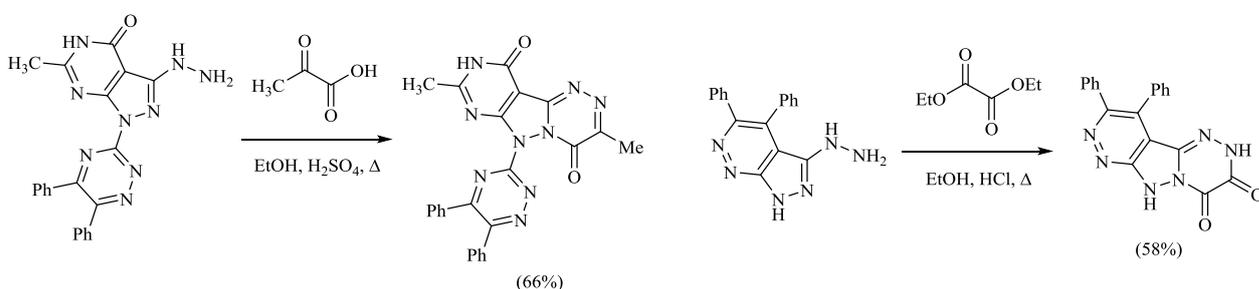
Несопряжённые промежуточные циклические продукты были выделены при использовании трифторметилзамещённых 1,3-дикетонных [64]. Описано также использование нестабильных метиленактивных соединений, таких как нитроацетонитрил [38] и цианотиоацетамид [62], в качестве компонентов реакции азосочетания. Некоторые соединения, например, малоновые эфиры, вступают в реакцию с трудом [58, 63].

Схема 5



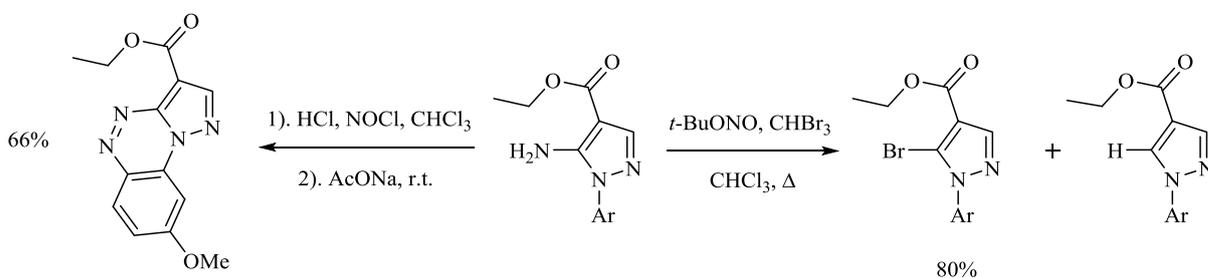
В аналогичном процессе, но исходя из 3(5)-гидразинопиразолов (и их аннелированных гетероциклических аналогов) и α -дикарбонильных соединений были синтезированы 7-амино-3-метилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он, 7-амино-3,4-дифенилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин (Схема 5) [65], 6-(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил)-3,8-диметилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10-(6*H*,9*H*)-дион [66], 9,10-дифенил-6*H*-пиридазино[3',4':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3,4(2*H*,6*H*)-дион (Схема 6) [67] и др.

Схема 6



Другим подходом к синтезу системы пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина, исходя из 5-аминопиразолов, является внутримолекулярное азосочетание [58, 68, 69]. Так, в зависимости от природы диазотирующего агента, при диазотировании этил 5-амино-1-(3-метоксифенил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата наблюдалось образование галогенпроизводных либо внутримолекулярная циклизация (Схема 7).

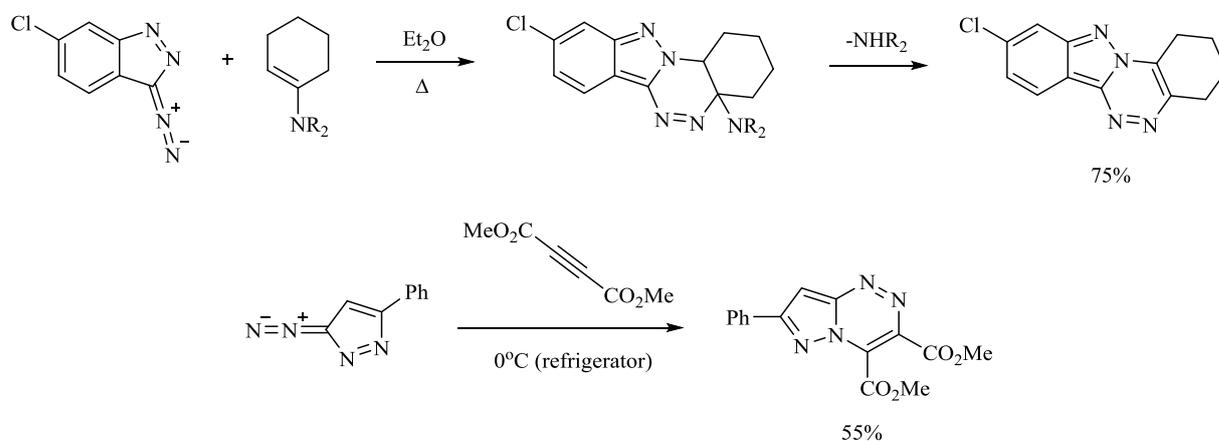
Схема 7



Взаимодействие 3-диазоиндазолов с енаминами или кетен-*O,N*-ацетальями в эфире при 25°C приводит к образованию нестабильных аддуктов, которые быстро переходят в ароматические триазины [70].

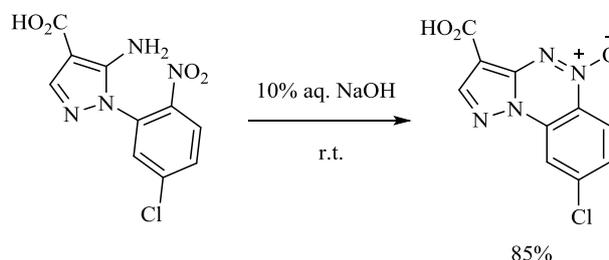
Аналогичным образом в реакцию были введены инамины, диметил ацетилендикарбоксилат (Схема 8) [1, 71] и илиды фосфора [72, 73].

Схема 8



Пиразоло[5,1-*c*]бензо[1,2,4]триазин-5-оксиды были синтезированы внутримолекулярной конденсацией групп NO₂ и NH₂ (пример на Схеме 9) [74]. Этим путем было получено множество различным образом замещённых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-*N*-оксидов [75].

Схема 9

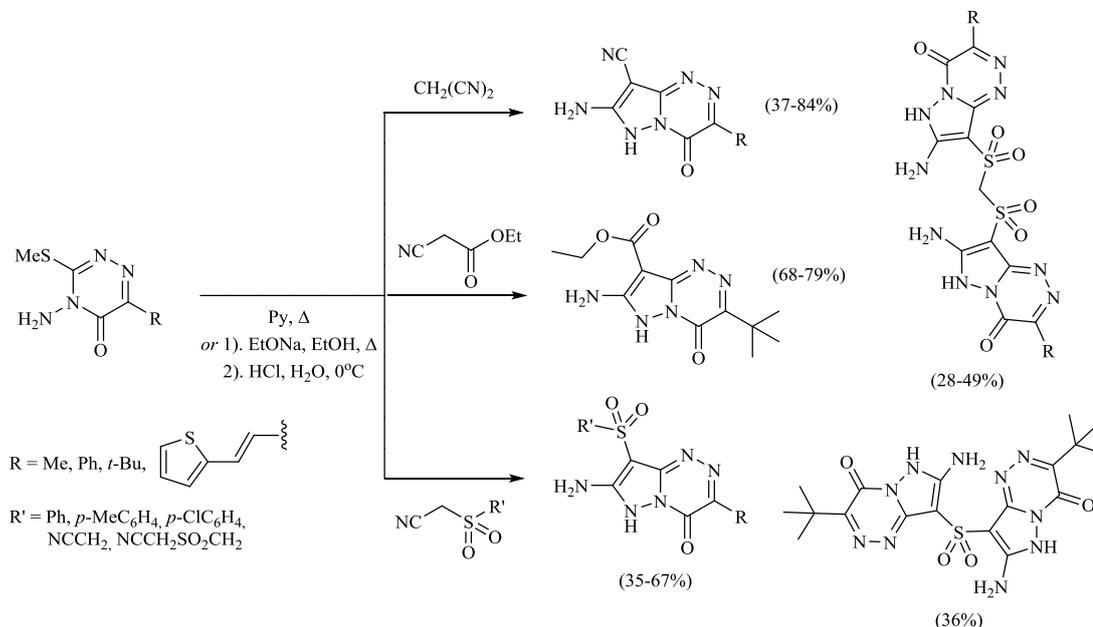


1.1.2 Синтез на основе 1,2,4-триазинов

Некоторые недоступные другими методами пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны были синтезированы из 4-амино-3-меркапто-6-*R*-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов [17, 76] либо продуктов их *S*-алкилирования и различных метиленактивных соединений в процессе S_NAr → внутримолекулярная циклизация [17]. Первые пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины по этому методу были получены уже в 1967 г. [77]. Данный подход нашел применение в синтезе 8-циано-, 8-алкилсульфонил- и 8-карбэтокси-7-амино-3-*R*-

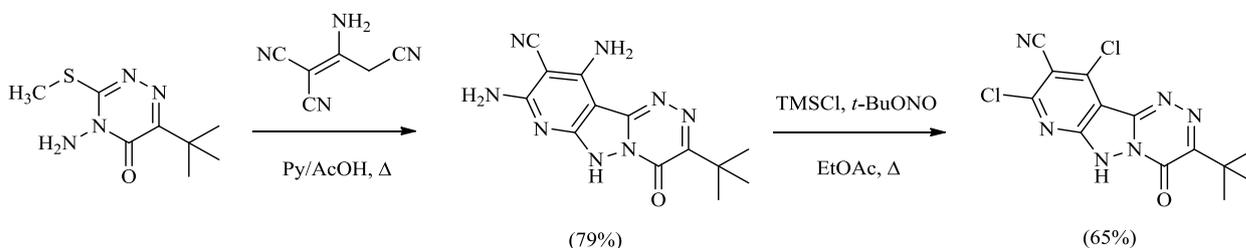
пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов (Схема 10) [78-82]. В реакцию были введены также некоторые *N*-метил-2-бензоилтиоамиды [17]; некоторые метиленактивные соединения не вступают в реакцию.

Схема 10



Взаимодействие 4-амино-6-*tert*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-она с 1,1,3-трициано-2-аминопропеном приводит к образованию пиридо[2',3':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина в результате домино-последовательности $S_NAr \rightarrow$ двойная реакция Торпа; это единственный описанный в литературе пример взаимодействия между 1,2,4-триазинами и димером малонитрила (Схема 11) [82]. Полученное соединение было переведено в соответствующее 8,10-дихлорпроизводное.

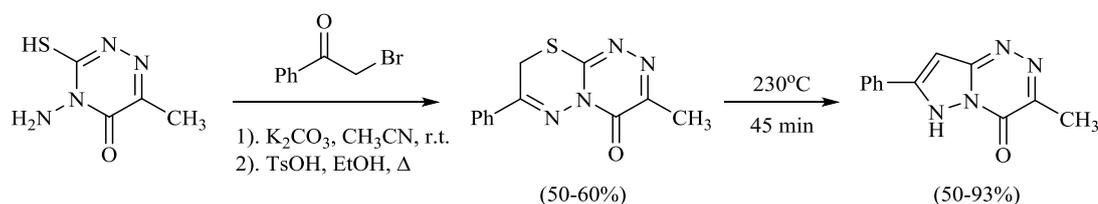
Схема 11



Нагревание продуктов алкилирования 4-амино-3-меркапто-6-*R*-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов фенацилгалогенидами приводит к производным триазинодиазинонов. Пиролитическая десульфуризация этих соединений ведёт к соответствующим 3-*R*-7-*R'*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онам

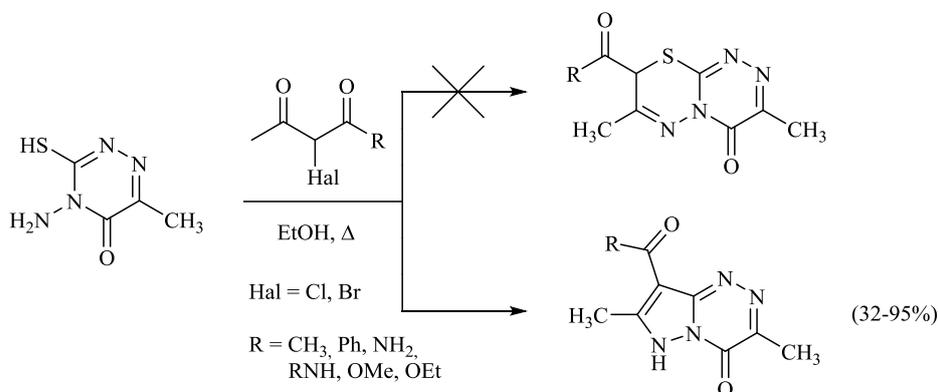
(Схема 12) [83]. Десульфуризация происходит при нагревании в инертной атмосфере либо (с меньшим выходом) при кипячении в уксусном ангидриде.

Схема 12



Взаимодействие 4-амино-3-меркапто-6-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она с 2-галоген-1,3-дикарбонильными соединениями приводит не к ожидаемому продукту *S*-алкилирования и последующей конденсации, а к 3,7-диметил-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онам (Схема 13) [84]. Механизм этого процесса включает восстановление двойной связи C=N основания Шиффа с участием H₂S, образующегося в процессе нуклеофильного замещения в триазиновом ядре, за которым следует элиминирование галогеноводорода.

Схема 13



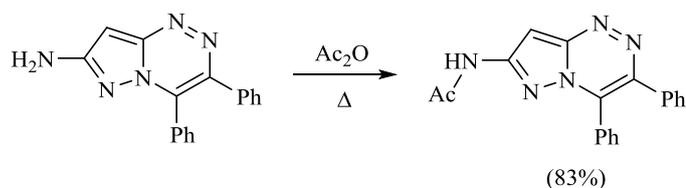
1.2 Химические свойства пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов

Реакционная способность ароматического ядра 1,2,4-триазина сильно зависит от природы и расположения заместителей в цикле. Так, незамещённый 1,2,4-триазин и 3-алкиламещённые аналоги быстро разлагаются в 0.5 *N* NaOH при комнатной температуре; однако, большинство 1,2,4-триазинов стабильно к действию кислот [85]. Тем не менее, триазиновый цикл в конденсированной системе 7-*R*-[1,2,4]триазоло[5,1-

c][1,2,4]триазин-4(1*H*)-она нацело разрушается при действии трифторуксусной кислоты уже при 20°C, с образованием гидразинотриазолов [5]. Каркас 1,2,4-триазина с *tert*-бутильной группой в составе пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов обладает низкой реакционной способностью и высокой устойчивостью к действию концентрированных кислот и оснований, а также различных окислителей и восстановителей. Это позволяет селективно исследовать химические свойства пиразольной части данной гетероциклической системы [47-57, 79, 80, 82, 86-89].

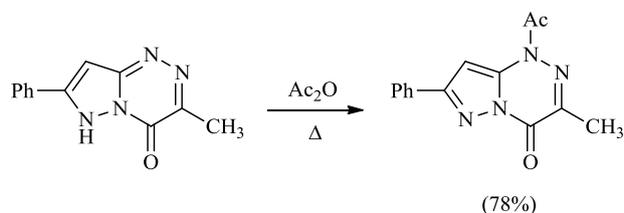
1.2.1 Реакции с электрофильными агентами

Схема 14



Ацилирование 7-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов ведёт к *N*-(пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-ил)ацетидамам (Схема 14) [65]. Проведение реакции в жёстких условиях приводит к образованию продуктов ацилирования атома азота кольца. Так, в работе [83] описано ацилирование 3-метил-7-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она, приводящее к 1-ацетил-3-метил-7-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1*H*)-ону (Схема 15).

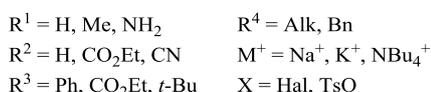
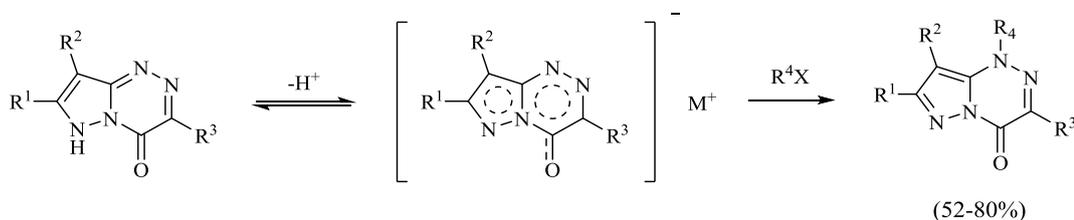
Схема 15



Алкилирование азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов рассматривалось в обзоре [5]. Региоселективность алкилирования в азоло[5,1-с][1,2,4]триазинах была изучена с помощью методов рентгеноструктурного анализа и ЯМР спектроскопии [39, 45]. В отличие от 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов,

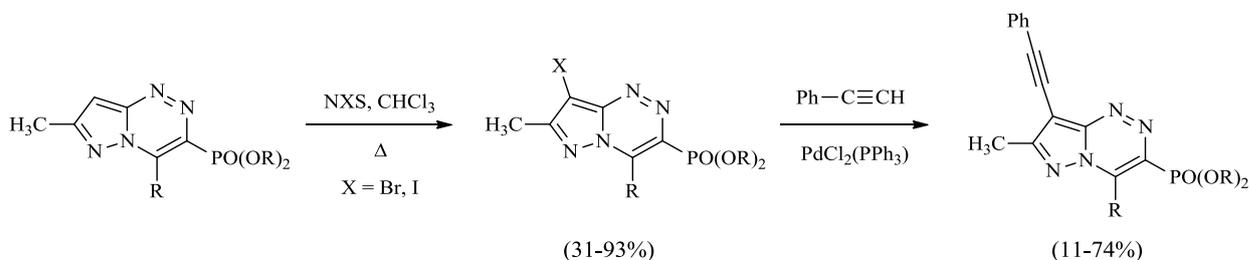
взаимодействие солей пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов с различными электрофилами (бром-, иодалканами, алкилтозилатами) приводит к образованию продукта алкилирования по атому N(1) в качестве основного изомера (Схема 16).

Схема 16



В литературе описано галогенирование диалкиловых эфиров пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-илфосфоновых кислот действием *N*-галогенсукцинимидов в хлороформе. Полученные 8-иодпроизводные были затем введены в палладий-катализируемую реакцию сочетания с фенилацетиленом (Схема 17) [3, 90].

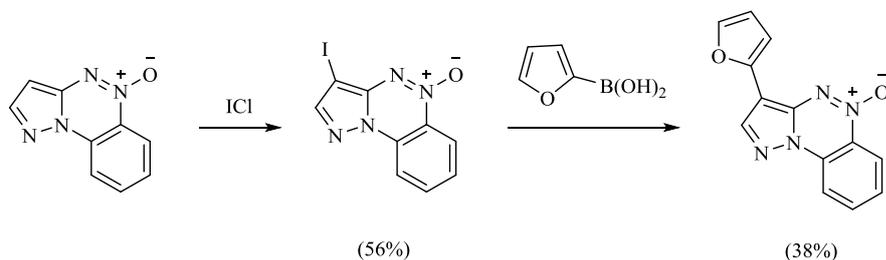
Схема 17



Бромирование и иодирование пиразоло[5,1-с]бензо[1,2,4]триазинов было осуществлено при помощи соответственно элементарного брома и хлорида иода(I). Описано также фторирование пиразоло[5,1-с]бензо[1,2,4]триазин-5-оксидов действием 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторбората) в метаноле при комнатной температуре [91]. Нитрование в мягких условиях приводит к 3-нитропроизводному с высоким выходом [92-94]. 3-Фурилзамещённое производное было получено с умеренным выходом по реакции сочетания 3-

иодпиразоло[5,1-*c*]бензо[1,2,4]триазин-5-оксида с 2-фурилбороновой кислотой (Схема 18) [3, 91, 94].

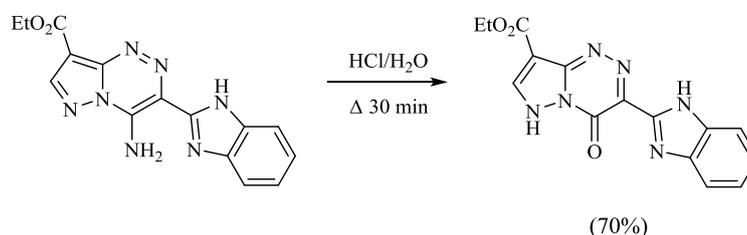
Схема 18



1.2.2 Нуклеофильное гетероароматическое замещение и реакции рециклизации

В литературе описано нуклеофильное ароматическое замещение аминогруппы на гидроксогруппу в 3-*R*-4-аминопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазилах, протекающее в кислой среде. Так, кратковременное кипячение этил 4-амино-3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата в концентрированной водной соляной кислоте приводит к образованию соответствующего 3-бензимидазоллил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина (Схема 19) [95]. Аналогичные процессы наблюдались при диазотировании в присутствии тионилхлорида [63].

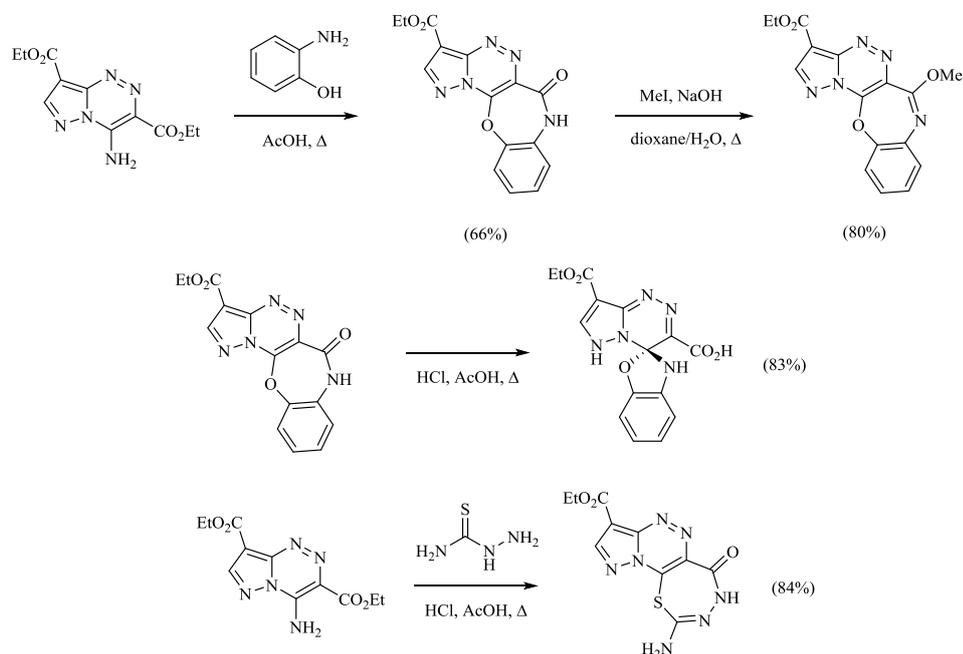
Схема 19



Бензо[*b*]пиразоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-*f*][1,4]оксазепины [96], бензо[*b*]пиразоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*e*][1,4]диазепины [97], пиразоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-*f*][1,3,4]тиадиазепины [98] и некоторые

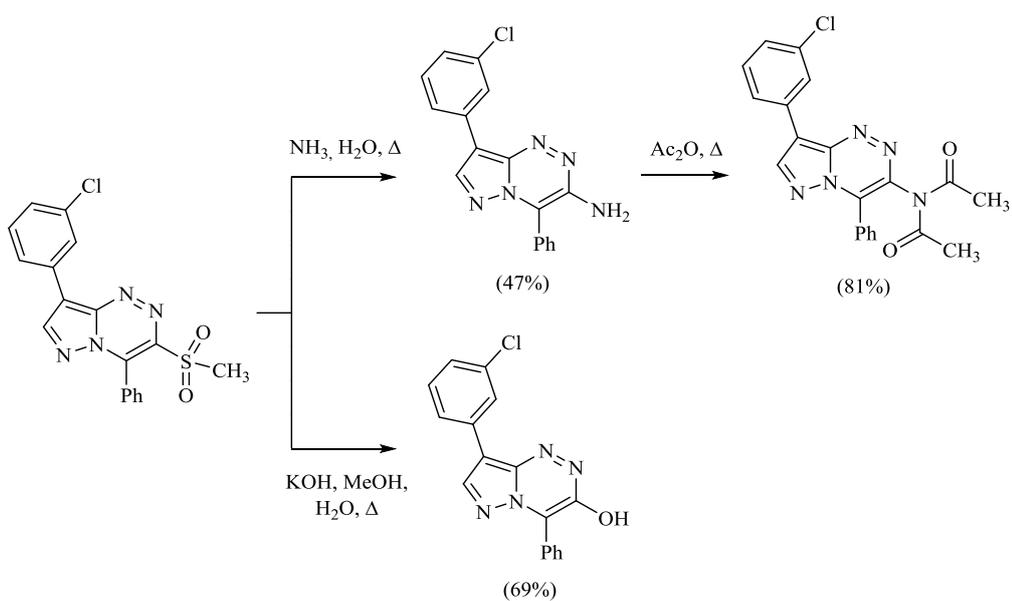
другие соединения [5, 99] были получены по реакции нуклеофильного замещения аминогруппы в ядре триазина (примеры на Схеме 20).

Схема 20



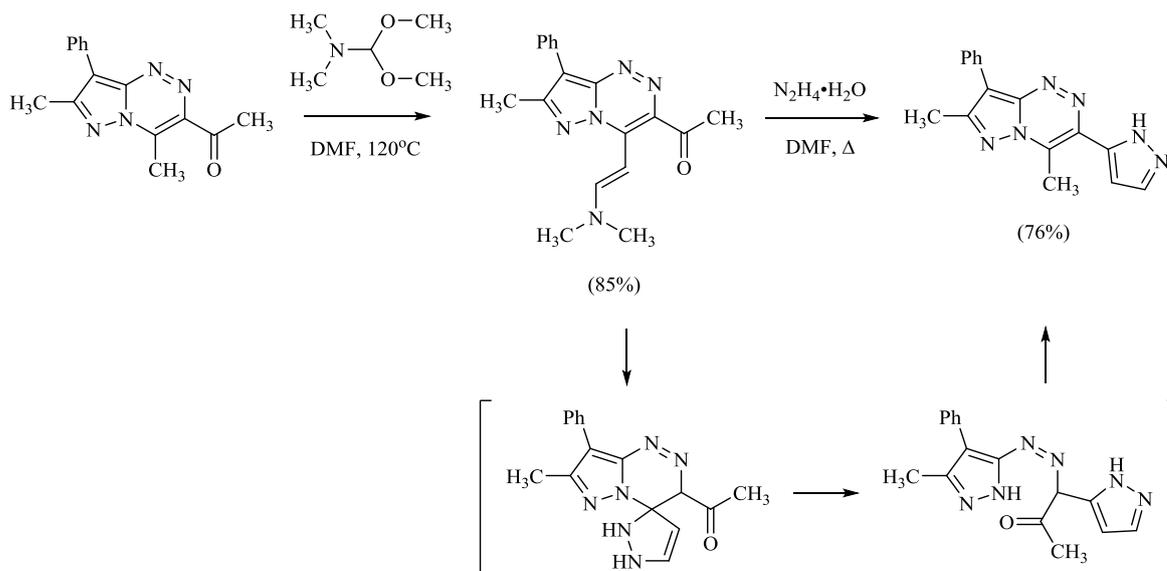
Нагревание 4,8-диарил-3-метансульфонилзамещённых производных с водным аммиаком или гидроксидом калия приводит к замещению группы SO_2CH_3 на NH_2 или OH , соответственно (Схема 21) [100]. Ацилирование аминогруппы позволило получить ожидаемый ацетамид.

Схема 21



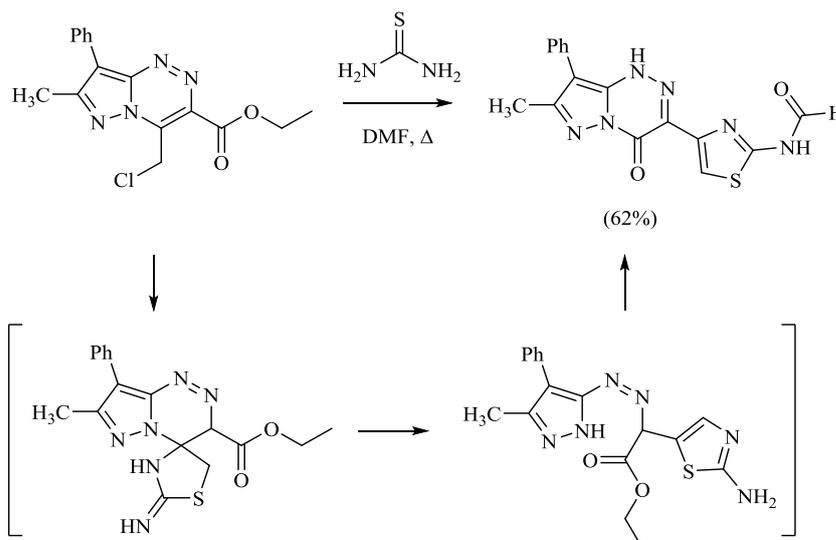
Первым примером реакции ANRORC в пиразолотриазинах явилось взаимодействие 1-(4,7-диметил-8-фенилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-ил)этан-1-она с димилацеталем диметилформаида и гидразином (Схема 22) [101]. Механизм процесса включает раскрытие триазинового цикла с последующей рециклизацией, с образованием 3-(1*H*-пиразол-5-ил)-замещённого производного.

Схема 22



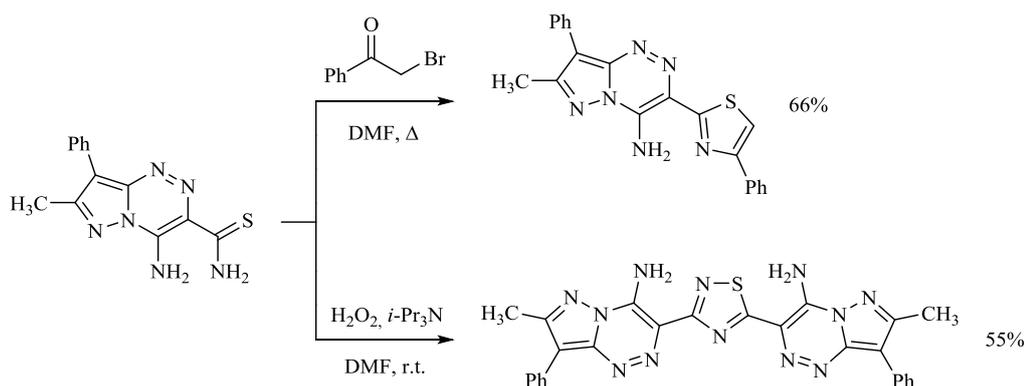
В результате каскадной реакции 4-хлорметилзамещённого аналога с тиомочевинной (Схема 23), включающей стадии алкилирования, раскрытия цикла, рециклизации и формилирования, были получены некоторые *N*-(4-(7-*R*-4-оксо-8-фенил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-ил)тиазол-2-ил)формаиды ($R = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{OCH}_2$) [41].

Аналогичные продукты нуклеофильного ароматического замещения и раскрытия триазинового цикла, а также гидролиза и декарбоксилирования промежуточно образующихся кислот в синтезе *C*(3)-замещённых пиразоло- и триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов описаны в работе [102].



1.2.3 Аннелирование и реакции боковой цепи

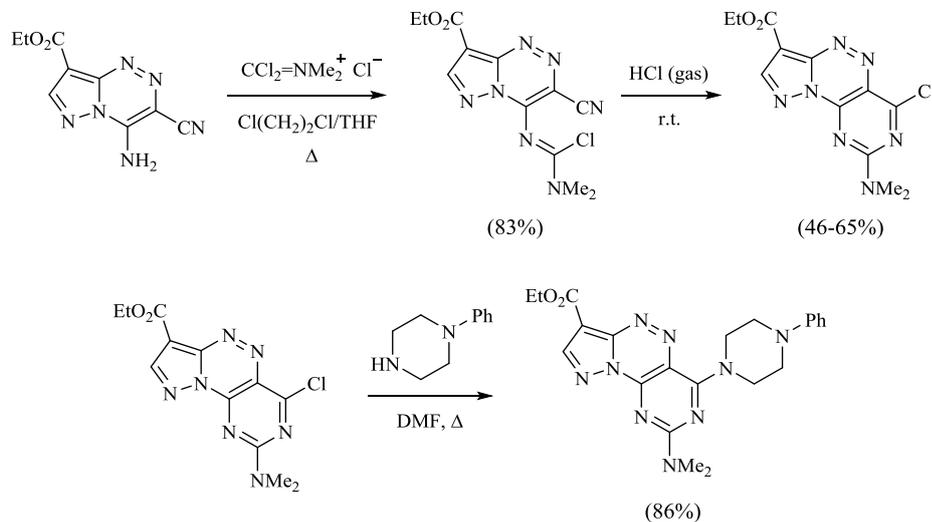
Исследована реакционная способность пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карботиоамидов [62]. Взаимодействием с фенацилбромидом были получены тиазолы, а окисление пероксидом водорода привело к образованию 3,3'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис(пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина) (Схема 24).



Реакция этил 4-амино-3-цианопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата с фосгенимний хлоридом приводит к промежуточному соединению, которое при обработке сухим HCl подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 6-хлор-8-диметиламинопиразоло[5,1-*c*]пиримидо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-карбоксилата.

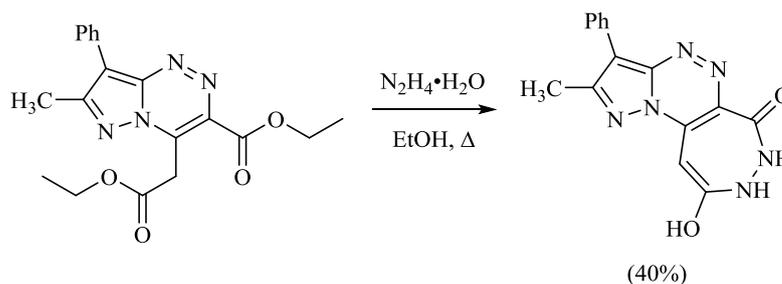
Взаимодействие с вторичными аминами приводит к замещению галогена в положении С(8) с образованием соответствующих 8-диалкиламинопроизводных (Схема 25) [103].

Схема 25



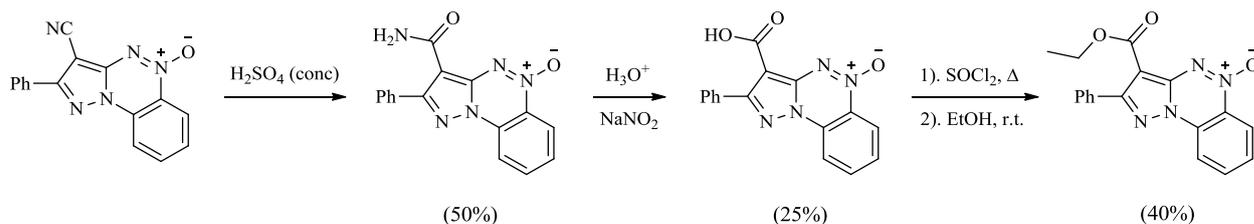
Циклоконденсация этил 4-(2-этокси-2-оксоэтил)-7-метил-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоксилата с гидразингидратом привела к образованию ожидаемого 1,2-диазепина (Схема 26). По данным спектров ЯМР, соединение существует преимущественно в енольной форме [104].

Схема 26



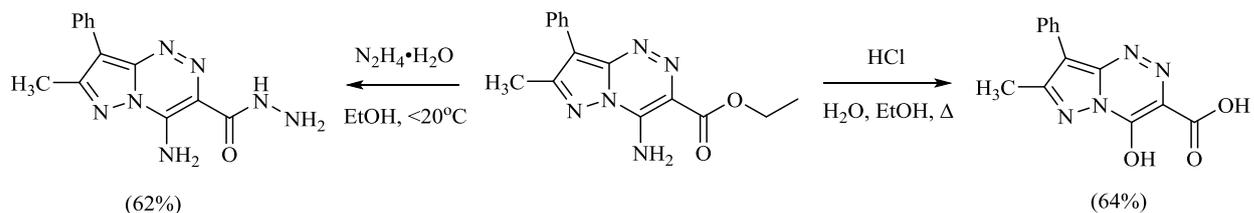
3-Цианопиразоло[5,1-с]бензо[1,2,4]триазин-5-оксиды и 7-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он-8-карбонитрилы действием концентрированной серной кислоты были переведены в соответствующие амиды, которые затем были использованы в качестве предшественников для синтеза 3-карбоксилатов (Схема 27) [74, 75, 77, 93]; получены также некоторые гомологи [105].

Схема 27



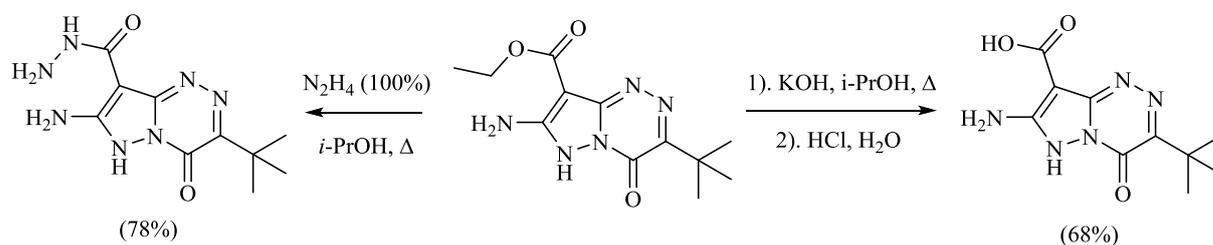
Этил 4-аминопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карбоксилаты разлагались под действием охлаждённой водной щёлочи, однако нагревание в водно-спиртовом растворе соляной кислоты привело к гидролизу сложноэфирной группы с параллельным нуклеофильным замещением аминогруппы, с выделением С(4)-гидроксикислот. Однако, 4-амино- и 4-метилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карбогидразиды были успешно синтезированы из соответствующих сложных эфиров при охлаждении, в среде этанола (Схема 28) [106].

Схема 28



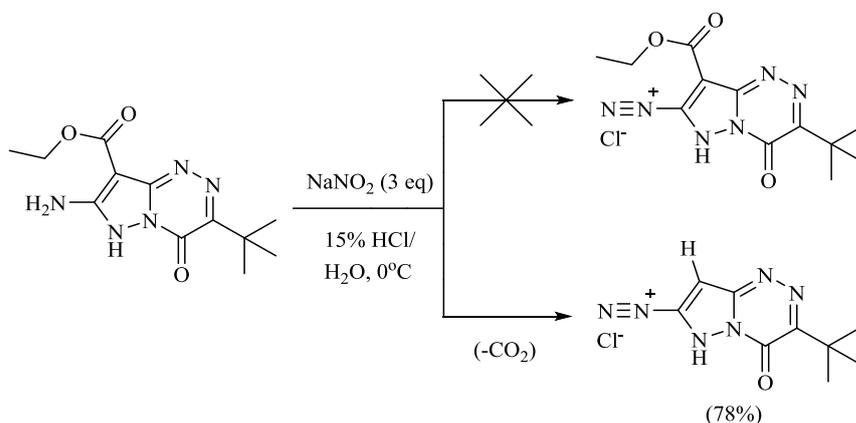
Гидролиз и гидразинолиз этил 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата потребовал жёстких условий проведения реакции. Продолжительное кипячение в спиртовом растворе безводного гидразина либо гидроксида калия с умеренными выходами привело к образованию 8-карбогидразида или 8-карбоновой кислоты, соответственно (Схема 29) [80]. Для некоторых других реакций этой группы соединений была исследована кинетика [107].

Схема 29



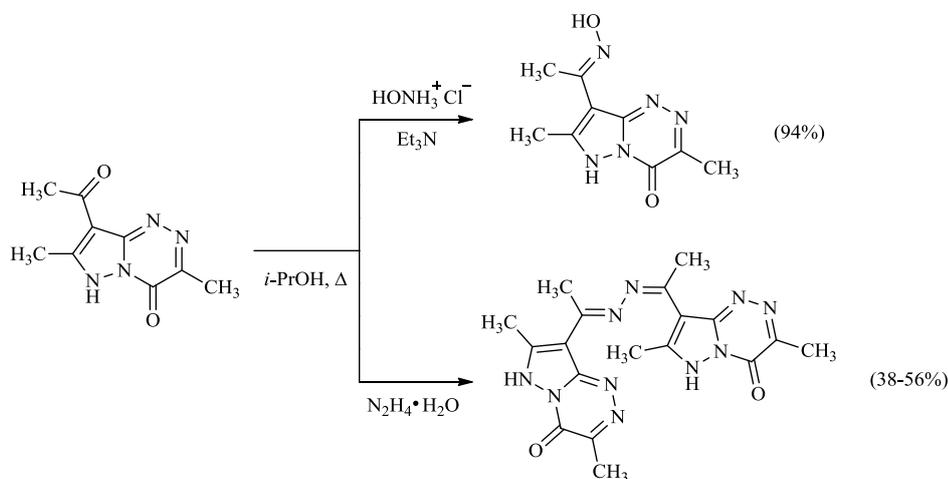
Диазотирование этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата в водной среде не позволило выделить ожидаемую соль диазония, вместо этого наблюдались гидролиз сложноэфирной группы и декарбоксилирование [47] (Схема 30).

Схема 30



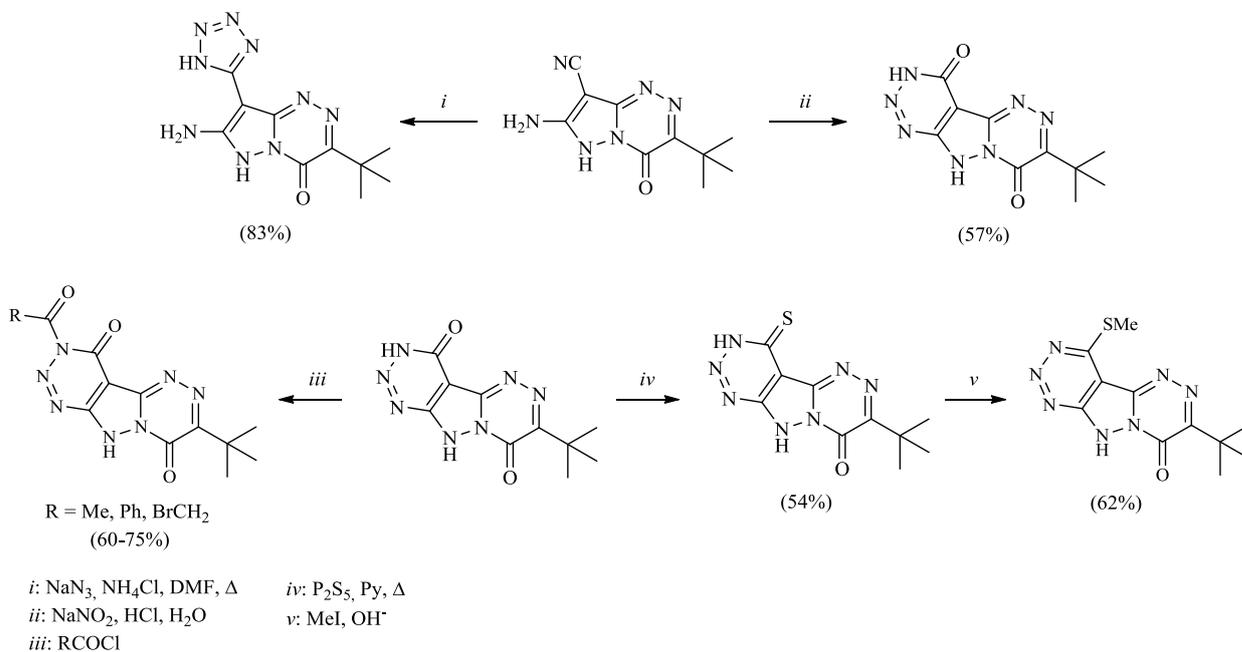
Взаимодействие гидросиламина с 8-ацил-3,7-диметилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онами ведёт к образованию соответствующих оксимов, которые были введены в реакцию с PhCOCl [84]. Взаимодействием с производными гидразина были получены гидразоны, а также азины (Схема 31). Реакция проходит с образованием промежуточных стабильных 8-ацил-3,7-диметил-4-оксо-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6-идов гидразиния, которые были выделены (т. пл. *S*(8)-ацетилпроизводного – 150°C [84]).

Схема 31



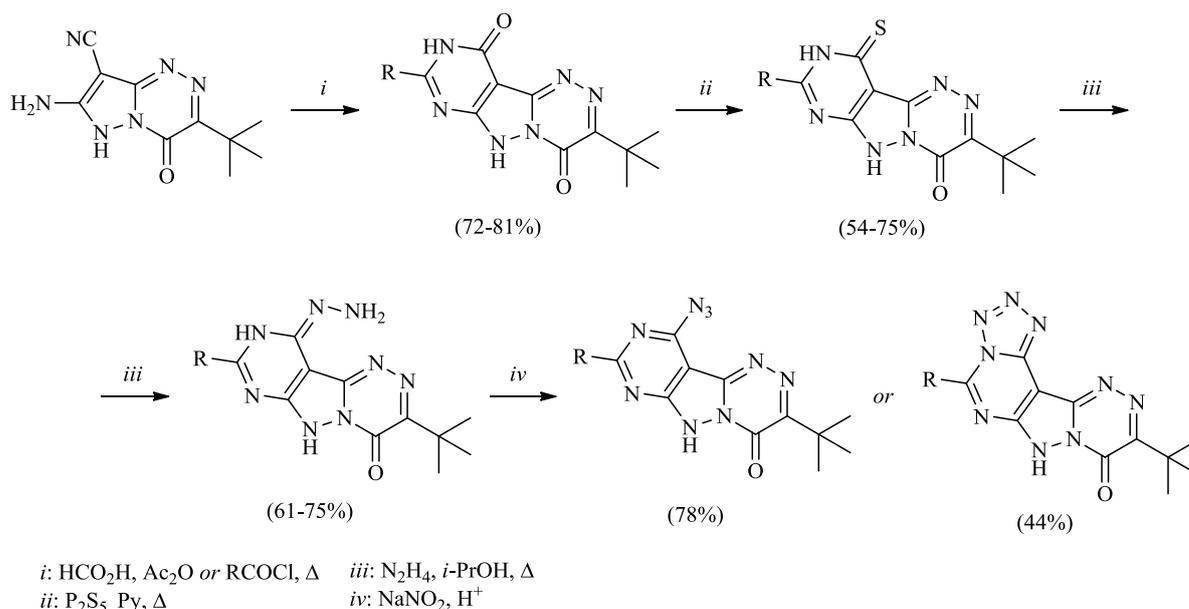
7-Амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрил был использован как доступный предшественник в синтезе многих труднодоступных гетероциклов. Действие азид натрия и хлорида аммония позволило замкнуть тетразольный цикл (Схема 32) [48, 51]. Диазотирование с помощью NaNO_2 приводит к 3-*трет*-бутил[1,2,4]триазино[4',3':1,5]пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4,8(3*H*,9*H*)-диону [108], обработка которого P_2S_5 ведёт к тиоаналогу, а ацилирование позволяет получить продукты *N*-замещения. Метилмеркаптопроизводное было синтезировано при использовании метилиодида.

Схема 32



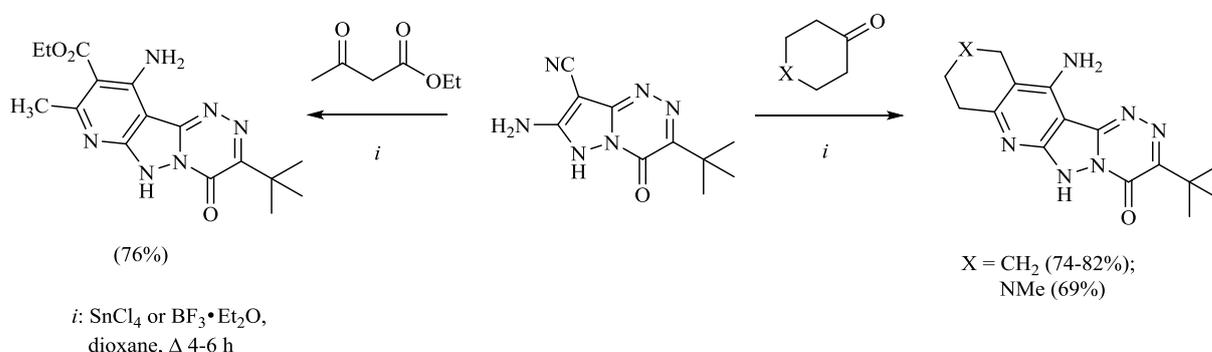
Нагреванием различных производных карбоновых кислот с 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрилом получены пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиндионы [43, 109], обработка которых P_2S_5 привела к замещению оксогрупп на тиоксогруппы. Взаимодействие с N_2H_4 привело к гидраинолизу связи $\text{C}(11)=\text{S}$ с выделением гидраинопроизводных. При обработке нитритом натрия в фосфорной или полифосфорной кислоте получены азид и тетразолопроизводное, соответственно (Схема 33) [56].

Схема 33



Введение 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила в реакцию Фридлендера с использованием различных карбонильных соединений открыло новый, удобный путь к системе пиридо[2',3':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина (Схема 34) [82].

Схема 34

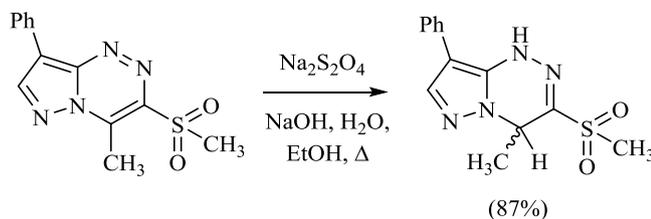


1.2.4 Пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины в реакциях восстановления и окисления

Пиразоло[5,1-*c*]бензо[1,2,4]триазин-5-оксиды при нагревании в концентрированном водном NaOH либо с метилатом натрия в метаноле подвергаются нуклеофильной атаке по положению С(3) с раскрытием триазинового цикла и образованием азоксисоединений (Схема 35) [74].

Пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, содержащие в положении С(3) карбоксиэтильную или ацетильную группу, не взаимодействовали с дитионитом натрия и 1,1-диоксидом тиомочевины даже при длительном нагревании [42].

Схема 38



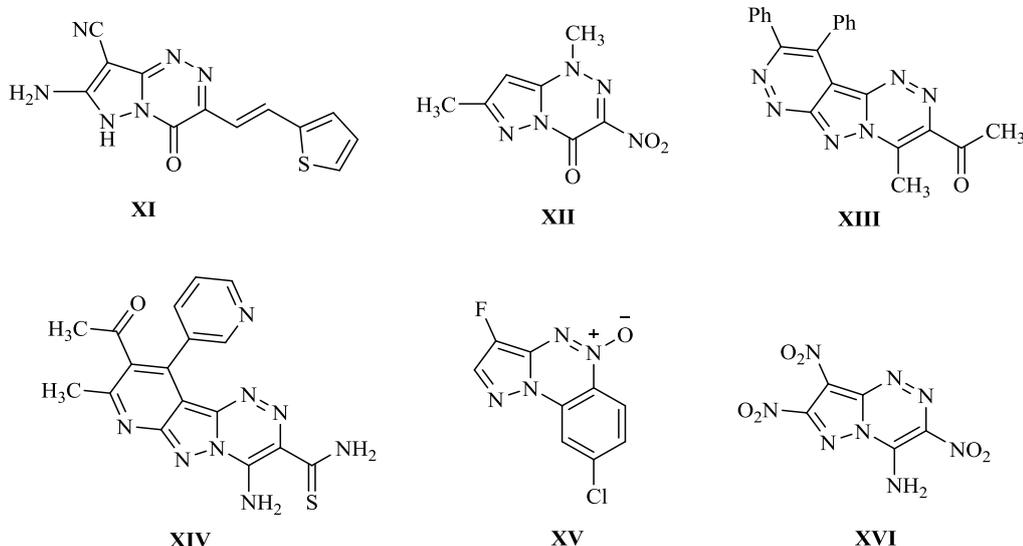
Восстановление 3-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов рассмотрено в обзоре [5], отмечается, что продукты восстановления (3-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны) неустойчивы в основных средах. Формирование стабильных несопряжённых продуктов присоединения, образующихся при сольволизе нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов [112], раскрытие триазинового цикла, а также нуклеофильное ароматическое замещение нитрогруппы в аналогичных системах (1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов) рассмотрены в обзорах [4, 5].

1.3 Прикладное значение пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов

Азоло[1,2,4]триазины известны как соединения, обладающие рядом практически полезных свойств, и проявляющие широкий спектр биологической активности [5, 6, 8-10, 12, 13, 17]. Пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны (**XI**, Схема 39) проявляют цитотоксическую активность, испытаны на различных линиях раковых клеток и были предложены как многообещающие противораковые агенты [78]. Гетероциклические системы на основе пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина и их поликонденсированные аналоги (**XII-XIV**) проявляют противовирусную [5, 113-115], антимикробную активности [60, 116]. К примеру, соединение **XIV** при дозе в 15µg продемонстрировало 55% ингибирование вируса герпеса

HSV1 на линии клеток *Vero* [115]. Авторы отмечают, что высокая антимикробная активность соединения **XIII** исчезает при гидразинолизе [60].

Схема 39



Проведена *in silico* и *in vitro* оценка пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов в качестве потенциальных антидиабетических средств [117], ингибиторов нуклеаз [63], препаратов для лечения кистозного фиброза [118]. Бензо[*b*]пиразоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*e*][1,4]дiazепины рассматривались и испытывались как противогрибковые агенты [99]. Изучено взаимодействие пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазин-*N*-оксидов с рецепторами бензодиазепина [91, 105, 110, 119] и найдено, что некоторые производные являются функционально селективными лигандами *in vivo*. Так, осуществлён синтез и *in vivo* испытания 3-фтор-, 7,8-трифторметил- и дифторметоксизамещённых производных, показано, что атомы фтора весьма важны для связывания с рецепторами за счёт образования водородных связей. Однако атом фтора в положении С(3) в 3-фторбензо[*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-5-оксидах **XV** не участвовал в связывании [91].

Среди других практически значимых соединений стоит отметить amino-3,7,8-тринитропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин **XVI**, который недавно был рассмотрен в качестве эффективного взрывчатого вещества [38, 112].

Химия пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов в настоящий момент довольно ограничено освещена в литературе. Реакционная способность

рассматриваемых соединений имеет много общего как с пиразолами, так и с 1,2,4-триазинами, однако имеются и существенные различия, что делает гетероциклическую систему пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина интересным объектом изучения для химиков. В частности, мало изучены реакции диазотирования аминопроизводных, практически не исследованы химические свойства и методы синтеза солей диазония пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, неизвестными остаются их азидопроизводные. Требуют изучения подходы к синтезу новых полигетероциклических систем. Таким образом, исследование химических свойств и поиск новых методов синтеза производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов и гетероконденсированных систем на их основе являются актуальной задачей, чему и посвящена настоящая работа.

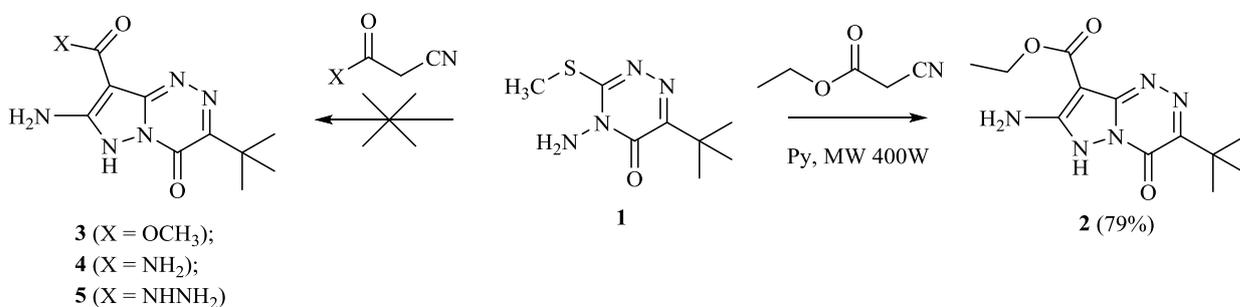
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТА

2.1 Синтез объектов исследования

2.1.1 Этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат

Как было отмечено в обзоре литературы, конденсация 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (**1**) с различными метиленактивными соединениями общей формулы XCH_2CN приводит к образованию бициклической системы пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина. Процесс можно описать как домино-реакцию $S_NAr \rightarrow$ реакция Торпа. Мы модифицировали методику получения этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**2**). Проведение реакции в среде пиридина в условиях микроволнового излучения повысило выход целевого продукта на 11% по сравнению с термическим методом, описанным в литературе (Схема 40) [80]. Кроме того, время реакции удалось сократить с 4 ч до 30 мин. Соединение **2** было выделено с помощью фильтрования после кристаллизации из пиридина. Данный подход был использован для эффективного синтеза с использованием мультиграммовых загрузок реагентов, с выходами до 80 г продукта **2**.

Схема 40



Мы обнаружили, что взаимодействие между метилцианоацетатом и соединением **1** не приводит к образованию ожидаемого продукта – метилового эфира **3**. Реакцию проводили термическим методом, при

микроволновом облучении, в инертной атмосфере, с использованием особо чистых растворителей и реагентов, однако во всех случаях наблюдалось лишь осмоление. Предположительно, это связано с тем, что скорость реакции самоконденсации метилцианоацетата значительно превышает скорость S_NAr -реакции с триазином **1**, которая является первой стадией для образования каркаса пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина. Таким образом, в данном случае замена группы Et на Me привела к полному изменению пути процесса, что в литературе встречается довольно редко. Стоит отметить, что все попытки ввести в реакцию 2-цианоацетамид либо 2-цианоацетогидразид также не привели к образованию ожидаемых амида (**4**) и гидразида (**5**), соответственно. В последнем случае, по-видимому, протекала внутримолекулярная циклизация реагента с образованием 5-амино-1*H*-пиразол-3(2*H*)-она [120]. Таким образом, соединения **3-5** остаются труднодоступными, а их получение требует применения многостадийных подходов.

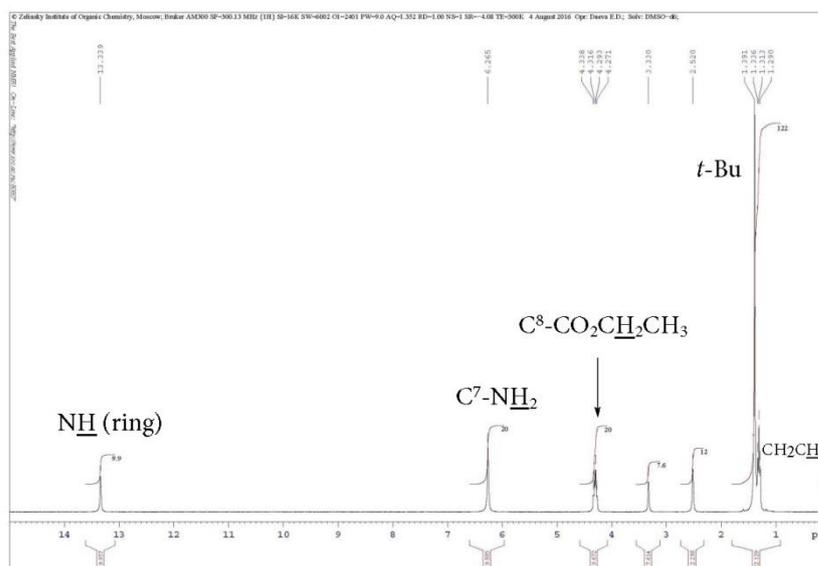


Рис. 1. 1H ЯМР спектр соединения **2**

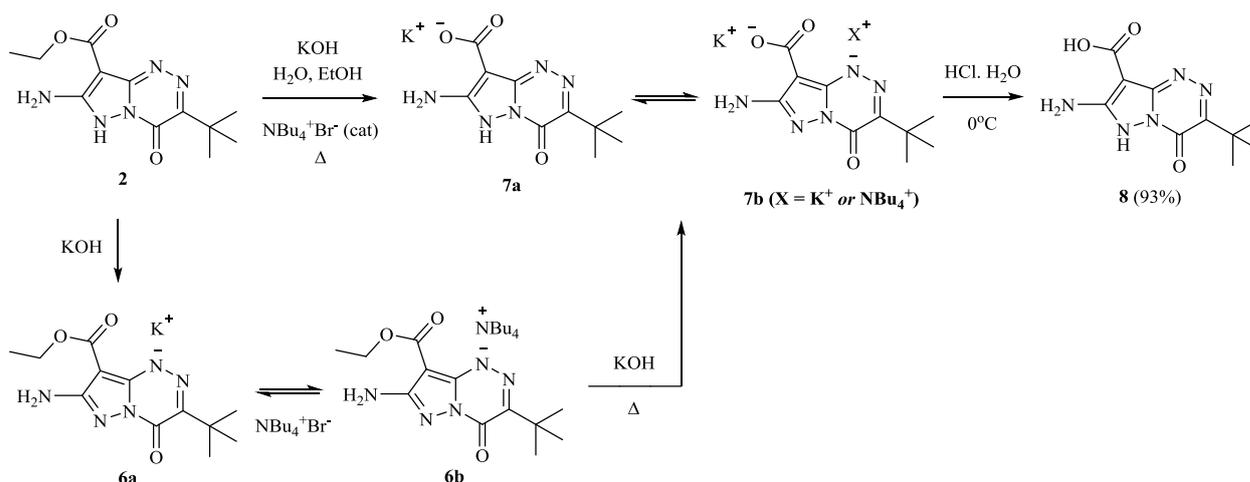
Строение соединения **2** доказано методами ИК, 1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. 1H ЯМР спектр соединения **2** содержит все ожидаемые сигналы (Рис. 1). Сигнал протона NH пиразольного кольца – самый слабopольный (13.32 м.д., ушир. с, ДМСО- d_6).

В спектре наблюдаются синглеты амино- и *трет*-бутильной групп при 6.25 и 1.37 м.д., соответственно, а также мультиплеты этильной группы: 4.28 (к, 2H, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3) и 1.29 (т, 3H, CH_2CH_3). В спектре ^{13}C ЯМР (эксперимент – тест на связанные протоны, АРТ) в слабом поле наблюдается сигнал карбонильного атома углерода CO_2Et при 162.6 м.д. и четыре ожидаемых пика четвертичных атомов углерода C(3), C(4), C(7) и C(8a) в области 160–140 м.д. Сигнал атома C(8) обладал низкой интенсивностью и проявился при 81.3 м.д. Сигналы алкильных групп проявились в сильном поле при 59.7, 14.8 м.д. (атомы CH_2 и CH_3 группы OEt) и 37.2, 28.0 м.д. (атомы CMe_3 и $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ группы *t*-Bu, соответственно). ИК спектр содержит полосы при 3499 и 3238 cm^{-1} , отнесённые к колебаниям связей NH и NH_2 , а также характеристичные интенсивные полосы колебаний карбонильных групп при 1660 и 1641 cm^{-1} .

2.1.2 7-Амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*] [1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота

В литературе описан гидролиз соединения **2** в спиртовом растворе KOH с промежуточным выделением калиевой соли **7a** [80]. Мы упростили методику получения 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (**8**), и осуществили *one-pot* синтез соединения **8** (Схема 41). Многочасовое (10–15 ч) кипячение суспензии соединения **2** в концентрированном водно-спиртовом растворе KOH приводило к образованию раствора соответствующего карбоксилата. В литературе описано применение катализаторов межфазного переноса в различных реакциях [121], в том числе для ускорения реакций гидролиза сложных эфиров [122]. Мы обнаружили, что добавление каталитических количеств межфазного катализатора, в качестве которого использовали тетра-*n*-бутиламмоний бромид, позволяет уменьшить время реакции гидролиза до 2 ч, и увеличить выход целевого продукта **8** на 25%.

Схема 41



Роль межфазного катализатора, предположительно, заключается в промежуточном образовании соединения **6b**, которое обладает лучшей растворимостью в воде и этаноле, по сравнению с щелочным аналогом **6a**. Далее, соединения **6a** и **6b** при действии избытка гидроксида калия в жёстких условиях подвергаются гидролизу с образованием солей **7a** или **7b**. Последующее добавление избытка водного раствора HCl при охлаждении привело к образованию осадка малорастворимой кислоты **8**, которая была выделена при помощи простого фильтрования и не потребовала дополнительной очистки (Схема 41). Важно отметить, что прибавление концентрированной соляной кислоты к раствору карбоксилата при комнатной температуре приводило к частичному осмолению и понижению выхода целевого продукта **8**. Разработанная модификация была оптимизирована для эффективного синтеза с использованием мультиграммовых загрузок реагентов, с выходами до 60 г продукта **2**.

^1H и ^{13}C ЯМР спектры кислоты **8** не содержали сигналов группы Et, однако спектр ^1H ЯМР содержал новый сигнал в слабом поле, отнесённый к протону карбоксильной группы CO_2H (при 12.70 м.д.). Масс-спектр высокого разрешения показал ожидаемые пики ионов с $m/z = 252.1087$ ($\text{M}+\text{H}$) и 274.0906 ($\text{M}+\text{Na}$). Все полученные спектральные данные, а также т. пл. совпали с описанными в работе [80].

2.1.3 7-Амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*] [1,2,4]триазин-8-карбогидразид

Как было отмечено в обзоре литературы, взаимодействие этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**2**) с безводным гидразином в среде 2-пропанола при длительном кипячении приводит к образованию 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбогидразида (**5**) с умеренным выходом. Ввиду малой доступности безводного гидразина, а также его малой стабильности при повышенных температурах, для синтеза соединения **5** был использован коммерчески доступный гидразингидрат (95–99%). Однако многочасовое (12–24 ч) кипячение соединения **2** с избытком гидразингидрата в различных растворителях, таких как этанол, изопропанол, тетрагидрофуран, диоксан, уксусная кислота, а также их смесях с водой практически не приводило к образованию гидразида **5**. При попытке выделения целевого продукта из реакционной смеси наблюдалась регенерация исходного сложного эфира. Исходное соединение **2** и продукт реакции **5** обладали низкой растворимостью во всех обычных органических растворителях, что сильно затрудняло разделение смеси этих соединений.

Гидразингидрат – менее активный реагент, чем безводный гидразин, что потребовало использования жёстких условий ведения реакции. В литературе описано использование избытка гидразингидрата без использования разбавителей для синтеза гидразидов из малоактивных сложных эфиров [123, 124]. Нам удалось модифицировать условия синтеза 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбогидразида (**5**). Кипячение этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**2**) в избытке гидразингидрата без растворителя, при 115°–120°С, в атмосфере аргона, в течение 7 ч привело к образованию целевого гидразида **5**, который был выделен с высоким выходом 95% кристаллизацией из гидразингидрата при охлаждении.

Предположительно, высокая инертность сложного эфира **2** в реакции гидразинолиза связана с образованием солеподобных соединений, аналогичных соединениям **6a,b**, что приводит к понижению реакционной способности карбонильной группы по отношению к атаке нуклеофилами. С другой стороны, важно отметить высокую стойкость каркаса гетероцикла к атаке гидразином в жёстких условиях реакции.

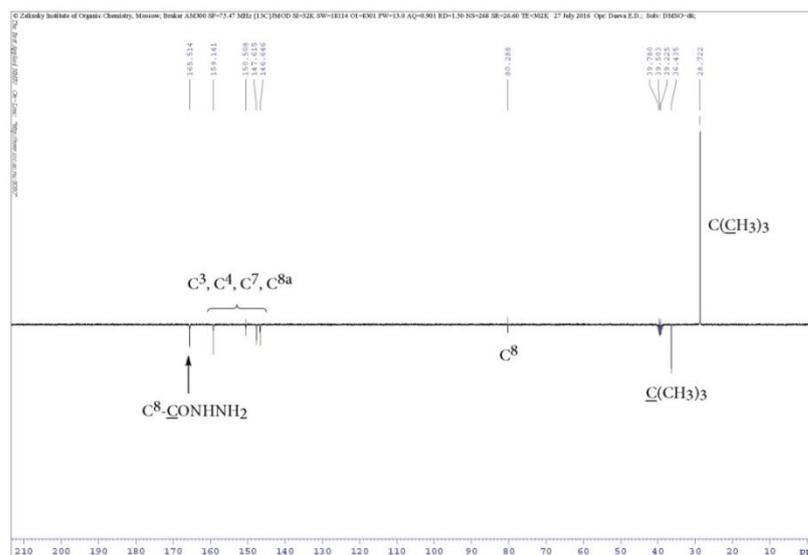


Рис. 2. ^{13}C ЯМР (эксперимент АРТ) спектр соединения **5**

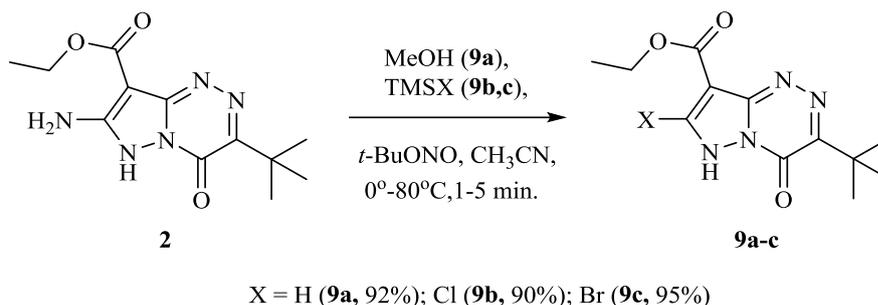
Строение соединения **5** доказано методами ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. В ИК спектре наблюдались характеристичные полосы поглощения связей NH при 3310 и 3215 cm^{-1} и двух карбонильных групп при 1720 и 1685 cm^{-1} . В спектре ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) наблюдались уширенные сигналы протонов NH кольца и C(8)–CONHNH $_2$ карбогидразида при 8.81 (1H) и 6.48 м.д. (3H), соответственно, а также узкие синглеты групп C(7)–NH $_2$ при 5.94 м.д. (2H) и *t*-Bu при 1.39 м.д. (9H). Спектр ^{13}C ЯМР содержал все ожидаемые сигналы (Рис. 2). Спектральные данные для соединения **5**, а также т. пл. совпали с описанными в работе [80].

2.2 Синтез новых соединений

2.2.1 Синтез и химические свойства 3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7- diazonий тетрафторборатов

2.2.1.1 Диазотирование этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата

В литературе описано диазотирование аминопиразолов в среде органических растворителей (например, хлороформа), приводящее к соответствующим галогенпроизводным [68, 125], а также продуктам восстановительного дезаминирования по реакции отрыва атомов водорода от молекул растворителя свободными радикалами, образующимися по SET-механизму из промежуточных солей диазония [126, 127]. Описано также получение тетрафторборатов диазония, исходя из ароматических аминов, при обработке *трет*-бутилнитритом и эфиром трифторида бора в среде органического растворителя (например, дихлорметана), при температуре $<0^{\circ}\text{C}$ [128]. Попытки перенести данные реакции на соединение **2** не увенчались успехом. По-видимому, это связано с крайне низкой растворимостью соединения **2** во всех обычных органических растворителях, особенно при низкой температуре. Взаимодействие 7-амино-8-карбоксилата **2** с эфиром трифторида бора и *трет*-бутилнитритом в среде CHCl_3 , CH_2Cl_2 , ТГФ, ДМСО, ДМФА, ГМФТА, CH_3CN , этилацетата, уксусной кислоты, различных спиртов, а также их смесях с водой при температурах $-20^{\circ} \div 0^{\circ}\text{C}$ не приводило к образованию какой-либо соли диазония, вместо этого наблюдалось образование продукта восстановления – этил 3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**9a**). Лучшие выходы соединения **9a** были достигнуты при использовании *трет*-бутилнитрита в кипящем метаноле, без добавления эфира трифторида бора (Схема 42).



Строение соединения **9a** установлено с помощью ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Так, в ^1H ЯМР спектре наблюдается синглет в ароматической области при 8.31 м.д. (C(7)–H), соответствующий сигнал атома углерода в спектре ^{13}C ЯМР (АРТ) расположен при 145.0 м.д. (Рис. 3).

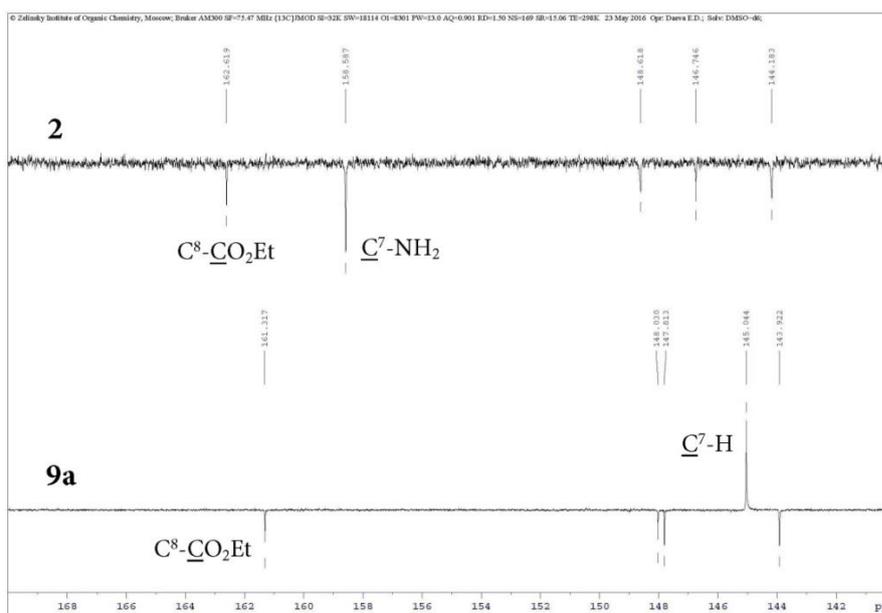


Рис. 3. Фрагменты 170–140 м.д. ^{13}C ЯМР АРТ спектров соединений **2** и **9a**

В литературе описана реакция *one-pot* диазотирования с заменой NH_2 -группы на галоген [129, 130]. В качестве носителя галогена были использованы различные соединения (галогениды меди, галоформы $\text{C}\text{H}\text{Na}_3$, элементные галогены и др.). В литературе описано также применение триметилсилилгалогенидов для галоген-дезаминирования азотистых гетероциклов в безводных средах [131]. Мы обнаружили, что добавление

триметилсилилгалогенидов TMSHal (Hal = Cl, Br) к реакционной смеси приводит к образованию ожидаемых галогенпроизводных **9b,c**. Мы оптимизировали метод и в случае триметилсилилхлорида реакцию проводили в MeCN с соединением **2** в присутствии избытка *tert*-бутилнитрита при 80°C. Впервые получено соединение **9b**, кроме того, в качестве побочного продукта выделено соединение **9a** (1–3 %). Использование других растворителей (MeOH, CHCl₃, AcOH) приводит к увеличению выхода продукта **9a**. При использовании триметилсилилбромида реакция протекала с ощутимо более высокой скоростью по сравнению с TMSCl, кроме того, мы обнаружили, что TMSBr медленно разлагается в растворе (CH₃CN). Процесс разложения ускоряется при повышении температуры и сопровождается осмолением, что приводит к понижению выхода целевого 7-бромзамещённого продукта (**9c**). Поэтому в этом случае реакцию проводили при 0°C с постепенным повышением температуры. Впервые выделено соединение **9c** (Схема 42).

Сопоставляя ¹³C ЯМР спектры полученных 7-галогензамещённых производных (Рис. 4), наглядно видно, что в области локализации сигнала атома C(7) 130–170 м.д. в спектре соединения **9b** по сравнению со спектром соединения **9c** произошло смещение сигнала лишь одного из четырёх четвертичных атомов углерода гетероциклической системы – в слабое поле, примерно на 10 м.д., – в то время как другие сигналы имеют практически идентичные значения химических сдвигов. Химический сдвиг ближайшего к атому C(7) атома углерода C(8) при переходе от **9b** к **9c** меняется слабо (91.8 и 94.0 м.д., соответственно). Электроотрицательность атома хлора выше, чем у атома брома, и можно ожидать смещение сигнала атома C(7)–Hal в слабое поле при изменении заместителя от Hal = Br к Hal = Cl. Это позволяет с большой степенью достоверности провести отнесение сигналов атома C(7): 146.6 м.д. (C(7)–Cl, **9b**) и 135.8 м.д. (C(7)–Br, **9c**). Важно отметить, что хотя электроотрицательность брома выше электроотрицательности водорода, величина химического сдвига атома C(7)–Br в соединении **9c** ниже, чем у

атома $C(7)-H$ в соединении **9a**. Это можно объяснить комбинацией стерических и электронных эффектов галогенов («эффект тяжелого атома») [132]. Аналогичные зависимости в ряду различных арилгалогенидов были описаны в литературе [133].

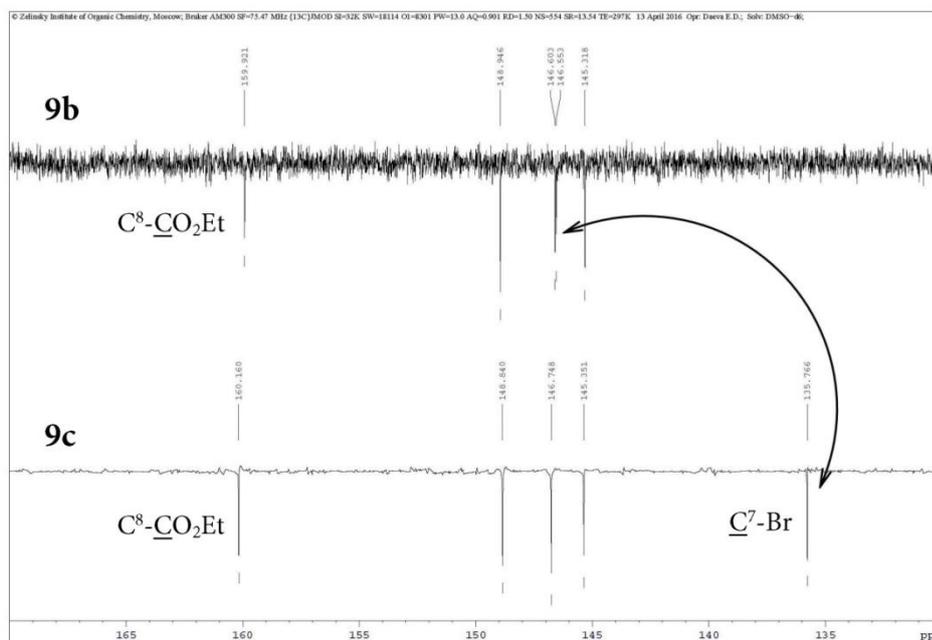


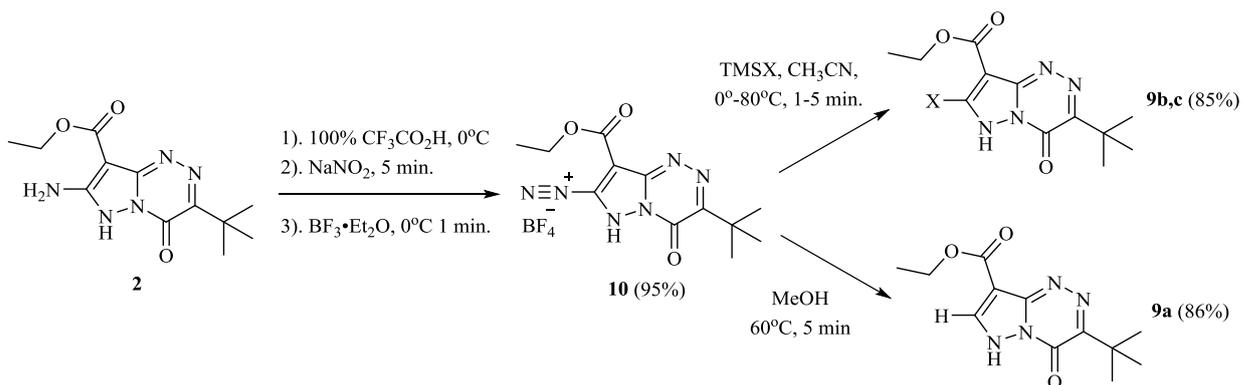
Рис. 4. Фрагменты 170–130 м.д. ^{13}C ЯМР спектров соединений **9b** и **9c**. Стрелкой отмечено предполагаемое смещение сигнала атома углерода $C(7)$

Как ранее было отмечено, нам не удалось синтезировать ожидаемый 3-*tert*-бутил-8-этоксикарбонил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-диазоний тетрафтороборат (**10**), проводя диазотирование в среде различных органических растворителей, вместо этого был выделен только продукт восстановления **9a**. По литературным данным, реакции восстановительного дезаминирования арил- и гетариламинов протекают по свободнорадикальному механизму с отрывом атомов водорода от молекул растворителя [126]. Так, к примеру, было показано, что проведение реакций диазотирования в среде хлороформа приводит к продуктам, образующимся в результате свободнорадикального отрыва как атомов водорода, так и атомов хлора от молекул $CHCl_3$ [68]. С другой стороны, известно, что использование растворителей с достаточно высокой нуклеофильностью даже при низкой

температуре может приводить к образованию продуктов сольволиза в солях арилдиазония по реакциям нуклеофильного замещения группы N_2^+ .

Мы предположили, что применение низконуклеофильного растворителя, не способного, кроме того, предоставлять атомы водорода в реакциях свободнорадикального восстановления, позволит стабилизировать тетрафторборат **10**. В то же время, ввиду низкой растворимости соединения **2** во всех обычных органических растворителях при низкой температуре (см. выше), предлагаемый растворитель должен обладать хорошей растворяющей способностью. Амин **2** обладал умеренной растворимостью в концентрированных водных растворах сильных минеральных кислот, таких как серная или соляная. К сожалению, как ранее уже было установлено, диазотирование соединения **2** в классических условиях, в водных растворах различных минеральных кислот приводит к гидролизу сложноэфирной группы с последующим декарбоксилированием [47].

В литературе описано выделение трифторацетатов арилдиазония при диазотировании ариламинов в среде дихлорметана при низкой температуре [134]. Для получения соединения **10** нам пришлось модифицировать метод. Диазотирование амина **2** проводили в чистой безводной трифторуксусной кислоте при температуре $0^\circ-10^\circ\text{C}$ с использованием кристаллического NaNO_2 . Добавление избытка эфирата трифторида бора к полученному жёлто-коричневому раствору привело к образованию жёлтого тетрафторбората диазония **10**. Низкая растворимость соли **10** в трифторуксусной кислоте позволила легко выделить целевой продукт при помощи фильтрования. Осушение продукта производили в вакуум-эксикаторе при 0°C . Ранее диазотирование в чистой безводной трифторуксусной кислоте описано не было. Реакция протекает быстро и с высоким выходом, соединение **10** не нуждается в дальнейшей очистке (Схема 43).



Строение соли **10** доказано с помощью ИК, ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹¹B ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Соединение **10** стабильно в растворе безводной трифторуксусной кислоты, что позволило записать ¹H и ¹³C ЯМР спектры в этом растворителе (¹H ЯМР на Рис. 5). Использование стандартных растворителей – ДМСО-*d*₆, хлороформ-*d*₁, – приводило к быстрому разложению субстрата с выделением газа и изменением цвета раствора.

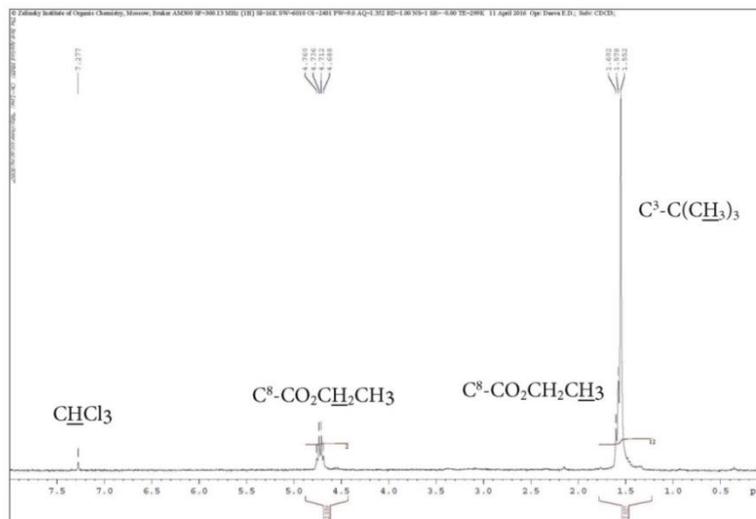


Рис. 5. Фрагмент 8.00–0.00 м.д. ¹H ЯМР спектра соединения **10**

В ¹H ЯМР спектре наблюдаются сигналы этильной группы – квадруплет при 4.72 м.д. (2H, *J* = 8 Гц, CO₂CH₂CH₃) и триплет при 1.58 м.д. (3H, CO₂CH₂CH₃), а также синглет протонов группы *t*-Bu при 1.55 м.д. В ¹³C ЯМР спектре сигналы соответствующих атомов углерода расположены при 66.2 м.д. (CO₂CH₂CH₃) и 13.4 м.д. (CO₂CH₂CH₃).

В ИК спектре наблюдается характеристическая полоса поглощения группы N_2^+ при 2313 см^{-1} , а также полосы карбонильных групп и широкая интенсивная полоса около 1100 см^{-1} , которая была отнесена к колебаниям аниона BF_4^- (Рис. 6). В спектре ^{11}B ЯМР сигнал атома бора расположен при -1.32 м.д., а спектр ^{19}F ЯМР содержит сигнал аниона BF_4^- при -149.9 м.д. Данные HRMS (растворитель – ацетонитрил) содержали ожидаемый пик умеренной интенсивности с $m/z = 291.1203$ ($10-BF_4^-, M^+$). В масс-спектре не обнаружено сигналов предполагаемых продуктов разложения, таких как $MH+H$, $MN=NM+H$, $MM+H$, $MOH+H$, $MF+H$.

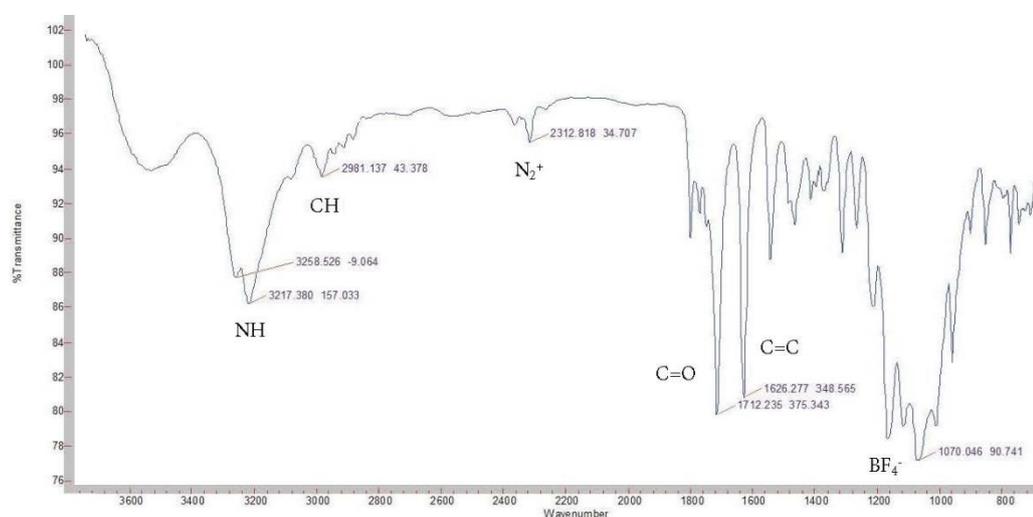


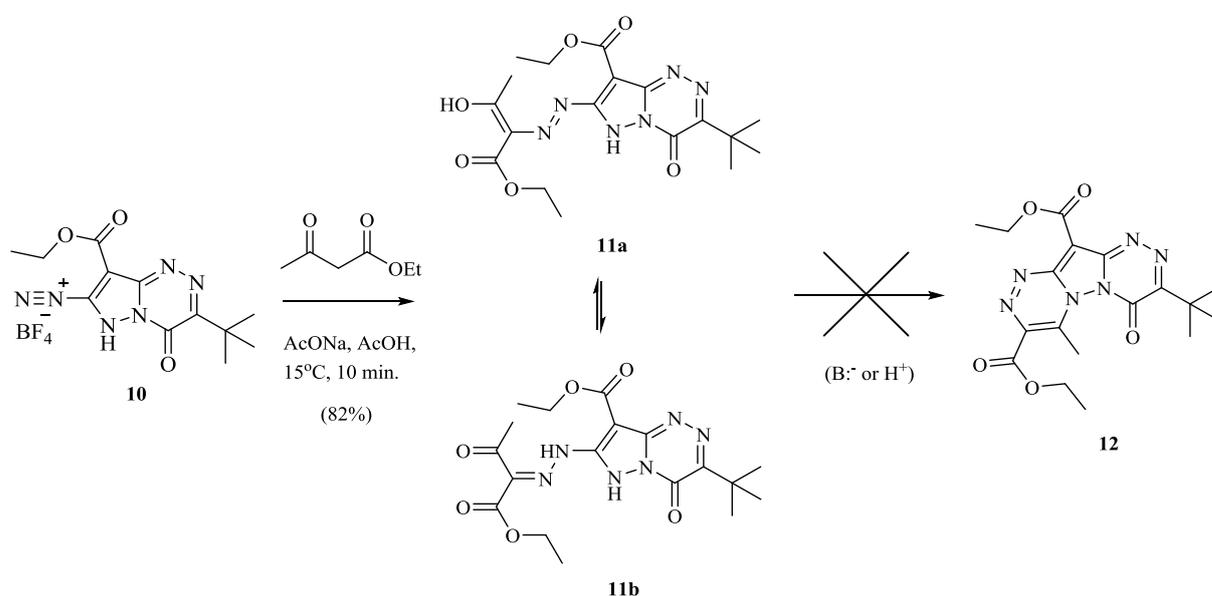
Рис. 6. ИК спектр соединения **10** (тонкий слой)

Соединение **10** оказалось термически нестабильным, и разлагалось с осмолением при температуре $85^{\circ}-86^{\circ}C$. Реакционная способность тетрафторбората **10** соответствовала ожидаемой. Так, соль **10** при комнатной температуре обладала заметной растворимостью в дихлорметане, хлороформе, ТГФ, метаноле, диметилсульфоксиде, и в этих условиях с интенсивным выделением азота быстро переходила в продукт восстановления **9a** (Схема 43). Добавление триметилсилилгалогенидов к реакционной смеси приводило к образованию соответствующих $C(7)$ -галогензамещённых **9b,c**.

Как уже было отмечено ранее, в литературе описан синтез пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов по реакции азосочетания солей пиразоло-

3(5)-дiazония с последующей внутримолекулярной циклизацией [58]. Азосочетание соединения **10** с ацетоуксусным эфиром привело к образованию этил 3-*tert*-бутил-7-[2-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)гидразинил]-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**11**). Реакцию проводили при 10°C в уксусной кислоте в присутствии избытка ацетата натрия, в течение 10 мин. Однако циклизация соединения **11** в описанных для подобных систем условиях с образованием новой гетероконденсированной системы **12**, содержащей триазиновый цикл, не проходила (Схема 44).

Схема 44



При нагревании соединения **11** до температуры плавления наблюдалось изменение окраски с бесцветной на ярко-жёлтую, однако при охлаждении плава исходная окраска быстро восстанавливается, выделено только исходное вещество. Масс-спектрометрический анализ реакционной смеси не выявил ожидаемого продукта циклизации (**12**).

По данным ЯМР-спектроскопии продукт **11** существует в нескольких таутомерных формах. Их предполагаемое строение отражают структуры **11a** и **11b** (Схема 44). Сигнал протона ОН-группы енольной формы **11a** в спектре ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) расположен при 14.26 м.д., а сигнал протона группировки NH–N= формы **11b** – при 12.47 м.д. (Рис. 7). Относительная

интенсивность двух этих сигналов в спектре менялась в зависимости от природы растворителя (CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$), однако суммарная интегральная интенсивность всегда оставалась равна 1H, что подтверждает строение этого соединения. Так, если в диметилсульфоксиде- d_6 доля енольной формы (**11a**) в равновесной смеси составила 29%, при доле 71% кето-формы **11b**, то в среде хлороформа- d_1 наблюдалось увеличение доли формы **11a** до 34%, при доле 66% формы **11b** (Рис. 7). Это находится в согласии с литературными данными о влиянии полярности используемого растворителя на кето-енольное равновесие в аналогичных системах [135]. Химические сдвиги сигналов протонов групп OH и $=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(7)$ в формах **11a** и **11b**, соответственно, слабо зависели от изменения природы растворителя, однако сигнал протона NH кольца гетероцикла (отмечен звездочкой на Рис. 7) сместился на 2.77 м.д. в сильное поле при переходе от $\text{DMCO-}d_6$ к CDCl_3 . Сигналы обеих форм наблюдались также в спектре ^{13}C ЯМР.

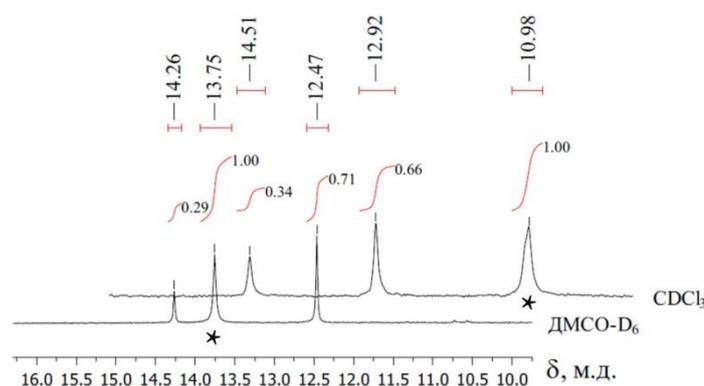


Рис. 7. Фрагменты 10.00–16.00 м.д. ^1H ЯМР спектров соединения **11** в различных растворителях. Сигналы протона NH кольца гетероцикла отмечены звездочкой

Изучение реакций diazotирования этил 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*] [1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**2**) в различных условиях позволило осуществить функционализацию каркаса 4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина и разработать качественно новый метод для синтеза нестабильных солей диазония, склонных к гидролизу и

свободнорадикальному отрыву атомов водорода от молекул органических растворителей. В частности, нам удалось выделить в индивидуальном виде и охарактеризовать ранее неизвестный 8-этоксикарбонил-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-диазоний тетрафторборат (**10**), что открыло широкие перспективы для изучения свойств этого необычного класса соединений.

2.2.1.2 Восстановление 8-этоксикарбонил-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-диазоний тетрафторбората

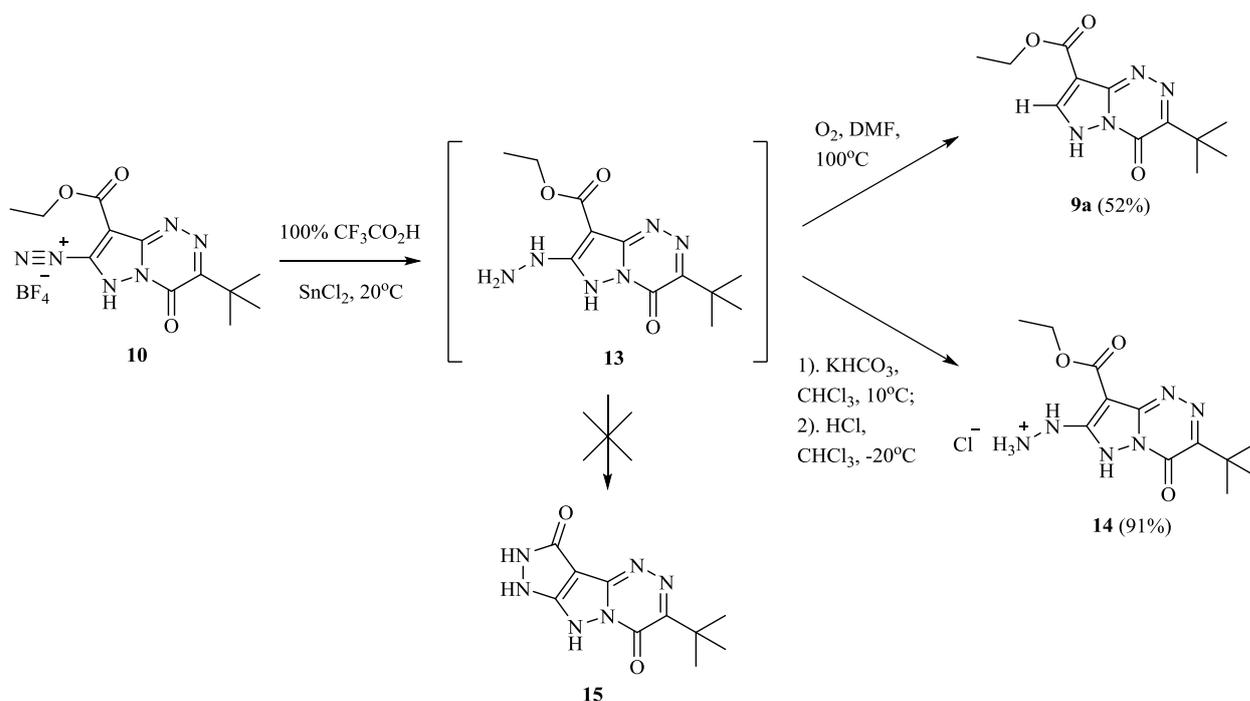
Арилгидразины известны как удобные интермедиаты в синтезе широкого спектра различных органических соединений. Они активно используются в синтезе индолов по Фишеру для получения многих биологически активных соединений [136]. Синтез арилгидразинов восстановлением соответствующих солей арилдiazония под действием хлорида олова(II) в водном растворе соляной кислоты известен как метод В. Мейера [137]. Этот подход уже более ста лет широко применяется в препаративной химии гетероциклических солей diaзония [138-140]. Среди других, менее распространённых способов синтеза арилгидразинов из солей diaзония стоит отметить каталитические методы [141] и восстановление под действием SO₂ в воде [142].

Тем не менее область применимости метода Мейера в существенной степени ограничивается использованием концентрированных водных растворов сильных минеральных кислот и щелочей, а также связанными с этим многостадийными процедурами выделения и очистки продуктов. Таким образом, данный подход оказался неприменим для получения легко гидролизующихся арилгидразинов. В частности, все попытки проведения реакции восстановления 8-этоксикарбонил-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-диазоний тетрафторбората (**10**) под действием водных растворов концентрированной соляной кислоты и SnCl₂

приводили только к осмолению, и нам не удалось выделить ожидаемый этил 3-*трет*-бутил-7-гидразинил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат (**13**). Применение альтернативных методов (например, обработка BH_4^- в метаноле [143]) приводило к другим продуктам восстановления, в том числе к соединениям **2** и **9a**.

Для получения целевого гидразина **13** пришлось модифицировать метод Мейера. Нам удалось провести восстановление, используя SnCl_2 в безводных условиях, что позволило исключить все побочные процессы. Ранее восстановление хлоридом олова(II) в безводных условиях описано не было. Разработанный нами метод заключается в обработке соли диазония **10** избытком безводного SnCl_2 в 100%-ной $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ при температуре 20°C в течение 10–15 мин. Реакцию легко контролировать по изменению окраски раствора (ярко-жёлтая→бесцветная). В результате реакции образуется раствор ожидаемого этил 3-*трет*-бутил-7-гидразинил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**13**) в трифторуксусной кислоте (Схема 45).

Схема 45



Выделение и очистка соединения **13** в индивидуальном виде оказалась затруднена в связи с быстрым осмолением. Это может быть связано с лёгкостью межмолекулярной конденсации NH_2 -группы одной молекулы со сложноэфирной группой другой, что приводит к образованию олигомеров. К сожалению, нам не удалось выделить ожидаемый продукт внутримолекулярной циклизации **15**. Предположительно, пространственные особенности строения соединения **13** препятствовали достижению конформации, необходимой для эффективного протекания внутримолекулярной реакции конденсации групп NH_2 и CO_2Et . Кроме того, соединение **13** довольно быстро окислялось кислородом воздуха при комнатной температуре, с образованием продукта **9a**, что потребовало использования безвоздушной атмосферы инертного газа (Ar) при осуществлении всех процедур синтеза, выделения и очистки продуктов. Аналогичные реакции окисления арилгидразинов ранее уже были описаны в литературе [58]. Лучшие выходы соединения **9a** были достигнуты при перемешивании в среде диметилформамида на воздухе, при температуре 100°C .

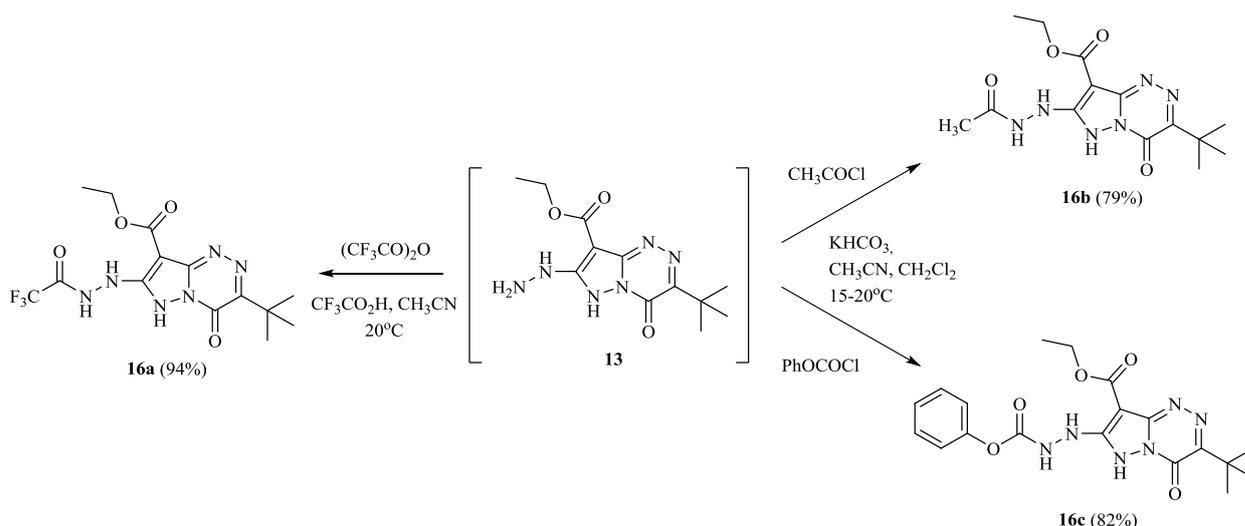
Соединение **13** было стабилизировано в виде гидрохлорида **14**. Удаление трифторуксусной кислоты из реакционной смеси в вакууме и последующая обработка остатка кристаллическим гидрокарбонатом калия и хлороформом в атмосфере аргона при $0^\circ\text{--}10^\circ\text{C}$ позволили легко связать примеси неорганических соединений бора и олова. Пропускание газообразного хлороводорода через полученный раствор гидразина **13** в хлороформе при низкой температуре привело к образованию осадка гидрохлорида **14**, который был выделен с высоким выходом (Схема 45). Соединение **14** вполне стабильно и может храниться без заметного разложения в течение нескольких дней на воздухе при комнатной температуре.

В ИК спектре соединения **14** имеется характеристическая полоса поглощения при 2687 см^{-1} , отвечающая группе NH_3^+ . В спектре ^1H ЯМР

(ДМСО-*d*₆) присутствуют три уширенных синглета при 13.70, 11.00–10.00 и 8.93 м.д., отнесённые к протонам NH кольца, $\underline{\text{H}}_3\text{N}^+-\text{NH}$ и $\text{H}_3\text{N}^+-\underline{\text{N}}\text{H}$, соответственно. Синглет протонов *трет*-бутильной группы расположен при 1.39 м.д., а триплет метильной группы этильного остатка – при 1.21 м.д.; квадруплет группы CH₂ расположен при 4.31 м.д. ($J = 7$ Гц). HRMS подтверждает структуру соединения **14**: обнаружен ожидаемый интенсивный пик с $m/z = 295.1509$ ($\text{14}-\text{Cl}^- = \text{13}+\text{H}^+$, M^+).

Далее исследовали химические свойства гидразина **13**. Мы установили, что добавление избытка трифторуксусного ангидрида и ацетонитрила к раствору соединения **13** в трифторуксусной кислоте приводит к ацилированию группы NH₂. Высокая ацилирующая способность трифторуксусного ангидрида позволила осуществить реакцию в течение 5 мин. при комнатной температуре. Упаривание растворителя в вакууме и последующая обработка остатка хлороформом и избытком кристаллического КНСО₃ в мягких условиях, в течение 5 мин при 10°C позволили легко связать примеси неорганических соединений и выделить продукт **16a** с выходом 94% (Схема 46).

Схема 46



Строение соединения **16a** доказано с помощью гетероядерной ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Так, в спектре ¹H ЯМР наблюдаются сигналы протонов групп NH при 13.54, 11.66, 8.56 м.д.

В спектре ^{19}F ЯМР синглет атомов фтора расположен при -74.41 м.д. Квадруплет атома углерода группы CF_3 в спектре ^{13}C ЯМР расположен при $119.81 - 112.92$ м.д., а квадруплет атома углерода группы COCF_3 находится при $156.77 - 155.92$ м.д., с константами спин-спинового взаимодействия $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ 289 Гц и 36 Гц, соответственно (Рис. 8). Характеристическое колебание группы CF_3 в ИК спектре соединения **16a** расположено при 1156 см^{-1} .

Использование ацетилхлорида в аналогичных условиях привело к образованию сложной смеси продуктов, среди которых были обнаружены соединения **16a** и **16b**. Предварительное удаление трифторуксусной кислоты из приготовленного раствора **13** в вакууме и последующее *one-pot* действие ацетилхлорида и избытка кристаллического KHSO_3 в охлажденной до 10°C смеси ацетонитрил/дихлорметан в течение 40 мин. позволило получить целевой продукт **16b** с выходом 79% .

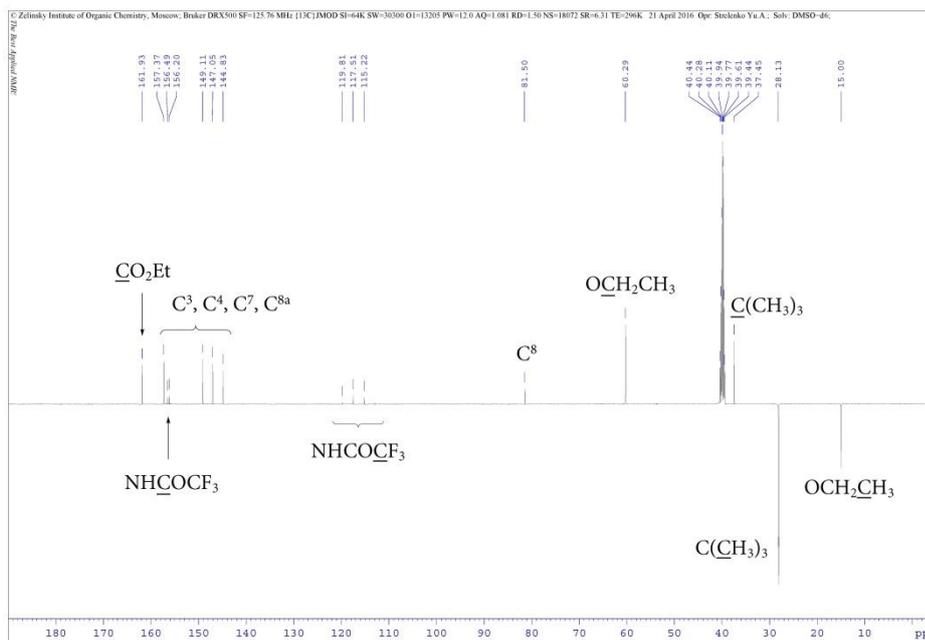


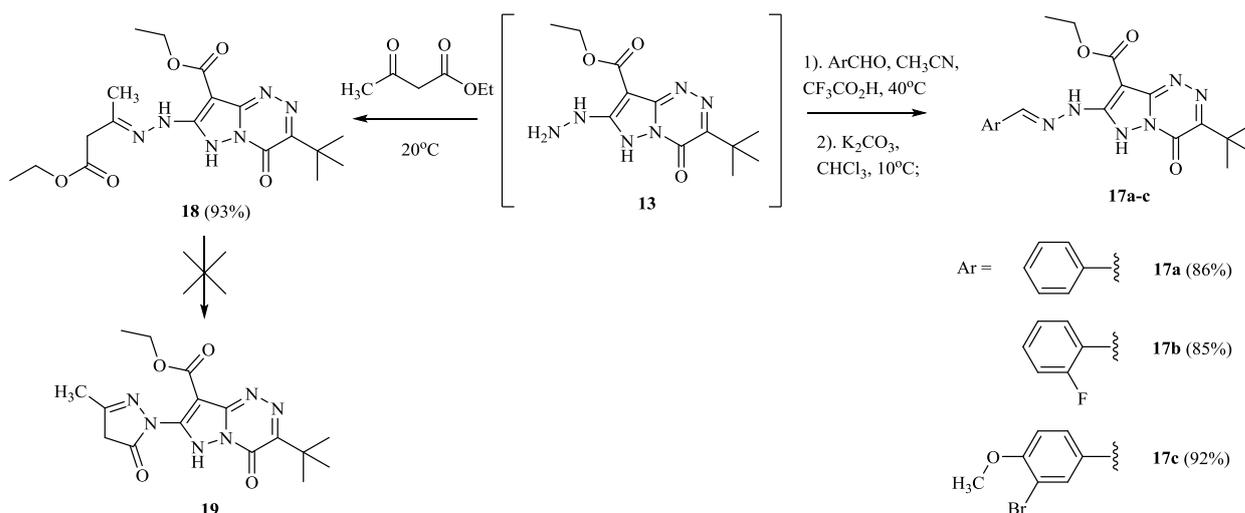
Рис. 8. ^{13}C ЯМР спектр (эксперимент АРТ) соединения **16a**

В спектре ^1H ЯМР соединения **16b** имеется синглет протонов метильной группы (CH_3CONH , 3H) при 1.91 м.д., соответствующий сигнал атома углерода в спектре ^{13}C ЯМР находится при 20.97 м.д. Аналогичным образом, но исходя из фенилхлорформиата, был получен продукт **16c** с

выходом 82% (Схема 46). В спектре ^1H ЯМР последнего наблюдается новый мультиплет фенильной группы при 7.50 – 6.97 м.д., а также все ожидаемые сигналы. Данные HRMS показали ожидаемые пики ионов $\text{M}+\text{H}$.

В литературе описано получение гетарилгидразонов из соответствующих гетарилгидразинов и карбонильных соединений в различных условиях [144, 145]. Мы обнаружили, что взаимодействие ароматических альдегидов с соединением **13** в смеси трифторуксусной кислоты и ацетонитрила приводит к образованию соответствующих продуктов конденсации – гидразонов **17а-с**. Реакцию проводили при 40°C в течение 10–15 мин. После упаривания трифторуксусной кислоты в вакууме и обработки остатка KHCO_3 и хлороформом целевые соединения **17а-с** были получены с выходами 88–95% (Схема 47).

Схема 47



К сожалению, нам не удалось ввести в реакцию конденсации некоторые простейшие алифатические альдегиды, такие как пропаналь и изовалериановый альдегид. Взаимодействие данных альдегидов с соединением **13** в смеси трифторуксусная кислота – ацетонитрил приводило к образованию трудноразделимой смеси продуктов близкого строения. Предположительно, это связано с осмолением алифатических альдегидов, вызванным альдольными реакциями с участием енолизуемых α -протонов, под действием кислот, присутствующих в реакционной смеси. Удаление

избытка трифторуксунной кислоты в вакууме и обработка остатка алифатическими альдегидами в мягких условиях также приводила к образованию сложных смесей продуктов (по данным ТСХ), выделение которых в индивидуальном виде осуществить не удалось.

Полученные соединения **16a-c** и **17a-c** были выделены после фильтрования и упаривания полученных растворов в хлороформе в вакууме, с последующим промыванием остатка *n*-гексаном, и не нуждались в дополнительной хроматографической очистке. В спектрах ^1H ЯМР соединений **17a-c** наблюдались новые мультиплеты протонов арильных остатков при 7.80–7.30 м.д. (**17a**), 7.50–7.20 м.д. (**17b**), 7.92–7.20 м.д. (**17c**). Все интегральные интенсивности соответствовали ожидаемым (Рис. 9).

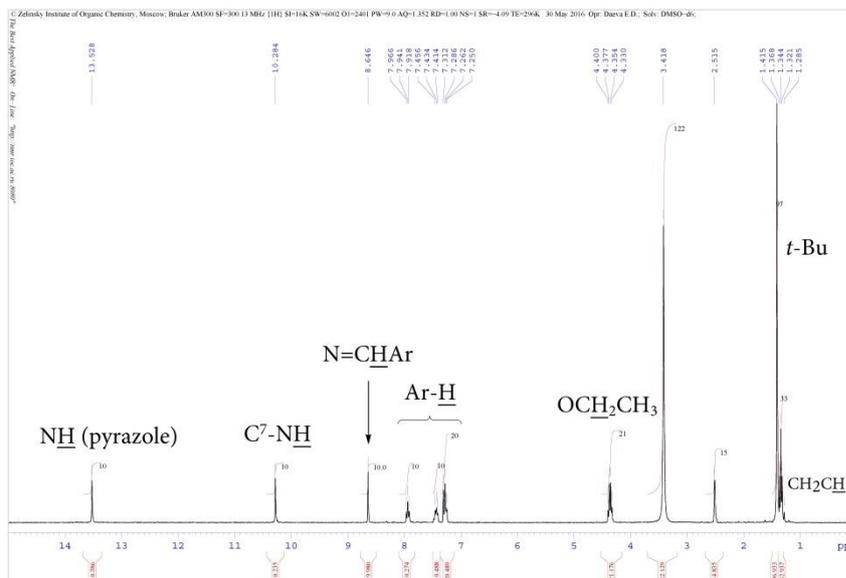


Рис. 9. ^1H ЯМР спектр соединения **17b**

Синглеты протона группы $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{HAr}$ соединений **17a-c** расположены в области 8.30–10.00 м.д. Сигнал атома углерода в спектре ^{13}C ЯМР группы $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{HAr}$ находится при 144.61 м.д. (**17a**). Сравнение спектров ^{19}F ЯМР для фторсодержащих соединений **10** и **17b** в различных растворителях отражено на Рис. 10.

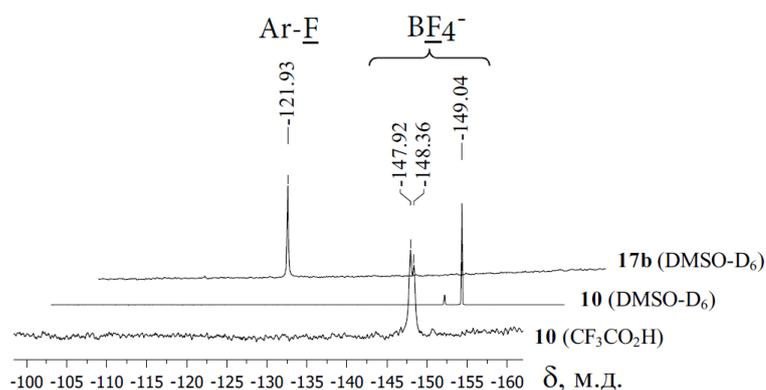
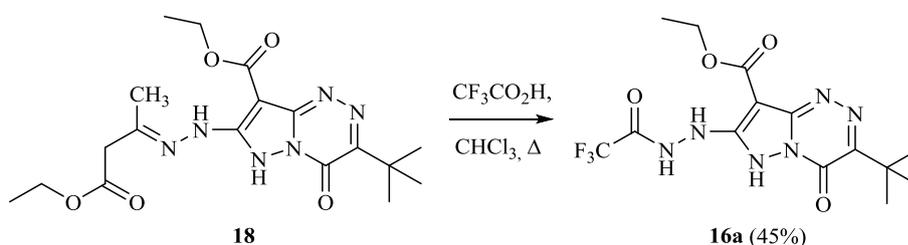


Рис. 10. Фрагмент $-100 \div -160$ м.д. ^{19}F ЯМР спектров соединений **10** и **17b**

Мы обнаружили, что два атома азота гетарилгидразина **13** существенно отличаются по своим химическим свойствам. Взаимодействие соединения **13** с ацетоуксусным эфиром в мягких условиях, при комнатной температуре в течение нескольких минут, привело к образованию продукта **18**, циклизацию которого в ожидаемый пиразолон **19** нам не удалось осуществить ни при продолжительном нагревании, ни при действии оснований или кислот, в соответствии с литературными данными по реакциям циклизации простейших аналогов [146]. В спектрах ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР соединения **18** наблюдаются сигналы двух карбоксиэтильных фрагментов. Так, в спектре ^{13}C ЯМР наблюдаются 2 сигнала атомов углерода карбонильных групп сложных эфиров при 170.17 м.д. ($\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$) и 162.95 ($\text{C}(8)\text{-CO}_2\text{Et}$). В спектре ^1H ЯМР квадруплеты групп CH_2 двух этильных остатков имеют разное значение констант спин-спинового взаимодействия (6 Гц и 7 Гц).

Схема 48

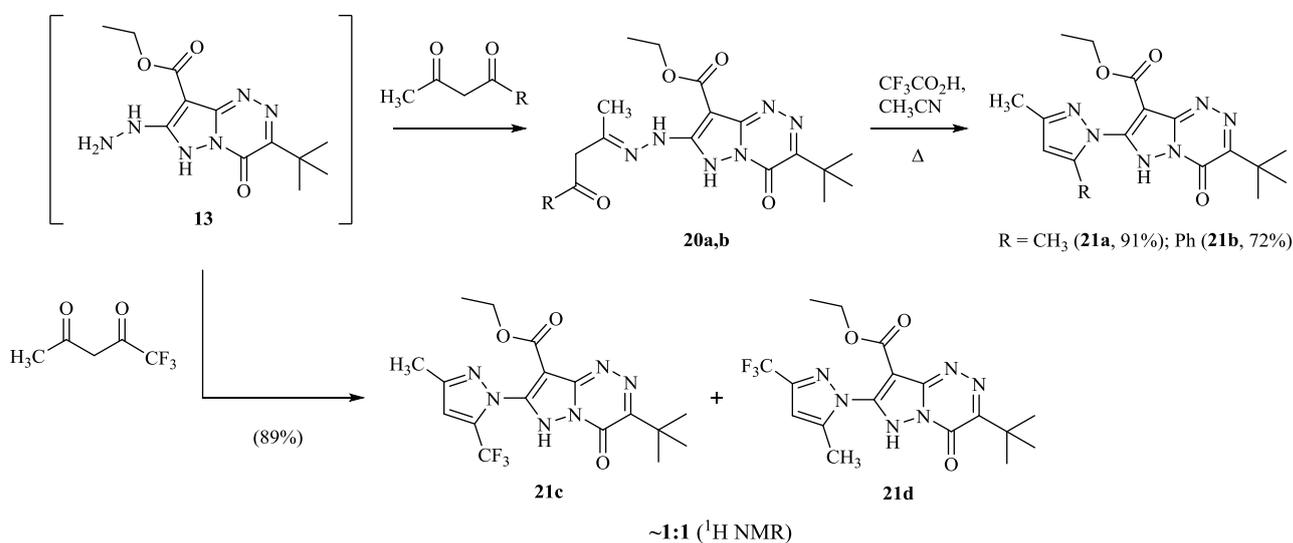


Кипячение соединения **18** с каталитическим количеством трифторуксусной кислоты в хлороформе в течение 8 ч в атмосфере аргона привело лишь к трифторацетолу связи $\text{C}=\text{N}$, с образованием

трифторацетамида **16a**, который был выделен с умеренным выходом (Схема 48). Идентичность двух образцов соединения **16a**, полученных разными путями, была подтверждена с помощью ТСХ, ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрологии высокого разрешения продукта данной реакции.

Тем не менее, взаимодействие гидразина **13** с ацетилацетоном привело к ожидаемому пиразолу **21a** (Схема 49). Мы обнаружили, что реакция с несимметричным β -дикетоном – 1,1,1-трифтор-2,4-пентандионом – проходит неселективно, с образованием смеси равных количеств изомерных продуктов **21c,d**, как было установлено с помощью ^1H ЯМР спектроскопии.

Схема 49

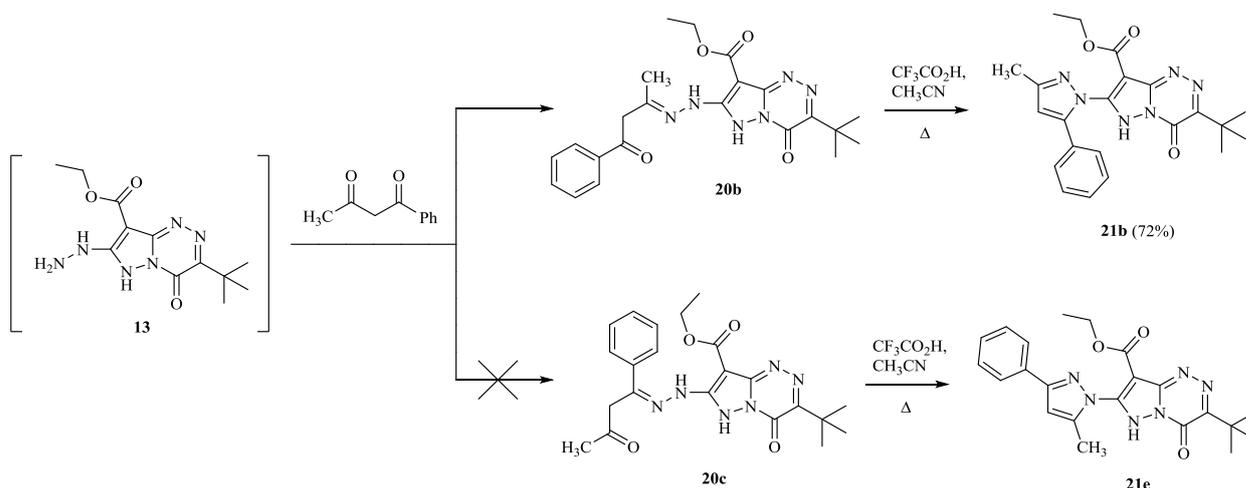


В частности, спектр полученной трудноразделимой смеси соединений **21c** и **21d** содержал два различных сигнала C(4)-H нового пиразольного цикла при 7.04 и 6.81 м.д., с равными интегральными интенсивностями, а также удвоенные сигналы протонов для других групп. К примеру, два синглета для групп *t*-Bu с равными интегральными интенсивностями в смеси изомеров расположены при 1.43 и 1.44 м.д. К сожалению, в связи с крайне близкими значениями R_f нам не удалось осуществить разделение данной смеси изомерных соединений с помощью хроматографии (SiO_2) и выделить пиразолы **21c** и **21d** в индивидуальном виде.

Однако существенную разницу в химической активности двух карбонильных групп 1-фенил-1,3-бутандиона удалось использовать в

реакции селективной циклизации с образованием пиразола **21b** (Схема 49). Промежуточное образование гидразонов **20a,b** быстро происходило уже при комнатной температуре, как было установлено с помощью ТСХ, однако в индивидуальном виде данные соединения выделить не удалось. Стадию циклизации проводили в *one-pot* условиях, при кипячении в смеси трифторуксусной кислоты и ацетонитрила в атмосфере аргона в течение 20 мин. в случае использования ацетилаcetона и 2.5 ч в случае 1-фенил-1,3-бутандиона. После осуществления процедур выделения и хроматографической очистки продукты были получены с хорошими выходами в 91% для **21a** и 72% для **21b** (Схема 49).

Схема 50



Строение несимметричного пиразола **21b** установлено на основании следующих литературных данных и экспериментальных фактов:

1). Из литературных источников известно [144], что алифатические кетоны и альдегиды более активны в реакциях с гидразинами, чем ароматические. Кроме того, как ранее уже было продемонстрировано в настоящей работе, конденсация гидразина **13** с β -карбонильной группой ацетоуксусного эфира проходила в течение нескольких минут при 20°C , однако реакции конденсации соединения **13** с ароматическими альдегидами потребовали более высокой температуры (40°C), а также увеличения времени реакции до 15 мин. Таким образом, в реакции гидразина **13** с 1-фенил-1,3-бутандионом в контролируемых мягких условиях можно ожидать

конденсации по алифатической карбонильной группе, с селективным образованием гидразона **20b** (Схема 50). Изомер **20c** должен быть минорным продуктом в данной реакции.

2). Стадия циклизации полученных гидразонов потребовала более жёстких условий ведения реакции. В случае симметричного гидразона **20a** со свободной алифатической карбонильной группой, который был получен из ацетилацетона, циклизация полностью завершилась при кипячении реакционной смеси в течение 20 мин. Однако в случае гидразона, полученного из 1-фенил-1,3-бутандиона, циклизация потребовала продолжительного кипячения в течение 2.5 ч. Обобщая полученные ранее экспериментальные данные, представляется маловероятным, чтобы циклизация возможных изомерных гидразонов **20b** и **20c** (Схема 50) проходила с одинаковыми скоростями. Образование пиразола из гидразона **20c** должно проходить со скоростью, близкой к скорости циклизации гидразона **20a**, поскольку оба соединения **20a** и **20c** содержат алифатическую карбонильную группу. В случае гидразона **20b**, который содержит фрагмент ароматического кетона, можно ожидать ужесточения условий реакции на стадии циклизации.

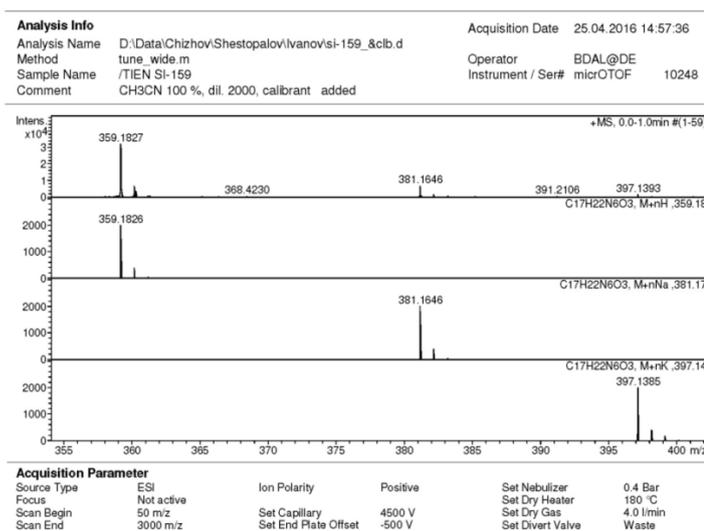


Рис. 11. HRMS (ESI) спектр соединения **21a**

Поскольку в реакции с 1-фенил-1,3-бутандионом нами было зафиксировано образование лишь одного изомерного пиразола, полученному продукту реакции была приписана ожидаемая структура **21b**. Умеренный выход пиразола **21b** (72%), по-видимому, связан с осмолением реагентов и целевого соединения в жёстких условиях процесса.

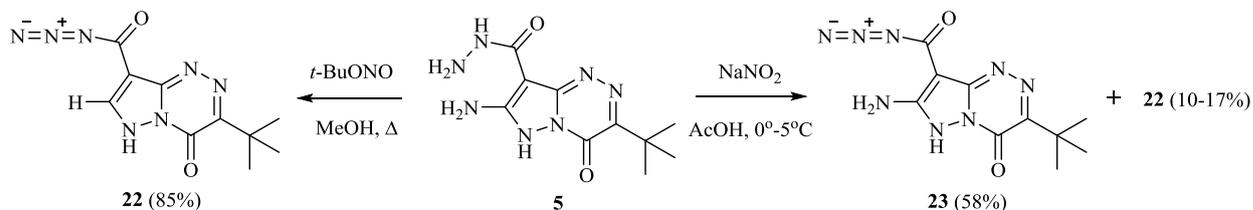
Строение полученных соединений подтверждено данными УФ, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также элементного анализа. В спектре ^1H ЯМР синглет протона C(4)-H нового пиразольного цикла расположен при 6.08 м.д. (**21a**) и 6.56 м.д. (**21b**), а сигналы соответствующих атомов углерода в спектре ^{13}C ЯМР находятся при 106.23 и 106.59 м.д. соответственно. В спектрах ^1H ЯМР появляются синглеты протонов метильных групп в положениях 3 и 5 пиразольного цикла при 2.14 и 2.18 м.д. (**21a**) и 2.28 м.д. (**21b**). В спектре соединения **21b** также наблюдался мультиплет фенильной группы при 7.40–7.20 м.д. Сигналы других атомов находятся в ожидаемых областях. Масс спектры высокого разрешения для данных соединений однозначно подтвердили факт замыкания нового пиразольного цикла (Рис. 11).

Исследование химических свойств 8-этоксикарбонил-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7- diazonий тетрафторбората (**10**) позволило разработать новый мягкий метод для восстановления неустойчивых солей диазония в гидразины в безводных условиях. В частности, для проведения реакции впервые был использован безводный SnCl_2 в среде безводной $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Это позволило синтезировать нестабильный этил 3-*трет*-бутил-7-гидразинил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат (**13**) и изучить его реакционную способность. В результате данного исследования был получен ряд ранее неизвестных соединений, в том числе новые линейно связанные гетероциклы – 7-(1*H*-пиразол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины (**21a,b**).

2.2.1.3 Диазотирование 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбогидразида

В продолжение исследований химических свойств amino- и гидразинопроизводных ряда 4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, мы изучили поведение 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбогидразида (**5**) в реакциях диазотирования. Как ранее было отмечено, соединение **5** отличалось низкой растворимостью во всех обычных органических растворителях. Мы обнаружили, что гетерогенное диазотирование гидразида **5** под действием *трет*-бутилнитрита в различных органических растворителях, например, дихлорметане, хлороформе, тетрагидрофуране, диметилформамиде, низших спиртах и т.д. быстро приводит к образованию 3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонилазида (**22**) (Схема 51). Лучшие выходы соединения **22** были достигнуты при кипячении гидразида **5** с *трет*-бутилнитритом в среде метанола.

Схема 51



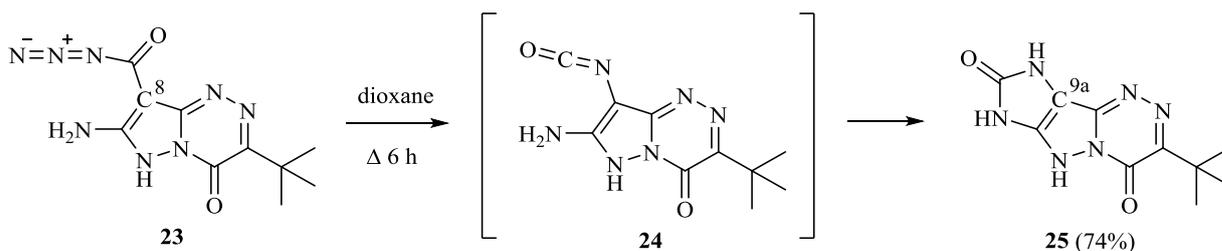
Образование соединения **22** можно объяснить параллельным протеканием реакций восстановительного дезаминирования аминогруппы в положении С(7) и трансформацией карбогидразида в карбонилазид.

В литературе описано селективное диазотирование гетероциклических *орто*-аминозамещённых карбогидразидов в среде уксусной кислоты в мягких условиях, с образованием *орто*-аминозамещённых карбонилазидов [147]. Мы установили, что обработка *трет*-бутилнитритом суспензии малорастворимого соединения **5** в ледяной уксусной кислоте даже при низких температурах приводит к образованию практически исключительно

продукта дезаминирования **22**. Однако, медленное диазотирование под действием кристаллического NaNO_2 на пересыщенный раствор гидразида **5** в уксусной кислоте, приготовленный растворением соединения **5** в кипящей AcOH с последующим осторожным охлаждением до $0^\circ\text{--}5^\circ\text{C}$, позволило синтезировать целевой 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонилазид **23**, который был выделен с умеренным выходом (Схема 51). С меньшим выходом, в качестве побочного продукта было также выделено соединение **22**. Высокие концентрации HNO_2 в реакционной смеси вели к понижению выхода соединения **23** и конкурентному образованию продукта дезаминирования **22**.

Строение продуктов **22** и **23** доказано с помощью ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. В ИК-спектрах соединений **22** и **23** наблюдалась характеристичная полоса поглощения азидов при 2156 и 2155 cm^{-1} , соответственно. ^1H ЯМР спектр соединения **22** содержал синглет в ароматической области при 8.34 м.д. (1H, C(7)–H), а соответствующий сигнал атома углерода C(7) в спектре ^{13}C ЯМР (АРТ) расположен при 144.5 м.д. В ^1H ЯМР спектре 7-амино-8-карбонилазида **23** наблюдался уширенный синглет аминогруппы при 6.46 (2H).

Соединение **22** плавилось с осмолением при температуре $148^\circ\text{--}150^\circ\text{C}$. В отличие от азидов **23**, 7-аминозамещённое производное **22** не плавилось даже при более высокой температуре ($\sim 180^\circ\text{C}$), причём дальнейшее нагревание сопровождалось взрывоподобным разложением. В литературе описан пиролиз *орто*-амино карбонилазидов, приводящий к внутримолекулярной циклизации с образованием имидазол-2-онов [148]. Мы изучили реакцию термического разложения соединения **23**. Бесцветный ацилазид **23** практически не разлагался при длительном нагревании в этаноле, тетрагидрофуране или этилацетате, в инертной атмосфере.



Однако, продолжительное кипячение соединения **23** в растворе диоксана привело к образованию светло-жёлтого осадка малорастворимого продукта, который был идентифицирован как 3-*tert*-бутил-7,9-дигидро-4*H*-имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,8(6*H*)-дион **25** (Схема 52). Соединение **25** было легко выделено с помощью фильтрования, и не потребовало дальнейшей очистки. Предполагаемый механизм образования соединения **25** включает перегруппировку Курциуса азидокарбонильной группы и формирование промежуточного изоцианата (**24**), с последующей внутримолекулярной циклизацией по аминогруппе в положении С(7).

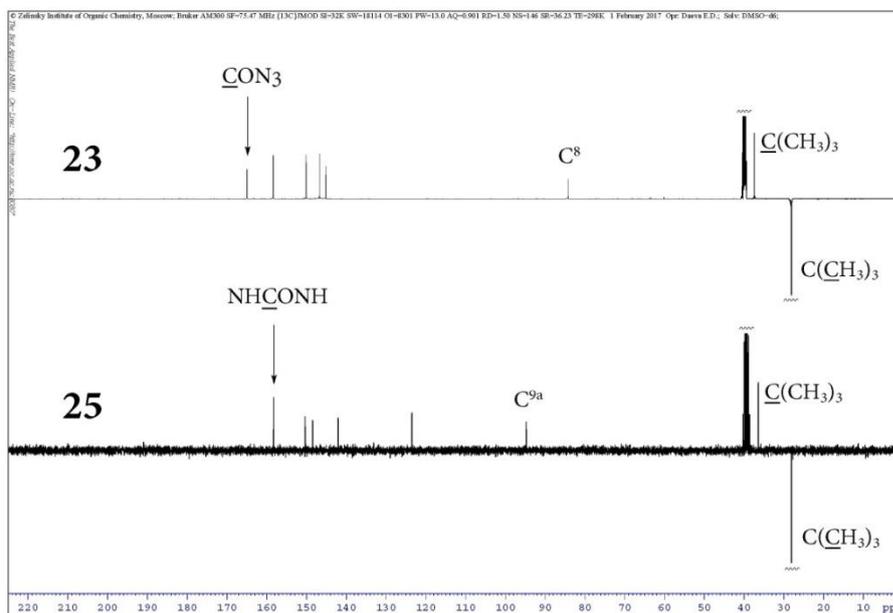


Рис. 12. ^{13}C ЯМР спектры исходного азида **23** и продукта реакции **25**

ИК спектр продукта **25** не содержал характеристичной полосы поглощения группы N_3 . В спектре ^1H ЯМР наблюдались все три ожидаемых синглета протонов NH при 13.38 (1H), 11.18 (1H) и 10.38 (1H) м.д., а сигнал

протонов *трет*-бутильной группы был расположен при 1.38 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР (Рис. 12) наблюдались все ожидаемые сигналы. Отнесение некоторых сигналов производилось с использованием литературных спектральных данных для простейших конденсированных имидазолонов [133].

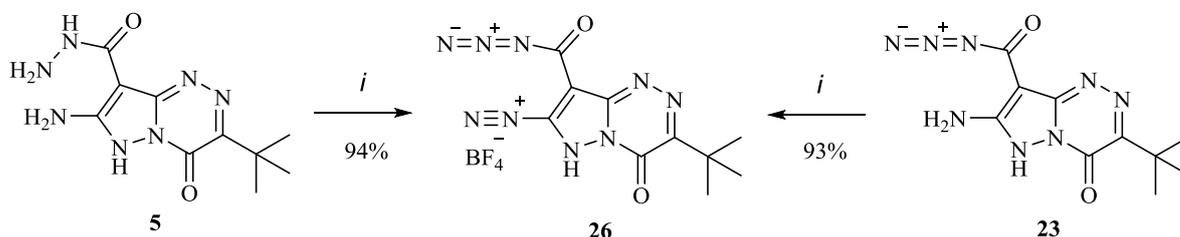
После стадий перегруппировки Курциуса и реакции циклизации, сигнал атома NHCONH в продукте **25** сместился на 6.6 м.д. в сильное поле, по сравнению с сигналом этого атома углерода ($\underline{\text{C}}\text{ON}_3$) в исходном азиде **23**. С другой стороны, атом $\text{C}(9\text{a})$ в продукте **25** сместился на 10.6 м.д. в слабое поле, по сравнению с сигналом этого атома ($\underline{\text{C}}(8)\text{--CON}_3$) в исходном соединении **23**. Кроме того, один из других сигналов четвертичных атомов углерода цикла, по-видимому, представляющий собой пик атома $\text{C}(7) \rightarrow \text{C}(6\text{a})$ или $\text{C}(8\text{a}) \rightarrow \text{C}(9\text{b})$, заметно сдвинулся в область сильных полей (на 20–25 м.д., см. Рис. 12), и проявился при 123.6 м.д. Эти, а также и другие спектральные изменения подтвердили факт образования новой гетероциклической системы.

К сожалению, в связи с крайне низкой растворимостью во всех обычных органических растворителях, нам не удалось получить подходящие кристаллы полигетероцикла **25** для эксперимента по монокристалльной дифракции рентгеновских лучей, который мог бы дополнительно подтвердить строение молекулы. Тем не менее, масс-спектр высокого разрешения для соединения **25** удалось записать, применяя метанол в качестве растворителя. Использование ацетонитрила оказалось неэффективным. Данные HRMS по позитивным ионам показали ожидаемые сигналы молекулярных ионов с $m/z(I_{\text{отн.}}) = 249.1094$ ($\text{25}+\text{H}^+$, 6%), 271.0912 ($\text{25}+\text{Na}^+$, 100%), 287.0650 ($\text{25}+\text{K}^+$, 17%).

Как уже было отмечено, diazotирование 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбогидразида (**5**) в обычных органических растворителях сопровождалось быстрым $\text{C}(7)$ -дезаминированием. В этом отношении, химические свойства соединения **5**

напоминали свойства этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**2**), который ранее удалось эффективно перевести в соответствующий 7-дiazоний тетрафторборат (**10**) при диазотировании в трифторуксусной кислоте. Это привело нас к идее провести диазотирование гидразида **5** в аналогичных условиях. Обработка раствора гидразида **5** в безводной трифторуксусной кислоте кристаллическим NaNO₂ при 0°–10°C, с последующим добавлением эфирата трифторида бора привело к образованию жёлтого осадка продукта, который легко был выделен с помощью фильтрования. Сушение полученного соединения производили в вакуум-эксикаторе при 0°C. Продукт реакции, при помощи физико-химических методов анализа и на основании некоторых из своих химических свойств (см. ниже), был идентифицирован как ожидаемый 8-азидокарбонил-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-дiazоний тетрафторборат **26** (Схема 53).

Схема 53



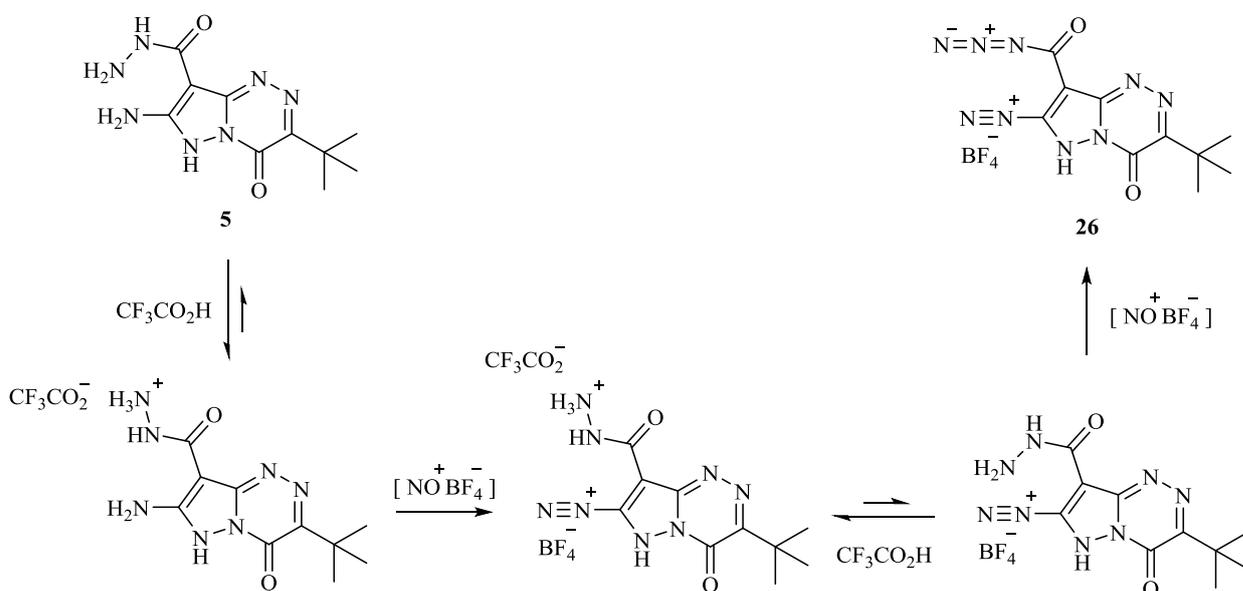
i: 1). 100% CF₃CO₂H, 0°-10°C; 2). NaNO₂, 5 min; 3). BF₃•Et₂O, 0°-10°C, 10 min.

Анализ литературы показал, что соль диазония **26** практически не имеет аналогов и представляет собой первое стабильное при обычных условиях, выделенное в индивидуальном виде соединение, содержащее группы N₂⁺BF₄⁻ и CON₃ в одной молекуле. Аналогичные соединения ранее были получены лишь в виде нестабильных интермедиатов в водных растворах, с низкими выходами [149]. Диазотирование *орто*-аминозамещённых карбогидразидов, в том числе гетероциклических, использовалось в синтезе аминотриазинов по реакции внутримолекулярной циклизации. Так, в работе [150] авторами описан синтез диазоимидазола с азидокарбонильной группой диазотированием 5(4)-аминоимидазола-4(5)-

карбогидразида. Данная реакция вела к образованию сложной смеси продуктов, образующихся в процессах циклизации, дезаминирования, гидролиза и др.

Соль диазония **26** была успешно получена также встречным синтезом, обработкой 7-амино-8-карбонилазида **23** нитритом натрия и эфиром трифторида бора в трифторуксусной кислоте (Схема 53). Важно отметить, что нам не удалось осуществить селективное диазотирование группы CONHNH₂ соединения **5** в среде CF₃CO₂H с использованием одного или менее мольного эквивалента NaNO₂ при низкой температуре, по аналогии с диазотированием в уксусной кислоте. Предположительно, в сильноокислой среде трифторуксусной кислоты происходит трансформация группы CONHNH₂ с образованием инертной протонированной формы CONHNH₂⁺, что замедляет реакцию образования карбонилазида (Схема 54).

Схема 54



Группа C(7)–NH₂ обладает пониженной основностью, и, по-видимому, в меньшей степени подвержена протонированию, но быстро реагирует с диазотирующими агентами с образованием соли диазония. Это позволяет объяснить все полученные экспериментальные данные. В частности, синтез соединения **26** не удавалось осуществить при температуре ниже 0°C. В данных условиях диазотирование группы C(7)–NH₂ происходит быстро, а

стадий, определяющей скорость реакции, становится диазотирование группы CONHNH_2 , существующей в низкой концентрации в равновесии с протонированной формой CONHNH_2^+ (Схема 54). Полученное соединение **26** не нуждалось в дальнейшей очистке, и было охарактеризовано с помощью УФ, ИК, ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{11}B ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Мы обнаружили, что соединение **26** весьма устойчиво к действию эфирата трифторида бора и трифторуксусной кислоты при обычных условиях.

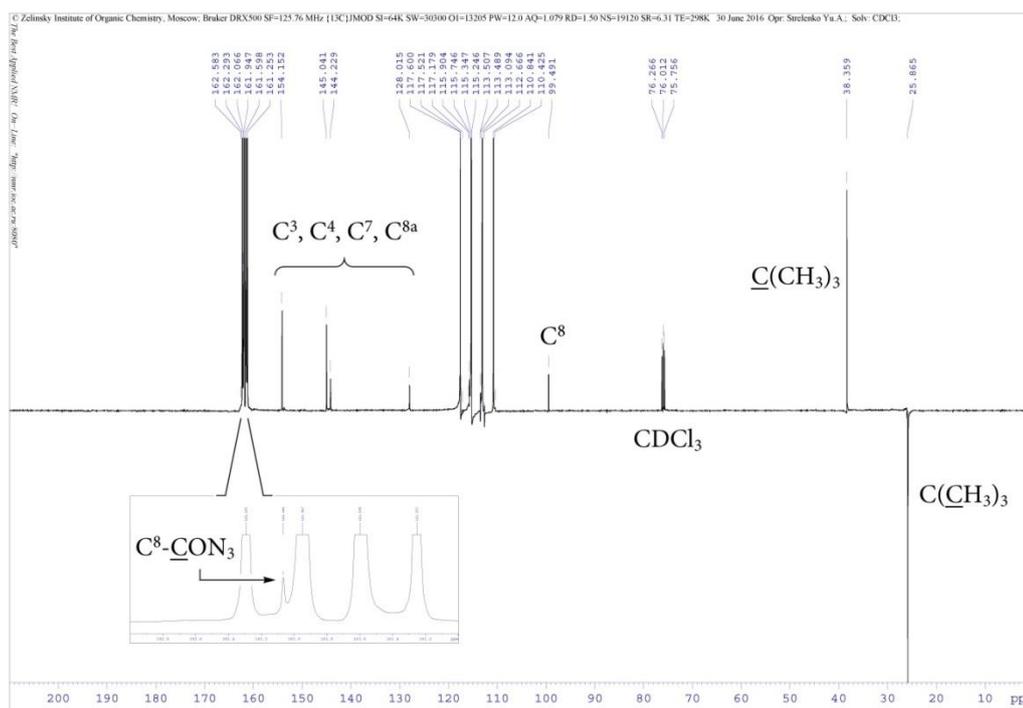


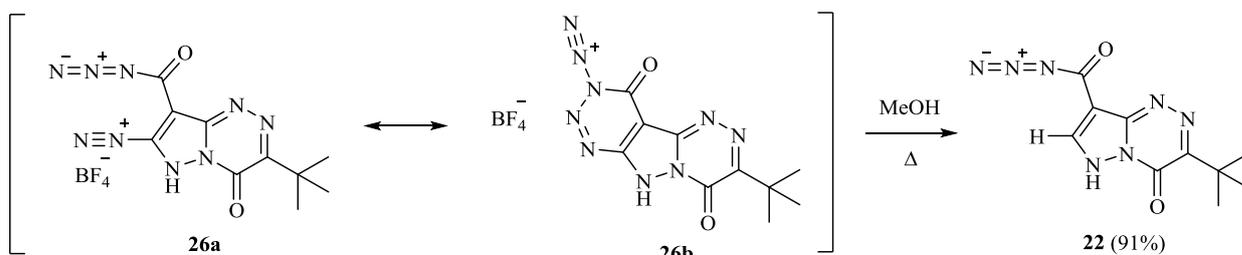
Рис. 13. ^{13}C ЯМР спектр (эксперимент АРТ) соединения **26**

Более того, несмотря на низкую растворимость, которая составила примерно 15–20 мг/мл (исходя из анализа относительных интегральных интенсивностей сигналов в спектре ^1H ЯМР), ^1H и ^{13}C ЯМР спектры для соединения **26** удалось зарегистрировать в безводной трифторуксусной кислоте, при комнатной температуре. В спектре ^1H ЯМР наблюдался единственный сигнал при 1.54 м.д. (синглет, *t*-Bu). Анализ спектра ^{13}C ЯМР (Рис. 13) показал, что сдвиг атома углерода карбонильной группы боковой цепи практически не изменился при трансформации заместителя с NHNH_2 на N_3 . Однако сигнал связанного с ним атома углерода C(8) оказался сдвинут на

20 м.д. в область слабых полей, по сравнению с соответствующим сигналом в спектре исходного гидразида **5**. Это указывает на существенное изменение природы заместителя в соседнем положении молекулы, – очевидно, при атоме углерода C(7) (с NH₂ на N₂⁺). Кроме того, нельзя не отметить определённое сходство в ¹³C ЯМР спектрах соединений **10** и **26**. Сигналы в спектрах ¹¹B и ¹⁹F также находились в ожидаемых областях для аниона [BF₄⁻]: при –1.32 и –149.2 м.д., соответственно.

Известна низкая стабильность ацилазидов и их чувствительность к действию сильных кислот и BF₃ [151, 152]. Соединение **26** плавилось с осмолением лишь около 122°C, было нечувствительно к трению или удару, и оказалось стабильно при хранении на воздухе в течение нескольких недель при температуре 0°–5°C. Стабильность соединения **26** может быть связана с высокой устойчивостью группы CON₃ к атаке нуклеофилами. Неясно, что представляют собой структуры **26a** и **26b** (Схема 55) – различные резонансные формы одного соединения или два индивидуальных соединения, которые, возможно, существуют в виде равновесной смеси.

Схема 55



В частности, сложно объяснить anomalно низкую относительную интенсивность характеристичной полосы колебаний группы N₃ в ИК спектре соединения **26** (Рис. 14), при сравнении со спектрами 7-Х-замещённых аналогов (X = N₃, NH₂, H).



Рис. 14. Фрагмент 3400–1100 см⁻¹ ИК спектра (тонкий слой) соединения **26**

Однако соединение проявляло химические свойства, типичные для солей диазония (структура **26a**). В частности, обработка горячим метанолом вела к образованию соответствующего продукта восстановления с высоким выходом (Схема 55), а реакция с азидом натрия привела к образованию ожидаемого азиды (см. ниже). Как ранее было отмечено, присутствие аниона BF_4^- в соединениях **10** и **26** было подтверждено, в том числе, с помощью ЯМР спектроскопии. В частности, ^{11}B ЯМР спектры (Рис. 15) показали ожидаемые синглеты атома бора в растворах тетрафторборатов диазония **10** и **26** в диметилсульфоксиде- d_6 . Кроме того, интересные спектральные данные были получены для раствора соединения **10** в безводной трифторуксусной кислоте. В спектре наблюдалось необычно большое количество сигналов, что, по-видимому, обусловлено происходящим в данных условиях лигандным обменом $\text{F}^-/\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ с участием растворителя [153] в комплексном анионе BF_4^- (см. также спектры ^{19}F ЯМР на Рис. 10).

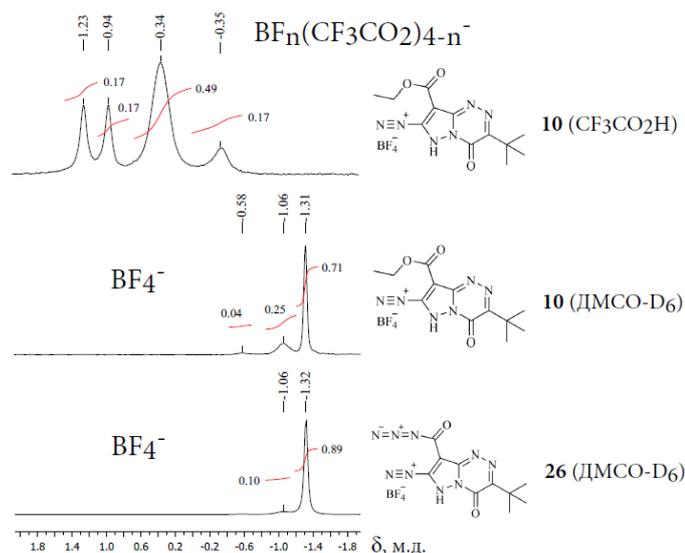


Рис. 15. Фрагмент 1.80 ÷ -1.80 м.д. ^{11}B ЯМР спектра соединений **10** и **26**

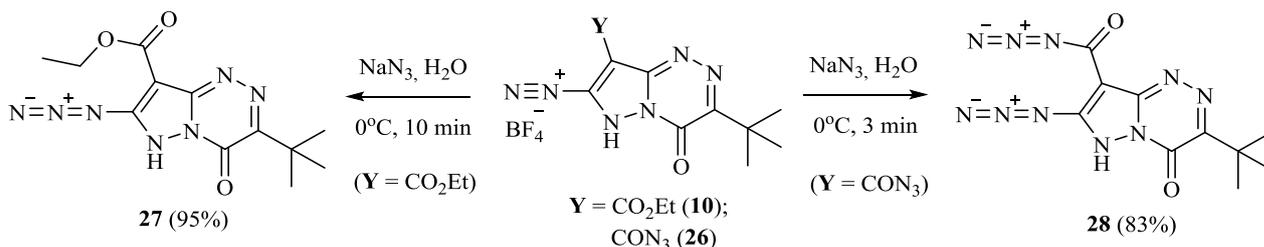
Изучение реакций диазотирования 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбогидразида (**5**) в различных условиях позволило получить ранее неизвестные азидопроизводные 4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. Показано, что разработанный метод синтеза тетрафторборатов диазония в среде безводной трифторуксусной

кислоты является общим. В частности, впервые осуществлён синтез 8-азидокарбонил-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-диазоний тетрафторбората **26**, который оказался единственным выделенным в индивидуальном виде и охарактеризованным представителем нового класса соединений, содержащих азиδοкарбонильную и диазониевую функциональные группы в соседних положениях молекулы. Исследованы химические свойства данного соединения, которые подтверждают его строение. По реакции пиролиза 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонилазида (**23**) синтезирована новая гетероциклическая система – 3-*трет*-бутил-7,9-дигидро-4*H*-имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,8(6*H*)-дион (**25**). Полученные в результате данной работы экспериментальные данные, несомненно, представляют большое фундаментальное научное значение.

2.2.2 Синтез и химические свойства 7-азидо-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов

В литературе описан синтез гетероароматических азидов взаимодействием соответствующих солей диазония с азидом натрия [58]. Мы установили, что соединения **10** и **26** быстро реагируют с водным раствором азидата натрия при температуре 0°–10°C, с образованием ожидаемых этил 7-азидо-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата **27** и 7-азидо-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонилазида **28**, соответственно (Схема 56).

Схема 56



Строение соединений **27** и **28** было доказано с помощью ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Так, в ИК спектрах наблюдались интенсивные характеристичные полосы поглощения групп N_3 при 2137 см^{-1} (**27**) и две полосы при 2195 и 2148 см^{-1} для соединения **28**. В спектрах ЯМР наблюдались все ожидаемые сигналы, а данные HRMS содержали пики ионов $\text{M}+\text{H}$ целевых соединений.

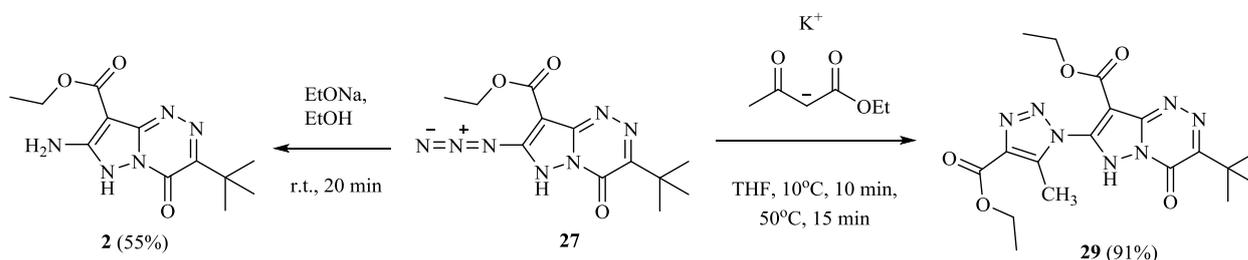
Продукты **27** и **28** были выделены при помощи простого фильтрования, и не потребовали дополнительной очистки. Соединения **27** и **28** представляли собой белые порошки (H_2O) или длинные прозрачные кристаллы (после кристаллизации из гексана или хлороформа). Они оказались стабильными при хранении на воздухе в течение нескольких дней при комнатной температуре, и нечувствительны к трению или удару. Более того, азиды **27** и **28** плавилась без разложения при быстром нагревании, при температурах $153^\circ\text{--}154^\circ\text{C}$ и $144^\circ\text{--}145^\circ\text{C}$, соответственно. Тем не менее, соединение **28** нацело разложилось при хранении в ДМСО- d_6 в инертной атмосфере в течение 24 ч при 20°C , с потемнением раствора и выделением газа, как было установлено по ощутимому избыточному внутреннему давлению внутри сосуда, при вскрытии герметичной ампулы для ЯМР. Кроме того, в отличие от соединения **27**, диазид **28** быстро разлагался с осмолением во время хроматографии (SiO_2 , Al_2O_3).

2.2.2.1 Синтез 4-оксо-7-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов

В литературе описано применение реакций простейших ароматических и гетероциклических азидов с различными метиленактивными соединениями в присутствии оснований, в синтезе функционализированных 1,2,3-триазолов [154-156]. Для получения этил 3-*трет*-бутил-7-(4-(этоксикарбонил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**29**), мы впервые исследовали взаимодействие азида **27** с

ацетоуксусным эфиром. Однако, наиболее популярные варианты взаимодействия арилизидов с АУЭ в нашем случае к успеху не привели.

Схема 57



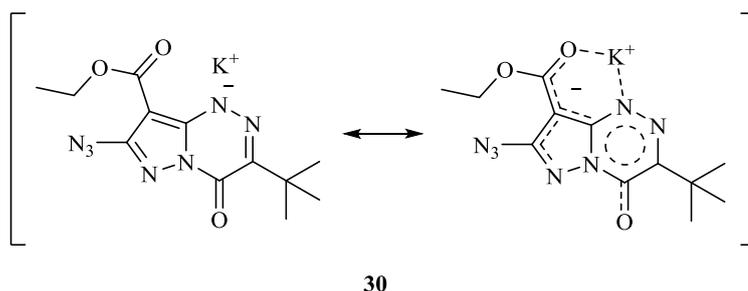
Так, кипячение смеси азида **27**, ацетоуксусного эфира и избытка триэтиламина в среде различных органических растворителей (CH_3CN , EtOH , EtOAc , ТГФ) в течение 48 ч совершенно не приводило к образованию ожидаемого продукта **29** (осуществляли ТСХ мониторинг реакционной смеси).

Применение в реакции более сильных оснований, в частности, этилата натрия в спирте привело к образованию амина **2** (Схема 57) в качестве основного продукта реакции. Мы обнаружили, что азид **27** быстро реагирует с этилатом натрия в диапазоне температур $0^\circ\text{--}20^\circ\text{C}$, с образованием продукта восстановления **2**, который был выделен с выходом 55%. Аналогичные процессы восстановления азидов под действием различных нуклеофилов описаны в литературе [156]. Целевой 1,2,3-триазол **29** удалось получить с высоким выходом (91%) при использовании аниона ацетоуксусного эфира, который предварительно генерировали действием избытка *tert*-бутилата калия в среде тетрагидрофурана, с последующим добавлением азида **27** к реакционной смеси при $10^\circ \rightarrow 50^\circ\text{C}$ (Схема 57). Изменение порядка смешения реагентов, например, добавление *tert*-бутилата калия к смеси азиды **27** и ацетоуксусного эфира в ТГФ приводило к разложению и образованию в качестве продуктов амина **2** и следовых количеств триазола **29**.

В ИК-спектре соединения **29** отсутствовала характеристичная полоса поглощения группы N_3 . В ^1H ЯМР спектре наблюдались ожидаемые

мультиплеты двух карбоксиэтильных фрагментов пиразольного цикла при 4.19, 1.13 м.д. и триазольного цикла при 4.39, 1.36 м.д. Синглеты протонов *трет*-бутильной группы и метильной группы в положении С(5) триазола расположены при 1.44 и 2.46 м.д., соответственно. Уширенный сигнал протона NH проявился при 14.07 м.д. ¹³С ЯМР спектр содержал все ожидаемые сигналы (Рис. 16). Масс-спектр высокого разрешения подтвердил строение соединения **29**: m/z 418.1820 [M+H, 100%].

Схема 58



Особенности NH-кислотности азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов рассмотрены в обзоре литературы [5] (см. выше). Триэтиламин – достаточно сильное основание для отщепления протона ацетоуксусного эфира. Как ранее уже было отмечено, недавнее исследование структуры 3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*,9*H*,10*H*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11-оата натрия с помощью метода рентгеноструктурного анализа показало, что катион щелочного элемента связан как с атомом азота N(1), так и с соседним атомом кислорода карбонильной группы [40, 43]. По-видимому, соединение **27** для успешного протекания реакции должно также перейти в анионную форму **30** (Схема 58). Это позволяет объяснить полученные экспериментальные данные, в частности, быстрое завершение реакции в присутствии *трет*-бутилата калия (и в меньшей степени – этилата натрия), но не триэтиламина.

К сожалению, нам не удалось ввести в реакцию другие метиленактивные соединения, такие как ацетилацетон и малонитрил. В связи с этим, механизм рассматриваемого процесса остаётся неясным и требует дальнейших исследований.

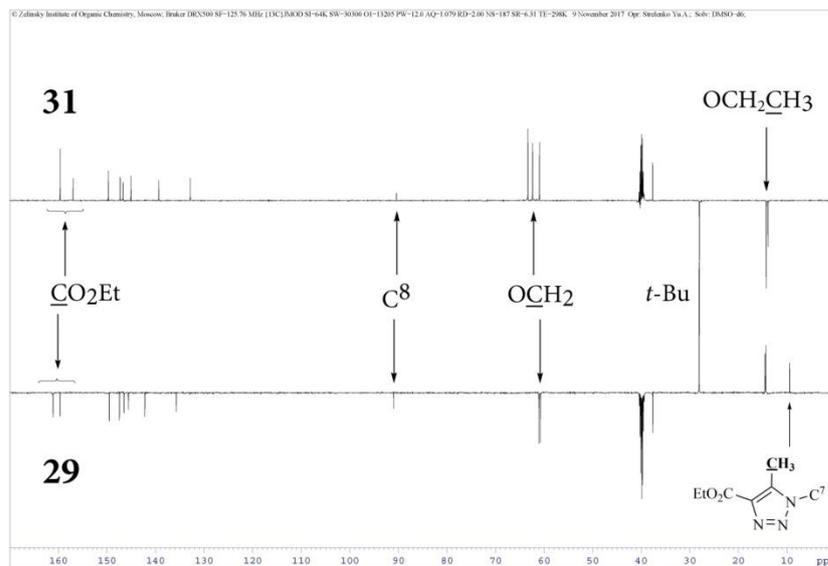
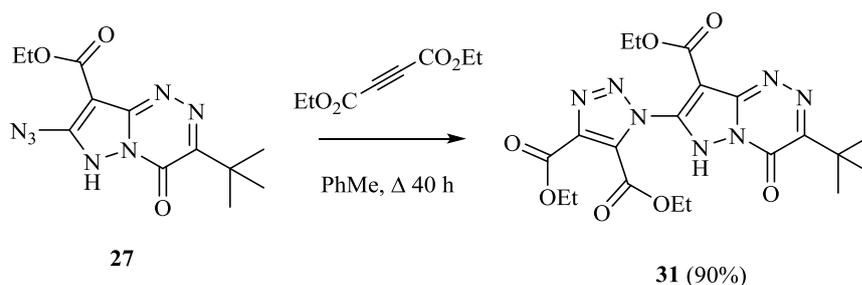


Рис. 16. ^{13}C ЯМР (АРТ, 126 МГц) спектры 1,2,3-триазолов **29** и **31**

Другим подходом к получению (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов могут быть реакции циклоприсоединения азида и алкинов [156-158]. Мы обнаружили, что перемешивание азида **27** и избытка диэтилацетилендикарбоксилата в отсутствие растворителя при комнатной температуре в течение нескольких месяцев медленно приводило к образованию ожидаемого диэтил 1-(3-(*tert*-бутил)-8-(этоксикарбонил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилата **31** (осуществляли ТСХ мониторинг реакционной смеси).

1,2,4-Триазины способны вступать в некоторые реакции Дильса-Альдера [159], однако ядро гетероциклической системы пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина оказалось инертным к действию ацетилендикарбонового эфира. Так, кипячение смеси реагентов в толуоле в инертной атмосфере в течение 40 ч позволило выделить триазол **31** с выходом 90% (Схема 59).

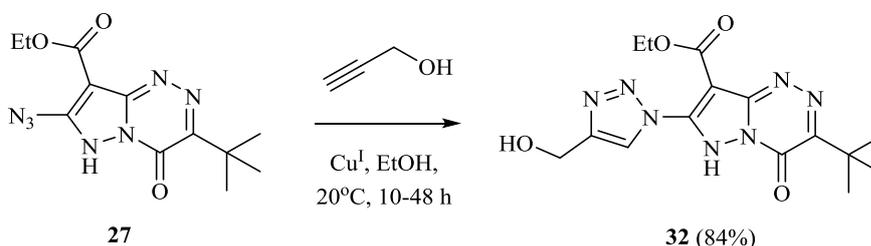


ИК спектр триазола **31** не содержал полос группы N_3 . Спектр ^1H ЯМР показал все ожидаемые сигналы. К примеру, три квадруплета метиленовых протонов OCH_2CH_3 наблюдались при 4.44, 4.30 и 4.19 м.д., с КССВ 7.0–7.1 Гц. Сигнал протона NH расположен при 14.10 м.д. В ^{13}C ЯМР спектре (Рис. 16) наблюдались три сигнала для групп OCH_2 , однако атомы углерода CO_2Et триазола оказались магнитно неразличимы при напряжённости поля 126 МГц и проявились при 159.7 м.д. Масс-спектр высокого разрешения показал ожидаемый пик иона $\text{M}+\text{H}$.

В литературе описан синтез 1,2,3-триазолов по реакции терминальных алкинов с ароматическими азидами при комнатной температуре, при катализе ионами Cu(I) [160]. Взаимодействие азида **27** и пропаргилового спирта в присутствии одновалентной меди в качестве катализатора приводило к образованию 4-гидроксиметилзамещённого 1,2,3-триазола **32** (Схема 60). Лучшие выходы соединения **32** (84%) были достигнуты при использовании системы $\text{CuSO}_4/\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ [161] для генерирования Cu^{I} в 95%-ом водном этаноле, в отсутствие каких-либо комплексообразующих добавок. В данных условиях реакция полностью завершилась за 7 ч. Возможно, определённую роль в процессе занимает координация меди атомами кислорода и N(1) пиразолотриазина. В реакционной смеси было зафиксировано также образование небольших количеств амина **2** (ТСХ мониторинг). Последний, по-видимому, является продуктом восстановления исходного азида **27** под действием гидроксида меди(I), образование которой могло произойти в процессе генерации Cu^{I} . Стоит отметить, что применение CuSO_4 и аскорбата натрия [162] в водном *трет*-бутаноле привело к

увеличению времени реакции до 3 сут, при этом продукт был выделен с существенно меньшим выходом.

Схема 60



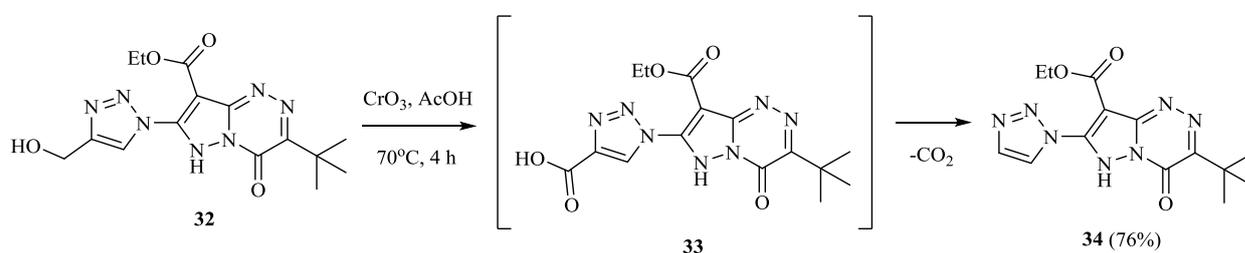
Соединение **32** оказалось малорастворимо в дихлорметане и умеренно растворимо в этилацетате. Это экспериментальное наблюдение удалось использовать при выделении целевого продукта из реакционной смеси. В частности, соединение **32** было выделено с помощью дробной экстракции с применением сначала низкополярного дихлорметана для селективного удаления следов исходного азида **27** и других примесей, а затем высокополярного метилацетата для экстракции 1,2,3-триазола **32**. После фильтрования через слой целита и упаривания растворителей в вакууме, кристаллический продукт реакции **32** был получен с хорошим выходом и не нуждался в дальнейшей очистке.

В ^1H ЯМР спектре триазола **32**, помимо сигналов протонов этильной и *tert*-бутильных групп, наблюдались ожидаемые синглеты при 8.51 (C(5)-H триазола) и 4.66 (CH₂OH) м.д., а сигналы NH кольца и протона OH проявились при 13.94 и 5.39 м.д., соответственно (Рис. 17). Сигнал C(5)-H триазола в ^{13}C ЯМР спектре (эксперимент АРТ) расположен при 125.2 м.д.

Для того, чтобы разработать новые подходы к дальнейшей функционализации полученного гетероцикла, мы исследовали взаимодействие соединения **32** с различными окислителями. В литературе описаны реакции окисления гидроксиметилзамещённых 1,2,3-триазолов под действием различных реагентов [163]. Мы обнаружили, что 1,2,3-триазол **32** весьма инертен в условиях реакции окисления по Сверну [164]. Так, обработка субстрата смесью ДМСО и трифторуксусного ангидрида или оксалилхлорида в присутствии триэтиламина, в различных условиях,

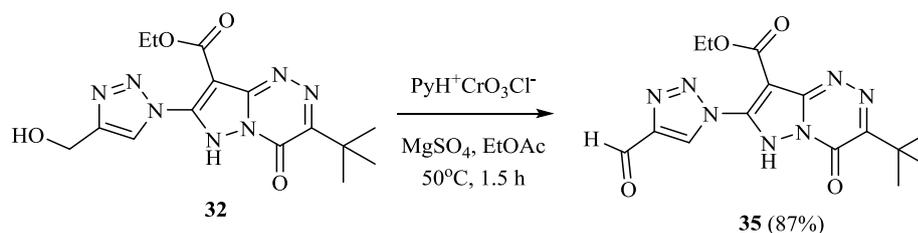
приводила только к осмолению, с частичной регенерацией исходного первичного спирта **32**. Предположительно, это может быть связано с депротонированием кислого протона NH кольца пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина под действием основания, что, по-видимому, замедляет реакцию окисления целевой группы CH₂OH. Кроме того, низкая растворимость спирта **32** во всех обычных органических растворителях, таких как тетрагидрофуран, хлороформ, этилацетат и др., при пониженных температурах существенно затрудняла эффективное протекание реакции.

Схема 61



В связи с этим, далее мы изучили взаимодействие соединения **32** с окислителями на основе Cr^{VI}. Ядро гетероцической системы оказалось довольно стабильным к действию CrO₃. Так, действие на 4-гидроксиметилзамещённый 1,2,3-триазол **32** избытка оксида хрома(VI) в уксусной кислоте при 70°C в течение 4 ч привело к образованию этил 3-*трет*-бутил-4-оксо-7-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилата **34**, который был выделен с выходом 76% (Схема 61). Предположительно, в процессе реакции происходит исчерпывающее окисление боковой цепи исходного 1,2,3-триазола, с образованием неустойчивой кислоты **33**, которая затем декарбоксилируется [165] с образованием незамещённого триазола **34** (Схема 61).

Схема 62



Тем не менее, обработка первичного спирта **32** хлорохроматом пиридиния [166], в модифицированных литературных условиях реакции – в среде этилацетата в присутствии $MgSO_4$ при $50^\circ C$ – позволила с хорошим выходом синтезировать альдегид **35** (Схема 62).

В 1H ЯМР спектре соединения **34** (Рис. 17) сигналы ароматических СН-протонов триазола наблюдаются при 8.72 и 8.03 м.д., соответствующие сигналы атомов углерода в ^{13}C ЯМР спектре расположены при 133.1 и 127.6 м.д. ЯМР спектры альдегида **35** показали сигналы группы СНО при 10.17 м.д. (1H) и 184.6 м.д. (^{13}C , тест на связанные протоны). HRMS спектры содержали ожидаемые пики ионов $M+H$.

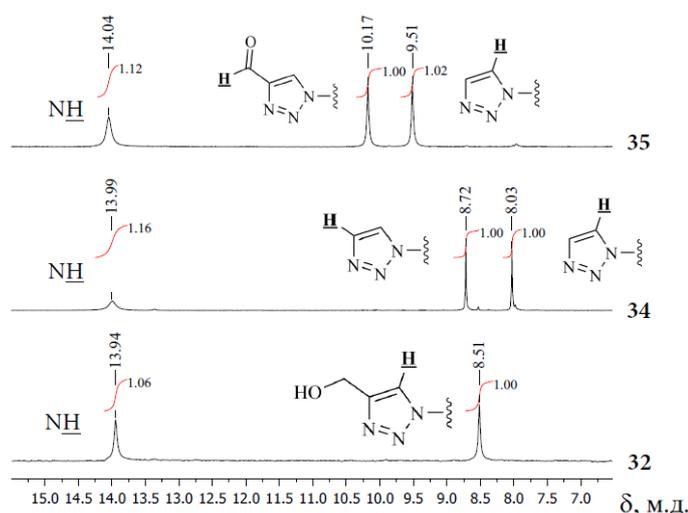


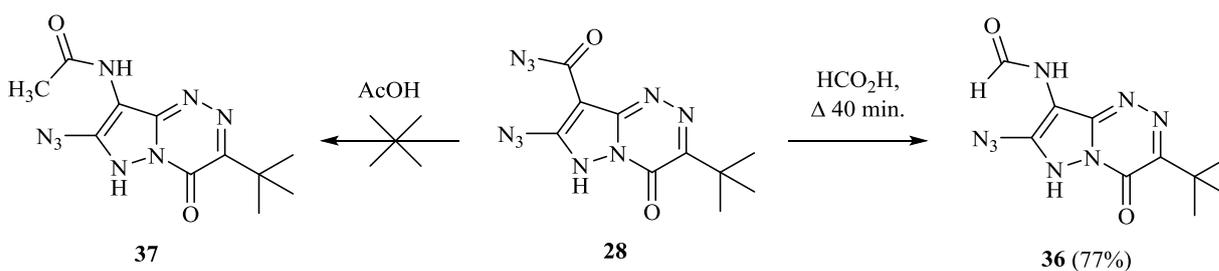
Рис. 17. Фрагменты 15.0–7.0 м.д. 1H ЯМР спектров (растворитель – ДМСО- d_6) 1,2,3-триазолов **32**, **34** и **35**

2.2.2.2 Синтез пиазино[2',3':3,4]пиазоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-4(6H)-онов

Ранее нами была рассмотрена реакция пиролиза 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонилазида (**23**), которая привела к внутримолекулярной циклизации с образованием новой гетероциклической системы – 3-*трет*-бутил-7,9-дигидро-4H-имидазо[4',5':3,4]пиазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4,8(6H)-диона (**25**). В

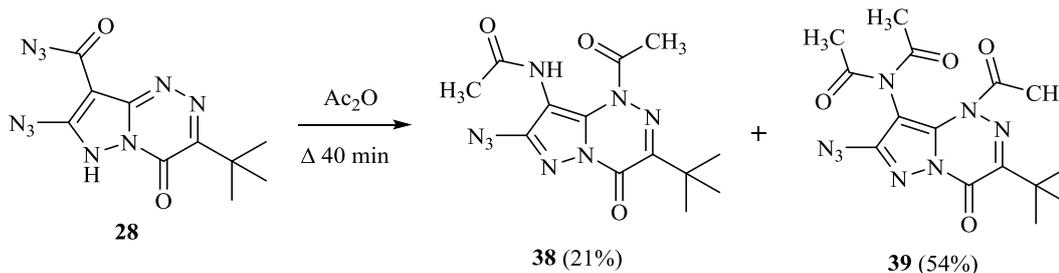
продолжение наших исследований химических свойств ряда азидопроизводных 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, мы изучили перегруппировку Курциуса в 7-азидо-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонилазиде **28**. Мы обнаружили, что кипячение (100°C) карбонилазида **28** в избытке муравьиной кислоты приводит к образованию формамида **36**, который был выделен с хорошим выходом (Схема 63).

Схема 63



ИК спектр азида **36** содержал характеристическую полосу поглощения группы N₃ при 2133 см⁻¹. Кроме того, наблюдались полосы поглощения для связей NH при 3222 см⁻¹ и CH при 2957, 2920 (алифатич., *t*-Bu), 2851 (H-CO), а также две полосы карбонильных групп при 1666 и 1643 см⁻¹. В ¹H ЯМР спектре соединения **36**, кроме ожидаемого сигнала группы *t*-Bu при 1.39 м.д., наблюдались три синглета с равными интегральными интенсивностями в области слабых полей, а именно при 13.53 (NH пиразола), 9.64 (NH-CHO) и 8.23 (NH-CHO) м.д. Сигнал атома углерода NHCHO в ¹³C ЯМР (APT) спектре расположен при 161.5 м.д. (Рис. 18).

Однако нагревание соединения **28** с ледяной уксусной кислотой в различных условиях приводило к осмолению, и выделить ожидаемый ацетамид **37** (Схема 63) не удалось. Тем не менее, взаимодействие азида **28** с уксусным ангидридом при температуре кипения (140°C) привело к образованию смеси соединений **38** и **39** (Схема 64). Анализ реакционной смеси не показал следов ацетамида **37**, а полученные соединения **38** и **39** были идентифицированы как продукты ацилирования кольца 1,2,4-триазина.



Строение соединений **38** и **39** было подтверждено с помощью ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. В ИК спектрах азидов **38** и **39** ожидаемые полосы поглощения групп N_3 наблюдались при 2133 и 2135 cm^{-1} , соответственно. ^1H ЯМР спектр продукта **38** содержал пик *tert*-бутильной группы в алифатической области, а также синглеты двух различных ацетильных групп: присоединённой к атому азота N(1) триазина при 2.52 м.д. (3H) и боковой цепи ($\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}(8)$) при 1.96 м.д. (3H). Кроме того, в виде уширенного синглета при 9.78 м.д. наблюдался сигнал протона NH.

В ^1H ЯМР спектре главного продукта реакции **39**, сигнал протонов $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(1)$ расположен при 2.55 или 2.58 м.д. (3H, с) в растворе $\text{DMCO}-d_6$ и CDCl_3 , соответственно. Сигнал ацетамидных групп боковой цепи заметно зависел от природы растворителя: синглет с интегральной интенсивностью 6H наблюдался при 2.26 или 2.35 м.д. В ^{13}C ЯМР АРТ спектре соединения **39** наблюдались все ожидаемые сигналы (Рис. 18). Сигналы карбонильных атомов углерода новых ацетамидных групп расположены при 172.1 м.д. ($(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{N}-\text{C}(8)$) и 170.2 м.д. ($\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(1)$), в то время как атомы углерода метильных групп проявились в алифатической области при 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{N}-\text{C}(8)$) и 22.2 м.д. ($\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(1)$). Исчерпывающее ацилирование боковой цепи и атома азота N(1) 1,2,4-триазина привело к заметному смещению сигнала атома углерода C(8) в область слабых полей – на 9.3 м.д., по сравнению с соответствующим сигналом в спектре соединения **36**.

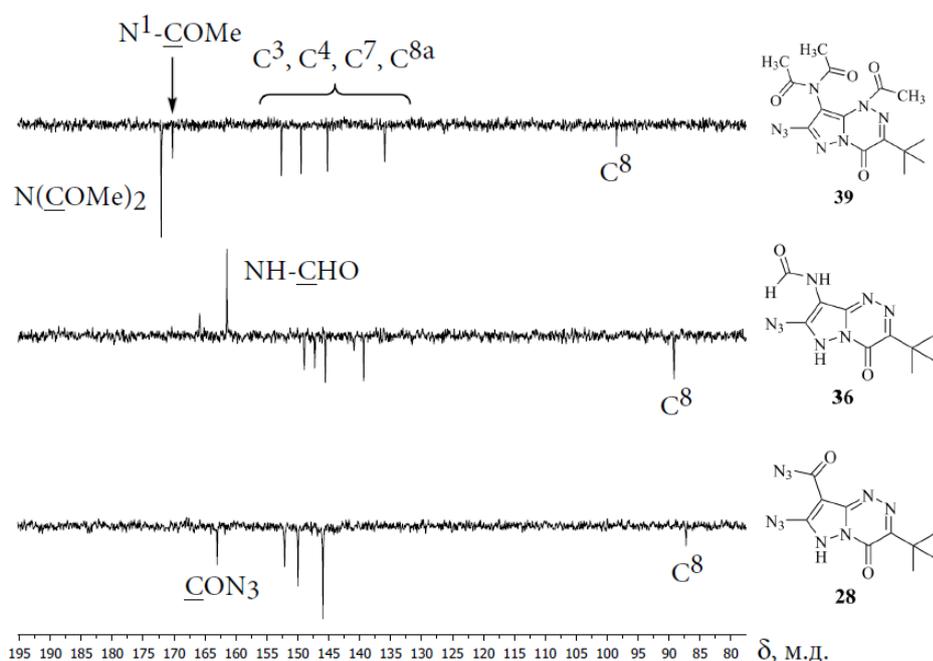
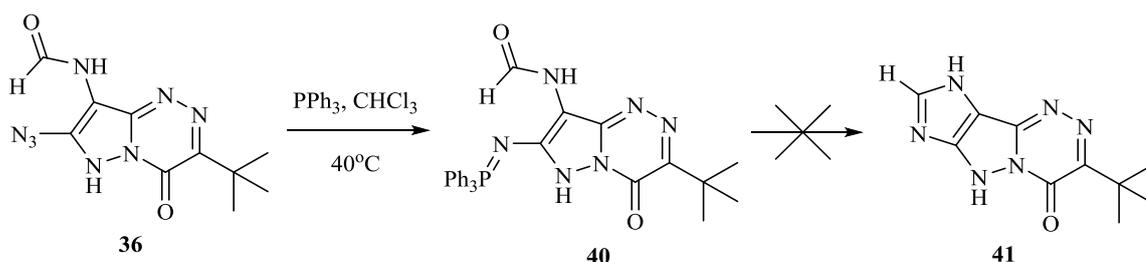


Рис. 18. Фрагменты 195.0–80.0 м.д. ¹³C ЯМР АРТ спектров исходного азида **28** и полученных продуктов перегруппировки **36** и **39**. Растворитель – ДМСО-*d*₆ для соединений **28**, **29** и CDCl₃ для **39**.

Химические свойства наиболее доступного из полученных 8-аминопроизводных **36** соответствовали ожидаемым для этого соединения. В литературе описано взаимодействие арил- и алкилазидов с трифенилфосфином, а также другими соединениями фосфора(III) [167]. Взаимодействие азида **36** с трифенилфосфином при нагревании в среде хлороформа привело к образованию *N*-(3-*трет*-бутил-4-оксо-7-((трифенил-λ⁵-фосфанилиден)амино)-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-ил)формамида **40**, который был выделен с высоким выходом (Схема 65).

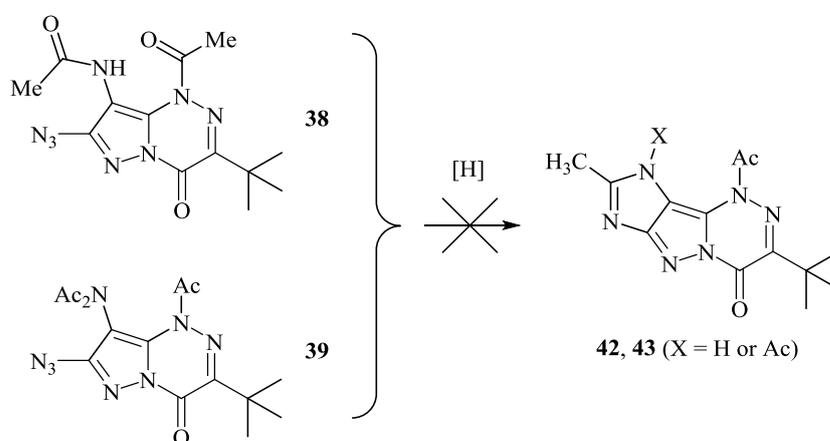
Схема 65



В ИК спектре соединения **40** отсутствовала характеристичная полоса поглощения группы N₃, но наблюдались полосы для колебаний связей NH

при 3250 см^{-1} и $\text{C}=\text{O}$ при 1640 см^{-1} . Кроме того, в отличие от исходного азида **36**, соединение **40** обладало ярко-жёлтой флуоресценцией в свете УФ, с максимумом поглощения при $\lambda = 253.0$ ($\lg \varepsilon = 0.202$), что указывает на образование новой сопряжённой системы. В спектре ^1H ЯМР в ароматической области наблюдался новый мультиплет фенольных протонов (8.00–7.50 м.д.). К сожалению, нам не удалось синтезировать ожидаемый 3-*трет*-бутил-6,9-дигидро-4*H*-имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он **41** по реакции циклизации иминофосфорана **40** в различных условиях.

Схема 66

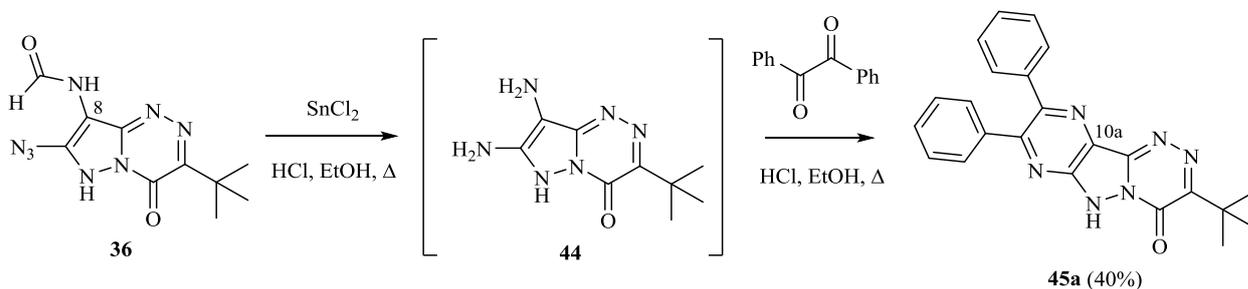


Нагревание соединения **40** в различных условиях, по аналогии с литературными данными для подобных реакций [168], приводило только к осмолению. Стоит отметить, что также не удалось провести циклизацию ацетамидов **38** и **38** восстановлением азидогруппы под действием различных реагентов, таких как трифенилфосфин в кипящем ксилоле или хлорид олова (II) в спирте (Схема 66).

Тем не менее, обработка формамида **36** SnCl_2 и конц. HCl в кипящем водном этаноле с последующим *one-pot* действием 1,2-дифенилэтан-1,2-диона привело к образованию нового интенсивно окрашенного соединения. После осуществления процедур выделения и флеш-хроматографической очистки продукт реакции был получен с умеренным выходом и идентифицирован как 3-*трет*-бутил-8,9-

дифенилпиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-он **45a** (Схема 67).

Схема 67



Строение соединения **45a** доказано данными УФ, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Пиразин **45a** обладал интенсивной жёлтой флуоресценцией в УФ свете, с максимумом поглощения при $\lambda = 252.0$ ($\lg \varepsilon = 0.349$), что указывает на образование новой сопряжённой системы. В ИК спектре отсутствовали полосы N_3 , но наблюдались характеристичные полосы колебаний связи $\text{N}-\text{H}$ при 3196 см^{-1} , $\text{C}-\text{H}$ при $2957, 2925, 2867 \text{ см}^{-1}$ и интенсивная полоса поглощения единственной карбонильной группы при 1674 см^{-1} . Спектр ^1H ЯМР показал мультиплет двух фенильных групп в ароматической области при $7.54-7.25$ м.д. Синглет *tert*-бутильных протонов оказался заметно (на 0.10 м.д.) смещён в область слабых полей, по сравнению с сигналом в исходном соединении **36**, и наблюдался при 1.49 м.д.

Важно отметить, что в спектре ^{13}C ЯМР наблюдались изменения в расположении сигналов четвертичных атомов углерода, нехарактерные для ранее изученных 4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Так, характеристичный сигнал атома углерода C(10a) (соответствующий атому C(8) в исходном соединении **36**), область локализации которого во всех полученных ранее бициклических пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-онах никогда не превышала порог $100-101$ м.д., оказался смещён в область слабых полей примерно на 30 м.д. по сравнению с соответствующим пиком в спектре исходного соединения **36**, и проявился при 118.2 м.д. Интересно провести сравнение со спектром трициклического

имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4,8(6*H*)-диона **25** (см. выше, Рис. 12), в котором, наоборот, при образовании трициклической системы наблюдалось смещение сигнала одного из четвертичных атомов углерода цикла на несколько десятков м.д. в область сильных полей (150–145 м.д. → 123.6 м.д.), однако изменение пика атома С(8) не было столь же существенным (84.3 м.д. → 94.8 м.д.).

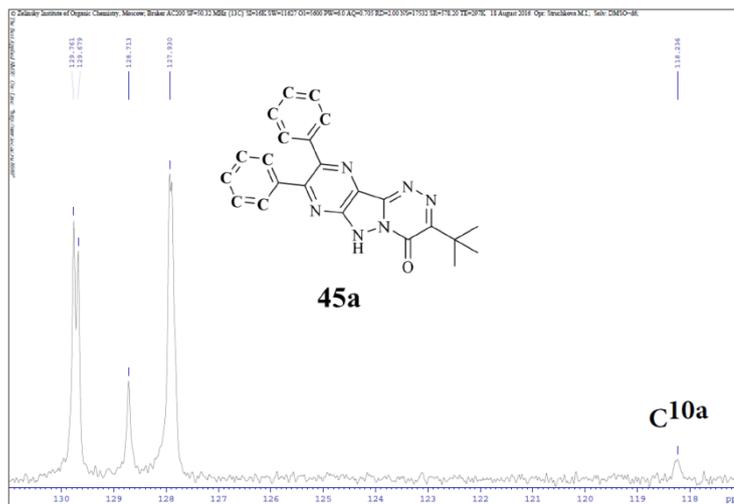


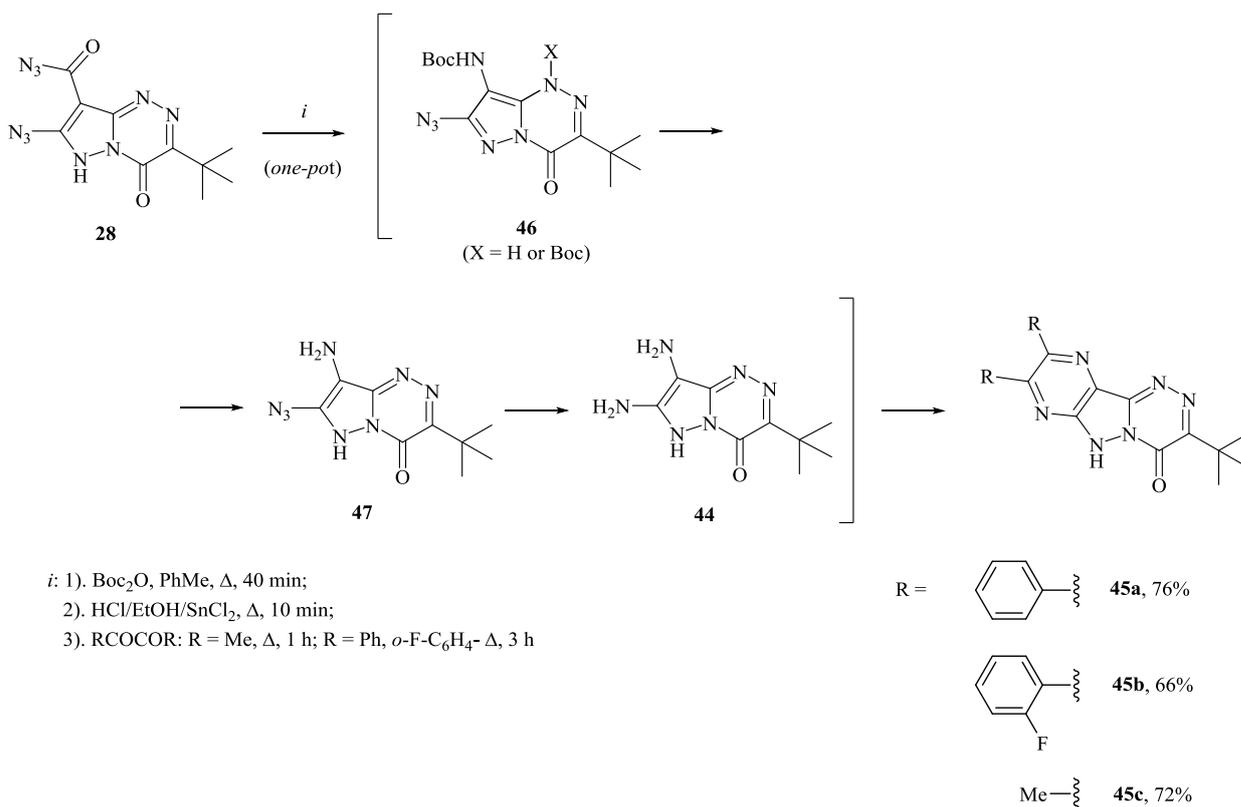
Рис. 19. Фрагмент 131.0–117.0 м.д. ¹³С ЯМР АРТ спектра соединения **45a**

Предполагаемый механизм образования соединения **45a** включает восстановление азидогруппы и гидролиз формамида, с промежуточным образованием 7,8-диамино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина-4(6*H*)-она **44**, и последующую циклизацию в полициклический пиразин (Схема 67).

Протекание реакции сопровождалось значительным осмолением, что, предположительно, было связано с жёсткими условиями реакции, которые потребовались для эффективного завершения стадии гидролиза формамида. Все попытки выделить *орто*-диамин **44** к успеху не привели. Из литературы известно, что *трет*-бутоксикарбонильная (Boc) защитная группа широко используется в синтезе многих классов соединений [169]. Взяв за основу изученную ранее реакцию азида **28** с уксусным ангидридом, мы установили, что обработка соединения **28** ди-*трет*-бутил дикарбонатом в толуоле при

110°C с последующим *one-pot* действием SnCl₂ и конц. HCl в EtOH и добавлением дифенилглиоксаля приводит к образованию ожидаемого соединения **45a** с хорошим выходом (Схема 68). Аналогичным образом, но исходя из (*o,o'*-дифтор)дифенилглиоксаля или диацетила, были синтезированы пиазины **45b** и **45c**, соответственно.

Схема 68



В спектрах ЯМР пиазинов **45a-c** наблюдались все ожидаемые сигналы. Так, в ¹H ЯМР спектре соединения **45c** наблюдались три синглета в области сильных полей, при 2.68, 2.65 (3H+3H, 2 CH₃-Ar) и 1.46 м.д. (9H, *t*-Bu). Соответствующие пики в спектре ¹³C ЯМР расположены при 24.5, 23.1 м.д. (2 CH₃-Ar) и 37.4, 28.3 м.д. [C(CH₃)₃]. Интересно отметить, что в ¹³C ЯМР спектре дифенилзамещённого производного **45a** также проявились сигналы для двух неэквивалентных фенильных групп (Рис. 19). Аналогично, два близко расположенных сигнала в спектре ¹⁹F ЯМР соединения **45b** наблюдались при -116.16 и -116.26 м.д.

К сожалению, нам не удалось получить подходящие кристаллы полигетероциклов **45a-c** для эксперимента по монокристалльной дифракции

рентгеновских лучей, который мог бы дополнительно подтвердить строение молекулы. Тем не менее, масс-спектр высокого разрешения для соединений **45a** и **45c** удалось записать (Рис. 20). Данные HRMS по позитивным ионам показали ожидаемые сигналы молекулярных ионов $M+Na$, $2M+Na$ для фенилзамещённого производного **45a** и $M+H$, $M+Na$, $M+K$ для диметилпиразина **45c**.

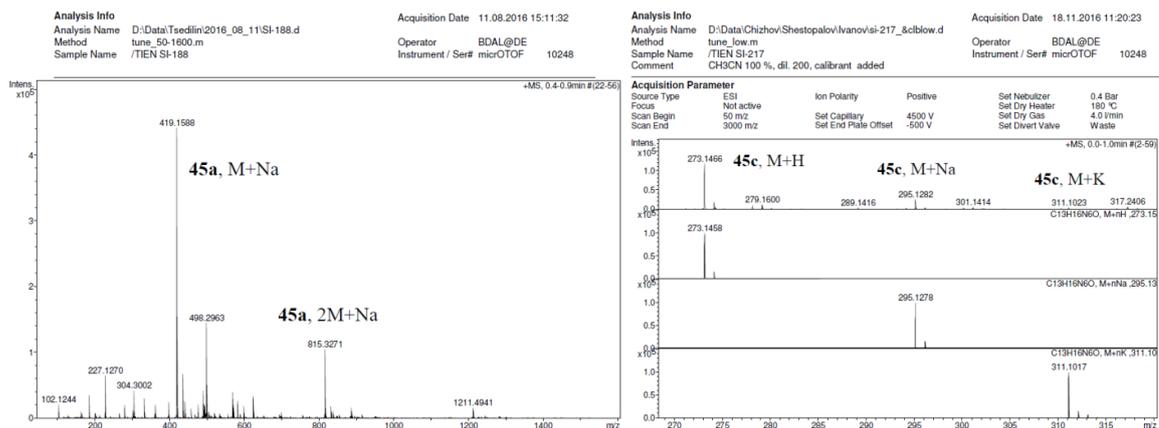
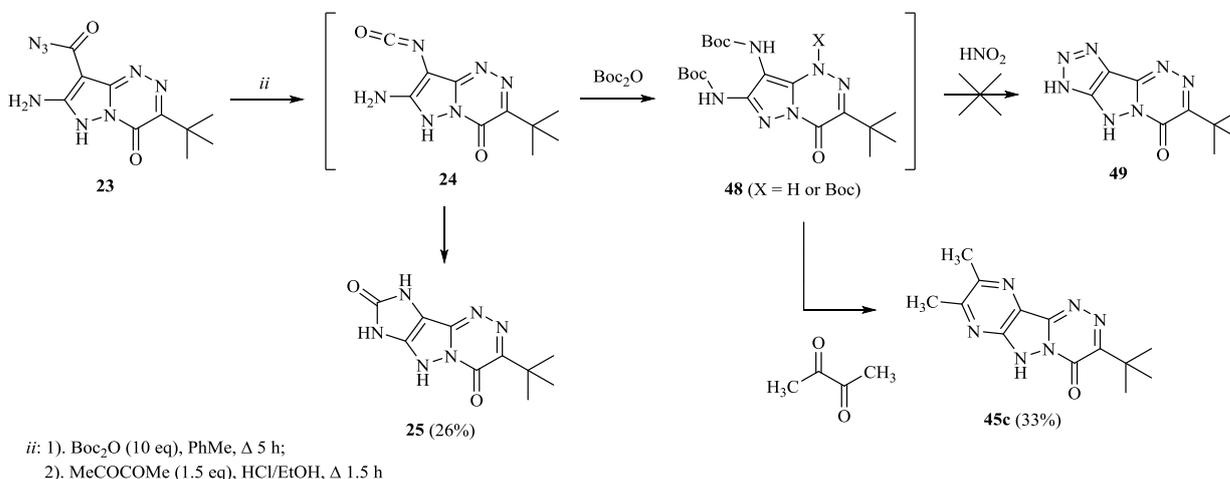


Рис. 20. HRMS спектры пиразинов **45a** и **45c**

Наконец, мы изучили взаимодействие 7-амино-8-карбонилазида **23** с ди-*трет*-бутил дикарбонатом. Нагревание соединения **23** с избытком Boc_2O , последующий кислотный алкоголиз и взаимодействие с диацетилом в условиях, аналогичных разработанным ранее для азида **28**, привело к выделению трициклических имидазола **25** и ожидаемого пиразина **45c** с умеренными выходами (Схема 69).

Схема 69



Этот экспериментальный результат подтверждает, что в данных условиях реакции внутримолекулярная циклизация промежуточного изоцианата **24** (с образованием продукта **25**) и его перехват взаимодействием с ди-*трет*-бутил дикарбонатом, с образованием предполагаемого Восзащищённого диамина **48**, представляют собой два параллельно протекающих процесса. Соединение **25** оказалось малорастворимо, и легко было выделено с помощью промежуточного фильтрования. Тем не менее, нам не удалось синтезировать ожидаемый трициклический 1,2,3-триазол **49** (Схема 69) диазотированием реакционной смеси в различных условиях.

Синтезы пиразина **45с** с применением практически одинаковых условий для проведения реакции, но исходя из различных исходных соединений, в частности, формамида **36** и азидов **23** и **28**, подтверждают строение данного соединения, а также предложенный механизм его образования.

Синтез 7-азидопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **27**, **28** и изучение их реакционной способности открыли путь к широкому спектру новых гетероциклических соединений. Исследование реакции ацетоуксусного эфира с этил 7-азидо-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилатом (**27**) позволило впервые получить пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин, линейно связанный с 1,2,3-триазолом. Рассмотрена устойчивость гетероциклической системы к действию ацетилендикарбонового эфира и окислителей на основе Cr^{VI}, и получен ряд новых функционализированных 7-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов (**29**, **31**, **32**, **34** и **35**)

Изучение перегруппировки Курциуса в 7-азидо-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонилазиде **28** позволило осуществить синтез ранее неизвестных 8-аминопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов (**36**, **38**, **39**). Исследование их химических свойств привело к получению первых представителей новой гетероциклической системы пиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (**45a-c**).

2.2.3 Декарбоксилирование 3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновых кислот

Как было отмечено в обзоре литературы, диазотирование этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (**2**) в водной среде приводило к гидролизу сложноэфирной группы и декарбоксилированию, с образованием 3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-диазоний хлорида [47]. Кроме того, в литературе описано термическое декарбоксилирование 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (**8**) [50]. Для того, чтобы изучить процессы декарбоксилирования в 3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновых кислотах, мы рассмотрели химические свойства данных соединений в различных реакциях: галоген-декарбоксилирования, ацилирования, восстановления и диазотирования.

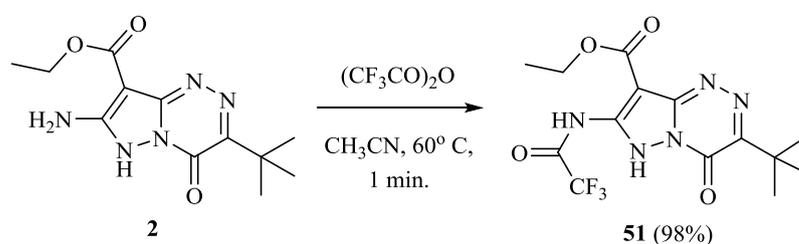
2.2.3.1 Галоген-декарбоксилирование в 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоте

Мы исследовали реакцию галоген-декарбоксилирования в 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоте (**8**). Замену карбоксильной группы на галоген в соединении **8** в условиях классической реакции Хунсдиккера [170] проводить сложно в связи с применением труднодоступных реагентов (солей тяжёлых металлов соединения **8**). В литературе описаны различные варианты проведения реакции галоген-декарбоксилирования. В частности, описано использование N-галогенимидов и галогенов для галоген-декарбоксилирования в ряду производных пиразола [171, 172]. Нами впервые проведено введение галогена в положение С(8) бициклической системы 7-аминопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина с использованием N-галогенсукцинимидов NXS (X = Cl, Br,

Г) в присутствии триэтиламина. При добавлении NXS к раствору смеси кислоты **8** и ТЭА наблюдалось интенсивное выделение газа (CO₂). Мы установили, что при взаимодействии кислоты **8** с NBS в присутствии каталитических количеств триэтиламина (<10 мольн. %) в различных растворителях (CH₂Cl₂, CH₃CN, MeOH) с высоким выходом образуется 7-амино-8-бром-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (**50b**, Схема 71). Реакция проходит в течение 5-7 мин при комнатной температуре. Однако, выделение соединения **50b** в индивидуальном виде оказалось затруднено в связи с осмолением, протекающим на воздухе, а также при хроматографической очистке (SiO₂, Al₂O₃).

В литературе описано ацилирование 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов в различных условиях [53]. Мы установили, что применение трифторуксусного ангидрида в среде ацетонитрила в мягких условиях приводит к образованию *N*-(3-*трет*-бутил-4-оксо-8-*R*-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамидов в качестве единственных продуктов с количественным выходом, что было продемонстрировано на примере R = CO₂Et (соединение **2**). Кратковременное кипячение соединения **2** с избытком (CF₃CO)₂O в сухом ацетонитриле привело к образованию трифторацетамида **51**. После удаления растворителей в вакууме соединение **51**, не потребовавшее дополнительной очистки, было выделено с выходом 98% (Схема 70).

Схема 70

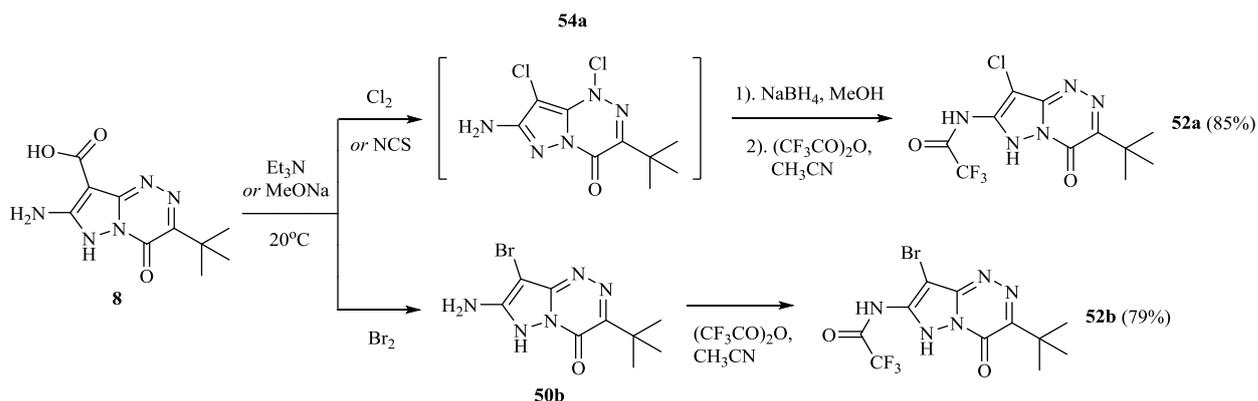


В спектре ¹H ЯМР соединения **51** (Рис. 21), кроме ожидаемых сигналов протонов групп Et и *t*-Bu, наблюдаются два уширенных сигнала, локализованные в слабом поле: 13.79 (с, 1H, NH), 11.84 (с, 1H, NH-COCF₃). Это подтверждает, что ацилированию подвергается аминогруппа в

Кроме того, оказалось, что действие на раствор **50b** сухого HCl приводит к образованию малорастворимого в хлористом метиле 8-бromo-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-аммоний хлорида **53** (Схема 71). Гидрохлорид **53** стабилен при хранении на воздухе.

Мы изучили действие других N-галогенсукцинимидов, а также свободных галогенов на кислоту **8**. Использование брома в присутствии метилата натрия (1 экв) в метаноле с последующим ацилированием промежуточного амина трифторуксусным ангидридом в ацетонитриле гладко привело к образованию ожидаемого продукта **52b**, который был выделен с выходом 79%. Таким образом, реакции кислоты **8** с N-бромсукцинимидом, а также с элементарным бромом приводят к одному продукту и, по-видимому, протекают по одному и тому же механизму.

Однако при взаимодействии N-хлорсукцинимидом либо элементарного хлора с кислотой **8** в присутствии NEt₃ при обычных условиях наблюдалось образование нестабильного соединения, которое осмоялось при выделении и хроматографической очистке, а также, в отличие от промежуточного 7-амино-8-бром-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (**50b**), не вступало в реакцию *in situ*-ацилирования. В связи с этим установить его структуру не удалось. Мы предположили, что данное соединение представляет собой N-хлорамин **54a** (Схема 72). Подобные нестабильные производные известны в ряду пиррола [173], а также известно легко протекающее восстановительное отщепление хлора от атома азота под действием, например, боргидридных реагентов [174] с образованием соответствующих аминов. Наше предположение подтвердилось: при обработке реакционной смеси боргидридом натрия в метаноле, удалении растворителя в вакууме и последующем ацилировании трифторуксусным ангидридом в ацетонитриле нами с выходом 85% было выделено соединение, по данным ИК, HRMS, ¹H, ¹³C, ¹⁹F ЯМР спектров представляющее собой ожидаемый N-(3-*трет*-бутил-4-оксо-8-хлор-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамид **52a** (Схема 72).

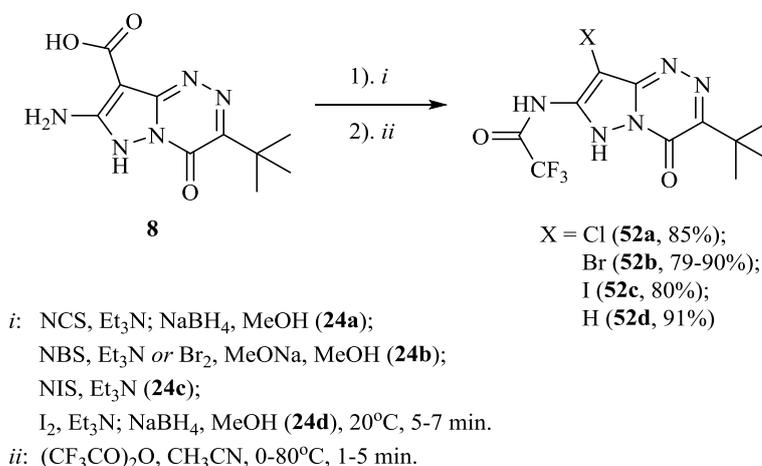


Метанол оказался наиболее удачным растворителем для проведения стадии восстановления в *one-pot* синтезе хлорпроизводного **52a**. Например, действие натрийборгидрида в ацетонитриле не приводило к восстановлению N-хлорамина, по-видимому, в связи с низкой растворимостью NaBH_4 . Боргидрид лития, обладающий хорошей растворимостью в различных слабополярных органических растворителях, приводил к осмолению, и продукт **52a** выделить не удалось.

Как ранее было отмечено, реакции кислоты **8** с N-бромсукцинимидом и с элементарным бромом в присутствии основания приводят к одному и тому же продукту. По аналогии, а также в связи с малой доступностью N-йодсукцинимида, с целью получения соединения **52c** (Схема 73) использовали элементарный иод. Добавление 1 мольн. экв. I_2 к раствору смеси кислоты **8** и ТЭА в различных растворителях приводило к образованию бесцветного раствора. Промежуточное соединение, подобно N-хлорамину **54a**, не вступало в реакции *in situ*-ацилирования, и разлагалось при попытке выделения и хроматографической очистке с образованием элементарного иода и смол. В связи с этим установить структуру его не удалось. Однако, обработка NaBH_4 в метаноле и последующее ацилирование трифторуксусным ангидридом в ацетонитриле с высоким привело к образованию *N*-(3-*tert*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамида **52d**, а не ожидаемого

иодпроизводного **52c** (Схема 73). Более того, в реакционной смеси не было обнаружено соединения **52c**. Реакция такого типа проведена впервые.

Схема 73



Строение соединения **52d** установлено с помощью ИК, ¹H, ¹³C, ¹⁹F ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии. В спектре ¹H ЯМР (Рис. 22) в слабом поле наблюдаются характерные синглеты при 13.74 м.д. (1H, NH кольца) и 12.88 м.д. (1H, C(7)-NHCOCF₃), а в ароматической области – новый сигнал при 6.48 м.д. (с, 1H), отнесённый к протону C⁸-H. Соответствующий сигнал атома углерода в спектре ¹³C ЯМР расположен при 78.4 м.д. (АРТ, на Рис. 22). В спектре ¹⁹F ЯМР наблюдается ожидаемый сигнал при -74.8 м.д., а ИК спектр содержит интенсивную полосу колебаний CF₃ при 1169 см⁻¹.

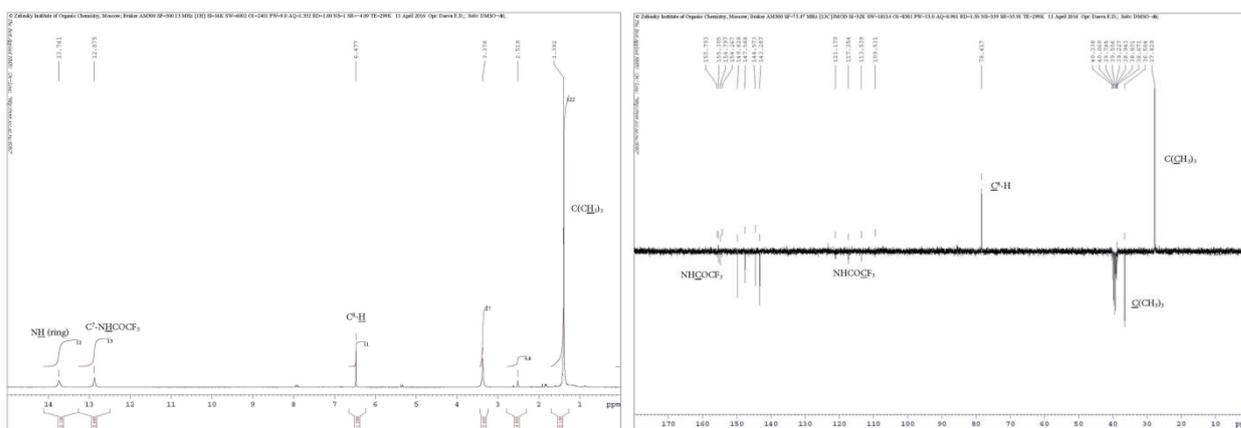


Рис. 22. ¹H и ¹³C АРТ ЯМР спектры соединения **52d**

Мы установили, что реакция соединения **8** с N-иодсукцинимидом в присутствии ТЭА протекает подобно реакции с N-бромсукцинимидом и после ацилирования трифторуксусным ангидридом промежуточно образующегося амина гладко приводит к образованию *N*-(3-*трет*-бутил-8-йод-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамида **52c**, который был выделен с выходом 80% (Схема 73).

Ранее мы уже показали, что химический сдвиг атома углерода $\underline{C}(7)-X$ в спектрах ^{13}C ЯМР находится в прямой зависимости от электроотрицательности заместителя $X = \text{Cl, Br}$ (см. выше, Рис. 4). При сравнении ^{13}C ЯМР спектров *N*-(3-*трет*-бутил-8- X -4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамидов **52a-c** ($X = \text{Cl, Br, I}$), наглядно видно, что в области 0–100 м.д., представляющей собой область локализации сигнала атома $\underline{C}(8)$, химический сдвиг атома углерода $\underline{C}(8)-X$ также находится в прямой зависимости от электроотрицательности заместителя X (Рис. 23 и 24).

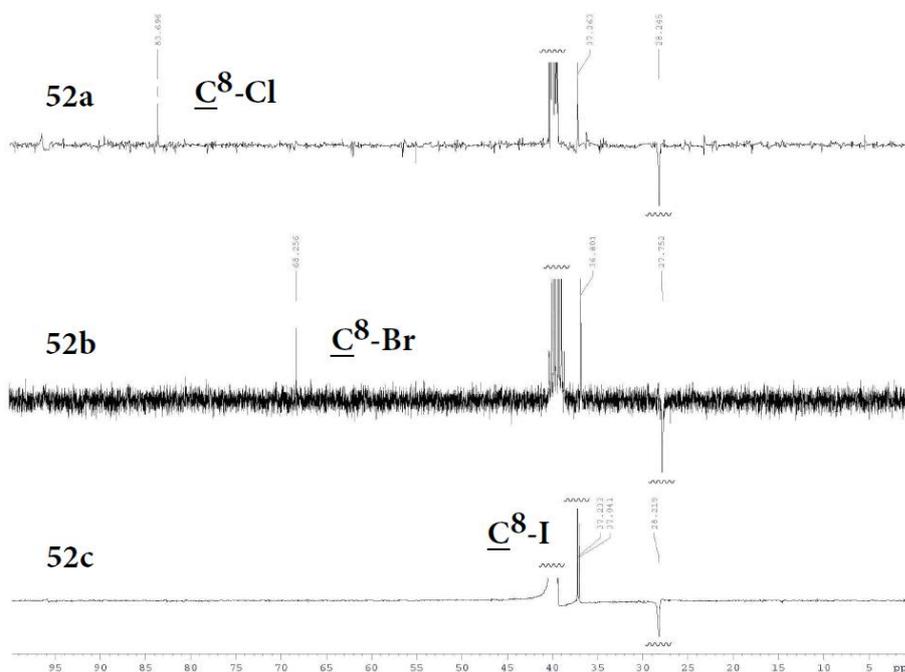


Рис. 23. Фрагменты 100.0–0.0 м.д. ^{13}C ЯМР АРТ спектров соединений **52a-c**

Более того, мы обнаружили прямую зависимость химического сдвига атомов фтора в группах CF_3 в спектрах ^{19}F ЯМР от электроотрицательности

заместителя X. Так же, как и в случае сигналов атомов C(8) в спектрах ^{13}C ЯМР, по мере увеличения электроотрицательности заместителя наблюдалось смещение сигнала атомов фтора CF_3 -групп в слабое поле (Рис. 24). Тем не менее, – так же, как и в ряду соединений **9a-c**, – как для спектров ^{13}C , так и для спектров ^{19}F при X = H наблюдалось отклонение от ожидаемой зависимости. Очевидно, это связано со стерическими и электронными эффектами галогенов [132]. Аналогичные зависимости в ряду различных арилгалогенидов ранее описаны в литературе [133].

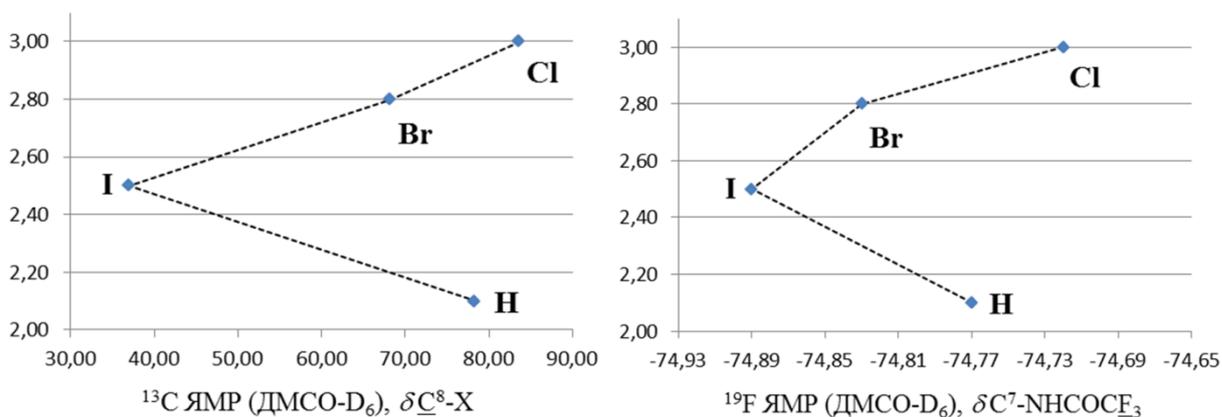


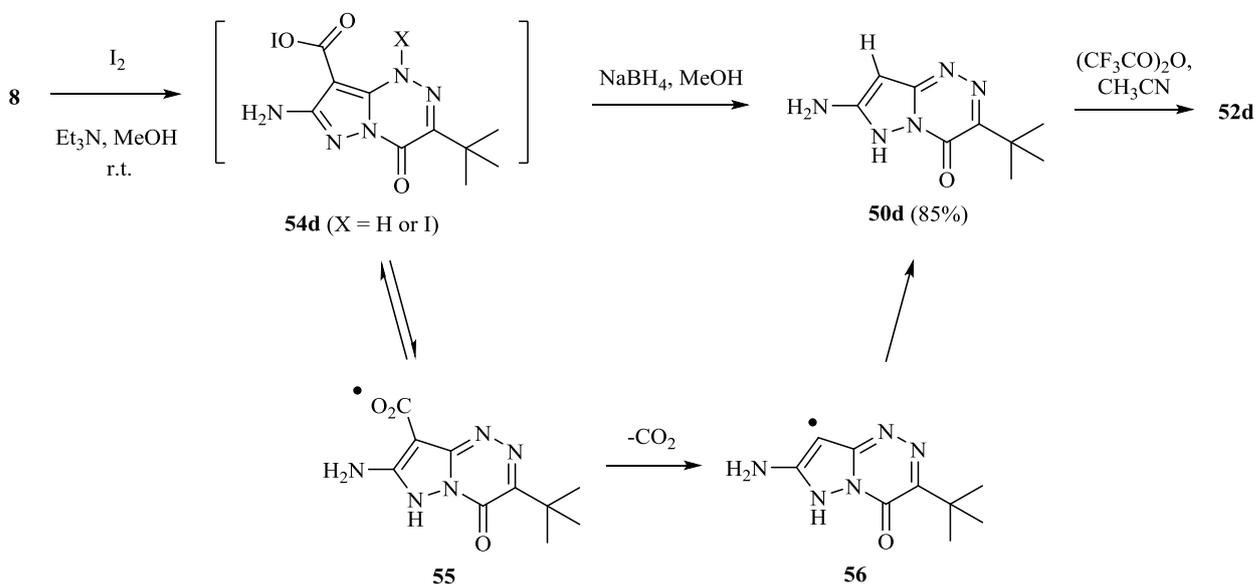
Рис. 24. Зависимость химических сдвигов атома углерода $\text{C}(8)\text{-X}$ в спектрах ^{13}C ЯМР и атомов фтора в группе CF_3 в спектрах ^{19}F ЯМР (ось X) в ряду соединений **52a-c** от электроотрицательности заместителя X по Полингу (ось Y)

Действие NIS на кислоту **8** в присутствии ТЭА приводит к образованию 8-иодпроизводного **52c**, после ацилирования промежуточного амина. Однако, мы обнаружили, что применение даже небольшого мольного избытка (5–10%) NIS при обработке соединения **8** приводит к появлению небольшого количества (3–5%) примеси соединения **52d**. Подобные процессы не наблюдались при использовании N-бромсукцинимиды или N-хлорсукцинимиды, и механизм этой реакции не ясен.

В литературе описаны реакции серебряных солей карбоновых кислот с элементарным иодом, приводящие к образованию промежуточных карбоксилатов иода, которые были выделены [175]. Мы предполагаем, что

взаимодействие кислоты **8** с йодом в присутствии триэтиламина приводит к образованию нестабильного ацилгипоиодита **54d** (Схема 74). Последующее действие борогидрида натрия в метаноле ведёт к мягкому декарбоксилированию. Поскольку известно, что реакции галоген-декарбоксилирования часто протекают с образованием свободных радикалов [176], мы предполагаем, что в данном случае реализуется механизм, включающий стадии диссоциации связи O–I гипоиодита (**55**), в которой, по видимому, принимает участие NaBH_4 , затем декарбоксилирование (**56**) и последующий отрыв атома водорода от молекулы-донора H^\bullet , в качестве которой может выступать метанол, с образованием амина **50d** (Схема 74). Амин **50d**, в отличие от галогензамещённых аналогов **50a-c**, оказался вполне стабильным, и был выделен из реакционной смеси с высоким выходом (85%). Таким образом, мы доказали, что трифторуксусный ангидрид не принимает участие в стадии восстановления.

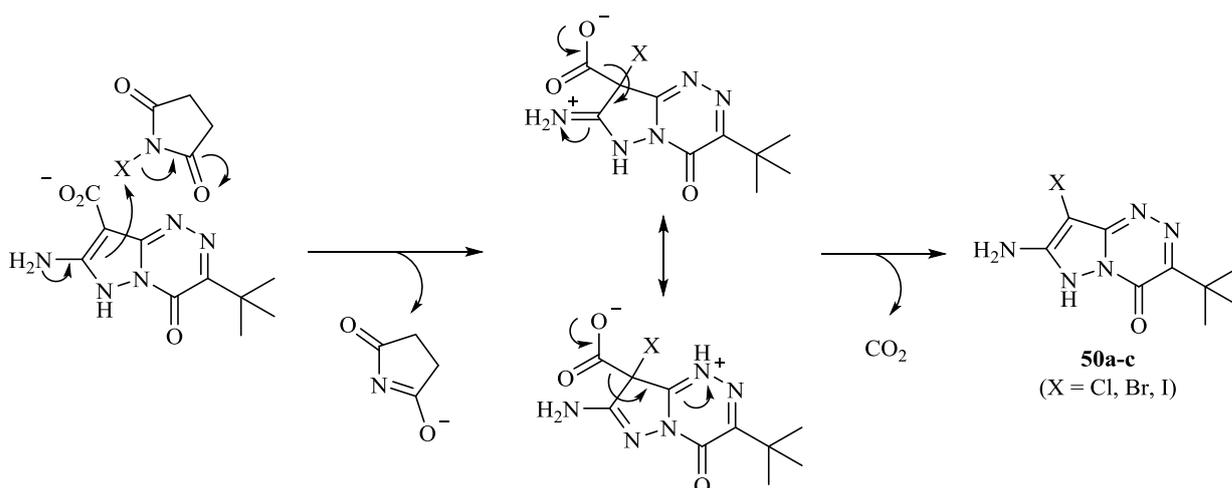
Схема 74



Поскольку образования продукта восстановления (**50d**) практически не было зафиксировано при взаимодействии кислоты **8** с NBS и NCS, мы предполагаем, что реакции образования 7-амино-8-*X*-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) протекают не с участием свободных радикалов, а по механизму электрофильного

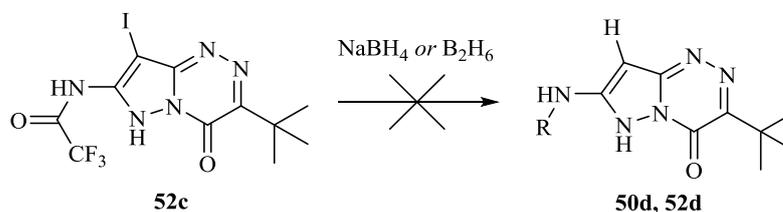
ароматического *inco*-замещения, в котором в качестве электрофила выступает X^+ , а уходящей группы – CO_2 (Схема 75). Каталитическая роль основания (ТЭА либо метилата натрия) заключается в переводе дезактивирующей карбоксильной группы в форму карбоксилат-аниона, который является активирующим заместителем [177].

Схема 75



Как было установлено, обработка смеси NIS, Et_3N и кислоты **8** боргидридом натрия в различных условиях не приводила к образованию продукта **50d** (Схема 76). Замена йода на водород в положении С(8) соединения **52c** под действием боргидрида натрия, а также диборана не происходила даже в жёстких условиях (продолжительное нагревание).

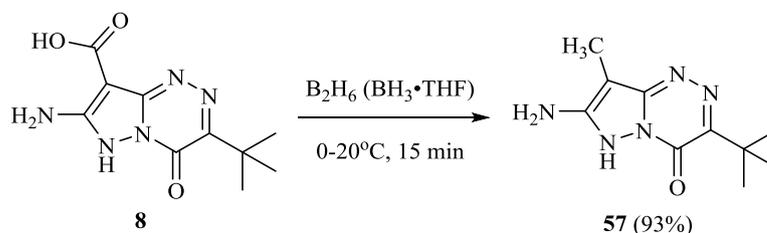
Схема 76



Хорошо известно, что взаимодействие I_2 с $NaBH_4$ приводит к образованию гидрида бора B_2H_6 , либо комплексов вида $Sol \cdot BH_3$ ($Sol = TGF, Me_2S$ и т.д.) [178]. Поэтому далее мы исследовали взаимодействие кислоты **8** с дибораном ($TGF \cdot BH_3$). Обработка суспензии соединения **8** в сухом тетрагидрофуране избытком $TGF \cdot BH_3$ в инертной атмосфере (Ar) при $0 \rightarrow 20^\circ C$ в течение 15 мин неожиданно привела к образованию 7-амино-3-

трет-бутил-8-метилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (**57**), который был выделен с высоким выходом (Схема 77). Лучшие выходы продукта **57** были достигнуты при использовании смеси боргидрида лития и эфирата трифторида бора в тетрагидрофуране для генерирования ТГФ•ВН₃ *in situ*.

Схема 77



В литературе описано восстановление карбоксильной группы до метильной с помощью гидрида бора в жёстких условиях (при длительном кипячении в ТГФ) в некоторых гетероциклических соединениях, таких как производные индола [179], однако в случае 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (**8**) реакция восстановления протекала с исключительной лёгкостью и высокой скоростью, практически не имеющей аналогов у других классов соединений. Соединение такого типа труднодоступно другими методами, и получено впервые. Кроме того, в реакционной смеси не было обнаружено амина **50d**. Таким образом, мы доказали, что диборан (либо Sol•ВН₃) не принимает участие в реакции образования амина **50d**.

В спектре ¹Н ЯМР соединения **57** наблюдаются все ожидаемые сигналы: синглеты в сильном поле при 1.91 (3H, C(8)–CH₃) и 1.32 (9H, C(CH₃)₃) м.д., а также уширенные синглеты протонов C(7)–NH₂ (5.8 м.д., 2H) и NH кольца (13.04 м.д., 1H). ИК-спектр показал полосы при 3345 и 3228 см⁻¹ (NH) и C=O при 1668 см⁻¹. В ¹³С ЯМР спектре амина **57**, по сравнению с соответствующим спектром кислоты **8**, как наглядно видно, исчезает сигнал атома углерода C(8)–CO₂H при 164.0 м.д. и появляется сигнал в алифатической области при 5.9 м.д., отнесённый к сигналу атома C(8)–CH₃ (Рис. 25). Масс-спектр высокого разрешения содержит ожидаемый сигнал при *m/z* = 222.1359 (M+H, 100%).

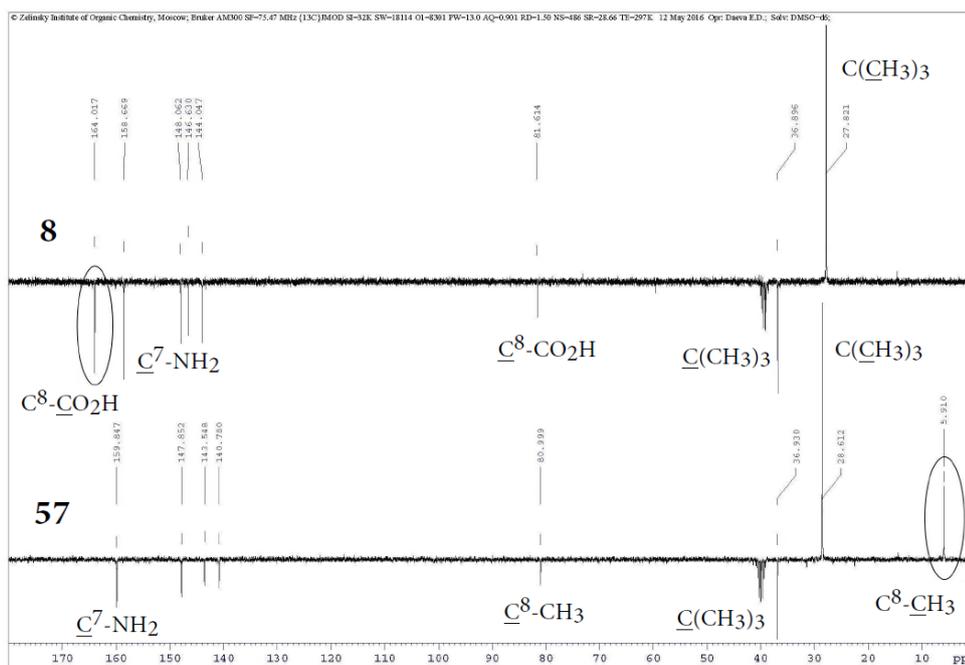
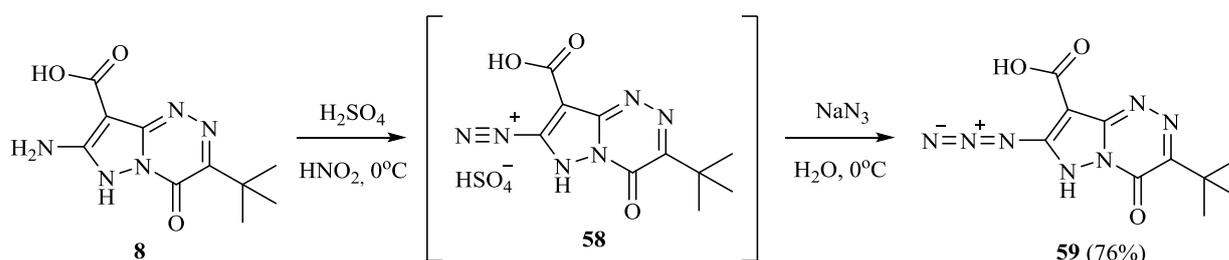


Рис. 25. ^{13}C ЯМР АРТ спектры исходной кислоты **8** и продукта **57**

2.2.3.2 3-*tert*-Бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновые кислоты: синтез и реакции с электрофильными агентами

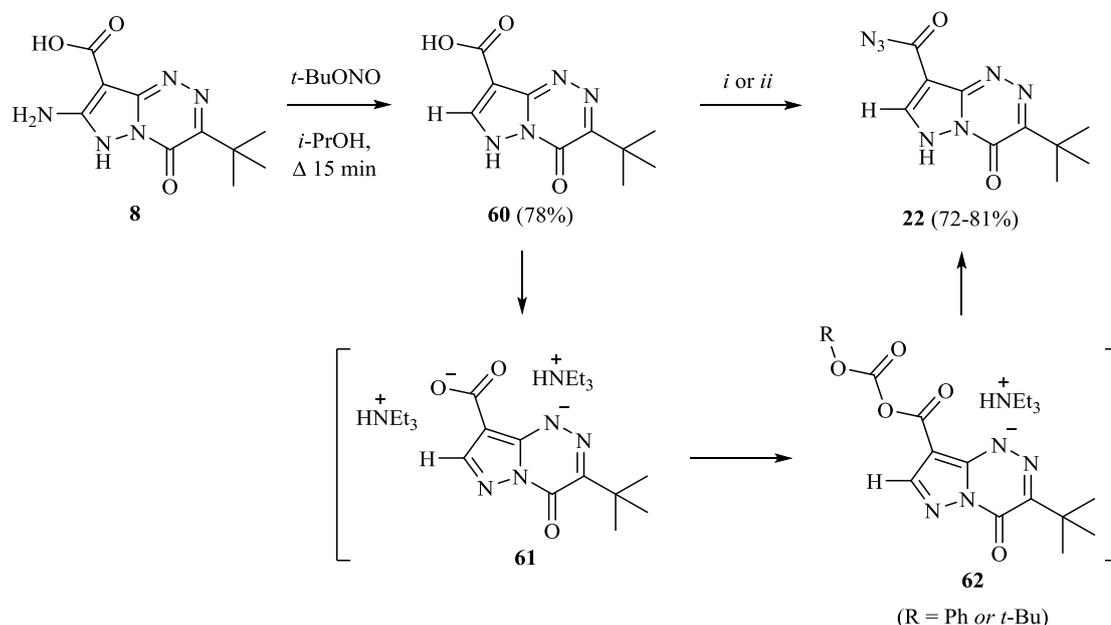
Ранее мы уже изучили диазотирование этил 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата **2** и 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбогидразида **5** (см. выше). К сожалению, нам не удалось выделить ожидаемый карбоксизамещённый тетрафторборат диазония **58** (соответствующий сульфат диазония отражён на Схеме 78), проводя диазотирование в разработанных ранее условиях, в среде безводной трифторуксусной кислоты.

Схема 78



Однако диазотирование кислоты **8** действием нитрита натрия в среде 70% водной H₂SO₄ при 0°C, с последующим разбавлением реакционной смеси охлаждённой водой, добавлением азидата натрия и экстракцией полученного продукта, позволило получить 7-азидо-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновую кислоту **59** с умеренным выходом (Схема 78). Соединение **59** оказалось неустойчиво, разлагалось при хроматографии и нагревании.

Схема 79



i: 1). PhOCOCl (1.05 eq), NEt₃ (4 eq), acetone, 0°C, 5 min

2). NaN₃ (1.5 eq), H₂O, 0°C, 30 min

ii: Boc₂O (1.05 eq), NaN₃ (1.5 eq), Et₃N (4 eq), dioxane, TBAB (0.01 eq), Δ 1 h;

Кратковременная обработка 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты **8** *tert*-бутилнитритом в кипящем 2-пропаноле, аналогично соответствующей реакции соединения **2**, позволила синтезировать 3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновую кислоту **60**, которая была выделена с хорошим выходом после удаления растворителей в вакууме и перекристаллизации полученного остатка (Схема 79).

Спектральные данные новых кислот **59** и **60** соответствовали ожидаемым. Так в ИК спектре 7-азидозамещённого соединения **59** наблюдалась характеристическая полоса поглощения группы N₃ при 2135 см⁻¹

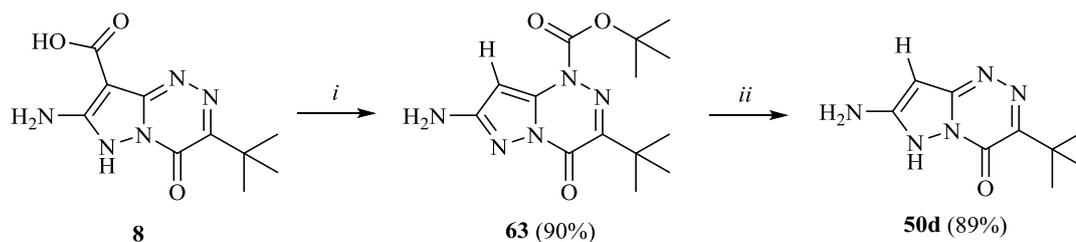
¹, а ¹H ЯМР спектр кислоты **60** содержал ожидаемый синглет протона C(7)–H в ароматической области при 8.26 м.д.

Обработка кислоты **60** ацилхлоридами, например, фенилхлорформиатом в присутствии основания при 0°C в среде ацетона или ацетонитрила, с последующим разбавлением реакционной смеси водой не приводила к образованию каких-либо новых соединений, выделено только исходное вещество. Однако добавление водного раствора азидов натрия при низкой температуре привело к образованию 8-карбонилазида **22** с хорошим выходом, спектральные характеристики и температура плавления которого совпали с ранее полученными (см. выше). Эти экспериментальные данные подтверждают, что в данных условиях атом азота цикла не подвергается ацилированию. Предполагаемый механизм процесса представлен на Схеме 79.

Аналогичные реакции известны в литературе; описан также синтез ацилазидов из соответствующих карбоновых кислот при нагревании с азидом натрия и ди-*трет*-бутил дикарбонатом в полярном растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан или диоксан [180]. Мы установили, что взаимодействие кислоты **60** в данных условиях приводит к образованию карбонилазида **22** (Схема 79). К сожалению, 7-азидозамещённая кислота **59** разлагалась в условиях реакции.

Однако, неожиданный результат был получен при введении в реакцию 7-амино-8-карбоновой кислоты **8**. Взаимодействие кислоты **8** с ди-*трет*-бутил дикарбонатом и триэтиламино в аналогичных условиях, при нагревании в среде диоксана привело к декарбоксилированию с одновременным ацилированием атома азота N(1) цикла 1,2,4-триазина. В результате в качестве продукта реакции был выделен *трет*-бутил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксопирозоло[5,1-с][1,2,4]триазин-1(4H)-карбоксилат **63** (Схема 80).

Схема 80



i: Boc₂O (1.05 eq), NEt₃ (4 eq), NaN₃ (0.01 eq), dioxane *or* DMF, 40°C
ii: 1). BF₃•Et₂O (2 eq); PhCH₃, Δ 30 min; 2). KHCO₃, H₂O

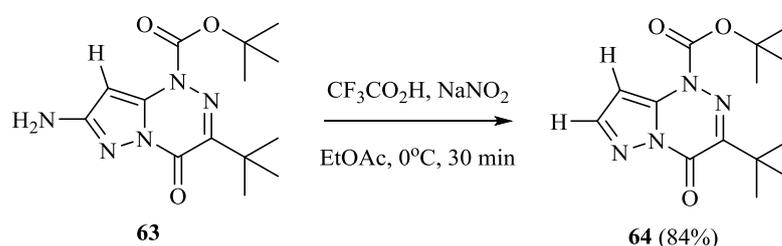
Стоит отметить, что анализ реакционной смеси не показал наличие каких-либо других продуктов. Лучшие выходы амина **63** были получены при проведении реакции в среде диметилформамида, в мягких условиях. Строение продукта **63** доказано с применением ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также косвенным образом, с помощью рентгеноструктурного анализа одного из соединений, полученных исходя из амина **63** (см. ниже). Так, ¹H ЯМР спектр показал синглеты при 5.98 м.д. (C(8)–H) и 1.61, 1.37 м.д. (2 *t*-Bu) с относительными интегральными интенсивностями 1H и 9+9 H, соответственно. Уширенный сигнал аминогруппы проявился при 6.30–5.80 м.д. Спектр ¹³C ЯМР (АРТ) показал все ожидаемые сигналы; пик атома C(8)–H расположен при 83.59 м.д. (что близко к значению δ C(8)–H = 73.0 м.д. в соединении **50d**). Масс-спектр высокого разрешения содержал пик иона с *m/z* = 330.1537 [M + Na].

Химические свойства амина **63** подтверждают его строение. Кислотный гидролиз в водных средах, например, в кипящем водно-этанольном растворе разбавленной соляной кислоты) протекал с трудом и сопровождался значительным осмолением. Однако использование эфирата трифторида бора в толуоле при повышенной температуре позволило выделить амин **50d** с хорошим выходом (Схема 80). Спектральные данные последнего полностью совпали с ранее полученными (см. выше).

Высокая стойкость *трет*-бутоксикарбонильной группы амина **63** к кислотному гидролизу в общем случае нехарактерна для простейших Вос-

защищённых аминов [169]. Однако данное экспериментальное наблюдение удалось использовать в синтезе новых N(1)-защищённых 3-*tert*-бутил-4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, функционализованных по пиразольному циклу. Так, обработка раствора соединения **63** в этилацетате трифторуксусной кислотой и кристаллическим нитритом натрия при 0°–5°C привела к мягкому дезаминированию, и *tert*-бутил 3-*tert*-бутил-4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-1(4*H*)-карбоксилат **64** был синтезирован с высоким выходом (Схема 81).

Схема 81



В ИК спектре соединения **64** не найдено характеристичных полос поглощения для колебаний связей NH, однако наблюдались полосы CH при 2977, 2938 см⁻¹ и карбонильных групп при 1788, 1713 см⁻¹. ¹H ЯМР спектр содержал два синглета в ароматической области при 7.96, 6.73 м.д. в растворе CDCl₃ и 8.07, 6.63 м.д. в ДМСО-*d*₆ (1H + 1H в обоих случаях), отнесённые к сигналам протонов C(7)–H и C(8)–H, соответственно. Константа спин-спинового взаимодействия между двумя соседними протонами пиразольного цикла составила 1.6 Гц (ДМСО-*d*₆), что находится в соответствии с экспериментальными значениями подобных констант в ряду простейших пиразолов [133].

¹³C ЯМР АРТ спектр (Рис. 26) показал все ожидаемые сигналы, в том числе сигналы для двух различных *tert*-бутильных групп и сигналы ароматических атомов углерода C(7)–H и C(8)–H при 145.45 и 94.66 м.д., соответственно. В последнем случае удовлетворительный спектр удалось записать, применяя CDCl₃ в качестве растворителя. При длительном (более суток) хранении чистого продукта **64** в растворе ДМСО-*d*₆ наблюдалось разложение с образованием сложной смеси соединений.

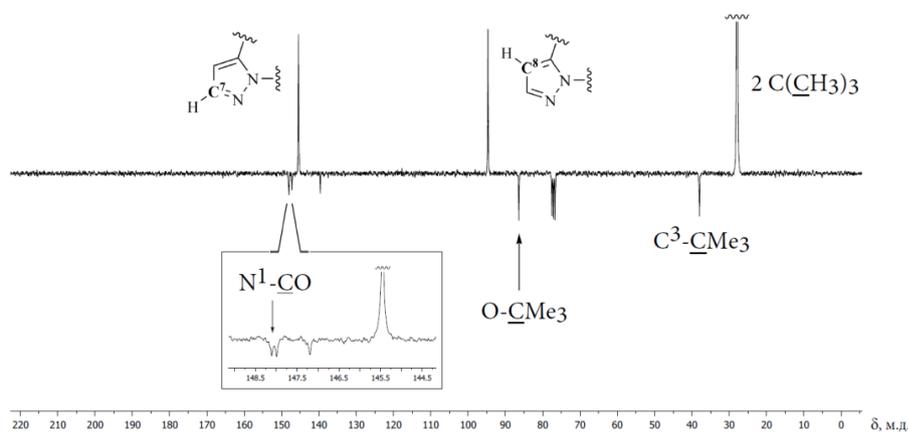
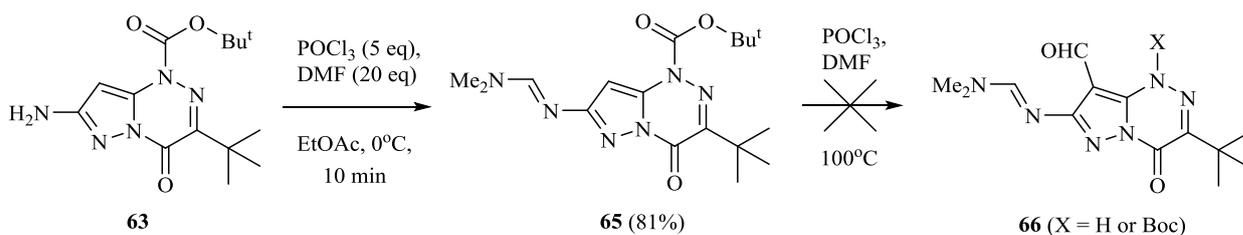


Рис. 26. ^{13}C ЯМР (эксперимент АРТ, раствор в CDCl_3) спектр соединения **64**

Далее, мы исследовали реакции полученных N(1)-защищённых 4-оксопироло[5,1-с][1,2,4]триазинов с различными электрофильными агентами. Как ранее было отмечено, в литературе описано галогенирование и нитрование пироло[5,1-с][1,2,4]триазинов (см. выше). Взаимодействие амина **63** со смесью ДМФА и POCl_3 (реагент Вильсмейера [181]) уже при низкой температуре, в среде этилацетата быстро привело к образованию продукта, который был идентифицирован как *tert*-бутил 3-*tert*-бутил-7-((диметиламино)метилден)амино-4-оксопироло[5,1-с][1,2,4]триазин-1(4*H*)-карбоксилат **65** (Схема 82).

Схема 82



Соединение **65** обладало ярко-жёлтой флуоресценцией в УФ свете, с максимумом поглощения при $\lambda = 250.0$ ($\lg \varepsilon = 0.289$), что указывает на образование новой сопряжённой системы. В ИК спектре (Рис. 27) не наблюдалось каких-либо полос для связей NH. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3) содержал новые синглеты протонов $\text{CH}=\text{N}-\text{C}(7)$ при 8.39 м.д. (1H) и диметиламиногруппы при 3.06 м.д. (6H). Два сигнала *tert*-бутильных протонов наблюдались при 1.63 м.д. ($\text{N}(1)-\text{CO}_2t\text{-Bu}$) и 1.43 м.д. ($\text{C}(3)-t\text{-Bu}$). В

спектре ^{13}C ЯМР (АРТ, CDCl_3) сигнал $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-\text{C}(7)$ расположен при 156.25 м.д. Интересно отметить, что атомы углерода группы NMe_2 в спектре ^{13}C ЯМР оказались магнитно неэквивалентны, в отличие от ^1H ЯМР спектра для соответствующих протонов, и проявились при 40.61 и 34.49 м.д. (CDCl_3) или 40.70 и 34.59 м.д. ($\text{DMSO}-d_6$). Это указывает, что свободное вращение вокруг связи $\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}$ затруднено в результате сопряжения неподелённой пары электронов атома азота с орбиталями соседней двойной связи $\text{CH}=\text{N}$. Данные HRMS также подтвердили строение соединения **65**.

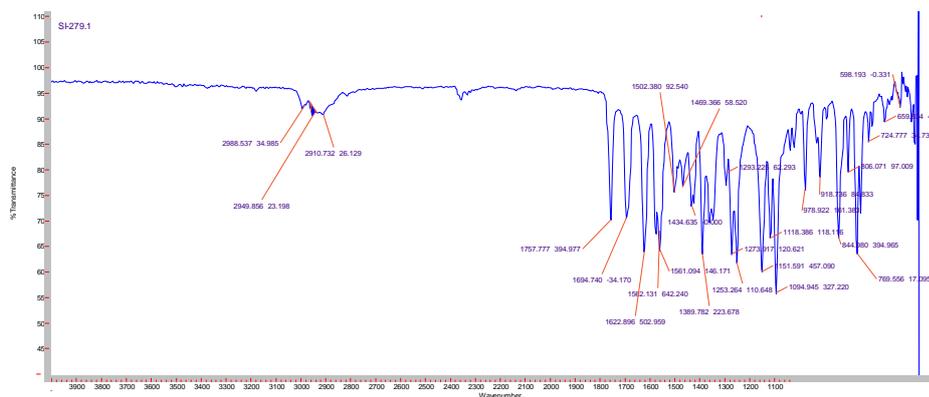
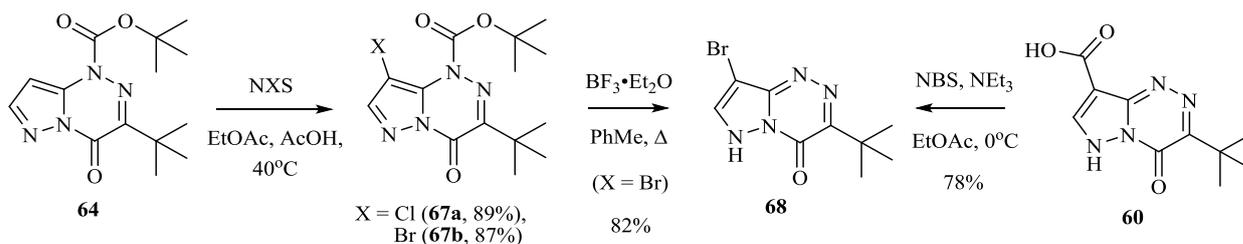


Рис. 27. ИК спектр соединения **65**

Соединение **65** оказалось инертно к действию избытка реагента Вильсмейера даже в жёстких условиях ведения реакции формилирования. Продолжительное нагревание в смеси диметилформаида и оксихлорида фосфора при 100°C не приводило к образованию ожидаемого продукта **66**. После обработки реакционной смеси водой в присутствии основания было выделено только исходное вещество **65**.

Однако, соединение **64** со свободными положениями при атомах углерода $\text{C}(7)$ и $\text{C}(8)$ легко вступало в реакции электрофильного ароматического замещения под действием N-галогенсукцинимидов (Схема 83). Так, обработка соединения **64** N-X-сукцинимидами в смеси уксусной кислоты и этилацетата при $40^\circ\text{--}50^\circ\text{C}$ привела к образованию ожидаемых продуктов галогенирования **67a,b** ($\text{X} = \text{Cl}$, **67a**; $\text{X} = \text{Br}$, **67b**).



Удаление защитной группы под действием эфира трифторида бора позволило синтезировать 8-бром-3-*tert*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он **68**. Встречным синтезом, соединение **68** было также получено по реакции галоген-декарбоксилирования, исходя из соответствующей кислоты **60** под действием N-бромсукцинимид и триэтиламина при пониженной температуре (Схема 83). В обоих случаях ожидаемый продукт был выделен с высоким выходом, и в процессе реакций нами не было отмечено каких-либо аномалий. К сожалению, осуществить нитрование соединений **63-65** в различных условиях не удалось, при этом наблюдалось только осмоление.

Строение соединений **67a,b** подтверждено с помощью ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также рентгеноструктурного анализа монокристалла (**67a**, Рис. 28).

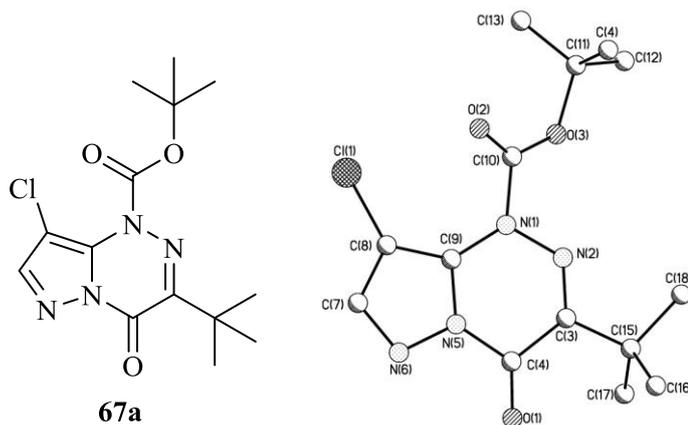


Рис. 28. Общий вид молекулы соединения **67a** (атомы водорода не показаны). Рентгеновский дифракционный анализ монокристалла осуществляли на приборе «Bruker SMART APEX» (оператор – д.х.н. К.А. Лысенко, гл. н. с. Лаб. ЛРСИ (№201) ИНЭОС РАН), растворитель для кристаллизации – *n*-гексан.

Изучение процессов декарбоксилирования в 3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновых кислотах позволило разработать эффективные методы синтеза новых функционально замещённых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. Рассмотрены химические свойства данных соединений в различных реакциях: галоген-декарбоксилирования, ацилирования, восстановления и диазотирования. В частности, исследование реакции галоген-декарбоксилирования в 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоте **8** позволило синтезировать новые *N*-(3-*трет*-бутил-8-*X*-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамиды **52a-d** (*X* = Cl, Br, I, H) и гидрохлорид **53**.

Впервые исследована новая реакция мягкого декарбоксилирования: взаимодействие соединения **8** с иодом в присутствии триэтиламина и боргидридом натрия в мягких условиях с высоким выходом привело к продукту декарбоксилирования – 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиному **50d**. Показано, что ни трифторуксусный ангидрид, ни диборан не принимают участие в реакции. Более того, реакция между 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислотой **8** и дибораном привела к необычному результату, практически не имеющему аналогов в литературе. В мягких условиях и с высоким выходом получен труднодоступный другими методами продукт восстановления карбоксильной группы до метильной – новый 7-амино-3-*трет*-бутил-8-метилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он **57**, который был выделен с высоким выходом.

Полученные экспериментальные данные недвусмысленно указывают на явную склонность 7-аминозамещённой кислоты **8**, в отличие от аналогов **59** и **60**, подвергаться спонтанному декарбоксилированию в определённых условиях. Это наблюдение было с успехом использовано в селективном синтезе ряда ранее недоступных функционализированных *N*(1)-Вос-защищённых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **63-65** и **67a,b**.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

3.1 Общие сведения

УФ спектры регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (растворитель – H₂O, если не указано иное). ИК спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре Agilent Cary 660 FTIR в тонком слое. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C регистрировали на приборах «Bruker AM-300», «Bruker AM-500» или «Bruker AV-600», рабочие частоты по ¹H, ¹³C соответственно 300 и 75 МГц, 500 и 126 МГц либо 600 и 151 МГц; 282 МГц для ядра ¹⁹F, и 96 МГц для ¹¹B. Внутренний стандарт – тетраметилсилан (¹H, ¹³C), CF₃CO₂H или BF₃·Et₂O (¹⁹F, ¹¹B). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электрораспылительной ионизации (растворитель – метанол или ацетонитрил). Температуры плавления определяли на приборе “Melting point SMP30” фирмы STUART, в стеклянных капиллярах при атмосферном давлении. Элементный анализ осуществляли на приборе “PerkinElmer Series II 2400 Elemental Analyzer”. Для хроматографии использовали “Acros silica gel (0.035–0.070 mm, 60Å)” или “Merck Silica gel (for chromatography, 60–200 μm)”. Контроль чистоты продуктов производили на пластинках “Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄”, проявление осуществляли в свете УФ лампы при 254 или 365 нм. Все использованные в работе реагенты, растворители и газы (чистота 90.0 – 99.9+ %) были получены из коммерческих источников (“Химмед”, “Acros”, “Sigma-Aldrich”), при необходимости подвергались дополнительной очистке до достижения аналитической чистоты стандартным образом непосредственно перед использованием. Все реакции и процедуры выделения, очистки и характеристики синтезированных соединений, процедуры записи спектров и т. пл. (за исключением спектров ЯМР, при съёмке которых всегда использовали атмосферу аргона) проводили на воздухе при комнатной температуре и атмосферном давлении, если не указано иное.

3.2 Синтез объектов исследования

Этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 2. Метод А. К суспензии 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-она (2.14 г, 10.0 ммоль) в пиридине (5 мл) добавили этил цианоацетат (1.58 г, 1.49 мл, 14 ммоль). Синтез вели в условиях микроволнового облучения системы «MARS» (CEM Corporation). Параметры процесса: 400 W, 78°C, 30 мин. По окончании процесса, реакционную смесь охладили до 20°C. Образовавшийся осадок отфильтровали и промыли 2-пропанолом (1x10 мл), затем CCl₄ (3x10 мл), высушили на воздухе и получили соединение **2**, выход 2.2 г (79%), бесцветные прозрачные кристаллы, т. пл. 242–244°C (разл.). Метод Б. Соединение **27** (100 мг, 0.33 ммоль) добавили к раствору этилата натрия (45 мг, 0.66 ммоль) в абсолютном этаноле (5 мл). Перемешивали 20 мин при 20°C, затем добавили воду (50 мл). Перемешивали 1 мин и отфильтровали, промыли на фильтре водой (5x10 мл). Остаток перекристаллизовали из смеси этанол:этилацетат (1:1) и получили соединение **2**, выход 50 мг (55%), бесцветные прозрачные кристаллы, т. пл. 242-244°C (разл.). Элюент для ТСХ – этилацетат:гексан (1:2). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 254 (1.177), 316 (0.311). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3499, 3238 (NH, NH₂), 3183, 2998, 2952, 1660, 1641 (2 CO), 1604, 1542, 1480, 1404, 1337, 1310, 1158, 1096, 1017, 957, 911, 836, 742, 664. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 13.32 (с, 1 H, NH), 6.25 (с, 2 H, NH₂), 4.28 (с, 2 H, CH₂CH₃, *J* = 7), 1.37 (с, 9 H, C(CH₃)₃), 1.29 (т, 3 H, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 162.62 (CO₂Et) 158.59, 148.62, 146.75, 144.18 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 81.29 (C(8)), 59.74 (CH₂CH₃), 37.17 (C(CH₃)₃), 28.01(C(CH₃)₃), 14.78(CH₂CH₃).

7-Амино-3-трет-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбогидразид 5. Смесь соединения **2** (1.00 г, 3.58 ммоль) и водного гидразингидрата (95% раствор, 1.36 мл, 26.6 ммоль) кипятили (110-115°C) в атмосфере аргона 7 ч. Реакционную смесь охладили до 20°C, образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (2x3 мл), высушили на воздухе и получили соединение **5**, выход 0.90 г (95%), белый порошок, т. пл. 285–295°C (разл.). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3310, 3215 (NH, NH₂), 2905 (CH), 1720, 1685 (2 CO). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 8.81 (с, 1 H, NH цикла), 6.48 (ушир. с, 3 H, CONHNH₂), 5.94 (с, 2 H, NH₂–C(7)), 1.39 (с, 9 H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 165.5 (C(ONHNH₂)), 159.1, 150.5, 147.6, 146.7 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 80.3 (C(8)), 36.4 (C(CH₃)₃), 28.7 (C(CH₃)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 266.1359 [M + H] (100); C₁₀H₁₅N₇O₂; вычислено: M + H = 266.1360.

7-Амино-3-трет-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота 8. Соединение **2** (0.5 г, 1.79 ммоль) и тетра-*n*-бутиламмоний бромид (0.010 г, 0.031 ммоль) добавили к раствору КОН (1 г, 17.8 ммоль) в смеси 5 мл воды и 5 мл 95% водного этанола. Полученную смесь кипятили 5 ч. Затем реакционную смесь охладили, и поддерживая температуру 0–10°C, медленно, по каплям и интенсивном перемешивании добавили конц. водный раствор HCl до pH<4. Образовавшийся осадок отфильтровали, тщательно промыли водой (10x10 мл), высушили на воздухе (48 ч при 20–25°C) и получили соединение **8**, выход 0.42 г (93%), белый порошок с т. пл. >300 °C. Спектр УФ (λ_{\max} , нм) (lg ϵ): 207.0 (3.009), 252.2 (3.810), 314.2 (0.786). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3300 (NH, OH), 1720, 1690 (2 CO), 1610, 1520, 1470, 1315, 1095, 995. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 13.25 (с, 1 H, NH), 12.70 (с, 1 H, CO₂H), 6.15 (с, 2 H, NH₂), 1.30 (с, 9 H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 164.0 (C(=O₂H)), 158.7, 148.1, 146.6, 144.1 (C(8a), C(4), C(3), C(7)),

81.6 (C(8)), 36.9 (C(CH₃)₃), 27.8 (C(CH₃)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 252.1087 [M + H] (100); 274.0906 [M + Na] (39); C₁₀H₁₃N₅O₃; вычислено: M + H = 252.1097; M + Na = 274.0916.

Т. пл. и спектральные данные для соединений **2**, **5** и **8** совпадали с описанными в литературе [80].

3.3 Синтез новых соединений

Этил **3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 9a**. Метод А. Соединение **2** (0.30 г, 1.07 ммоль) растворили в 5 мл MeOH, добавили *трет*-бутил нитрит (0.5 мл, 0.43 г, 4.20 ммоль) и полученную смесь кипятили 5 мин. (60°C). Затем упарили растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент хлороформ). Получили соединение **9a**, выход 0.26 г (92%), бесцветные прозрачные кристаллы, т. пл. 163-164°C. Метод Б. Соединение **10** (0.30 г, 0.79 ммоль) кипятили в 5 мл сухого метанола в течение 5 мин. Затем упарили растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент хлороформ). Получили соединение **9a**, выход 0.18 г (86%), бесцветные прозрачные кристаллы, т. пл. 163–164°C. Метод В. Сухой диметилформамид (10 мл) добавили к приготовленному раствору соединения **13** (0.79 ммоль, см. ниже) в безводной трифторуксусной кислоте (3 мл). Полученный раствор нагревали при 100°C при перемешивании 1 ч в воздушной атмосфере. Затем упарили растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – хлороформ). Получили соединение **9a**, выход 0.11 г (52%), бесцветные прозрачные кристаллы, т. пл. 163–164°C. Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 200.4 (2.215), 261.8 (1.642), 319.2 (0.897). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3243, 3210 (NH), 1718 (CO), 1678 (CO). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 13.78(с, 1 H, NH), 8.31(с, 1 H, C(7)–H), 4.32 (к, 2 H, CH₂CH₃, $J = 7.1$), 1.41 (с, 9 H, *t*-Bu), 1.32 (т, 3

H, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 161.32 (CO₂Et), 145.04, 148.03, 147.81, 143.92 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 95.22 (C(8)), 60.19 (CH₂CH₃), 37.15 (C(CH₃)₃), 28.01 (C(CH₃)₃), 14.67 (CH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 265.1275 [M + H] (73); 287.1089 [M + Na] (100); C₁₂H₁₆N₄O₃; вычислено: M + H = 265.1301; M + Na = 287.1120.

Этил 3-трет-бутил-4-оксо-7-хлор-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 9b. Метод А. К раствору соединения **2** (0.30 г, 1.07 ммоль) в 5 мл MeCN добавили триметилхлорсилан (1.00 мл, 0.86 г, 7.96 ммоль). Реакционную смесь нагрели до кипения и добавили *трет*-бутил нитрит (2.00 мл, 1.73 г, 16.82 ммоль) в один приём. Затем смесь охладили до 20°C, перемешивали 1 мин и упарили растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – хлороформ). Получили соединение **9b**, выход 0.29 г (90%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 161–162°C. Метод Б. Соединение **10** (0.30 г, 0.79 ммоль) кипятили в смеси 5 мл MeCN и триметилхлорсилана (1 мл, 7.96 ммоль) в течение 5 мин. Затем упарили растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – хлороформ). Получили соединение **9b**, выход 0.20 г (85%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 161–162°C. Спектр УФ (λ_{max}, нм) (lg ε): 262.8 (1.022), 315.2 (0.759). Спектр ИК (ν̄, см⁻¹): 3241, 3200 (NH), 1714 (CO), 1674 (CO). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 13.73 (с, 1 H, NH), 4.33 (к, 2 H, CH₂CH₃, *J* = 7.1), 1.38 (с, 9 H, *t*-Bu), 1.30 (т, 3 H, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 159.92 (CO₂Et), 148.95, 146.60, 146.55, 145.32 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 91.75 (C(8)), 60.45 (CH₂CH₃), 37.40 (C(CH₃)₃), 27.92 (C(CH₃)₃), 14.68 (CH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 299.0684 [M + H] (100); 321.0506 [M + Na] (33); C₁₂H₁₅ClN₄O₃; вычислено: M + H = 299.0694; M + Na = 321.0514.

Этил 3-трет-бутил-7-бром-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 9с. Метод А. Раствор соединения **2** (0.30 г, 1.07 ммоль) в 5 мл MeCN охладили до 0°C, и в атмосфере аргона добавили триметилбромсилан (0.50 мл, 0.58 г, 3.79 ммоль). Затем при интенсивном перемешивании добавили *трет-бутил* нитрит (2.00 мл, 1.73 г, 16.82 ммоль) в один приём. Полученную тёмно окрашенную реакционную смесь ипятили 1 мин. Затем удалили растворитель в вакууме, и остаток перекристаллизовали из хлороформа. Получили соединение **9с**, выход 0.35 г (95%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 164.5–165.5°C. Метод Б. Соединение **10** (0.30 г, 0.79 ммоль) кипятили в смеси 5 мл MeCN и триметилбромсилана (0.50 мл, 0.58 г, 3.79 ммоль) в течение 5 мин. Затем упарили растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент хлороформ). Получили соединение **9с**, выход 0.23 г (85%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 164.5–165.5°C. Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 210.0 (3.226), 261.0 (1.826), 316.8 (1.416). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3244, 3192 (NH), 1716 (CO), 1673 (CO). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 13.71 (с, 1 H, NH), 4.35 (к, 2 H, CH₂CH₃, *J* = 7.3), 1.40 (с, 9 H, *t*-Bu), 1.32 (т, 3 H, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 160.16 (CO₂Et), 148.84, 146.75, 145.35, 135.77 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 94.04 (C(8)), 60.52 (CH₂CH₃), 37.51 (C(CH₃)₃), 28.07 (C(CH₃)₃), 14.85 (CH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 343.0394 [M + H] (100); C₁₂H₁₅BrN₄O₃; вычислено: M + H = 343.0400.

3-трет-Бутил-8-этоксикарбонил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-дiazоний тетрафторборат 10. Все процедуры проводили в атмосфере аргона. Соединение **2** (0.5 г, 1.79 ммоль) растворили в 3.5 мл безводной трифторуксусной кислоты и полученный жёлтый раствор охладили до 0°C. Затем при интенсивном перемешивании и охлаждении, небольшими порциями в течение 5 мин добавили кристаллический NaNO₂ (0.18 г, 2.61 ммоль). После окончания прибавления, коричнево-красную

реакционную смесь перемешивали ещё 5 мин при 0°C. Затем по каплям, при перемешивании и охлаждении, в течение 1 мин добавили раствор эфирата трифторида бора в Et₂O (1.38 мл, 8.95 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C 3 мин. Образовавшийся жёлтый осадок отфильтровали, промыли последовательно охлаждённой до 0-5°C безводной CF₃CO₂H (2x2 мл), затем охлаждённым до -10°C хлороформом (2x2 мл), гексаном (3x5 мл), и высушили в вакуум-эксикаторе при 0°C (24 ч). Получили соединение **10**, выход 0.64 г (95%), ярко-жёлтый порошок, т. пл. 85–86°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) (lg ϵ): 249.5 (1.965), 319.5 (0.623). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3259, 3218 (NH), 2981, 2880 (CH), 2313 (N₂⁺), 1798, 1769, 1712, 1626 (CO), 1540, 1463, 1410, 1370, 1313, 1265, 1213, 1164, 1113, 1070, 1010 (BF₄⁻), 957, 898, 849, 769, 742, 707, 685. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – CF₃CO₂H/(CF₃CO)₂O/CDCl₃ 50:50:1, δ , м.д., *J*, Гц): 4.72 (к, 2 H, CH₂CH₃, *J* = 8), 1.58 (т, 3 H, CH₂CH₃), 1.55 (с, 9 H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – CF₃CO₂H/(CF₃CO)₂O/CDCl₃ 50:50:1, δ , м.д.): 158.54 (CO₂Et); 154.72, 146.32, 145.27, 125.93 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 100.04 (C(8)), 66.17 (CH₂CH₃), 39.38 (C(CH₃)₃), 27.04 (C(CH₃)₃), 13.38 (CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, растворитель – CF₃CO₂H/(CF₃CO)₂O/CDCl₃ 50:50:1, δ , м.д.): -147.92 ÷ -148.36 (м, 4 F, BF₄⁻). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): -149.04 (с, 4 F, BF₄⁻). Спектр ЯМР ¹¹B (96 МГц, растворитель – CF₃CO₂H/(CF₃CO)₂O/CDCl₃ 50:50:1, δ , м.д.): 1.23, 0.94, 0.34, -0.35 (м, ~1:1:3:1, 1B, BF_n(CF₃CO₂)_{4-n}⁻). Спектр ЯМР ¹¹B (96 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): -1.31 (с, 1B, BF₄⁻). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 291.1203 [M⁺] (100); C₁₂H₁₅N₆O₃; вычислено: M⁺ = 291.1200. Элементный анализ. Найдено: C, 38.01; H, 3.99; N, 22.17; C₁₂H₁₅BF₄N₆O₃; вычислено: C, 38.12; H, 4.00; N, 22.23.

(*E/Z*)-Этил 3-*трет*-бутил-7-((1-этокси-3-гидрокси-1-оксобут-2-ен-2-ил)диазенил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат **11a**, этил (*E/Z*)-3-*трет*-бутил-7-(2-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)гидразинил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат **11b**. Соединение **10** (0.30 г, 0.79 ммоль) при интенсивном перемешивании добавили к охлаждённой до 10°C смеси этилового эфира ацетоуксусной кислоты (0.30 мл, 2.35 ммоль), безводного ацетата натрия (5.00 г, 60.95 ммоль) и 4 мл ледяной уксусной кислоты. Перемешивали 10 мин. при 10–15°C, затем добавили 50 мл воды, перемешали и отфильтровали осадок. Промыли на фильтре водой (3x20 мл). Остаток высушили на воздухе. Очистку производили переосаждением гексаном из хлороформа. Получили соединение **11** в виде смеси изомеров **11a,b**, выход 0.31 г (82 %), белые кристаллы, т. пл. 230°C. Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 256.0 (0.648), 287.0 (0.686). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3246, 3209 (NH), 2974, 2934 (CH), 1707 (CO), 1675 (CO), 1621 (CO), 1521, 1480, 1394, 1365, 1304, 1251, 1201, 1166, 1143, 1100, 1022, 977, 949, 915, 775, 738, 692. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 14.26 (с, 0.29 H, OH енольной формы **11a**), 13.75 (с, 1 H, NH цикла), 12.47 (с, 0.71 H, =NNH кето-формы **11b**), 4.46–4.29 (м, 4 H, 2 CH₃CH₂O), 2.45 (с, 3 H, CH₃CO **11a,b**), 1.42 (с, 9 H, *t*-Bu), 1.37 (т, 3 H, CH₃CH₂O, *J* = 7), 1.33 (т, 3 H, CH₃CH₂O, *J* = 7). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – CDCl₃, δ , м.д.): 14.51 (с, 0.34 H, OH енольной формы **11a**), 12.92 (с, 0.66 H, =NNH кето-формы **11b**), 10.98 (с, 1 H, NH цикла), 4.70–4.20 (м, 4 H, 2 CH₃CH₂O), 3.00–2.40 (м, ~ 6 H, H₂O + CH₃CO **11a,b**), 1.65–1.20 (м, 15 H, *t*-Bu + 2 CH₃CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 196.16, 193.79 (=C(OH)CH₃ **11a**, CH₃C=O **11b**), 161.48, 161.12 (2 CO₂Et), 152.48, 152.40, 148.93, 148.85, 146.67, 144.13, 144.00 (C(8a), C(4), C(3), C(7) **11a,b**), 133.04, 130.95 (=C–N=N **11a**, C=NNH **11b**), 82.57 (C(8)), 61.51, 61.02, 60.40 (2 CH₃CH₂O **11a,b**), 37.01 (C(CH₃)₃), 30.40, 26.24 (=C(OH)CH₃ **11a**, CH₃C=O **11b**), 27.59 (C(CH₃)₃), 14.30, 14.25, 13.99, 13.71 (2

$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$ **11a,b**). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 443.1629 [M + Na] (100); $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_6$; вычислено: $M + \text{Na} = 443.1650$.

Восстановление соли диазония 10 в *one-pot* синтезе соединений 9a, 14, 16a-c, 17a-c, 18, 21a-d (общая методика для первой стадии процесса). Получение раствора этил 3-*трет*-бутил-7-гидразинил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата 13 в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Все процедуры проводили в атмосфере аргона. Соединение **10** (0.30 г, 0.79 ммоль) при интенсивном перемешивании добавили к суспензии мелкодисперсного безводного SnCl_2 (1.40 г, 7.38 ммоль) в безводной $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (3 мл) при 15–20°C. Полученную смесь перемешивали 10–15 мин при той же температуре и сразу же использовали в следующей стадии. Об окончании реакции судили по изменению цвета реакционной смеси: ярко-жёлтый (исходное соединение **10**) → бесцветный (продукт реакции **13**). Во всех расчётах выход соединения **13** в данной реакции условно принимали равным 0.79 ммоль (100%).

Этил 3-*трет*-бутил-7-гидразинил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат гидрохлорид 14. Все процедуры проводили в атмосфере аргона. Приготовленный раствор соединения **13** (0.79 ммоль, см. выше) в безводной трифторуксусной кислоте (3 мл) упарили в вакууме при температуре 25–30°C. К полученному остатку добавили CHCl_3 (50 мл) и небольшими порциями, при перемешивании и охлаждении до 10°C – кристаллический KHSO_3 (30 г). Полученную смесь перемешивали 5 мин при той же температуре, затем отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме при температуре 0°C до объёма 2 мл. Полученный раствор охладили до –20°C, и поддерживая указанную температуру, в течение 5 мин пропускали через него сильный ток сухого газообразного HCl . Затем добавили 2 мл сухого гексана, перемешали и отфильтровали образовавшийся осадок, который далее промыли на фильтре гексаном (2x3 мл) и высушили на воздухе. Получили

соединение **14**, выход 0.24 г (91%), белый порошок, т. пл. 197–199°C (разл.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 207.5 (3.349); 254.5 (3.999); 312.5 (1.281). Спектр ИК (ν , см^{-1}): 3251, 3218 (NH, NH_3^+), 2972 (CH), 2687 (NH_3^+), 1669, 1626 (2 CO), 1537, 1365, 1313, 1156, 1115, 973, 914, 783, 744. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 13.70 (с, 1 H, NH цикла), 11–10 (ушир. с, ~ 2 H, $\text{H}_3\text{N}^+-\text{NH}$), 8.93 (с, 1 H, $\text{H}_3\text{N}^+-\text{NH}$), 4.31 (к, 2 H, CH_2CH_3 , $J = 7$), 1.39 (с, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.31 (т, 3 H, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 161.04 (CO_2Et), 155.84, 148.99, 146.72, 144.68 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 81.90 (C(8)), 60.12 (CH_2CH_3), 37.11 (CMe_3), 27.71 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.52 (CH_2CH_3). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 295.1509 [M + H] (100); $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$; вычислено: M + H = 295.1513. Элементный анализ. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3$: C, 43.57; H, 5.79; N, 25.41. Найдено: C, 43.69; H, 5.80; N, 25.49.

Этил **3-трет-бутил-4-оксо-7-(2-(2,2,2-трифторацетил)гидразинил)-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 16a**. Все процедуры проводили в атмосфере аргона. Метод А. К приготовленному раствору соединения **13** (0.79 ммоль, см. выше) в безводной трифторуксусной кислоте (3 мл) добавили последовательно сухой ацетонитрил (15 мл) и трифторуксусный ангидрид (0.50 мл, 3.60 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 5 мин при температуре 20°C. Затем растворители упарили в вакууме при температуре 50°C. К полученному остатку добавили CHCl_3 (50 мл) и небольшими порциями, при перемешивании и охлаждении до 10°C – кристаллический KHSO_3 (30 г). Полученную смесь перемешивали 5 мин при той же температуре, затем отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме при температуре 30°C. Получили соединение **16a**, выход 0.29 г (94%), бесцветные прозрачные кристаллы, т. пл. 247–250°C (разл.). Метод Б. Соединение **18** (0.15 г, 0.37 ммоль) и 0.10 мл безводной трифторуксусной кислоты кипятили в 40 мл сухого хлороформа 8 ч. Затем растворители упарили в вакууме при 50°C.

Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – хлороформ). Получили соединение **16a**, выход 65 мг (45%), бесцветные прозрачные кристаллы, т. пл. 247–250°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 253.0 (1.183). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3388, 3196 (ушир., NH), 3058, 2975, 2922, 2853 (CH), 1739, 1696, 1619 (2 CO), 1543, 1452, 1365, 1339, 1304, 1281, 1237, 1193, 1156 (CF_3), 1109, 1019, 983, 924, 861, 781, 733. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 13.54 (с, 1 H, NH цикла), 11.66 (с, 1 H, NHNHCOCF_3), 8.56 (с, 1 H, NHNHCOCF_3), 4.34 (к, 2 H, CH_2CH_3 , $J = 7$), 1.39 (с, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.33 (т, 3 H, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 161.93 (CO_2Et), 156.77, 156.49, 156.21, 155.92 (к, COCF_3 , $J = 36$), 157.37, 149.11, 147.05, 144.83 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 119.81, 117.51, 115.22, 112.92 (к, CF_3 , $J = 289$), 81.50 (C(8)), 60.29 (CH_2CH_3), 37.45 (CMe_3), 28.13 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.00 (CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -74.41 (с, 3 F). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 391.1328 [M + H] (100); $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$; вычислено: M + H = 391.1336.

Синтез соединений 16b,c (общая методика). Все процедуры проводили в атмосфере аргона. Приготовленный раствор соединения **13** (0.79 ммоль, см. выше) в безводной трифторуксусной кислоте (3 мл) упарили в вакууме при температуре 25–30°C. К остатку добавили охлаждённые до 10°C сухой ацетонитрил (10 мл) и ацетилхлорид (0.11 мл, 0.12 г, 1.54 ммоль) либо фенилхлорформиат (0.20 мл, 0.25 г, 1.60 ммоль) для синтеза соединений **16b** либо **16c**, соответственно. Интенсивно перемешивали 1 мин, и вылили в охлаждённую до 10°C смесь кристаллического KHSO_3 (30 г) и сухого ацетонитрила (15 мл). Реакционную смесь перемешивали 2 мин при той же температуре, затем добавили 40 мл сухого CH_2Cl_2 и интенсивно перемешивали 40 мин при 20°C. Отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме при температуре 30°C. Очистку остатка производили переосаждением гексаном из дихлорметана.

Этил 7-(2-ацетилгидразинил)-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 16b. Выход 0.21 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 212–213°C (разл.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 250.5 (4.000), 309.5 (1.263). Спектр ИК (ν , см^{-1}): 3199 (NH), 2982, 2935(CH), 1671, 1618 (3 CO), 1540, 1462, 1443, 1370, 1300, 1189, 1151, 1129, 1098, 973, 838, 781, 722. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.50 (с, 1 H, NH цикла), 10.10 (с, 1 H, NHNHCOCH₃), 7.96 (с, 1 H, NHNHCOCH₃), 4.33 (м, 2 H, CH₂CH₃), 1.91 (с, 3 H, CH₃CONH) 1.39 (с, 9 H, C(CH₃)₃), 1.32 (м, 3 H, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 168.77 (CH₃CO), 162.30 (CO₂Et), 158.78, 149.01, 147.07, 144.65 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 81.29 (C(8)), 60.25 (CH₂CH₃), 37.43 (CMe₃), 28.15 (C(CH₃)₃), 20.97 (CH₃CO), 14.99 (CH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 337.1613 [M + H] (100); C₁₄H₂₀N₆O₄; вычислено: M + H = 337.1619.

Этил 3-трет-бутил-4-оксо-7-(2-(феноксикарбонил)гидразинил)-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 16c. Выход 0.27 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 186–187°C (разл.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 254.5 (0.460), 305.5 (0.199). Спектр ИК (ν , см^{-1}): 3355, 3251, 3207 (NH), 2977 (CH), 1739, 1683, 1620 (3 CO), 1525, 1480, 1443, 1364, 1341, 1296, 1187, 1145, 1124, 1096, 1024, 971, 908, 840, 782, 723. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.49 (с, 1 H, NH цикла), 9.95 (с, 1 H, NHNHCO₂Ph), 8.27 (с, 1 H, NHNHCO₂Ph), 7.50–6.97 (м, 5 H, Ph), 4.33 (м, 2 H, CH₂CH₃), 1.40 (с, 9 H, C(CH₃)₃), 1.33 (м, 3 H, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 161.64 (CO₂Et), 158.01 (CO₂Ph), 154.54, 150.82, 148.56, 146.62, 144.36 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), C четвертичн. Ph), 129.36, 125.16, 121.36 (5 CH м, п и о-Ph), 71.35 (C(8)), 59.74 (CH₂CH₃), 36.96 (CMe₃), 27.69 (C(CH₃)₃), 14.50 (CH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 415.1716 [M + H] (100); C₁₉H₂₂N₆O₅; вычислено: M + H = 415.1724.

Синтез соединений 17а-с и 18 (общая методика). Все процедуры проводили в атмосфере аргона. К приготовленному раствору соединения **13** (0.79 ммоль, см. выше) в безводной трифторуксусной кислоте (3 мл) добавили последовательно сухой ацетонитрил (15 мл) и соответствующее карбонильное соединение – бензальдегид (0.11 мл, 0.11 г, 1.08 ммоль для синтеза **17а**), 2-фторбензальдегид (0.12 мл, 0.14 г, 1.14 ммоль для синтеза **17б**), 3-бром-4-метоксибензальдегид (0.24 г, 1.11 ммоль для синтеза **17с**), либо этиловый эфир ацетоуксусной кислоты (0.14 мл, 0.14 г, 1.11 ммоль для синтеза **18**). Реакционную смесь перемешивали 10–15 мин при температуре 40°C. Затем растворители упарили в вакууме при температуре 50°C. К полученному остатку добавили CHCl_3 (50 мл) и небольшими порциями, при перемешивании и охлаждении до 10°C – кристаллический KHCO_3 (30 г). Полученную смесь интенсивно перемешивали 10 мин при той же температуре, затем отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме при температуре 30°C. Очистку остатка производили переосаждением гексаном из дихлорметана.

Этил 7-(2-бензилиденгидразинил)-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 17а. Выход 0.26 г (86%), белый порошок, т. пл. 210–212°C. Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 232.0 (0.992), 249.5 (1.019). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3430, 3254, 3215 (2 NH), 3083, 2968, 2932 (CH), 1762, 1672, 1625 (2 CO), 1587, 1542, 1478, 1450, 1394, 1366, 1303, 1280, 1200, 1148, 1117, 1026, 980, 937, 779, 746, 687. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 13.53 (с, 1 H, NH цикла), 10.00 (с, 1 H, $\text{NHN}=\text{CHPh}$), 8.39 (с, 1 H, $\text{NHN}=\text{CHPh}$), 7.80-7.30 (м, 5 H, Ph), 4.36 (м, 2 H, CH_2CH_3), 1.42 (с, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.35 (м, 3 H, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 162.34 (CO_2Et), 154.98, 149.11, 147.13, 144.43 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 144.61 ($\text{NHN}=\text{CHPh}$), 135.21 (C четвертичн. Ph), 129.63, 129.14, 126.97 (5CH *n*, *m* и *o*-Ph), 81.09 (C(8)), 60.33 (CH_2CH_3), 37.47 (CMe_3), 28.15 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.00 (CH_2CH_3). Масс-спектр

высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 383.1827 [M + H] (100); $C_{19}H_{22}N_6O_3$; вычислено: M + H = 383.1826.

Этил 3-трет-бутил-7-(2-(2-фторбензилиден)гидразинил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 17b. Выход 0.27 г (85%), белый порошок, т. пл. 228–231°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 254.5 (0.659), 384.5 (0.258). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3329, 3205, 3084 (NH), 2969, 2930 (CH), 1677, 1631 (2 CO), 1567, 1541, 1481, 1456, 1389, 1370, 1329, 1302, 1274, 1236, 1198, 1158, 1117, 1081, 1027, 980, 918, 810, 756, 730. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 13.53 (с, 1 H, NH цикла), 10.28 (с, 1 H, NHN=CHAr), 8.65 (с, 1 H, NHN=CHAr), 8.00–7.90, 7.50–7.20 (3 м 1:1:2, 4 H Ar), 4.37 (к, 2 H, CH_2CH_3 , $J = 7$), 1.42 (с, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.34 (т, 3 H, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 161.72 (CO_2Et), 158.63 (C-F Ar), 154.40, 148.67, 146.69, 144.05 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 136.72, 130.85, 126.14, 124.68, 115.97 (NHN=CHAr и 4 CH Ar), 122.53 (C-CH=N четвертичн. Ar), 80.86 (C(8)), 59.90 (CH_2CH_3), 37.03 (CMe_3), 27.72 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.56 (CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): –121.93 (с, 1 F). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 401.1721 [M + H] (100); $C_{19}H_{21}FN_6O_3$; вычислено: M + H = 401.1732.

Этил 7-(2-(3-бром-4-метоксибензилиден)гидразинил)-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 17с. Выход 0.36 г (92%), белый порошок, т. пл. 242–243°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 255.0 (0.527), 388.5 (0.223). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3429, 3242, 3213 (NH), 2973, 2932 (CH), 1679, 1625 (2 CO), 1562, 1536, 1518, 1498, 1443, 1392, 1299, 1259, 1185, 1155, 1123, 1050, 1016, 927, 814, 775, 671. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 13.52 (с, 1 H, NH цикла), 9.95 (с, 1 H, NHN=CHAr), 8.30 (с, 1 H, NHN=CH-Ar), 7.92 (с, 1 H *o*-Ar), 7.64 (д, 1 H, *o*'-Ar, $J = 9$), 7.20 (д, 1 H, *m*-Ar), 4.36 (к, 2 H, OCH_2CH_3 , $J =$

7), 3.91 (с, 3 Н, OCH_3), 1.42 (с, 9 Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.35 (т, 3 Н, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 161.87 (CO_2Et), 156.05 (C-OMe четвертичн. Ar), 154.52, 148.64, 146.63, 143.92 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 142.43, 130.21, 127.61, 112.67 ($\text{NHN}=\text{CHAr}$ и 3 CH Ar), 128.86 (C-CH=N четвертичн. Ar), 111.14 (C-Br Ar), 80.61 (C(8)), 59.88 (CH_2CH_3), 56.36 (OCH_3), 37.00 (CMe_3), 27.69 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.51 (CH_2CH_3). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 491.1029 [M + H] (100); $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_6\text{O}_4$; вычислено: M + H = 491.1037.

(E/Z)-Этил 3-трет-бутил-7-(2-(4-этокси-4-оксобутан-2-илиден)гидразинил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 18. Выход 0.30 г (93%), белый порошок, т. пл. 111–112°C. Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 259.0 (1.336), 311.0 (0.369). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3206 (NH), 2975, 2931 (CH), 1680, 1618 (3 CO), 1570, 1539, 1446, 1369, 1303, 1275, 1187, 1153, 1112, 1027, 975, 913, 844, 781, 726. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 13.56 (с, 1 Н, NH цикла), 9.02 (с, 1 Н, $\text{NHN}=\text{C}$), 4.32 (к, 2 Н, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 6$), 4.11 (к, 2 Н, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ пиразола, $J = 7$), 3.41 (с, 2 Н, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.95 (с, 3 Н, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 1.39 (с, 9 Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.32 (т, 3 Н, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ пиразола), 1.20 (т, 3 Н, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 170.17 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 162.95 (CO_2Et пиразола), 155.28, 149.26, 147.16, 146.50, 144.23 (C(8a), C(4), C(3), C(7), $\text{NHN}=\text{C}$), 80.86 (C(8)), 60.91, 60.56 (2 CH_2CH_3), 44.00 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 37.51 (CMe_3), 28.15 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.34, 14.86, 14.46 (2 CH_2CH_3 и $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 407.2029 [M + H] (100); $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5$; вычислено: M + H = 407.2043.

Синтез соединений 21a-d (общая методика). Все процедуры проводили в атмосфере аргона. К приготовленному раствору соединения **13** (0.79 ммоль, см. выше) в безводной трифторуксусной кислоте (3 мл) добавили последовательно сухой ацетонитрил (15 мл) и соответствующий β -

дикетон – ацетилацетон (0.10 мл, 0.10 г, 0.97 ммоль для синтеза **21a**), 1-фенил-1,3-бутандион (0.16 г, 0.99 ммоль для синтеза **21b**), либо 1,1,1-трифтор-2,4-пентандион (0.12 мл, 0.15 г, 0.99 ммоль для синтеза смеси изомеров **21c,d**). Полученную смесь кипятили в течение 20 мин (для синтеза **21a** и **21c,d**) или 2.5 ч (для синтеза **21b**). Затем растворители упарили в вакууме при температуре 50°C. К полученному остатку добавили CHCl₃ (50 мл) и небольшими порциями, при перемешивании и охлаждении до 10°C – кристаллический KНСО₃ (30 г). Полученную смесь интенсивно перемешивали 10 мин при той же температуре, затем отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме при температуре 30°C. Очистку остатка производили переосаждением гексаном из дихлорметана для получения **21a** и **21c,d**, либо с помощью флеш-хроматографии для получения **21b** (осуществляли градиентное элюирование, элюент – EtOAc:CHCl₃ = 1:25 – 4:25).

Этил 3-трет-бутил-7-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 21a. Выход 0.26 г (91%), белый порошок, т. пл. 210–211°C. Спектр УФ (λ_{max} , нм) (lg ϵ): 283.5 (0.742). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3139 (NH), 3033, 2975, 2925 (CH), 1708 (CO), 1599, 1558, 1534, 1511, 1459, 1392, 1362, 1278, 1188, 1152, 1119, 1045, 1010, 947, 881, 860, 814, 782, 762, 715, 665. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 13.83 (с, 1 H, NH цикла), 6.08 (с, 1 H, CH пиразола), 4.20 (к, 2 H, ОСН₂СН₃, *J* = 7), 2.18 (с, 3 H, СН₃-С(5) пиразола), 2.14 (с, 3 H, СН₃-С(3) пиразола), 1.42 (с, 9 H, С(СН₃)₃), 1.17 (т, 3 H, ОСН₂СН₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 159.65 (СО₂Et), 150.39, 148.86, 148.46, 147.03, 144.75, 141.72 (С(8a), С(4), С(3), С(7) и 2 С-СН₃ четвертичн. пиразола), 106.23 (С-Н пиразола), 89.95 (С(8)), 59.90 (ОСН₂СН₃), 37.09 (С(СН₃)₃), 27.69 (С(СН₃)₃), 14.12, 13.28, 10.84 (ОСН₂СН₃ и 2 СН₃ пиразола). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:

m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 359.1827 [$M + H$] (100); $C_{17}H_{22}N_6O_3$; вычислено: $M + H = 359.1826$.

Этил 3-трет-бутил-7-(3-метил-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 21b. Выход 0.24 г (72%), белый порошок, т. пл. 226–227°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 257.0 (0.785), 393.0 (0.164). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3205, 3128 (NH), 2973, 2929 (CH), 1714, 1600 (2 CO), 1526, 1455, 1395, 1365, 1320, 1275, 1148, 1117, 1062, 1008, 982, 877, 781, 759, 695. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 13.77 (с, 1 H, NH пиразола), 7.40–7.20 (м, 5 H, Ph), 6.56 (с, 1 H, CH пиразола), 4.00 (к, 2 H, OCH_2CH_3 , $J = 7$), 2.28 (с, 3 H, CH_3 пиразола), 1.41 (с, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (т, 3 H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 159.21 (CO_2Et), 151.12, 149.48, 148.52, 146.98, 145.84, 144.60 (C(8a), C(4), C(3), C(7), C- CH_3 и C-Ph четвертичн. пиразола), 129.36 (C четвертичн. Ph), 128.51, 128.15, 127.22 (5 CH м, п и о-Ph), 106.59 (C-H пиразола), 90.25 (C(8)), 59.71 (OCH_2CH_3), 36.97 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.67 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.93, 13.25 (OCH_2CH_3 и CH_3 пиразола). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 421.1982 [$M + H$] (100); $C_{22}H_{24}N_6O_3$; вычислено: $M + H = 421.1983$.

Этил 3-трет-бутил-7-(3-метил-5-трифторметил-1H-пиразол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 21c, этил 3-трет-бутил-7-(5-метил-3-трифторметил-1H-пиразол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 21d (неразделимая смесь изомеров в мольном соотношении 1:1). Выход 0.29 г (89%), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 13.99 (с, 1+1 H, NH пиразолов **21c,d**), 7.04, (с, 1 H, CH пиразола **21c**), 6.81 (с, 1 H, CH пиразола **21d**), 4.19 (к, 2H, OCH_2CH_3 **21c**, $J = 7.2$), 4.17 (к, 2H, OCH_2CH_3 **21d**, $J = 7.1$), 2.33 (с, 3 H, CH_3 пиразола **21c**), 2.52 (с, 3 H, CH_3 пиразола **21d**), 1.44 (с, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ **21c**), 1.43 (с, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ **21d**), 1.14 (т, 3 H, OCH_2CH_3 **21c**), 1.12 (т, 3 H, OCH_2CH_3 **21d**).

3-трет-Бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонилазид 22. Метод А. К суспензии соединения **5** (0.30 г, 1.13 ммоль) в безводном метаноле (10 мл) добавили трет-бутилнитрит (2.00 мл, 16.8 ммоль) в одну порцию. Полученную смесь кипятили в течение 2 ч (ТСХ мониторинг). Затем охладили до 20°C и вылили в охлаждённую до 0°C воду (50 мл), перемешали и провели экстракцию CH₂Cl₂ (3x20 мл). Объединённые органические фазы высушили безводным MgSO₄, отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – этилацетат:гексан = 1:2). Получили соединение **22**, выход 0.25 г (85%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 148–150°C (разл.). Метод Б. Объединённые водные фильтраты, полученные после синтеза соединения **23** (см. ниже) экстрагировали EtOAc (5x70 мл). Органические фазы промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃, высушили безводным MgSO₄, отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – этилацетат:гексан = 1:2). Получили соединение **22**, выход 30–50 мг (10-17%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 148–150°C (разл.). Метод В. Раствор соединения **26** (0.30 г, 0.80 ммоль) в безводном метаноле (10 мл) кипятили 10 мин. Растворитель упарили в вакууме, и остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – этилацетат:гексан = 1:2). Получили соединение **22**, выход 0.19 г (91%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 148–150°C (разл.). Метод Г. В атмосфере аргона, соединение **60** (0.20 г, 0.85 ммоль) и триэтиламин (0.40 мл, 0.29 г, 2.87 ммоль) перемешивали в 20 мл сухого ацетона до полного растворения (5 мин) при –10°C. Затем медленно, по каплям, при охлаждении и интенсивном перемешивании, в течение 2 мин добавили раствор фенилхлорформиата (0.11 мл, 0.14 г, 0.88 ммоль) в 2 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали при –5 ÷ 0°C 15 мин, затем по каплям, поддерживая указанную температуру, в течение 5 мин добавили охлаждённый до 0°C раствор азидата натрия (0.13 г, 2.00 ммоль) в 2 мл воды. Перемешивали 30 мин. при 0°C, затем добавили 150 мл воды и осуществили экстракцию дихлорметаном (3x20 мл).

Объединённые органические фазы высушили безводным MgSO_4 , отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – этилацетат:гексан = 1:2). Получили соединение **22**, выход 0.16 г (72%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 148–150°C (разл.). Метод Д. В атмосфере аргона, к раствору соединения **60** (0.20 г, 0.85 ммоль) и триэтиламина (0.40 мл, 0.29 г, 2.87 ммоль) в сухом диоксане (30 мл) добавили последовательно ди-*трет*-бутил дикарбонат (0.25 г, 1.15 ммоль), кристаллический азид натрия (0.13 г, 2.00 ммоль) и тетра-*n*-бутиламмоний бромид (0.010 г, 0.031 ммоль). Полученную смесь кипятили при перемешивании в атмосфере аргона 40 мин. Затем охладили до 20°C и вылили в охлаждённую до 0°C воду (50 мл), перемешали и провели экстракцию CH_2Cl_2 (3x20 мл). Объединённые органические фазы высушили безводным MgSO_4 , отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – этилацетат:гексан = 1:2). Получили соединение **22**, выход 0.18 г (81%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 148–150°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм, растворитель – 100% этанол) ($\lg \epsilon$): 244.5 (0.973), 321.0 (0.784). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3222, 3175 (NH), 3051, 2964, 2931 (CH), 2156 (N_3), 1720, 1674 (2 CO). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 14.04 (с, 1 H, NH), 8.34 (с, 1 H, C(7)-H), 1.41 (с, 9 H, C(CH $_3$) $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 164.6 (C=O), 149.0, 147.5, 144.4 (C(8a), C(4), C(3)), 144.5 (C(7)-H), 96.5 (C(8)), 37.0 (C(CH $_3$) $_3$), 27.6 (C(CH $_3$) $_3$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 262.1048 [M + H] (100); $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$; вычислено: M + H = 262.1047.

7-Амино-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонилазид 23. Соединение **5** (0.30 г, 1.13 ммоль) растворили в 100 мл кипящей безводной уксусной кислоты. Полученный раствор медленно охладили до 20°C, избегая кристаллизации гидразида **5**. В случае внезапной кристаллизации операцию повторили. Затем при внешнем

охлаждении (0–5°C), осторожно, небольшими порциями и при слабом перемешивании, в течение 20 мин прибавили кристаллический NaNO₂ (82 мг, 1.19 ммоль). После этого, практически бесцветную реакционную смесь перемешивали ещё 5 мин той же температуре и вылили в смесь льда (50 г, 0°C) и охлаждённой до 0°C воды. Интенсивно перемешивали 15-20 мин и отфильтровали образовавшийся осадок, который затем промыли на фильтре водой (5x100 мл) и высушили на воздухе при 20–25°C в течение 24 ч. Очистку производили с помощью флеш-хроматографии (производили градиентное элюирование, элюент – EtOAc:гексан = 1:4 – 2:3). Получили соединение **23**, выход 180 мг (58%), белый порошок, т. пл. 170–180°C (разложение со взрывом). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3256, 3182 (NH), 3005, 2959, 2931, 2870 (CH), 2155 (N₃), 1699, 1646 (2 CO), 1599. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 13-14 (ушир. с, 1 H, NH цикла), 6.46 (с, 2 H, C(7)–NH₂), 1.39 (с, 9 H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 164.9 (CON₃), 158.3, 150.1, 146.7, 145.1 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 84.3 (C(8)), 37.5 (C(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 277.1156 [M + H] (100); 299.0980 [M + Na] (10); C₁₀H₁₂N₈O₂; вычислено: M + H = 277.1156; M + Na = 299.0975.

3-трет-Бутил-7,9-дигидро-4H-имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4,8(6H)-дион 25. Соединение **23** (150 мг, 0.54 ммоль) кипятили в безводном диоксане в атмосфере аргона 6 ч. По мере прохождения реакции, наблюдалось образование жёлтого осадка. Реакционную смесь охладили до 20°C, отфильтровали осадок и промыли на фильтре диоксаном (2x1 мл), затем гексаном (2x5 мл) и высушили на воздухе при 20 – 25°C (48 ч). Получили соединение **25**, выход 100 мг (74%), жёлтый порошок, т. пл. >300°C. Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3425, 3252 (NH), 2966, 2934 (CH), 1685, 1647 (2CO), 1559, 1541, 1508, 1478, 1458, 1393, 1362, 1302, 1246, 1140, 968, 746, 674. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ ,

м.д.): 13.38 (с, 1 Н, NH), 11.18 (с, 1 Н, NH), 10.38 (с, 1 Н, NH), 1.38 (с, 9Н, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J, Гц): 158.3 (C(8) = NHCONH), 150.4, 148.5, 142.1, 123.6 (C(6a), C(9b), C(3), C(4)), 94.8 (C(9a)), 36.5 (C(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 249.1094 [M + H] (6); 271.0912 [M + Na] (100); 287.0650 [M + K] (17); C₁₀H₁₂N₆O₂; вычислено: M + H = 249.1095; M + Na = 271.0914; M + K = 287.0653.

8-Азидокарбонил-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-диазоний тетрафторборат 26. Все процедуры проводили в атмосфере аргона. Метод А. Соединение **5** (0.30 г, 1.13 ммоль) растворили в безводной трифторуксусной кислоте (3 мл) при 20°C. Полученный светло-жёлтый раствор охладили до 0-5°C и медленно, небольшими порциями, при интенсивном перемешивании и охлаждении, в течение 3 мин добавили кристаллический NaNO₂ (0.26 г, 3.77 ммоль). Затем медленно, по каплям, при интенсивном перемешивании и той же температуре, в течение 2 мин добавили эфирный раствор эфирата трифторида бора (1.00 мл, 6.49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали ещё 3 мин при 0-5°C, затем охладили до -25°C. Образовавшийся через 10–15 мин оранжево-жёлтый осадок отфильтровали, промыли на фильтре последовательно охлаждённым до -20°C сухим CHCl₃ (2x4 мл), затем гексаном (2x4 мл), и высушили в вакуум-эксикаторе при 0°C в течение 48 ч. Получили соединение **26**, выход 0.40 г (94%), жёлтый порошок, т. пл. 121–122°C (разл.). Метод Б. Соединение **23** (0.15 г, 0.54 ммоль) растворили в безводной трифторуксусной кислоте (3 мл) при 0°C. К полученному светло-жёлтому раствору медленно, небольшими порциями, при интенсивном перемешивании и охлаждении, в течение 3 мин добавили кристаллический NaNO₂ (56 мг, 0.81 ммоль). Затем медленно, по каплям, при интенсивном перемешивании и той же температуре, в течение 2 мин добавили эфирный раствор эфирата трифторида бора (0.42 мл, 2.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали ещё 3 мин при 0–5°C, затем

охладили до -25°C . Образовавшийся оранжево-жёлтый осадок отфильтровали, промыли на фильтре последовательно охлаждённым до -20°C сухим CHCl_3 (2x4 мл), затем гексаном (2x4 мл), и высушили в вакуум-эксикаторе при 0°C в течение 48 ч. Получили соединение **26**, выход 0.19 г (93%), жёлтый порошок, т. пл. $121\text{--}122^{\circ}\text{C}$ (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм, растворитель – EtOH, температура – 0°C) ($\lg \epsilon$): 256.5 (1.729), 326.0 (1.327). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3307, 3219 (NH), 2980 (CH), 2201 (N_2^+), 2163 (N_3), 1738, 1661 (2 CO), 1629, 1536, 1461, 1363, 1307, 1256, 1171, 1011 (BF_4^-), 877, 746. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, растворитель – $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CDCl}_3$ 100:1, δ , м.д.): 1.54 (с, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, растворитель – $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CDCl}_3$ 100:1, δ , м.д.): 162.1 (CON_3), 154.2, 145.0, 144.2, 128.0 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 99.5 (C(8)), 38.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{11}B (96 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): -1.32 (с, 1 B, BF_4^-). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): -149.2 (с, 4 F, BF_4^-). Элементный анализ. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BF}_4\text{N}_9\text{O}_2$: C, 32.02; H, 2.69; N, 33.61. Найдено: C, 32.11; H, 2.73; N, 33.69.

Этил 7-азидо-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 27. Соединение **10** (0.30 г, 0.79 ммоль) добавили к охлажденному до 0°C раствору азидата натрия (0.20 г, 3.08 ммоль) в воде (50 мл). Интенсивно перемешивали 10 мин, образовавшийся осадок отфильтровали, промыли на фильтре водой (5x50 мл) и высушили на воздухе (20°C , 48 ч). Получили соединение **27**, выход 0.23 г (95%), белый порошок (прозрачные кристаллы после кристаллизации из CHCl_3), т. пл. $153\text{--}154^{\circ}\text{C}$, Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 253.5 (1.612), 320.5 (0.501). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3413, 3242 (NH), 3302, 2967 (CH), 2137 (N_3), 1715 (CO), 1676 (CO), 1618, 1535, 1456, 1327, 1307, 1208, 1154, 1116, 959, 903, 784, 757, 739. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 4.30 (к, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7$), 1.40 (с, 9 H, *t*-Bu), 1.29 (т, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 159.81 (CO_2Et), 152.26, 148.73, 146.34,

145.43 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 90.85 (C(8)), 59.97 (CH₃C₂H₅O), 37.09 (C(CH₃)₃), 27.67 (C(C₂H₅)₃), 14.45 (C₂H₅O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 306.1310 [M + H] (16); 328.1129 [M + Na] (100); 344.0865 [M + K] (10); C₁₂H₁₅N₇O₃; вычислено: M + H = 306.1309; M + Na = 328.1129; M + K = 344.0868.

7-Азидо-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонилазид 28. Соединение **26** (0.30 г, 0.80 ммоль) добавили к охлаждённому (0°C) раствору азидата натрия (0.15 г, 2.31 ммоль) в воде (10 мл). Интенсивно перемешивали 3 мин, образовавшийся осадок отфильтровали, промыли на фильтре водой (2x10 мл) и высушили на воздухе (20°C, 24 ч). Получили соединение **28**, выход 0.20 г (83%), белый порошок (прозрачные кристаллы после кристаллизации из CHCl₃), т. пл. 144–145°C. Спектр УФ (λ_{max} , нм, растворитель – этанол) ($\lg \epsilon$): 271.0 (0.875), 342.0 (0.431). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3263, 3187 (NH), 2956, 2920 (CH), 2195, 2148 (2 N₃), 1741, 1639 (2 CO), 1605, 1541, 1451, 1396, 1365, 1303, 1262, 1191, 1097, 1018, 955, 874, 817, 739. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 13.87 (с, 1 H, NH), 1.39 (с, 9 H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 163.0 (CON₃), 152.1, 150.0, 145.97, 145.94 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 87.3 (C(8)), 37.2 (C(CH₃)₃), 27.5 (C(C₂H₅)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 303.1067 [M + H] (100); C₁₀H₁₀N₁₀O₂; вычислено: M + H = 303.1061.

Этил 3-трет-бутил-7-(4-(этоксикарбонил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 29. К раствору этилового эфира ацетоуксусной кислоты (0.22 мл, 1.74 ммоль) в 5 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере аргона при 10°C добавили трет-бутилат калия (0.20 г, 1.78 ммоль). Перемешивали 2 мин при той же температуре и добавили соединение **27** (0.20 г, 0.66 ммоль) в одну порцию. Смесь перемешивали 10 мин. при 10°C и еще 15 мин. при 50°C (ТСХ

мониторинг). Охладили до 20°C, добавили воду (50 мл) и провели экстракцию CHCl₃ (4x15 мл). Объединенные органические фазы высушили безводным MgSO₄, отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали переосаждением гексаном из CH₂Cl₂. Получили соединение **29**, выход 0.25 г (91%), белый порошок, т. пл. 232–233°C. Спектр УФ (λ_{\max} , нм) (lg ϵ): 203.0 (4.000), 254.6 (2.473), 375.6 (0.379). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3260, 3216 (NH), 2979, 2937 (CH), 1709, 1686, 1621 (3 CO), 1536, 1477, 1460, 1410, 1310, 1267, 1237, 1197, 1158, 1123, 1097, 1003, 846, 782, 734. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 14.07 (с, 1 H, NH цикла), 4.39 (м, 2 H, OCH₂CH₃ триазола), 4.19 (м, 2 H, OCH₂CH₃ пиразола), 2.46 (с, 3 H, C(5)-CH₃ триазола), 1.44 (с, 9 H, *t*-Bu), 1.36 (м, 3 H, CH₃CH₂O триазола), 1.13 (м, 3 H, CH₃CH₂O пиразола). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 161.12, 159.66 (2 CO₂Et), 149.54, 147.45, 146.53, 145.64, 142.22, 135.74 (C(8a), C(4), C(3), C(7) и 2 C четвертичн. триазола), 91.00 (C(8)), 61.11, 60.80 (2 OCH₂CH₃), 37.63 (C(CH₃)₃), 28.10 (C(CH₃)₃), 14.56, 14.41 (2 CH₃CH₂O), 9.48 (CH₃ триазола). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 418.1820 [M + H] (100); 440.1639 [M + Na] (46); C₁₈H₂₃N₇O₅; вычислено: M + H = 418.1833; M + Na = 440.1653.

Диэтил 1-(3-трет-бутил-8-этоксикарбонил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-ил)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат 31. Раствор соединения **27** (0.20 г, 0.66 ммоль) и диэтил ацетилендикарбоксилата (0.44 г, 2.59 ммоль) в 30 мл толуола кипятили в атмосфере аргона 40 ч (ТСХ мониторинг). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь пропустили через колонну, заполненную SiO₂, и проводили очистку с помощью флеш-хроматографии (осуществляли градиентное элюирование, элюент – этилацетат:гексан = 1:10 – 1:3). Получили соединение **31**, выход 0.28 г (90%), светло-зелёные кристаллы, т. пл. 183.4–184°C. Спектр УФ (λ_{\max} , нм) (lg ϵ): 250 (0.120), 339 (0.070), 309 (0.069). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3269, 3220 (NH), 2984, 2837 (CH), 1737, 1715,

1685 (CO), 1624, 1530, 1476, 1306, 1215, 1157, 1124, 1076, 1009, 949, 895, 850, 781, 749, 724, 547. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 14.10 (с, 1 Н, NH кольца), 4.44 (к, 2 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7$), 4.30 (к, 2 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$), 4.19 (к, 2 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$), 1.44 (с, 9 Н, Bu-t), 1.36 (т, 3 Н, OCH_2CH_3), 1.19 (т, 3 Н, OCH_2CH_3), 1.14 (т, 3 Н, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 159.67 (2 CO_2Et триазола), 157.00 (CO_2Et пиразола), 149.75, 147.32, 146.71, 145.12, 139.40, 132.87 (C(8a), C(4), C(3), C(7) и 2 С *четвертичн.* триазола), 90.42 (C(8)), 63.36, 62.40, 61.00 (3 OCH_2CH_3), 37.68 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.07 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.32 (2 OCH_2CH_3 триазола), 13.93 (OCH_2CH_3 пиразола). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 476.1887 [M + H] (100); 498.1702 [M + Na] (84); 514.1439 [M + K] (37); $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_7$; вычислено: M + H = 476.1888; M + Na = 498.1708; M + K = 514.1447..

Этил 3-трет-бутил-7-(4-гидроксиметил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 32. К раствору $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 мг, 0.04 ммоль) в смеси 5 мл этанола, 0.5 мл воды и пропаргилового спирта (1.00 мл, 16.91 ммоль) добавили 95% водный раствор гидразингидрата (0.02 мл, 0.98 ммоль) и интенсивно перемешивали 10 мин при 20°C. Затем добавили соединение **27** (0.20 г, 0.66 ммоль) и интенсивно перемешивали в атмосфере аргона 7 ч при 20°C. Добавили 50 мл воды и провели экстракцию CH_2Cl_2 (3x25 мл). Органические фазы, содержащие по данным ТСХ следы соединений **2** и **27**, отбросили. Провели экстракцию водной фазы метилацетатом (10x20 мл). Объединённые органические фазы высушили сульфатом магния, отфильтровали через слой целита и упарили в вакууме. Получили соединение **32**, выход 0.20 г (84%), светло-зелёные кристаллы, т. пл. 230–231°C. Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 255.50 (1.114), 342.00 (0.589). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3227 (ушир.), 3178 (ОН, NH), 3030, 2989, 2952, 2923, 2853 (CH), 1705, 1649, 1600 (2 CO), 1534, 1515, 1442, 1365, 1319, 1284, 1260, 1173, 1150, 1111, 1060, 1010, 941, 877, 822, 783, 764, 728, 680.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 13.94 (с, 1 Н, NH цикла), 8.51 (с, 1 Н, С(5)- H триазола), 5.39 (с, 1 Н, CH_2OH), 4.66 (с, 2 Н, CH_2OH), 4.27 (к, 2 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7$), 1.43 (с, 9 Н, $t\text{-Bu}$), 1.22 (т, 3 Н, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 159.47 (CO_2Et), 148.91, 147.91, 147.87, 147.00, 145.12 (С(8а), С(4), С(3), С(7) и С четвертичн. триазола), 125.17 (CH триазола), 88.49 (С(8)), 60.38 (OCH_2CH_3), 54.74 (CH_2OH), 37.17 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.78 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.16 (OCH_2CH_3). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 362.1569 [$\text{M} + \text{H}$] (100); 384.1386 [$\text{M} + \text{Na}$] (63); $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4$; вычислено: $\text{M} + \text{H} = 362.1571$, $\text{M} + \text{Na} = 384.1391$.

Этил 3-трет-бутил-4-оксо-7-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 34. К раствору соединения **32** (150 мг, 0.42 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (30 мл) небольшими порциями, при интенсивном перемешивании добавили кристаллический CrO_3 (1.50 г, 15.0 ммоль). Смесь перемешивали 4 ч при 70°C . Охладили до 20°C , добавили воду (200 мл) и перемешивали 5 мин, затем провели экстракцию EtOAc (5x40 мл). Объединенные органические фазы несколько раз промыли насыщенным раствором NaHCO_3 в воде, затем раствором 10 г K_2CO_3 в 50 мл воды, высушили безводным MgSO_4 , отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток перекристаллизовали из этилацетата и получили соединение **34**, выход 105 мг (76%), белый порошок, т. пл. $237.2\text{--}238.6^\circ\text{C}$ (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 319 (0.140), 250 (0.242), 297 (0.130), 235 (0.230). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3235, 3199 (NH), 2950 (CH), 1708, 1675 (CO), 1615, 1537, 1480, 1458, 1366, 1310, 1254, 1167, 1115, 1024, 989, 947, 849, 780, 757. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 14.2–13.8 (ушир. с, 1 Н, NH цикла), 8.72 (с, 1 Н, С(5)- H триазола), 8.03 (с, 1 Н, С(4)- H триазола), 4.27 (к, 2 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7$), 1.45 (с, 9 Н, $\text{Bu-}t$), 1.22 (т, 3 Н, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 159.43 (CO_2Et), 148.90, 147.88, 146.92, 145.09 (С(8а),

C(4), C(3), C(7)), 133.08 (C(5)–Н триазола), 127.56 (C(4)–Н триазола), 88.64 (C(8)), 60.35 (OCH₂C_H), 37.14 (C(CH₃)₃), 27.60 (C(C_H)₃), 14.09 (OCH₂C_H). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 332.1463 [M + H] (100); 354.1277 [M + Na] (47); 370.1016 [M + Na] (7); C₁₄H₁₇N₇O₃; вычислено: M + H = 332.1466; M + Na = 354.1285; M + K = 370.1024.

Этил 3-трет-бутил-7-(4-формил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 35. К суспензии соединения **32** (150 мг, 0.42 ммоль) в сухом этилацетате (50 мл) добавили безводный MgSO₄ (10 г) и хлорохромат пиридиния (1.40 г, 6.49 ммоль). Смесь перемешивали 1.5 ч при 50°C. Охладили до 20°C, добавили воду (100 мл) и интенсивно перемешивали 15 мин. Органическую фазу отделили и провели экстракцию водной фазы EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические фазы промыли последовательно раствором 10 г K₂CO₃ в 50 мл воды, затем 5% водным раствором HCl (до pH < 3 промывных вод), водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃, высушили безводным MgSO₄, отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (осуществляли градиентное элюирование, элюент – этилацетат:гексан = 1:2 – 1:1). Получили соединение **35**, выход 130 мг (87%), белый порошок, т. пл. 206–207.5°C (осм.). Спектр УФ (λ_{max}, нм) (lg ε): 316 (0.114), 248 (0.238), 305 (0.113), 237 (0.233). Спектр ИК (ν, см⁻¹): 3240 (NH), 2970, 2880 (CH), 1700, 1669 (CO), 1611, 1536, 1460, 1360, 1309, 1269, 1164, 1107, 950, 840, 760, 553. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 14.04 (с, 1 H, NH цикла), 10.17 (с, 1 H, CHO), 9.51 (с, 1 H, C(5)-H триазола), 4.26 (к, 2 H, OCH₂CH₃, *J* = 6), 1.44 (с, 9 H, Bu-*t*), 1.20 (м, 3 H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 184.55 (CHO), 159.30 (CO₂Et), 149.14, 146.98, 146.87, 146.43, 145.01 (C(8a), C(4), C(3), C(7) и C четвертичн. триазола), 131.19 (C(5)–H триазола), 88.91 (C(8)), 60.53 (OCH₂CH₃), 37.19 (C(CH₃)₃), 27.61 (C(C_H)₃), 14.03 (OCH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 360.1410 [M + H]

(38); 382.1224 [M + Na] (100); 398.0966 [M + K] (25); C₁₅H₁₇N₇O₄; вычислено: M + H = 360.1415; M + Na = 382.1234; M + K = 398.0974.

***N*-(7-азидо-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-ил)формаимид 36.** Раствор соединения **28** (0.20 г, 0.66 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл) кипятили 40 мин в атмосфере аргона. Затем растворитель упарили в вакууме, остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (осуществляли градиентное элюирование, элюент – этилацетат:гексан = 1:2 – 1:1). Получили соединение **36**, выход 0.14 г (77%), белый порошок, т. пл. 145.8–148°C (разл.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) (lg ϵ): 252.0 (0.240). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3222 (NH), 3112, 2957, 2920, 2851 (CH), 2133 (N₃), 1666, 1643 (2 CO), 1566, 1518, 1457, 1384, 1363, 1296, 1252, 1133, 968, 838, 721. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 13.53 (с, 1 H, NH цикла), 9.64 (с, 1 H, NHCHO), 8.23 (с, 1 H, NHCHO), 1.39 (с, 9 H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 161.5 (NHCHO), 149.0, 147.3, 145.6, 139.4 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 89.2 (C(8)), 37.3 (C(CH₃)₃), 28.4 (C(CH₃)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 277.1152 [M + H] (100); C₁₀H₁₂N₈O₂; вычислено: M + H = 277.1156.

Взаимодействие соединения 28 с уксусным ангидридом (общая методика для синтеза соединений 38 и 39). Соединение **28** (300 мг, 0.99 ммоль) кипятили в уксусном ангидриде 40 мин (ТСХ мониторинг, элюент – 100% СНCl₃). Затем растворитель упарили в вакууме, и полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (осуществляли градиентное элюирование, элюент – этилацетат:гексан = 1:5 – 1:2).

***N*-(1-ацетил-7-азидо-3-трет-бутил-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-ил)ацетамид 38.** Выход 69 мг (21%), белый порошок, т. пл. 161–162°C (разл.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) (lg ϵ): 258.4 (0.614), 341.2 (0.280). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3263 (ушир., NH), 2960, 2921, 2851 (CH), 2133 (N₃), 1714

(3 CO), 1478, 1450, 1361, 1303, 1245, 1196, 1150, 1015, 955, 913, 859, 806, 777, 722. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 9.78 (с, 1 Н, NH), 2.52 (с, 3 Н, $\text{CH}_3\text{CO-N}(1)$), 1.96 (с, 3 Н, $\text{CH}_3\text{CONH-C}(8)$), 1.42 (с, 9 Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 333.1401 [M + H] (100); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_3$; вычислено: M + H = 333.1424.

***N*-ацетил-*N*-(1-ацетил-7-азидо-3-трет-бутил-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-ил)ацетамид 39.** Выход 201 мг (54%), белый порошок, т. пл. 129–132°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 253.0 (0.217). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 2919, 2850 (CH), 2135 (N_3), 1715 (4 CO), 1484, 1455, 1361, 1305, 1247, 1220, 1154, 1103, 1024, 958, 915, 874, 806, 779, 727. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.55 (с, 3 Н, $\text{CH}_3\text{CO-N}(1)$), 2.26 (с, 6 Н, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{N-C}(8)$), 1.42 (с, 9 Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – CDCl_3 , δ , м.д.): 2.58 (с, 3 Н, $\text{CH}_3\text{CO-N}(1)$), 2.35 (с, 6 Н, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{N-C}(8)$), 1.47 (с, 9 Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – CDCl_3 , δ , м.д.): 172.1 ($(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{N-C}(8)$), 170.2 ($\text{CH}_3\text{CO-N}(1)$), 152.7, 149.5, 145.2, 135.9 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 98.5 (C(8)), 38.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{N-C}(8)$), 22.2 ($\text{CH}_3\text{CO-N}(1)$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 397.1308 [M + Na] (100); $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4$; вычислено: M + Na = 397.1349.

***N*-(3-трет-бутил-4-оксо-7-((трифенил- λ^5 -фосфанилиден)амино)-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-ил)формаид 40.** В атмосфере аргона, к раствору соединения 36 (0.10 г, 0.36 ммоль) в сухом CHCl_3 (50 мл) добавили трифенилфосфин (0.10 г, 0.38 ммоль) и полученный раствор перемешивали 15 мин при 60°C (ТСХ мониторинг). Затем удалили растворитель в вакууме, и полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (осуществляли градиентное элюирование, элюент – хлороформ:гексан = 10:3, хлороформ:метанол = 12:1). Получили соединение 40, выход 0.15 г (81%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 154°C. Спектр УФ

(λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 253.0 (0.202). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3250(ушир., NH), 3057, 2921, 2851 (CH), 1640 (CO), 1548, 1526, 1484, 1434, 1356, 1297, 1245, 1183, 1112, 1039, 950, 924. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.37 (с, 1 H, NH цикла), 9.60 (с, 1 H, NHCHO), 8.21 (с, 1 H, NHCHO), 8.00–7.75, 7.70–7.50 (2 м, 15 H, 3 Ph), 1.31 (с, 9 H, C(CH $_3$) $_3$). Элементный анализ. Вычислено для C $_{28}$ H $_{27}$ N $_6$ O $_2$ P: C, 65.87; H, 5.33; N, 16.46. Найдено: C, 65.91; H, 5.40; N, 16.35.

Синтез соединений 45a-c (общая методика). Метод А (для получения **45a**). К раствору соединения **36** (0.10 г, 0.36 ммоль) в 95% водном этаноле (20 мл) добавили конц. водный раствор HCl (1 мл) и безводный SnCl $_2$ (0.30 г, 1.58 ммоль). Полученную смесь кипятили при перемешивании в атмосфере аргона 8 ч, затем добавили дифенилэтандион (0.10 г, 0.48 ммоль) и кипятили в воздушной атмосфере ещё 6 ч. Реакционную смесь охладили и вылили в раствор K $_2$ CO $_3$ (10 г) в охлаждённой воде (50 мл, 0°C). Перемешивали 3 мин при 20°C и провели экстракцию этилацетатом (7x15 мл). Объединенные органические фазы высушили безводным MgSO $_4$, отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (осуществляли градиентное элюирование, элюент – этилацетат:гексан = 1:2 – 2:1). Получили соединение **45a**. Метод Б. Раствор соединения **28** (0.20 г, 0.66 ммоль) и ди-*трет*-бутил дикарбоната (0.50 г, 2.29 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) кипятили 40 мин в атмосфере аргона. Охладили до 20°C и добавили последовательно безводный этанол (20 мл), безводный SnCl $_2$ (0.30 г, 1.58 ммоль) и конц. водный раствор HCl (1 мл). Полученную смесь кипятили в атмосфере аргона 10 мин, затем добавили соответствующий α -дикетон – дифенилэтандион (0.15 г, 0.71 ммоль, для получения **45a**), 2,2'-дифторбензил (0.20 г, 0.81 ммоль, для получения **45b**) 2,3-бутандион (0.35 мл, 0.34 г, 3.99 ммоль, для получения **45c**) и кипятили в воздушной атмосфере ещё 1 ч (**45c**) или 3 ч (**45a,b**). Реакционную смесь охладили и вылили в раствор K $_2$ CO $_3$ (10 г) в охлаждённой воде (50 мл, 0°C). Перемешивали 3 мин при 20°C и провели

экстракцию этилацетатом (7x15 мл). Объединенные органические фазы высушили безводным MgSO₄, отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (осуществляли градиентное элюирование, элюент этилацетат:гексан 1:2 – 2:1). Получили соединения **45a-c**. Метод В. Раствор соединения **23** (150 мг, 0.54 ммоль) и *трет*-бутил дикарбоната (1.19 г, 5.45 ммоль) кипятили в безводном толуоле (7 мл) в атмосфере аргона 5 ч. Затем охладили, образовавшийся осадок отфильтровали и промыли последовательно диоксаном (2x1 мл) и гексаном (2x5 мл), высушили на воздухе (25°C, 48 ч) и получили соединение **25** (см. выше), выход 35 мг (26%), жёлтый порошок, т. пл. >300°C (спектральные данные совпадали с описанными выше). К фильтрату добавили конц. водный раствор HCl (1 мл) и 10 мл 95% водного этанола, и полученную смесь кипятили в атмосфере аргона 30 мин. После этого добавили диацетил (0.071 мл, 0.81 ммоль) и кипятили ещё 1 ч. Реакционную смесь охладили и вылили в раствор K₂CO₃ (10 г) в охлаждённой воде (50 мл, 0°C). Перемешивали 3 мин при 20°C и провели экстракцию этилацетатом (7x15 мл). Объединенные органические слои высушили безводным MgSO₄, отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (осуществляли градиентное элюирование, элюент – этилацетат:гексан = 1:2 – 2:1). Получили соединение **45c**.

3-трет-Бутил-8,9-дифенилпиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1-c][1,2,4]триазин-4(6H)-он 45a. Выход по Методу А – 60 мг (42%); выход по Методу Б – 0.20 г (76%), жёлтый порошок, т. пл. 225.5–227°C (разл.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм, растворитель – этанол) (lg ϵ): 252.0 (0.349). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3198 (ушир., NH), 2957, 2925, 2867 (CH), 1674 (CO), 1616, 1569, 1460, 1441, 1386, 1348, 1242, 1206, 1147, 1105, 1079, 967, 771. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 7.54–7.25 (м, 10 H, 2 Ph), 1.49 (с, 9 H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (50 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 156.7, 151.3, 149.0, 148.0, 147.0, 142.0, 118.2 (7 C четвертичн. гетероцикла), 139.6 (2

С четвертичн. Ph), 129.76, 129.68 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ *m*-Ph), 128.7 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ *n*-Ph), 127.93, 127.88 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ *o*-Ph), 37.0 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 419.1588 [$\text{M} + \text{Na}$] (100); $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$; вычислено: $\text{M} + \text{Na} = 419.1591$.

3-трет-Бутил-8,9-бис(2-фторфенил)пиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-он 45b. Выход по Методу Б – 0.19 г (66%), жёлтый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3200 (ушир., NH), 2922, 2853 (CH), 1683 (CO), 1613, 1577, 1480, 1452, 1388, 1359, 1271, 1222, 1148, 1102, 963, 832, 759, 678, 601. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 7.80–7.10 (м, 8 H, 2 Ar), 1.51 (с, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): –116.16 (с, 1 F, Ar-F), –116.26 (с, 1 F, Ar²-F). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 433.1594 [$\text{M} + \text{H}$] (100); 455.1421 [$\text{M} + \text{Na}$] (10); 471.1166 [$\text{M} + \text{K}$] (1); $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$; вычислено: $\text{M} + \text{H} = 433.1583$; $\text{M} + \text{Na} = 455.1402$; $\text{M} + \text{K} = 471.1142$.

3-трет-Бутил-8,9-диметилпиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-он 45с. Выход по методу Б – 0.13 г (72%); выход по Методу В – 49 мг (33%), жёлтый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 282.0 (0.183), 345.0 (0.115). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3200 (ушир., NH), 2924 (CH), 1697 (CO), 1593, 1514, 1448, 1361, 1309, 1271, 1101, 1011, 928, 882, 754, 680. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2.68 (с, 3 H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 2.65 (с, 3 H, $\text{CH}_3\text{-Ar}'$), 1.46 (с, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 160.5, 152.0, 150.3, 148.8, 147.4, 137.4, 113.5 (7 C четвертичн. гетероцикла), 37.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 24.5, 23.1 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-Ar}$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 273.1466 [$\text{M} + \text{H}$] (100); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$; вычислено: $\text{M} + \text{H} = 273.1458$.

Синтез соединений 50d и 52d (общая методика). Соединение **8** (0.30 г, 1.19 ммоль) и триэтиламин (0.25 мл, 1.80 ммоль) растворили в 20 мл MeOH при 20°C. К полученному раствору при интенсивном перемешивании и той же температуре добавили I₂ (0.35 г, 1.38 ммоль) в две порции, с интервалом в 2 мин. Перемешивали 5 мин и добавили NaBH₄ (0.10 г, 2.64 ммоль) в две порции, с интервалом в 2 мин. Перемешивали ещё 5–10 мин до полного обесцвечивания, затем удалили растворитель в вакууме.

7-Амино-3-трет-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-он 50d.
Метод А. Повторили общую методику (см. выше). Далее добавили 20 мл охлаждённой (0°C) воды и интенсивно перемешивали 5 мин. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (3x5 мл) и высушили на воздухе. Очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент 100% этилацетат). Получили соединение **50d**, выход 0.21 г (85%), белый порошок, т. пл. 230.1–230.7°C (осм.). Метод Б. В атмосфере аргона, к суспензии соединения **63** (100 мг, 0.33 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) добавили эфирный раствор эфирата трифторида бора (1.00 мл, 6.49 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь кипятили 1 ч (110°C). Затем охладили до 20°C, добавили раствор KHCO₃ (5 г, 49.9 ммоль) в воде (50 мл) и этилацетат (30 мл). Интенсивно перемешивали 30 мин при 20°C, затем органическую фазу отделили, а водный слой далее экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические слои высушили безводным MgSO₄, отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали переосаждением гексаном из этилацетата. Получили соединение **50d**, выход 60 мг (89%), белый порошок, т. пл. 230.1–230.7°C (осм.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) (lg ϵ): 252.0 (0.371), 316.0 (0.154). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3202 (ушир., NH), 2959 (CH), 1673 (CO), 1622, 1457, 1392, 1196, 1147, 963, 839, 752, 731, 637, 554, 536. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 12.98 (с, 1 H, NH цикла), 5.55 (ушир. с, ~ 4 H, NH₂+H₂O), 5.34 (с, 1 H, C(8)–H), 1.37 (с, 9 H, Bu-*t*). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 159.65,

146.90, 144.05, 143.37 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 72.99 (C(8)-H), 36.43 (C(CH₃)₃), 27.97 (C(C₂H₅)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 208.1201 [M + H] (50), 230.1019 [M + Na] (100); C₉H₁₃N₅O; вычислено: M + H = 208.1193, M + Na = 230.1012.

***N*-(3-*трет*-Бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамид 52d.** Повторили общую методику (см. выше). Далее добавили 10 мл MeCN и трифторуксусный ангидрид (3.0 мл, 4.54 г, 21.58 ммоль) и перемешивали 1 мин при комнатной температуре. Удалили растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – этилацетат:гексан = 1:2). Получили соединение **52d**, выход 0.33 г (91%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 222–224°C (осм.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) (lg ϵ): 209.8 (1.210), 293.2 (0.814). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3249, 3168 (NH), 1723 (CO), 1667 (CO), 1169 (CF₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 13.74 (с, 1 H, NH цикла), 12.88 (с, 1 H, NHCOCF₃), 6.48 (с, 1 H, C(8)-H), 1.39 (с, 9 H, Bu-*t*). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 155.1 (к, COCF₃, *J* = 37), 149.8, 147.6, 144.6, 143.3 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 115.5 (к, CF₃, *J* = 289), 78.42 (C(8)), 36.59 (C(CH₃)₃), 27.83 (C(C₂H₅)₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): -74.77 (с, CF₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 304.1020 [M + H] (100); C₁₁H₁₂N₅O₂F₃; вычислено: M + H = 304.1021.

Этил 3-*трет*-бутил-4-оксо-7-(2,2,2-трифторацетамидо)-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат 51. Соединение **2** (0.30 г, 1.07 ммоль) растворили в безводном MeCN (5 мл) и добавили трифторуксусный ангидрид (1.50 мл, 2.27 г, 10.79 ммоль). Нагрели смесь до кипения и сразу же упарили растворитель в вакууме (50°C). Остаток промыли *n*-гексаном и высушили на воздухе (25°C, 12 ч). Получили соединение **51**, выход 0.40 г (98%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 144.5–145°C. Спектр УФ (λ_{\max} , нм) (lg ϵ): 191.6 (3.627), 253.4 (1.137). Спектр ИК (ν ,

см⁻¹): 3364, 3212 (NH), 1783 (CO), 1774 (CO), 1700 (CO), 1162 (CF₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 13.79 (с, 1 H, NH цикла), 11.84 (с, 1 H, NH–COCF₃), 4.29 (к, 2 H, CH₂, *J* = 6.9), 1.41 (с, 9 H, Bu-*t*), 1.27 (т, 3 H, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 160.63 (C(O)–O), 155.65 (к, COCF₃, *J* = 38), 148.78, 147.85, 147.26, 144.83 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 115.77 (к, CF₃, *J* = 287), 88.99 (C(8)), 60.46 (CH₂CH₃), 37.39 (C(CH₃)₃), 27.98 (C(CH₃)₃), 14.46 (CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): -75.27 (с, CF₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 376.1221 [M + H] (100); 398.1038 [M + Na] (13); C₁₄H₁₆F₃N₅O₄; вычислено: M + H = 376.1227; M + Na = 398.1047.

***N*-(3-*трет*-Бутил-4-оксо-8-хлор-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамид 52a.** Соединение **8** (0.30 г, 1.19 ммоль) и триэтиламин (0.030 мл, 0.22 ммоль) растворили в 10 мл MeOH. При температуре 20°C и интенсивном перемешивании добавили *N*-хлорсукцинимид (0.40 г, 3.0 ммоль). Перемешивали 2 мин и добавили NaBH₄ (0.030 г, 0.79 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 мин снова добавили *N*-хлорсукцинимид (0.10 г, 0.75 ммоль), а ещё через 1 мин добавили вторую порцию NaBH₄ (0.01 г, 0.26 ммоль). Перемешивали 2 мин при 20°C и удалили растворитель в вакууме. К остатку добавили 10 мл MeCN и охладили до 0°C. К полученной смеси по каплям добавили 8 мл трифторуксусного ангидрида и перемешивали 5 мин при комнатной температуре, после чего удалили растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – этилацетат:гексан = 1:2). Получили соединение **52a**, выход 0.34 г (85%), кристаллическое вещество светло-жёлтого цвета, т. пл. 183–185°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max}, нм) (lg ε): 255.5 (3.301), 334.0 (0.715). Спектр ИК (ν̄, см⁻¹): 3205 (NH), 1684 (CO), 1160 (CF₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 14.1 (ушир. с, 1 H, NH цикла), 12.09 (ушир. с, 1 H, NHCOCF₃), 1.40 (с, 9

H, Bu-*t*). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 157.4 (COCF_3), 147.5, 146.0, 144.7, 140.8 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 123.8 (CF_3), 83.7 (C(8)), 37.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{C}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -74.72 (с, CF_3). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 338.0626 [M + H] (100); 360.0445 [M + Na] (90); $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{F}_3$; вычислено: M + H = 338.0626; M + Na = 360.0446.

***N*-(8-Бром-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамид 52b.** Метод А. При интенсивном перемешивании и температуре 20°C добавили NBS (0.26 г, 1.46 ммоль) к смеси Et_3N (0.030 мл, 0.22 ммоль) и соединения **8** (0.30 г, 1.19 ммоль) в 10 мл MeCN. Перемешивали при комнатной температуре 5 мин и добавили 1 мл трифторуксусного ангидрида. Нагрели до 50°C, растворитель удалили в вакууме. Выделяли хроматографически (элюент – этилацетат:гексан = 1:2). Получили соединение **52b**, выход 0.41 г (90%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 236–237°C. Метод Б. Металлический натрий (0.01 г, 0.43 ммоль) растворили в 10 мл MeOH. К полученному раствору добавили соединение **8** (0.10 г, 0.40 ммоль), перемешивали 3 мин при комнатной температуре. Далее добавили бром (0.020 мл, 0.40 ммоль). Перемешивали 2 мин при 20°C, затем удалили растворитель в вакууме. К остатку добавили 10 мл MeCN и 1 мл TFAA. Нагрели до кипения и удалили растворитель в вакууме. Выделяли по Методу А. Получили соединение **52b**, выход 0.12 г (79%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 236–237°C. Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 210.2 (1.769), 257.4 (1.997), 334.0 (0.484). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3282, 3148 (NH), 1716 (CO), 1682 (CO), 1164 (CF_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 14.13 (с, 1 H, NH цикла), 12.09 (с, 1 H, NHCOCF_3), 1.40 (с, 9 H, Bu-*t*). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 155.4 (к, COCF_3 , $J = 37$), 147.1, 146.7, 145.51, 142.0 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 115.6 (к, CF_3 , $J = 289$), 68.3 (C(8)), 36.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

27.8 (C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): –74.83 (с, CF₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 382.0110 [M + H] (39); 403.9933 [M + Na] (100); C₁₁H₁₁BrN₅O₂F₃; вычислено: M + H = 382.0121; M + Na = 403.9940.

***N*-(3-*трет*-Бутил-8-иод-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-2,2,2-трифторацетамид 52с.** К смеси соединения **8** (0.30 г, 1.19 ммоль), триэтиламина (0.040 мл, 0.29 ммоль) в 20 мл MeCN при перемешивании и комнатной температуре добавили N-иодсукцинимид (0.27 г, 1.2 ммоль). Перемешивали 5 мин при комнатной температуре, охладили смесь до 10–15°C и добавили 1.5 мл трифторуксусного ангидрида. Перемешивали 2 мин при комнатной температуре. Удалили растворитель в вакууме. Выделяли хроматографически (элюент – этилацетат:гексан = 1:2). Получили соединение **52с**, выход 0.41 г (80%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 238–240°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max}, нм) (lg ε): 257.0 (1.495), 334.5 (0.431). Спектр ИК (ν, см⁻¹): 3288, 3161 (NH), 1710 (CO), 1679 (CO), 1164 (CF₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 13.97 (с, 1 H, NH цикла), 11.99 (с, 1 H, NHCOCF₃), 1.40 (с, 9 H, Bu-*t*). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 155.8 (к, COCF₃, *J* = 37), 150.5, 147.7, 145.7, 145.6 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 116.1 (к, CF₃, *J* = 289), 37.2 (C(CH₃)₃), 37.04 (C(8)), 28.2 (C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): –74.89 (с, CF₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (I_{отн} (%)) 429.9981 [M + H] (100); 451.9801 [M + Na] (10); C₁₁H₁₁N₅O₂F₃I; вычислено: M + H = 429.9982. M + Na = 451.9802.

8-Бром-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-аммоний хлорид 53. При интенсивном перемешивании NBS (0.26 г, 1.46 ммоль) добавили к смеси Et₃N (0.030 мл, 0.22 ммоль) и соединения **8** (0.3 г, 1.19 ммоль) в 10 мл MeCN. Перемешивали при комнатной температуре 5 мин, удалили растворитель в вакууме. Остаток

растворили в 20 мл дихлорметана, охладили раствор до 0°C и пропускали через раствор в течение 10 мин сильный ток сухого HCl. Осадок отфильтровали, высушили на воздухе (25°C, 24 ч). Получили соединение **53**, выход 0.37 г (96%), оранжевый порошок, т. пл. 218–219°C. Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 212.5 (1.633), 255.0 (3.530), 311 (0.576). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3458, 3290, 3199, 2361 (NH₃⁺), 1696 (CO). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 13.52 (с, 1 H, NH цикла), 6.56 (ушир. с, ~ 5 H, NH₃+H₂O), 1.35 (с, 9 H, Bu-*t*). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 157.4, 146.9, 145.4, 141.3 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 59.3 (C(8)), 37.1 (C(CH₃)₃), 28.4 (C(CH₃)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 286.0297 [M + H] (20); 308.0113 [M + Na] (100); C₉H₁₂N₅OBr; вычислено: M + H = 286.0303; M + Na = 308.0123.

7-Амино-3-трет-бутил-8-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-он 57. Соединение **8** (0.45 г, 1.79 ммоль) и 2 мл (13.0 ммоль) эфирного раствора эфирата трифторида бора в атмосфере аргона растворили в 4 мл безводного ТГФ. Смесь охладили до 0°C и небольшими порциями при перемешивании, поддерживая низкую температуру, в течение 15 мин прибавили кристаллический LiBH₄ (0.50 г, 23.0 ммоль). После окончания реакции (ТСХ мониторинг) при той же температуре, медленно, по каплям прибавили 1.5 мл воды, избегая чрезмерно бурного выделения газа. Затем добавили 1 г (25.0 ммоль) кристаллического NaOH, 5 мл этилацетата и перемешивали при комнатной температуре 20 мин. Отфильтровали реакционную смесь через слой целита, который затем промыли EtOAc (4x5 мл). К объединенным фильтратам добавили 2 г (50.0 ммоль) кристаллического NaOH и перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Декантировали органическую фазу, высушили безводным MgSO₄. Далее пропустили через тонкий слой силикагеля (элюент – 100% этилацетат). Получили соединение **57**, выход 0.37 г (93%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 220–225°C (разл.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 254.00 (1.267). Спектр ИК

(ν , cm^{-1}): 3345, 3228 (NH), 3072, 2968, 2928 (CH), 1668, 1634, 1545, 1518, 1477, 1391, 1360, 1228, 1140, 1044, 961, 864, 740. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.1 (с, 1 H, NH цикла), 5.8 (с, 2 H, C(7)–NH $_2$), 1.91 (с, 3 H, C(8)–CH $_3$), 1.32 (с, 9 H, *t*-Bu). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 159.9, 147.9, 143.6, 140.8 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 81.0 (C(8)), 36.9 (C(CH $_3$) $_3$), 28.6 (C(CH $_3$) $_3$), 5.91 (C(8)–CH $_3$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 222.1359 [M + H] (100); C $_{10}$ H $_{15}$ N $_5$ O; вычислено: M + H = 222.1349.

7-Азидо-3-трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота 59. К мелкодисперсной суспензии соединения **8** (0.30 г, 1.19 ммоль) в 70% водной H $_2$ SO $_4$ (10 мл) при интенсивном перемешивании и температуре 0°C, небольшими порциями в течение 5 мин добавили NaNO $_2$ (0.26 г, 3.77 ммоль). После окончания добавления интенсивно перемешивали при той же температуре ещё 5 мин, затем ярко-жёлтую реакционную смесь вылили в смесь 150 мл охлаждённой воды и 50 г льда (0°C). Далее, не прекращая перемешивание, по каплям, в течение 5 мин добавили раствор NaN $_3$ (0.20 г, 3.08 ммоль) в воде (5 мл). Наблюдалось обесцвечивание и интенсивное выделение газа. Перемешивали ещё 5 мин и выделившийся осадок отфильтровали, промыли на фильтре водой (5x20 мл) и высушили на воздухе (20°C, 24 ч). Очистку производили с помощью флеш-хроматографии (элюент – этилацетат:гексан = 1:2 – 1:0). Получили соединение **59**, выход 0.25 г (76%), белый порошок, т. пл. 219–223°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) (lg ϵ): 255.0 (0.332), 324.0 (0.136). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3228, 3165 (OH, NH), 2135 (N $_3$), 1702, 1655 (2 CO), 1601, 1533, 1457, 1418, 1361, 1333, 1309, 1279, 1209, 1161, 1128, 957, 887, 789, 757, 722, 696, 550. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.42 (с, 9 H, *t*-Bu). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 161.30 (CO $_2$ H), 152.26, 148.27, 146.27, 145.34 (C(8a), C(4), C(3), C(7)), 86.28 (C(8)), 36.93 (C(CH $_3$) $_3$), 27.59 (C(CH $_3$) $_3$). Масс-спектр высокого разрешения.

Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 278.0992 [M + H] (30), 300.0808 [M + Na] (100); $C_{10}H_{11}N_7O_3$; вычислено: M + H = 278.0996, M + Na = 300.0816.

3-трет-Бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота 60. К суспензии соединения **8** (0.30 г, 1.19 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) добавили трет-бутил нитрит (0.5 мл, 0.43 г, 4.20 ммоль) в одну порцию при 20°C. Реакционную смесь кипятили 5 мин (80°C). Затем упарили растворитель в вакууме. Остаток промыли охлаждённым до 0°C 2-пропанолом (2x1 мл), затем гексаном (2x5 мл) и высушили на воздухе. Дальнейшую очистку производили с помощью флеш-хроматографии (элюент – этилацетат:гексан = 1:2 – 1:0). Получили соединение **60**, выход 0.22 г (78%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 231–232°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 257.00 (0.879), 324.5 (0.402). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3127, 3044 (ушир., NH), 2955, 2917 (CH), 2602, 1715, 1664, 1606 (2 CO), 1528, 1484, 1444, 1362, 1306, 1264, 1196, 1157, 1126, 938, 918, 847, 782. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.71(с, 1 H, NH цикла), 12.78 (с, 1 H, CO $_2$ H), 8.26 (с, 1 H, C(7)–H), 1.41 (с, 9 H, *t*-Bu). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 162.62 (CO $_2$ H), 147.85, 147.23, 143.78 (C(8a), C(4), C(3)), 145.10 (C(7)–H), 95.78 (C(8)), 36.83 (C(CH $_3$) $_3$), 27.79 (C(CH $_3$) $_3$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 237.0991 [M + H] (90), 259.0811 [M + Na] (100); $C_{10}H_{12}N_4O_3$; вычислено: M + H = 237.0982, M + Na = 259.0802.

трет-Бутил 7-амино-3-трет-бутил-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-1(4H)-карбоксилат 63. В атмосфере аргона, к суспензии соединения **8** (0.30 г, 1.19 ммоль) в сухом диметилформамиде (10 мл) добавили последовательно триэтиламин (0.20 мл, 0.15 г, 1.43 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (0.28 г, 1.28 ммоль) и азид натрия (10 мг, 0.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C 20 мин. Затем охладили до 20°C, добавили охлаждённую до 0°C воду (100 мл), перемешивали 5 мин и отфильтровали образовавшийся осадок, который промыли на фильтре водой

(5x15 мл) и высушили на воздухе. Полученный продукт промыли смесью этилацетат:гексан (1:3, 3x10 мл при 40°C) и получили соединение **63**, выход 0.33 г (90%), белый порошок, т. пл. 273.5–278°C (разл.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 248.0 (0.319). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3287, 3189 (NH_2), 2977, 2929 (CH), 1733, 1699 (2 CO), 1616, 1519, 1454, 1394, 1370, 1315, 1285, 1255, 1209, 1149, 1099, 1040, 1015, 916, 847, 771, 729, 643, 563. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 5.98 (с, 1 H, $\text{C}(8)\text{-H}$), 6.30-5.80 (ушир. с, 2 H, $\text{C}(7)\text{-NH}_2$), 1.61 (с, 9 H, $t\text{-Bu-O}$), 1.37 (с, 9 H, $t\text{-Bu-C}(3)$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 159.75 ($\text{C}(7)\text{-NH}_2$), 147.86, 147.75, 145.33, 139.26 ($\text{C}(8a)$, $\text{C}(4)$, $\text{C}(3)$, и $\text{CO}_2\text{-}t\text{-Bu}$), 85.37 ($\text{Me}_3\text{C-O}$), 83.59 ($\text{C}(8)$), 37.27 ($\text{Me}_3\text{C-C}(3)$), 27.60, 27.39 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 308.1717 [$\text{M} + \text{H}$] (40), 330.1537 [$\text{M} + \text{Na}$] (100); $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$; вычислено: $\text{M} + \text{H} = 308.1717$, $\text{M} + \text{Na} = 330.1537$.

трет-Бутил 3-трет-бутил-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-1(4H)-карбоксилат 64. К суспензии соединения **63** (100 мг, 0.33 ммоль) и кристаллического NaNO_2 (0.50 г, 7.25 ммоль) в безводном этилацетате (20 мл), охлаждённом до $-5 \div 0^\circ\text{C}$, при интенсивном перемешивании добавили трифторуксусную кислоту (0.30 мл, 0.45 г, 3.92 ммоль) в одну порцию. Перемешивали при той же температуре 20 мин, затем добавили кристаллический KHCO_3 (5 г, 49.9 ммоль) и перемешивали 10 мин при 0°C . После этого добавили воду (50 мл). Интенсивно перемешивали 30 мин при 20°C , затем органическую фазу отделили, а водный слой далее экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические слои высушили безводным MgSO_4 , отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – хлороформ). Получили соединение **64**, выход 80 мг (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–167°C (разл.). Спектр УФ (λ_{\max} , нм) ($\lg \epsilon$): 324.0 (0.183). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 2977, 2938 (CH), 1788, 1713 (2 CO), 1571, 1480, 1455, 1390, 1371, 1272, 1248, 1207, 1152, 1127, 1054, 922, 901, 845, 775, 751, 718, 641, 535. Спектр ЯМР ^1H (300

МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 8.07 (д, 1 H, C(7)–H, $J = 1.6$), 6.63 (д, 1 H, C(8)–H, $J = 1.6$), 1.61 (с, 9 H, t -BuO), 1.39 (с, 9 H, t -Bu–C(3)). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – CDCl_3 , δ , м.д.): 7.96 (с, 1 H, C(7)–H), 6.73 (с, 1 H, C(8)–H), 1.68 (с, 9 H, t -BuO), 1.49 (с, 9 H, t -Bu–C(3)). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – CDCl_3 , δ , м.д.): 148.11, 147.99, 147.20, 139.58 (C(8a), C(4), C(3) и CO_2 – t -Bu), 145.45 (C(7)–H), 94.66 (C(8)), 86.40 (Me_3C –O), 37.97 (Me_3C –C(3)), 27.87 (2 C(CH_3) $_3$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 293.1619 [M + H] (50); 315.1432 [M + Na] (100); 331.1166 [M + K] (5); $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$; вычислено: M + H = 293.1608, M + Na = 315.1428, M + K = 331.1167.

***трет*-Бутил**

(E/Z)-3-трет-бутил-7-

{(диметиламино)метиле}амино-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-1(4H)-карбоксилат 65. В атмосфере аргона, к охлаждённому до 0°C этилацетату (20 мл) добавили последовательно диметилформамид (5 мл, 64.6 ммоль) и POCl_3 (1.0 мл, 10.7 ммоль). Перемешивали при той же температуре 10 мин, затем добавили соединение **63** (100 мг, 0.33 ммоль) в одну порцию и интенсивно перемешивали 30 мин. Затем по каплям, при той же температуре и не прекращая перемешивание, в течение 20 мин добавили раствор K_2CO_3 (10 г, 72.4 ммоль) в охлаждённой до 0°C воде (100 мл). Интенсивно перемешивали ещё 10 мин, органическую фазу отделили, а водный слой далее экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические слои промыли последовательно раствором K_2CO_3 (10 г) в охлаждённой воде (100 мл), затем 1% водным раствором HCl (2x30 мл), водой (50 мл) и, наконец, насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл), высушили безводным MgSO_4 , отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали перекристаллизацией из этилацетата. Получили соединение **65**, выход 95 мг (81%), бесцветные прозрачные игольчатые кристаллы, т. пл. 255–264°C (разл.). Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 250.0 (0.289). Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 2989, 2950, 2911 (CH), 1758, 1695 (2 CO), 1623, 1561, 1502, 1469, 1435, 1390, 1293,

1274, 1253, 1152, 1118, 1095, 979, 919, 845, 806, 770, 725, 660, 598. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – CDCl_3 , δ , м.д.): 8.39 (с, 1 H, $=\text{CH}-\text{NMe}_2$), 6.33 (с, 1 H, C(8)–H), 3.06 (с, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.63 (с, 9 H, *t*-BuO), 1.43 (с, 9 H, *t*-Bu-C(3)). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – CDCl_3 , δ , м.д.): 163.82 C(7), 148.51, 148.22, 146.39, 139.74 (C(8a), C(4), C(3) и CO_2 -*t*-Bu), 156.25 ($=\text{CH}-\text{NMe}_2$), 89.54 (C(8)–H), 86.07 ($\text{Me}_3\text{C}-\text{O}$), 37.98 ($\text{Me}_3\text{C}-\text{C}(3)$), 40.61, 34.49 (*E/Z* $=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 27.91, 27.86 (2 C(CH_3)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 363.2118 [M + H] (100); 385.1927 [M + Na] (20); $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$; вычислено: M + H = 363.2139, M + Na = 385.1959.

Синтез соединений 67a,b (общая методика). К раствору соединения **64** (0.10 г, 0.34 ммоль) в смеси этилацетата (20 мл) и ледяной уксусной кислоты (5 мл, 5.25 г, 87.3 ммоль) при 20°C добавили соответствующий N-галогенсукцинимид – NCS (0.10 г, 0.75 ммоль, для получения соединения **67a**) или NBS (0.10 г, 0.56 ммоль, для получения соединения **67b**). Реакционную смесь кипятили (75°C) 30 мин. Охладили до 20°C, затем по каплям, при той же температуре и не прекращая перемешивание, в течение 20 мин добавили раствор K_2CO_3 (10 г, 72.4 ммоль) в охлаждённой до 0°C воде (100 мл). Интенсивно перемешивали ещё 20 мин, органическую фазу отделили, а водный слой далее экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические слои промыли раствором K_2CO_3 (10 г) в воде (100 мл), высушили безводным MgSO_4 , отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – EtOAc:гексан = 1:10 – 1:3). Получили соединения **67a,b**.

трет-Бутил 8-хлор-3-трет-бутил-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-1(4H)-карбоксилат 67a. Выход 0.10 г (89%), бесцветные прозрачные кубические кристаллы, т. пл. 124–125°C. Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3108, 2984, 2935, 2872 (CH), 1769, 1724 (CO), 1686, 1579, 1560, 1480, 1458, 1394, 1371, 1352, 1325, 1288, 1262, 1206, 1157, 1136, 1028, 1007, 981, 936, 899,

840, 825, 781, 771, 757, 704, 678, 651, 637, 604, 533, 518, 458. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.23 (с, 1 H, C(7)–H), 1.62 (с, 9 H, t -Bu–O), 1.39 (с, 9 H, t -Bu–C(3)). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 147.44, 146.79, 146.68 (C(8a), C(4), C(3), и CO_2 – t -Bu), 144.65 (C(7)–H), 94.92 (C(8)–Cl), 86.11 (Me_3C –O), 37.18 (Me_3C –C(3)), 27.48, 27.27 (2 C(CH_3) $_3$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 327.1221, 329.1194 [M + H] (40), 349.1043, 351.1010 [M + Na] (100); $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$; вычислено: M + H = 327.1218, 329.1190, M + Na = 349.1038, 351.1009.

трет-Бутил 8-бром-3-трет-бутил-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-1(4H)-карбоксилат 67b. Выход 0.11 г (87%), бесцветные прозрачные кубические кристаллы, т. пл. 114–115°C. Спектр ИК (ν , cm^{-1}): 3096, 2976, 2935, 2912, 2870 (CH), 1769, 1716 (CO), 1577, 1557, 1454, 1379, 1369, 1315, 1289, 1261, 1205, 1155, 1131, 1028, 1003, 971, 930, 901, 840, 826, 795, 779, 755, 704, 685, 668, 651, 635, 584, 536, 519, 457. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.21 (с, 1 H, C(7)–H), 1.63 (с, 9 H, t -Bu–O), 1.39 (с, 9 H, t -Bu–C(3)). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 147.72, 147.00, 146.88, 137.42 (C(8a), C(4), C(3), и CO_2 – t -Bu), 146.95 (C(7)–H), 86.33 (Me_3C –O), 79.50 (C(8)–Br), 37.45 (Me_3C –C(3)), 27.75, 27.57 (2 C(CH_3) $_3$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 371.0699, 373.0682 [M + H] (30), 393.0516, 395.0498 [M + Na] (100); $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3$; вычислено: M + H = 371.0713, 373.0693, M + Na = 393.0533, 395.0513.

8-Бром-3-трет-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-он 68. Метод А. В атмосфере аргона, к суспензии соединения **67b** (50 мг, 0.13 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) добавили эфирный раствор эфирата трифторида бора (1.00 мл, 6.49 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь кипятили 1 ч (110°C). Затем охладили до 20°C, добавили раствор KHCO_3 (5 г,

49.9 ммоль) в воде (50 мл) и этилацетат (30 мл). Интенсивно перемешивали 30 мин при 20°C, затем органическую фазу отделили, а водный слой далее экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические слои высушили безводным MgSO₄, отфильтровали и упарили в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент – дихлорметан). Получили соединение **68**, выход 30 мг (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 182–187°C (разл.).

Метод Б. К раствору соединения **60** (0.10 г, 0.42 ммоль) и триэтиламина (0.010 мл, 0.07 ммоль) в сухом этилацетате (10 мл) добавили NBS (75 мг, 0.42 ммоль) в одну порцию при интенсивном перемешивании и температуре 0°C. Перемешивали ещё 5 мин, затем удалили растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент дихлорметан). Получили соединение **68**, выход 90 мг (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 182–187°C (разл.).

Спектр УФ (λ_{max} , нм) ($\lg \epsilon$): 264.0 (0.258), 339.0 (0.148). Спектр ИК (ν , см⁻¹): 3232 (NH), 2963, 2831 (CH), 1703 (CO), 1618, 1532, 1482, 1461, 1392, 1375, 1328, 1281, 1209, 1157, 1129, 983, 921, 885, 842, 766, 670, 572. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 14.00 (с, 1 H, NH), 8.10 (с, 1 H, C(7)–H), 1.37 (с, 9 H, C(CH₃)₃).

Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 147.74, 144.39, 140.76 (C(8a), C(4), C(3)), 144.49 (C(7)–H), 70.76 (C(8)), 36.59 (C(CH₃)₃), 27.81 (C(CH₃)₃). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* (*I*_{отн} (%)) 271.0183 [M + H] (100), 293.0006 [M + Na] (40); C₉H₁₁BrN₄O; вычислено: M + H = 271.0189, M + Na = 293.0008.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Модифицированы методы синтеза 7-амино-8-*R*-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов ($R = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CONHNH}_2$).

2. Разработан новый общий метод diazotирования в безводной трифторуксусной кислоте, позволяющий получать неустойчивые тетрафторбораты диазония, склонные к гидролизу и свободнорадикальному отрыву атомов водорода от органических растворителей. Синтезированы ранее неизвестные 4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-диазоний тетрафторбораты, в том числе первый представитель нового класса соединений, содержащий азидокарбонильную и диазониевую функциональные группы в соседних положениях молекулы. Исследованы их химические свойства.

3. Разработан новый метод для восстановления неустойчивых солей диазония в гидразины в безводных условиях, под действием безводного SnCl_2 в среде безводной $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Синтезирован ряд новых соединений на основе ранее неизвестного 7-гидразино-4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина, в том числе новые 7-(пиразол-1-ил)-замещённые 4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины.

4. Получены ранее неизвестные азидозамещённые производные 4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. Изучены их химические свойства и синтезированы новые функционализированные 7-(1,2,3-триазол-1-ил)- и 8-аминозамещённые производные, а также первые представители двух новых гетероциклических систем: имидазо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина и пиразино[2',3':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина.

5. Впервые исследованы реакции декарбоксилирования, восстановления, ацилирования и diazotирования 3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновых кислот. Разработаны эффективные методы синтеза новых функционально замещённых 4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Greenhill J.V. Pyrazoles with Fused Six-membered Heterocyclic Rings. Comprehensive Heterocyclic Chemistry I; Katritzky A.R., Rees C.W. (Eds.). – Oxford: Elsevier, 1984. – Vol. 5. – P. 305-343. DOI: 10.1016/B978-008096519-2.00073-4.
2. Hajos G. Bicyclic 5-6 Systems with One Ring Junction Nitrogen Atom: Three Extra Heteroatoms 1:2. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Katritzky A.R., Rees C.W., Scriven E.F.V. (Eds.). – Oxford: Elsevier, 1996. – Vol. 8. – P. 445-464. DOI: 10.1016/B978-008096518-5.00184-2.
3. Hajos G., Riedl Z. Bicyclic 5-6 Systems with One Bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: Three Extra Heteroatoms 1:2. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Katritzky A.R., Ramsden C.A., Scriven E.F.V., Taylor R.J.K. (Eds.). – Oxford: Elsevier, 2008. – Vol. 11. – P. 765-817. DOI: 10.1016/B978-008044992-0.01017-8.
4. Charushin V., Rusinov V., Chupakhin O. 1,2,4-Triazines and their Benzo Derivatives. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Katritzky A.R., Ramsden C.A., Scriven E.F.V., Taylor R.J.K. (Eds.). – Oxford: Elsevier, 2008. – Vol. 9. – P. 95-196. DOI: 10.1016/B978-008044992-0.00802-6.
5. Rusinov V.L., Ulomskii E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N. Azolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazines as a new class of antiviral compounds // Russ. Chem. Bull. – 2008. – Vol. 57. – № 5. – P. 985-1014. DOI: 10.1007/s11172-008-0130-8.
6. Ott G.R., Favor D.A. Pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines: From C-nucleosides to kinases and back again, the remarkable journey of a versatile nitrogen heterocycle // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2017. – Vol. 27. – №18. – P. 4238-4246. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.07.073.
7. Son K., Park S.J. Synthesis of pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ones: Rearrangement of pyrrolo[1,2-*d*][1,3,4]oxadiazines and regioselective intramolecular cyclization of 1,2-biscarbamoyl-substituted 1*H*-pyrroles // Beilstein J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 12. – P. 1780-1787. DOI: 10.3762/bjoc.12.168.

8. Пат. 0133395 A1 US, МПК С 07 Н 7/06. Pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazines useful for treating respiratory syncytial virus infections / Clarke H.O.M., Doerffler E., Mackman L.R., Siegel D.; патентообладатель Gilead Sciences Inc. – № 201414534715; заявл. 06.11.2014; опубл. 14.05.2015.
9. Пат. 2857402 A1 EP, МПК А 61 К 31/5377, А 61 Р 35/00, С 07 D 487/04, С 07 D 519/00. Pyrrole[2, 1-*f*][1, 2, 4]triazine derivative and antitumor effect thereof / Wu X., Yang M., Shu Q., Zhu Ch.; патентообладатель Pharmablock (Nanjing) R&D Co., ltd. – № 20130797162; заявл. 17.05.2013; опубл. 08.04.2015.
10. Russell M.G.N., Carling R.W., Street L.J., Hallett D.J., Goodacre S., Mezzogori E., Reader M., Cook S.M., Bromidge F.A., Newman R., Smith A.J., Wafford K.A., Marshall G.R., Reynolds D.S., Dias R., Ferris P., Stanley J., Lincoln R., Tye S.J., Sheppard W.F.A., Sohal B., Pike A., Dominguez M., Atack J.R., Castro J.L. Discovery of Imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazines as GABAA α 2/3 Subtype Selective Agonists for the Treatment of Anxiety // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – №4. – P. 1235-1238. DOI: 10.1021/jm051200u.
11. Gauthier D.R., Limanto J., Devine P.N., Desmond R.A., Szumigala R.H., Foster B.S., Volante R.P. Palladium-Catalyzed Regioselective Arylation of Imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazine: Synthesis of an α 2/3-Selective GABA Agonist // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – №15. – P. 5938-5945. DOI: 10.1021/jo0507035.
12. Пат. 2017/070135 A1 WO, МПК А 61 К 31/4188, А 61 Р 35/00, С 07 D 487/04. Prodrugs of 2-(4-(3-((4-amino-7-cyano-imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)propanamide derivatives as CK2 inhibitors for the treatment of cancer / Purandare A.V., Zimmermann K., Wan H.; патентообладатель Bristol-Myers Squibb Company – № 2016US57580; заявл. 19.10.2016; опубл. 27.04.2017.
13. Пат. 0170938 A1 US, МПК А 61 Р 11/00, С 07 D 487/04. Bicyclic heteroaryl derivatives as CFTR potentiators / Strohbach J.W., Limburg C.D., Mathias P.J., Thorarensen A., Mousseau J.J., Denny A.R., Zapf W.C., Efremov I.V.; патентообладатель Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics, Inc. – № 201715841902; заявл. 14.12.2017; опубл. 21.06.2018.

14. Bianchi M., Butti A., Perronnet J. A new heterocyclic structure. The [1,2,3]triazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazine // *J. Heterocycl. Chem.* – 1988. – Vol. 25. – №3. – P. 743-750. DOI: 10.1002/jhet.5570250309
15. Laskos E., Lianis P.S., Rodios N.A. Synthesis and spectroscopic characterisation of 4,5-dihydro-[1,2,3]triazolo[5,1-*f*][1,2,4]triazines. A novel condensed heterocyclic ring system // *J. Heterocycl. Chem.* – 1996. – Vol.33. – №3. – P. 599-604. DOI: 10.1002/jhet.5570330311.
16. Abdel-Aziz H.A., Hamdy N.A., Fakhr I.M.I., Farag A.M. Synthesis of some novel pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazine and 1,2,4-triazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazine derivatives incorporating a thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole moiety // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – Vol. 45. – №4. – P. 1033-1037. DOI: 10.1002/jhet.5570450413.
17. Hamama W.S., El-Bana G.G., Shaaban S., Habib O.M.O., Zoorob H.H. Advances in the domain of 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazine-5-ones // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 24010-24059. DOI: 10.1039/c5ra26433b.
18. Миронович Л.М., Любаева Л.К., Даева Е.Д. Метиленактивные и карбонильные соединения в реакциях с 3-гидразино-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онами // *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия Техника и технология.* – 2017. – Т. 7. – №1(22). – С. 131-136.
19. Пат. 2650293 А1 ЕР, МПК А 61 К 31/53, А 61 Р 35/00, А 61 Р 35/02, С 07 D 487/04. [1,2,4]Triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazine compound, preparation method and use thereof / Duan W., Geng M., Chen F., Ai J., Chen Y., Zhan Zh., Lv Y., Wang Y., Ding J.; патентообладатель Shanghai Institute Materia Medica, Chinese Academy Of Sciences – № 20110846471; заявл. 08.12.2011; опубл. 16.10.2013.
20. Mojzych M., Karczmarzyk Z., Wysocki W., Urbańczyk-Lipkowska Z., Żaczek N. Valence tautomerism of new pyrazolo[4,3-*e*]tetrazole[4,5-*b*][1,2,4]triazines // *J. Mol. Struct.* – 2014. – Vol. 1067. – P. 147-153. DOI: 10.1016/j.molstruc.2014.03.025.

21. Деев С., Шестакова Т., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Синтез и азидотетразольная таутомерия 3-азидо-1,2,4-триазинов // ХГС. – 2017. – Т. 53. – №9. – С. 963-975. DOI: 10.1007/s10593-017-2157-у.
22. Han Z., Yao Q., Du Zh., Tang Zh., Cong X., Zhao L. Single Crystal, Molecular Accumulation and Thermal Analysis of Tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazine // J. Heterocycl. Chem. – 2016. – Vol. 53. – №1. – P. 280-283. DOI: 10.1002/jhet.2307.
23. Aldabbagh F. Bicyclic 5-6 Systems: Five Heteroatoms 2:3 or 3:2. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Katritzky A.R., Ramsden C.A., Scriven E.F.V., Taylor R.J.K. (Eds.). – Oxford: Elsevier, 2008. – Vol. 10. – P. 661-702. DOI: 10.1016/B978-008044992-0.00913-5.
24. Li S.-N., Yu B., Liu J., Li H.-L., Na R. Brønsted Acid or Lewis Acid Catalyzed [3+3] Cycloaddition of Azomethine Imines with N-Benzyl Azomethine Ylide: A Facile Access to Bicyclic N-Heterocycles // Synlett. – 2016. – Vol. 27. – №2. – P. 282-286. DOI: 10.1055/s-0035-1560506.
25. Efremova M.M., Kostikov R.R., Stepanov A.V., Panikorovsky T.L., Shcherbakova V.S., Ivanov A.V., Molchanov A.P. Unusual Lewis-acid catalyzed formal (3+3)-cycloaddition of azomethine imines and nitrones to N-vinylpyrroles // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – №6. – P. 671-680. DOI: 10.1016/j.tet.2016.12.034.
26. Gróf C., Hegedűs G., Riedl Z., Hajós G., Egyed O., Csámpai A., Kudar V., Stanovnik B. Selective Synthesis and Cycloaddition Reactions of New Azomethine Imines Containing a 1,2,4-Triazine Ring // Eur. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 16. – P. 3553-3561. DOI: 10.1002/ejoc.200500137.
27. Radl S. Bicyclic Systems with Two Bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atoms. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Katritzky A.R.; Ramsden C.A.; Scriven E.F.V.; Taylor R.J.K. (Eds.). – Oxford: Elsevier, 2008. – Vol. 12. – P. 365-479. DOI: 10.1016/B978-008044992-0.01110-X.
28. Xie H., Yu J.-B., Ding M.-W. Temperature-Dependent Regioselective Synthesis of 1,2,4-Triazino[2,3-*b*]indazoles and 3*H*-1,4-Benzodiazepines by

- Domino-Staudinger/Aza-Wittig/Isomerization Reaction // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 2011. – №34. – P. 6933-6938. DOI: 10.1002/ejoc.201100710.
29. Mikami S., Nakamura S., Ashizawa T., Nomura I., Kawasaki M., Sasaki S., Oki H., Kokubo H., Hoffman I. D., Zou H., Uchiyama N., Nakashima K., Kamiguchi N., Imada H., Suzuki N., Iwashita H., Taniguchi T. Discovery of Clinical Candidate *N*-((1*S*)-1-(3-Fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)-2-methoxyethyl)-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazine-4(1*H*)-carboxamide (TAK-915): A Highly Potent, Selective, and Brain-Penetrating Phosphodiesterase 2A Inhibitor for the Treatment of Cognitive Disorders // J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 60. – №18. – P. 7677-7702. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00807.
30. Bazhin D.N., Kudyakova Y.S., Röschenhaler G.-V., Burgart Y.V., Slepukhin P.A., Isenov M.L., Saloutin V.I., Charushin V.N. A Convenient Approach to CF₃-Containing N-Heterocycles Based on 2-Methoxy-2-methyl-5-(trifluoromethyl)furan-3(2*H*)-one // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 2015. – №23. – P. 5236-5245. DOI: 10.1002/ejoc.201500737.
31. Chambers M.S., Atack J.R., Carling R.W., Collinson N., Cook S.M., Dawson G.R., Ferris P., Hobbs S.C., O'Connor D., Marshall G., Rycroft W., MacLeod A.M. An Orally Bioavailable, Functionally Selective Inverse Agonist at the Benzodiazepine Site of GABA_A α 5 Receptors with Cognition Enhancing Properties // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – №24. – P. 5829-5832. DOI: 10.1021/jm040863t.
32. Mojzych M., Ceruso M., Bielawska A., Bielawski K., Fornal E., Supuran C.T. New pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazine sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors // Bioorg. Med. Chem. – 2015. – Vol. 23. – №13. – P. 3674-3680. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.04.011.
33. Gucký T., Řezníčková E., Džubák P., Hajdúch M., Kryštof V. Synthesis and anticancer activity of some 1,5-diaryl-3-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazines // Monatsh. Chem. – 2010. – Vol. 141. – №6. – P. 709-714. DOI: 10.1007/s00706-010-0314-4.

34. Lindner H.J., Schaden G. Pyrazolo[4.3-*e*]as-triazin, ein neues heterocyclisches System aus *Pseudomonas fluorescens* var. *pseudiodinum* // Chem. Ber. (Eur. J. Inorg. Chem.). – 1972. – Vol. 105. – №6. – P. 1949-1955. DOI: 10.1002/cber.19721050619.
35. Youssef M.S.K., Atta F.M., Hassan K.M., Abbady M.S. Synthesis and some reactions of 7-methyl-5-phenyl-5*H*-pyrazolo[3,4-*e*]1,2,4-triazine-3-thiol // J. Heterocycl. Chem. – 1984. – Vol. 21. – №3. – P. 923-926. DOI: 10.1002/jhet.5570210362.
36. Shoetsu K., Mataichi S., Masaaki Y., Hiroshi Y. Studies on as-Triazine Derivatives. XVII. Chlorination of 5,6-Dimethyl-3-phenyl-as-triazine // Heterocycles. – 1990. – Vol. 31. – №11. – P. 1933-1935. DOI: 10.3987/COM-90-5585.
37. Tewari A.K., Mishra L., Verma H.N., Mishra A. Synthesis and antifungal activity of 4-substituted-3, 7-dimethylpyrazolo [3,4-*e*][1,2,4] triazine // Indian J. Chem., Sect. B. – 2002. – Vol. 41. – P. 664-667.
38. Schulze M.C., Scott B.L., Chavez D.E. A high density pyrazolo-triazine explosive (PTX) // J. Mater. Chem. A. – 2015. – Vol. 3. – P. 17963-17965. DOI: 10.1039/c5ta05291b.
39. Ulomskii E.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Rusinov G.L., Chernyshev A.I., Aleksandrov G.G. Nitroazines. 7.* Alkylation of 6-nitro-7-oxo-4,7-dihydroazolo[5,1-*c*][1,2,4]-triazines and identification of the products // Chem. Heterocycl. Compd. – 1987. – Vol. 23. – P. 1236-1243. DOI: 10.1007/BF00479378
40. Mironovich L.M., Kostina M.V. CCDC 884140: Experimental Crystal Structure Determination // The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). – 2016. DOI: 10.5517/ccdc.csd.cryp0n8.
41. Ledenyova I.V., Falaleev A.V., Shikhaliev Kh.S., Ryzhkova E.A., Zubkov F.I. Unexpected Reaction of Ethyl 4-(Chloromethyl)pyrazolo- [5,1-*c*][1,2,4]triazine-3-carboxylates with Thiourea and Its Mechanism // Russ. J. Gen. Chemistry. – 2018. – Vol. 88. – №1. – P. 73-79. DOI: 10.1134/S1070363218010115

42. Леденёва И.В., Картавец П.А., Шихалиев Х.С., Егорова А.Ю. Хемоспецифичные реакции восстановления *as*-триазинового цикла в сульфонилпроизводных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов // ХГС. – 2017. – Т. 53. – №10. – С. 1128-1133.
43. Миронович Л.М. Рентгеноструктурный анализ 3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*,9*H*,10*H*-пиримидо[4',5':3,4] пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-11-оат натрия // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия Техника и технология. – 2017. – Т. 7. – №4(25). – С. 168-172.
44. Egorova L.G., Petrov A.Y., Rusinov V.L. NH Acidities Of 7-Oxo-4,7-Dihydropyrazolo- And 1,2,4-Triazolo[5,1-*c*][1,2,4]Triazines // Chem. Heterocycl. Compd. – 1984. – Vol. 20. – P. 564-566. DOI: 10.1007/BF00514313.
45. Farras J., Fos E., Ramos R., Vilarrasa J. Characterization of new mesomeric betaines arising from methylation of imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazin-4(1*H*)-one, pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(1*H*)-one, and 1,2,4-triazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(1*H*)-one // J. Org. Chem. – 1988. – Vol. 53. – №4. – P. 887-891. DOI: 10.1021/jo00239a042.
46. Ivanov S.M., Shestopalov A.M. Interaction of 4-Oxo-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-1-ides with Grignard Reagents // J. Heterocycl. Chem. – 2018. – Vol. 55. – №8. – P. 1966-1972. DOI: 10.1002/jhet.3236
47. Mironovich L.M., Podol'nikova A.Y. Reactivity of 8-substituted 7-amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(6*H*)-ones // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52. – №3. – P. 453-455. DOI: 10.1134/S1070428016030283
48. Mironovich L.M., Shcherbinin D.V. Synthesis of 7-amino-3-*tert*-butyl-8-(2*H*-tetrazol-5-yl)-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(6*H*)-one // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50. – №7. – P. 1071-1072. DOI: 10.1134/S1070428014070288
49. Mironovich L.M., Shcherbinin D.V. Diazotization and formylation of 7-amino-3-*tert*-butyl-8-*R*-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(6*H*)-ones // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50. – №12. – P. 1860-1862. DOI: 10.1134/S1070428014120306

50. Mironovich L.M., Podol'nikova A.Y. Synthesis and reactivity of 7-amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(6*H*)-one // Russ. J. Gen. Chem. – 2014. – Vol. 84. – №12. – P. 2480-2482. DOI: 10.1134/S1070363214120287
51. Mironovich L.M., Shcherbinin D.V. 7-*tert*-butyl[1,2,4]triazino[4',3':1,5]pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazine-4,8(3*H*,9*H*)-dione in nucleophilic substitution reactions // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52. – №2. – P. 294-297. DOI: 10.1134/S1070428016020238
52. Mironovich L.M., Shcherbinin D.V. Reactivity of 7-amino-3-*tert*-butyl-8-(2*H*-tetrazol-5-yl)pyrazolo-[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(6*H*)-one // Russ. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 51. – №2. – P. 292-294. DOI: 10.1134/S107042801502030X
53. Mironovich L.M., Kostina M.V., Podol'nikova A.Y. Reactivity of 7-amino-3-*tert*-butyl-4-oxo-4,6-dihydropyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine-8-carbonitrile // Russ. J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 49. – №5. – P. 758-760. DOI: 10.1134/S1070428013050230
54. Mironovich L.M., Kostina M.V. Synthesis of 7-amino-3-*tert*-butyl-8-*R*-1,4-dihydro-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4-ones // Russ. J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 47. – №12. – P. 1917-1918. DOI: 10.1134/S1070428011120293
55. Mironovich L.M., Kostina M.V., Bozhok A.V. Synthesis and reactivity of ethyl 7-amino-3-*tert*-butyl-4-thioxo-4,6-dihydropyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine-8-carboxylate // Russ. J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 48. – №9. – P. 1226-1228. DOI: 10.1134/S1070428012090138
56. Mironovich L.M., Podol'nikova A.Y. Synthesis and reactivity of 3-*tert*-butyl-8-*R*-pyrimido-[4',5':3,4]pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine-4,10(6*H*,9*H*)-dithiones // Russ. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 51. – №3. – P. 397-400. DOI: 10.1134/S1070428015030197.
57. Mironovich L.M., Kostina M.V. Reaction of 7-amino-3-*tert*-butyl-4-oxo-4,6-dihydropyrazolo[5,1-*c*]triazine-8-carboxamide with carbonyl compounds // Russ. J. Gen. Chem. – 2013. – Vol. 83. – №1. – P. 152-153. DOI: 10.1134/S1070363213010337

58. Ledenyova I.V., Didenko V.V., Shikhaliev K.S. Chemistry of Pyrazole-3 (5)-Diazonium Salts // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2014. – Vol. 50. – P. 1214-1243. DOI: 10.1007/s10593-014-1585-1.
59. Elnagdi M.H., El-Moghayar M.R.H., Fleita D.H., Hafez E.A.A., Fahmy S.M. Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. 4. A Route for the Synthesis of Pyrazolo[3,4-*e*]-as-triazines, Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines, and Pyrazolo[1,5-*c*]-as-triazines // *J. Org. Chem.* – 1976. – Vol. 41. – P. 3781-3784. DOI: 10.1021/jo00886a002.
60. Deeb A., El-Mariah F., Hosny M. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 13: Synthesis and antimicrobial activity of some pyridazino[3',4':3,4]pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 5013–5017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.06.102.
61. Пат. 2014081820 A1 WO, МПК А 61 P 25/28, А 61 P 3/10, С 07 D 471/04, С 07 D 487/04, С 07 D 498/04. Small molecule CFTR correctors / Schwiebert E., Streiff J., Dixon J., Gao H.; патентообладатель Discoverybiomed Inc. – № 2013US70987; заявл. 20.11.2013; опубл. 30.05.2014.
62. Ledenyova I.V., Didenko V.V., Dotsenko V.V., Shikhaliev K.S. Azo-coupling of pyrazole-3(5)-diazonium chlorides with cyanothioacetamide: a convenient synthesis of pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine-3-carbothioamides // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55. – P. 1239-1242. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.01.010.
63. Пат. 2957562 A1 EP, МПК А 61 K31/53, А 61 P25/28, А 61 P29/00, А 61 P35/00, С 07 D 487/04. Pyrazolotriazines as inhibitors of nucleases / Dambor J., Nikulenkov F., Sisakova A., Havel S., Krejci L., Carbain B., Brezovsky J., Daniel L., Paruch K.; патентообладатель Masarykova Univerzita – № 20140173242; заявл. 20.06.2014; опубл. 23.12.2015.
64. Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Kodess M.I., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Shilov G.V., Dyachenko O.A., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Synthesis and the reactions of trifluoromethylated 1,2,3-triketones 2-(het)arylhydrazones and 4,7-dihydroazolo[5,1-*c*]triazines // *J. Fluor. Chem.* – 2005. – Vol. 126. – P. 1230–1238.

65. Gray E.J., Stevens H.N.E., Stevens M.F.G. Triazines and Related Products. Part 21. Cyclisation of 3-Amino-5-hydrazinopyrazole and 3-Amino-5-hydrazino-1,2,4-triazole to Azolo-[5,1-*c*] [1,2,4]triazines // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 1978. – Vol. 0. – №8. – P. 885-888. DOI: 10.1039/P19780000885.
66. El-Sayed Ali T. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*b*]pyridine and pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 4385-4392. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.05.031.
67. Deeb A., Zayed M.F., Amer A., Ali A. Pyridazine and its related compounds. Part 16.1 Synthesis and some reactions of 3-hydrazino-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridazine // Eur. Chem. Bull. – 2014. – Vol. 3. – №3. – P. 290-295. DOI: 10.17628/ecb.2014.3.290-295.
68. Beck J.R., Gajewski R.P., Lynch M.P., Wright F.L. Nonaqueous diazotization of 5-amino-1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate esters // J. Heterocycl. Chem. – 1987. – Vol. 24. – P. 267-270. DOI: 10.1002/jhet.5570240151.
69. Пат. 0111568 A1 US, МПК С 07 D 487/04. Novel azo dye compound / Katsumi K., Yasuhiro I., Nobuo S., Kiyoshi T.; патентообладатель Fuji Photo Film co., ltd.; Fujifilm Corporation – 20050280399; заявл. 17.11.2005; опубл. 25.05.2006.
70. Durr H., Schmitz H. 3-Diazoindazole: Photochemie, Thermochemie, Cycloadditionen // Chem. Ber. – 1978. – Vol. 111. – №6. – P. 2258-2266. DOI: 10.1002/cber.19781110620.
71. Elnagdi M.H., Elmoghayar M.R.H., Kandeel E.M., Ibrahim M.K.A. Reactions with heterocyclic diazonium salts: New routes for the synthesis of pyrazolo[1,5-*c*]-1,2,4-triazoles and pyrazolo[1,5-*c*]-as-triazines // J. Heterocycl. Chem. – 1977. – Vol. 14. – №2. – P. 227-230. DOI: 10.1002/jhet.5570140212.
72. Пат. 2011/014520 A2 WO, МПК С 07 D 487/04. Compounds and compositions as modulators of GPR119 activity / Alper P., Azimioara M., Cow C., Epple R., Lelais G., Mutnick D., Nikulin V.; патентообладатель IRM LLC. – № 2010US43433; заявл. 27.07.2010; опубл. 03.02.2011.

73. Пат. 0155416 A1 US, МПК А 61 К 31/00, А 61 Р 19/08, С 07 D 487/04. Substituted pyrazolo[1,5-*a*] pyrimidines as calcium receptor modulating agents / Yasuma T., Akira M., Kawase M., Kimura H., Yoshida M., Gyorkos A.C., Pratt S.A., Corrette C.P.; патентообладатель Takeda Pharmaceutical – № 201314089747; заявл. 25.11.2013; опубл. 05.06.2014.
74. Costanzo A., Guerrini G., Bruni F., Selleri S. Reactivity of 1-(2-nitrophenyl)-5-aminopyrazoles under basic conditions and synthesis of new 3-, 7-, and 8-substituted pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]benzotriazine 5-oxides, as benzodiazepine receptor ligands // *J. Heterocycl. Chem.* – 1994. – Vol. 31. – №6. – P. 1369-1376. DOI: 10.1002/jhet.5570310612.
75. Guerrini G., Costanzo A., Bruni F., Ciciani G., Selleri S., Gratteri P., Costa B., Martini C., Lucacchini A. Benzodiazepine receptor ligands. III. Synthesis and biological evaluation of 2- and/or 3-substituted pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]benzotriazine 5-oxides // *Farmaco (Societa Chimica Italiana)*. – 1999. – Vol. 54. – №6. – P. 375-389. DOI: 10.1016/S0014-827X(99)00044-0.
76. Ibrahim M.A. Synthesis and Chemistry of 4-Amino-1,2,4-triazin-5-ones // *Heterocycles*. – 2010. – Vol. 81. – №6. – P. 1393-1418. DOI: 10.3987/REV-10-668.
77. Dornow A., Pietsch H. Reaktionen von 4-Amino-3-methylmercapto-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazinen // *Chem. Ber.* – 1967. – Vol. 100. – P. 2585–2592. DOI: 10.1002/cber.19671000818.
78. Saad H.A., Youssef M.M., Mosselhi M.A. Microwave Assisted Synthesis of Some New Fused 1,2,4-Triazines Bearing Thiophene Moieties With Expected Pharmacological Activity // *Molecules*. – 2011. – Vol. 16. – P. 4937-4957. DOI: 10.3390/molecules16064937.
79. Ivanov S.M., Shestopalov A.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A. One-pot Method for Reduction of Pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]Triazine-7-diazonium Tetrafluoroborate to 7-Hydrazinyl Derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 54. – №5. – P. 2725-2732. DOI: 10.1002/jhet.2874.

80. Mironovich L.M., Kostina M.V. Synthesis Of 8-R-7-Amino-3-*tert*-Butylpyrazolo-[5,1-*c*][1,2,4]Triazin-4(6*H*)-Ones Derivatives // Chem. Heterocycl. Compd. – 2012. – Vol. 47. – №10. – P. 1286-1289. DOI: 10.1007/s10593-012-0904-7.
81. Britsun V.N., Bazavova I.M., Esipenko A.N., Lozinskii M.O. Reaction Of 4-Amino-3-Methylthio-5-Oxo-6-R-4,5-Dihydro-1,2,4-Triazines With Sulfonylacetic Acid Nitriles // Chem. Heterocycl. Compd. – 2003. – Vol. 39. – №12. – P. 1623-1626. DOI: 10.1023/B:COHC.0000018340.15398.18.
82. Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. Synthesis of new pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[5,1-*c*]-[1,2,4]triazin-4(6*H*)-one derivatives // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. – 2017. – Vol. 66. – №6. – P. 1126-1130. DOI: 10.1007/s11172-017-1865-x.
83. Ibrahim Y.A., Al-Awadi N.A., John E. Pyrolytic desulfurization ring contraction of condensed thiadiazines as a general route towards pyrazoloazines and pyrazoloazoles with a bridgehead (ring junction) nitrogen atom // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 10365–10374. DOI: 10.1016/j.tet.2008.08.067.
84. El-Barbary A.A., El-Badawi M.A., Loksha Y.M. Synthesis of Some Novel 3,7-Dimethyl-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4-ones // J. Heterocycl. Chem. – 2001. – Vol. 38. – P. 711–716. DOI: 10.1002/jhet.5570380328.
85. Neunhoeffer H. 1,2,4-Triazines and their Benzo Derivatives. Comprehensive Heterocyclic Chemistry I; Katritzky A.R., Rees C.W. (Eds.). – Oxford: Elsevier, 1984. – Vol. 3. – P. 385-456. DOI: 10.1016/B978-008096519-2.00041-2.
86. Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. The first stable examples of compounds containing both diazonium and acyl azide, and synthesis of a new pyrazino[2',3':3,4]pyrazolo[5,1-*c*] [1,2,4]triazin-4(6*H*)-one heterocyclic system // Tetrahedron Lett. – 2017. – Vol. 58. – P. 1851-1853. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.03.083.
87. Mironovich L.M., Ivanov S.M., Chizhov A.O., Daeva E.D. Reduction and Diazotization of Ethyl 7-Amino-3-*tert*-butyl-4-oxo-4,6-dihydropyrazolo[5,1-

c][1,2,4]triazine-8-carboxylate // Russ. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 53. – №4. – P. 577-581. DOI: 10.1134/S1070428017040133.

88. Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. Synthesis of new halo-substituted pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. – 2017. – Vol. 66. – №4. – P. 727-731. DOI: 10.1007/s11172-017-1801-0.

89. Миронович Л.М., Промоненков В.К. Итоги науки и техники. Серия Органическая химия: 1,2,4-триазины. – Т. 22. – М.: ВИНТИ, 1990. – 267 с.

90. Ankenbrand T., Neidlein R. Syntheses of Phosphonato-substituted Azolo[1,2,4]triazines with Potential Biomedical Applications // Heterocycles. – 1999. – Vol. 51. – №3. – P. 513-546. DOI: 10.3987/COM-98-8385.

91. Guerrini G., Ciciani G., Bruni F., Selleri S., Guarino C., Melani F., Montali M., Daniele S., Martini C., Ghelardini C., Norcini M., Ciattini S., Costanzo A. New Fluoro Derivatives of the Pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]benzotriazine 5-Oxide System: Evaluation of Fluorine Binding Properties in the Benzodiazepine Site on γ -Aminobutyrric Acid Type A (GABAA) Receptor. Design, Synthesis, Biological, and Molecular Modeling Investigation // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53. – №21. – P. 7532-7548. DOI: 10.1021/jm1001887.

92. Costanzo A., Ciciani G., Guerrini G., Bruni F., Selleri S., Donato R., Sacco C., Musiu C., Milia C., Longu S., Minnei C., La Colla P. Antiproliferative and antimicrobial activities of pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4] benzotriazine 5-oxides and their 5-deoxyderivatives // Med. Chem. Res. – 1999. – Vol. 9. – №4. – P. 223-238.

93. Guerrini G., Costanzo A., Bruni F., Selleri S., Casilli L., Martini C., Lucacchini A., Aiello P.M., Ipponi A. Benzodiazepine receptor ligands. Part I // Eur. J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 31. – №4. – P. 259-272. DOI: 10.1016/0223-5234(96)80363-1.

94. Costanzo A., Guerrini G., Ciciani G., Bruni F., Costagli C., Selleri S., Costa B., Martini C., Malmberg-Aiello P. Synthesis and pharmacological evaluation of 3-, 7- and 8-substituted [5,1-*c*][1,2,4]benzotriazines and 5-oxide derivatives // Med. Chem. Res. – 2002. – Vol. 11. – P. 87-101.

95. Ulomskii E.N., Deev S.L., Shestakova T.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. Synthesis and hydroxydeamination in the series of 6-aryl and 6-benzoimidazolyl-7-aminoazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazines // Russ. Chem. Bull. – 2002. – Vol. 51. – №9. – P. 1737-1743. DOI: 10.1023/A:1021320025860.
96. Kurasawa Y., Okiyama M., Kamilgaki Y., Kanoh M., Okamoto Y., Takada A. A convenient synthesis of novel spiro[benzoxazole-2',4(1*H*,3'*H*)-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines] by ring transformation of novel pyrazolo[1',5':3,4][1,2,4]triazino[5,6-*b*][1,5]benzoxazepines // J. Heterocycl. Chem. – 1987. – Vol. 24. – №6. – P. 1805-1807. DOI: 10.1002/jhet.5570240658.
97. Kurasawa Y., Okamoto Y., Takada A. A new method for the synthesis of novel 3-substituted 4-amino-8-ethoxycarbonylpyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines and pyrazolo[1',5':3,4][1,2,4]triazino[5,6-*b*][1,5]benzodiazepines // J. Heterocycl. Chem. – 1987. – Vol. 24. – №6. – P. 1799-1801. DOI: 10.1002/jhet.5570240656.
98. Kurasawa Y., Kamilgaki Y., Kim H.S., Watanabe C., Kanoh M., Okiyama M., Takada A., Okamoto Y. A facile synthesis of novel pyrazolo[5',1':3, 4]-[1, 2, 4]triazino[6, 5-*f*][1, 3, 4]thiadiazepines // J. Heterocycl. Chem. – 1989. – Vol. 26. – №3. – P. 861-863. DOI: 10.1002/jhet.5570260365.
99. Kurasawa Y., Okiyama M., Kamilgaki Y., Kanoh M., Takada A., Okamoto Y. Facile synthesis and antifungal activity of 3-substituted 4-amino-8-ethoxycarbonylpyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines and pyrazolo[1',5':3,4][1,2,4]triazino[5,6-*b*][1,5]benzodiazepines // J. Heterocycl. Chem. – 1988. – Vol. 25. – №3. – P. 1015-1018. DOI: 10.1002/jhet.5570250359.
100. Ledenyova I.V., Kartavtsev P.A., Shikhaliev Kh.S., Egorova A.Yu. 4-Aryl-3-(methanesulfonyl)pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines and Their Transformations // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52. – №9. – P. 1316-1321. DOI: 10.1134/S1070428016090116
101. Didenko V.V., Ledenyova I.V., Shestakov A.S., Shikhaliev Kh.S. First Example Of An Anrorc Rearrangement Of A Pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]Triazine

Involving A Side Chain // Chem. Heterocycl. Compd. – 2010. – Vol. 46. – №6. – P. 770-772. DOI: 10.1007/s10593-010-0584-0.

102. Ulomskiy E.N., Lyapustin D.N., Mukhin E.M., Voinkov E.K., Fedotov V.V., Savateev K.V., Eltsov O.S., Gorbunov E.B., Drokin R.A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. ANRORC process in 1-alkylazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(1*H*)-ones // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54. – №1. – P. 63-69. DOI: 10.1007/s10593-018-2231-0.

103. Quintela J.M., Moreira M.J., Peinador C. A Ready One-pot Preparation for Pyrrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazine and Pyrazolo[5,1-*c*]pyrimido[4,5-*e*]-[1,2,4]triazine Derivatives // Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52. – №8. – P. 3037-3048. DOI: 10.1016/0040-4020(95)01121-8.

104. Didenko V.V., Shikhaliev Kh.S., Ledenyova I.V. Synthesis of 7,8-Dihydro-6*H*-Pyrazolo[5',1':3,4][1,2,4]-Triazino[6,5-*d*][1,2]Diazepin-6-One, A New Heterocyclic System // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45. – №2. – P. 248-249. DOI: 10.1007/s10593-009-0256-0

105. Costanzo A., Guerrini G., Ciciani G., Bruni F., Costagli C., Selleri S., Besnard F., Costa B., Martini C., Malmberg-Aiello P. Benzodiazepine receptor ligands. 7. Synthesis and pharmacological evaluation of new 3-esters of the 8-chloropyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]benzotriazine 5-oxide. 3-(2-Thienylmethoxycarbonyl) derivative: an anxiolytic agent in rodents // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45. – №26. – P. 5710-5720.

106. Картавец П.А., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. Синтез и превращения новых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов 6. Реакции гидролиза и гидразиолиза пиразоло-ас-триазин-3-карбоксилатов // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – №1. – С. 7-10.

107. Миронович Л.М., Федяев В.С. Кинетика циклоконденсации производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина с бензальацетоном // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия Техника и технология. – 2018. – Т. 8. – №3. – С. 134-141.

108. Миронович Л.М., Журавлева А.В., Ларина С.Э. Исследование ИК спектров 3-*трет*-бутил-11-Х-10Н-[1,2,3]триазино [4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6Н)-онон // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия техника и технологии. – 2017. – Т.7. – №2. – С. 135-142.
109. Миронович Л.М., Афанасьев П.В., Подольникова А.Ю. Синтез 3-*трет*-бутил-9-*Р*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6Н),11(10Н)-дионон в условиях микроволнового излучения и кинетические исследования // Известия ВУЗ. Химия и химическая технология. – 2016. – Т. 59. – №3. – С. 74-77.
110. Costanzo A., Guerrini G., Bruni F., Ciciani G., Selleri S., Cappelletti S., Costa B., Martini C., Lucacchini A. Benzodiazepine receptor ligands - Part II. Synthesis and biological evaluation of pyrazolo[5,1-с][1,2,4]benzotriazine 4-oxide // Eur. J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 33. – P. 237-244. DOI: 10.1016/S0223-5234(98)80013-5.
111. Guerrini G., Ciciani G., Crocetti L., Daniele S., Ghelardini C., Giovannoni M.P., Di Cesare M.L., Martini C., Vergelli C. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel GABAA Subtype Receptor Ligands with Potential Anxiolytic-like and Anti-hyperalgesic Effect // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – Vol. 54. – №5. – P. 2788-2799. DOI: 10.1002/jhet.2882.
112. Dalinger I.L., Vatsadse I.A., Shkineva T.K., Popova G.P., Ugrak B.I., Shevelev S.A. Nitropyrazoles 18. Synthesis and transformations of 5-amino-3,4-dinitropyrazole // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. – 2010. – Vol. 59. – №8. – P. 1631-1638. DOI: 10.1007/s11172-010-0287-9.
113. Rusinov V.L., Ulomsky E.N., Chupakhin O.N., Zubairov M.M., Kapustin A.B., Mitin N.I., Ziravetskii M.I., Vinograd I.A. Synthesis and antiviral activity of 6-Nitro-7-oxo-4,7- dihydroazolo-[5,1-с][1,2,4]triazines // Pharm. Chem. J. – 1990. – Vol. 24. – №9. – P. 646-650.
114. Пат. 2493158 С2 RU, МПК С 07 D 487/04 (2006.01), А 61 К 31/53 (2006.01). Натриевая соль 2-метил-6-фтор-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она дигидрат, обладающая противовирусным действием /

Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Медведева Н.Р., Киселев О.И., Деева Э.Г., Синяшин О.Г., Мамедов В.А.; патентообладатель РФ, Институт Органической и Физ. Химии им. А. Е. Арбузова Казанского центра РАН – № 2009143178/04; заявл. 24.11.2009; опублик. 20.09.2013.

115. Attaby F.A., Elghandour A.H.H., Ali M.A., Ibrahim Y.M. Synthesis, Reactions, and Antiviral Activity of 1-(1*H*-Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl)ethanone and Pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine Derivatives // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2006. – Vol. 181. – №5. – P. 1087-1102. DOI: 10.1080/10426500500326404.

116. Al-Adiwish W.M., Tahir M.I.M., Adnalizawati A.S.N., Hashim S.F., Ibrahim N., Yaacob W.A. Synthesis, antibacterial activity and cytotoxicity of new fused pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine derivatives from new 5-aminopyrazoles // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 64. – P. 464-476. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.04.029.

117. Rusinov V.L., Sapozhnikova I.M., Bliznik A.M., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Spasov A.A., Vassiliev P.M., Kuznetsova V.A., Rashchenko A.I., Babkov D.A. Synthesis and Evaluation of Novel [1,2,4]Triazolo[5,1-*c*][1,2,4]-triazines and Pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines as Potential Antidiabetic Agents // Archiv der Pharmazie (Arch. Pharm. Chem. Life Sci.). – 2017. – Vol. 350. – №5. – P. 1600361. DOI: 10.1002/ardp.201600361.

118. Пат. 0045327 A1 US, МПК C 07 D 495/04, C 07 F 9/6561. Novel compounds and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of cystic fibrosis / Van Der Plas S.E., Kelgtermans H., Cedric D.M.S.J.J., Martina X.L.S., Andrews M.J.I.; патентообладатель Galapagos NV. – № 201414451619; заявл. 05.08.2014; опублик. 12.02.2015.

119. Guerrini G., Ciciani G., Daniele S., Martini C., Costagli C., Guarino C., Selleri S. A new class of pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines as γ -aminobutyric type A (GABA_A) receptor subtype ligand: synthesis and pharmacological evaluation // Bioorg. Med. Chem. – 2018. – Vol. 26. – №9. – P. 2475-2487. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.04.011.

120. Graham B., Porter H.D., Weissberger A. Investigation of Pyrazole Compounds. VIII.1 Synthesis and Acylation of Pyrazolones Derived from Hydrazine and Methylhydrazine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1949. – Vol. 71. – №3. – P. 983-988. DOI: 10.1021/ja01171a061.
121. Herriott A.W., Picker D. Phase-transfer catalysis. Evaluation of catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – Vol. 97. – №9. – P. 2345–2349. DOI:10.1021/ja00842a006.
122. Baranova O.V., Kosmynin V.V., Savelova V.A., Popov A.F., Panchenko B.V., Shendrik A.N. Phase-Transfer Catalysis in Alkaline Hydrolysis of N-Benzyloxycarbonylglycine 4-Nitrophenyl Ester in the Two-Phase System Chloroform-Borate Buffer // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 37. – №5. – P. 667–672. DOI: 10.1023/A:1012439531879.
123. Daidone G., Raffa D., Plescia F., Maggio B., Roccaro A. Synthesis of pyrazole-4-carbohydrazide derivatives of pharmaceutical interest // *ARKIVOC.* – 2002. – Vol. 11. – P. 227-235. DOI: 10.3998/ark.5550190.0003.b20.
124. Andrade M.M., Barros M.T. Fast Synthesis of N-Acylhydrazones Employing a Microwave Assisted Neat Protocol // *J. Comb. Chem.* – 2010. – Vol. 12. – P. 245-247. DOI: 10.1021/cc9001444.
125. Пат. 2015181747 A1 WO, МПК А 61 К 31/519, А 61 P29/00, А 61 P 35/00, А 61 P 37/00, С 07 D 487/04. Novel Pyrazolo Pyrimidine Derivatives And Their Use As MALT1 Inhibitors / Pissot C.S., Quancard J., Schlapbach A., Simic O., Tintelnot-Blomley M., Zoller T.; патентообладатель Novartis AG – № 2015IB53975; заявл. 27.05.2015; опубл. 03.12.2015.
126. Cadogan J.I.G., Molina G.A. A Simple and Convenient Deamination of Aromatic Amines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1973. – P. 541-542. DOI: 10.1039/P19730000541.
127. Mo F., Dong G., Zhang Y., Wang J. Recent applications of arene diazonium salts in organic synthesis // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11. – P. 1582-1593. DOI: 10.1039/c3ob27366k.

128. Doyle M.P., Bryker W.J. Alkyl nitrite-metal halide deamination reactions. 6. Direct synthesis of arenediazonium tetrafluoroborate salts from aromatic amines, *tert*-butyl nitrite, and boron trifluoride etherate in anhydrous media // *J. Org. Chem.* – 1979. – Vol. 44. – P. 1572-1574.
129. Butler R.N. Diazotization of heterocyclic primary amines // *Chem. Rev.* – 1975. – Vol. 75. – P. 241-257.
130. Doyle M.P., Siegfried B., Dellaria J.F. Alkyl nitrite-metal halide deamination reactions. 2. Substitutive deamination of arylamines by alkyl nitrites and copper(II) halides. A direct and remarkably efficient conversion of arylamines to aryl halides // *J. Org. Chem.* – 1977. – Vol. 42. – P. 2426-2431.
131. Satishkumar S., Vuram P.K., Relangi S.S., Gurram V., Zhou H., Kreitman R.J., Martínez M.M.M., Yang L., Kaliyaperumal M., Sharma S., Pottabathini N., Lakshman M.K. Cladribine Analogues via O6-(Benzotriazolyl) Derivatives of Guanine Nucleosides // *Molecules.* – 2015. – Vol. 20. – P. 18437-18463.
132. Neto A.C., Ducati L.C., Rittner R., Tormena C.F., Contreras R.H., Frenking G. Heavy Halogen Atom Effect on ¹³C NMR Chemical Shifts in Monohalo Derivatives of Cyclohexane and Pyran. Experimental and Theoretical Study // *J. Chem. Theory Comput.* – 2009. – Vol. 5. – P. 2222-2228. DOI: 10.1021/ct800520w.
133. Yamaji T., Saito T., Hayamizu K., Yanagisawa M., Yamamoto O. Spectral Database for Organic Compounds, SDBS // <https://sdb.sdb.aist.go.jp> – National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan.
134. Colas C., Goeldner M. An Efficient Procedure for the Synthesis of Crystalline Aryldiazonium Trifluoroacetates – Synthetic Applications // *Eur. J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 6. – P. 1357-1366. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0690(199906)1999:6<1357::AID-EJOC1357>3.0.CO;2-P.
135. Rauf M.A., Hisaindee S., Saleh N. Spectroscopic studies of keto-enol tautomeric equilibrium of azo dyes // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 18097-18110. DOI: 10.1039/C4RA16184J.

136. Heravi M.M., Rohani S., Zadsirjan V., Zahedia N. Fischer indole synthesis applied to the total synthesis of natural products // RSC Adv. – 2017. – Vol. 7. – P. 52852-52887. DOI: 10.1039/C7RA10716A.
137. Meyer V., Lecco M.T. Darstellung des Phenylhydrazins // Chem. Ber. – 1883. – Vol. 16. – №2. – P. 2976. DOI: 10.1002/cber.188301602259.
138. Deeb A., Yassin F., Ouf N., Shehta W. Pyridazine derivatives and related compounds. 23. Synthesis of 3-substituted pyrazolo[3,4-*c*]pyridazines and their application as disperse dyes // Chem. Heterocycl. Compd. – 2010. – Vol. 46. – №2. – P. 212-222. DOI: 10.1007/s10593-010-0494-1.
139. Ege G., Heck R., Gilbert K., Irgartinger H., Huber-Patz U., Rodewald H. Reactions with diazoazoles. Part VI. Unequivocal synthesis of 3-methyl-3*H*-azolotetrazoles. Correction of the formerly described 3-methylazolotetrazoles in favour of mesoionic 2-methylazolotetrazoles // J. Heterocycl. Chem. – 1983. – Vol. 20. – №6. – P. 1629-1639. DOI: 10.1002/jhet.5570200640.
140. Sakharuk I.I., Makarov I.G., Traven V.F. New Heteroaromatic Derivatives of 6-Amino-4-methylangelicin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2001. – Vol. 37. – №4. – P. 453-458. DOI: 10.1023/A:1017695719880.
141. Пат. 105348140 A CN, МПК А С 07 С 241/02, С 07 С 243/22. Synthetic method of phenylhydrazine hydrochloride / Pi J., Zhao T., Dong J., Hu M., Jiang X., Zhang Q., Xie G.; патентообладатель Wuhan Wuyao Pharmaceutical Co., Ltd – № 20151963264; заявл. 18.12.2015; опубл. 24.02.2016.
142. Zhidkov M.E., Kutkin A.V., Fetisova E.N., Zverev D.M., Zараeva N.V., Gorokhov V.V., Chubarova O.V. Synthesis of new 1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one derivatives // Russ. J. Org. Chem. – Vol. 53. – №4. – P. 592-598. DOI: 10.1134/S1070428017040157.
143. Bandgar B.P., Thite C.S. Selective Reduction of Aryl Diazonium Fluoroborates // Synth. Comm. – 1997. – Vol. 27. – P. 635-639. DOI: 10.1080/00397919708003336.

144. Newkome G.R., Fishel D.L. Synthesis of Simple Hydrazones of Carbonyl Compounds by an Exchange Reaction // *J. Org. Chem.* – 1966. – Vol. 31. – №3. – P. 677-681. DOI: 10.1021/jo01341a008.
145. Mandewale M.C., Thorat B., Shelke D., Yamgar R. Synthesis and Biological Evaluation of New Hydrazone Derivatives of Quinoline and Their Cu(II) and Zn(II) Complexes against *Mycobacterium tuberculosis* // *Bioinorg. Chem. Appl.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 153015. DOI: 10.1155/2015/153015.
146. Mukherjee P., Das A.R. One-flask synthesis of pyrazolone thioethers involving catalyzed and uncatalyzed thioetherification pathways of pyrazolones // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15. – P. 7267-7271. DOI: 10.1039/C7OB01754E.
147. Lovelette C.A., Long L. Studies in Nonbridgehead Fused Nitrogen Heterocycles. Fused 1,2,3-Triazoles // *J. Org. Chem.* – 1972. – Vol. 37. – №25. – P. 4124-4128. DOI: 10.1021/jo00798a035.
148. Fabis F., Jolivet-Fouchet S., Rault S. Efficient Synthesis of N¹- or N³-Substituted Thieno[2,3-*d*]imidazol-2-ones // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 55. – P. 6167-6174. DOI: 10.1016/S0040-4020(99)00285-9.
149. Peek M.E., Rees C.W., Storr R.C. Pyrolysis of 2,3-diazidonaphthalene // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1974. – Vol. 0. – P. 1260-1262. DOI: 10.1039/p19740001260.
150. Mokrushin V.S., Selezneva I.S., Nifontov V.I., Pushkareva Z.V. Synthesis of analogs of 5(4)-aminoimidazole-4(5)-carboxamide and purines. 9. Peculiarities of the reaction of 5(4)-aminoimidazole-4(5)-carboxhydrazide with nitrous acid and of 5-diazoimidazole-4-carboxazide with amines // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1980. – Vol. 16. – P. 1171-1175. DOI: 10.1007/BF00504117.
151. Yukawa Y., Tsuno Y. The Curtius Rearrangement. 111. The Decomposition of Substituted Benzazides in Acidic Solvents, the Acid Catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – Vol. 81. – P. 2007-2012. DOI: 10.1021/ja01517a055.

152. Fahr E., Neumann L. Thermische Zersetzung von Acylazid/Bortrihalogenid-Addukten // *Liebigs Ann. Chem.* – 1969. – Vol. 721. – P. 14-18. DOI: 10.1002/jlac.19697210103.
153. Zhoua L., Li W., Xu M., Lucht B. Investigation of the Disproportionation Reactions and Equilibrium of Lithium Difluoro(Oxalato) Borate (LiDFOB) // *Electrochem. Solid-State Lett.* – 2011. – Vol. 14. – №11. – P. A161-A164. DOI: 10.1149/2.016111esl.
154. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya. A New Cascade Reaction of Azides with Malononitrile Dimer to Polyfunctional [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine // *Synth. Commun.* – 2017. – Vol. 47. – P. 1096-1101. DOI: 10.1080/00397911.2017.1313427.
155. John J., Thomas J., Dehaen W. Organocatalytic Routes toward Substituted 1,2,3-Triazoles // *Chem. Commun.* – 2015. – Vol. 51. – P. 10797-10806. DOI: 10.1039/C5CC02319J.
156. Scriven E.F.V., Turnbull K. Azides: Their Preparation and Synthetic Uses // *Chem. Rev.* – 1988. – Vol. 88. – P. 297-368. DOI: 10.1021/cr00084a001.
157. Rachwal S., Katritzky A.R. 1,2,3-Triazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky A.R., Ramsden C.A., Scriven E.F.V., Taylor R.J.K. (Eds.). – Oxford: Elsevier, 2008. – Vol. 5. – P. 1-158. DOI: 10.1016/B978-008044992-0.00501-0.
158. Bräse S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – Vol. 44. – P. 5188-5240. DOI: 10.1002/anie.200400657.
159. Taylor E.C., French L.G. Intramolecular Diels-Alder Reactions of 1,2,4-Triazines. Routes to Condensed Pyrazines via Cycloaddition of Nitrile Dienophiles // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54. – P. 1245-1249. DOI: 10.1021/jo00267a006.
160. Meldal M., Tornøe C.W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition // *Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 108. – P. 2952-3015. DOI: 10.1021/cr0783479.
161. Konwar M., Ali A.A., Chetia M., Saikia P.J., Sarma D. Fehling Solution / DIPEA / Hydrazine: An Alternative Catalytic Medium for Regioselective

Synthesis of 1,4-disubstituted-1*H*-1,2,3-triazoles using Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – №40. – P. 4473-4476. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.08.068.

162. Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – Vol. 41. – №14. – P. 2596-2599. DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4.

163. Jiang Y.-Q., Jia S.-H., Li X.-Y., Sun Y.-M., Li W., Zhang W.-W., Xu G.-Q. Design, Synthesis, and Antifungal Evaluation of Novel Benzoxazole Derivatives Containing a 1,2,3-Triazole Moiety // *J. Chinese Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 64. – №10. – P. 1197-1202. DOI: 10.1002/jccs.201700129.

164. Mancuso A.J., Swern D. Activated Dimethyl Sulfoxide: Useful Reagents for Synthesis // *Synthesis.* – 1981. – Vol. 3. – P. 165-185. DOI: 10.1055/s-1981-29377.

165. Xu M., Kuang C., Wang Z., Yang Q., Jiang Y. A Novel Approach to 1-Monosubstituted 1,2,3-Triazoles by a Click Cycloaddition/Decarboxylation Process // *Synthesis.* – 2011. – Vol. 2. – P. 223-228. DOI: 10.1055/s-0030-1258357.

166. Corey E.J., Suggs J.W. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – Vol. 16. – №31. – P. 2647-2650. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)75204-X.

167. Gololobov Y.G., Kasukhin L.F. Recent advances in the Staudinger Reaction // *Tetrahedron.* – 1992. – Vol. 48. – №8. – P. 1353-1406. DOI:10.1016/S0040-4020(01)92229-X.

168. Popil'nichenko S.V., Brovarets B.S., Drach B.S. 2-Acylamino-3-chloroacrylonitriles, Promising Reagents for Heterocyclization // *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 40. – №2. – P. 219-220. DOI: 10.1023/B:RUJO.0000034944.88382.28.

169. Jarowicki K., Kocienski P. Protecting groups // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – Vol. 0. – P. 2109-2135. DOI:10.1039/B103282H.
170. Johnson R.G., Ingham R.K. The Degradation Of Carboxylic Acid Salts By Means Of Halogen – The Hunsdiecker Reaction // *Chem. Rev.* – 1956. – Vol. 56. – №2. – P. 219-269.
171. Bethel P.A., Campbell A.D., Goldberg F.W., Kemmitt P.D., Lamont G.M., Suleman A. Optimized scale up of 3-pyrimidinylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine via Suzuki coupling; a general method of accessing a range of 3-(hetero)arylpyrazolo[1,5-*a*]pyridines // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68. – P. 5434-5444.
172. Akopyan G.A. Bromination of Pyrazole-3(5)-carboxylic Acid // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2007. – Vol. 77. – P. 1652-1653.
173. De Rosa M. Chlorination of Pyrrole. N-Chloropyrrole: Formation and Rearrangement to 2- and 3-Chloropyrrole // *J. Org. Chem.* – 1982. – Vol. 47. – P. 1008-1010.
174. Duriche C., Darwich C., Elkhatib M., Tabcheh M., Delalu H. Kinetics of reduction of chloroamines by sodium borohydride // *J. Phys. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 15. – P. 363-373.
175. Oldham J.W.H., Ubbelohde A.R. Some acyl derivatives of iodine // *J. Chem. Soc.* – 1941. – P. 368-375. DOI: 10.1039/JR9410000368.
176. Zhu Y., Liu X., Wang X., Huang X., Shen T., Zhang Y., Sun X., Zou M., Song S., Jiao N. Silver-Catalyzed Decarboxylative Azidation of Aliphatic Carboxylic Acids // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17. – P. 4702-4705.
177. Спрысков А.А., Голубкин Л.Н. К ориентации при замещении в ароматическом ряду. VIII. О влиянии карбоксильной группы на реакцию замещения в бензольном ядре // *ЖОрХ.* – 1961. – Т. 31. – №3. – С. 901-905.
178. Brown J.D., Haddenham D. Sodium Borohydride and Iodine // *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis.* – 2013. – P. 1-4. DOI: 10.1002/047084289X.rn01598.

179. Lane C.F. Reduction of Organic Compounds with Diborane // Chem. Rev. – 1976. – Vol. 76. – №6. – P. 773–799.
180. Lebel H., Leogane O. Boc-Protected Amines via a Mild and Efficient One-Pot Curtius Rearrangement // Org. Lett. – 2005. – Vol. 7. – №19. – P. 4107–4110. DOI: 10.1021/ol051428b.
181. Su W., Weng Y., Jiang L., Yang Y., Zhao L., Chen Z., Li Zh., Li J. Recent Progress in the Use of Vilsmeier-Type Reagents // Organic Preparations and Procedures International, The New Journal for Organic Synthesis. – 2010. – Vol. 42. – №6. – P. 503-555. DOI: 10.1080/00304948.2010.513911.