

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Российской академии наук
(ИОХ РАН)

на правах рукописи

Крылов

Крылов Константин Сергеевич

**4-Иминоазолидин-2-оны в синтезе азотсодержащих гетероциклических
систем**

02.00.03 Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
н.с., к.х.н. Комогорцев А. Н.

Москва 2019

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Методы синтеза и реакции 4-иминоазолидин-2-онов (Литературный обзор)	8
1.1 4-Иминоимидазолидин-2-оны.....	10
1.1.1 Методы синтеза 4-иминоимидазолидин-2-онов.....	10
1.1.1.1 Синтез 4-иминоимидазолидин-2-онов на основе производных 1-(цианометил)мочевин.....	11
1.1.1.2 Синтез 4-иминоимидазолидин-2-онов на основе производных 1-(цианометил)-3-замещенных мочевин.....	13
1.1.1.3 Частные примеры синтезов 4-иминоимидазолидин-2-онов....	23
1.1.2 Реакции с участием 4-иминоимидазолидин-2-онов.....	29
1.2 4-Иминотиазолидин-2-оны.....	35
1.2.1 Методы синтеза 4-иминотиазолидин-2-онов.....	35
1.2.2 Реакции с участием 4-иминотиазолидин-2-онов.....	37
1.3 4-Иминооксазолидин-2-оны.....	43
1.3.1 Методы синтеза 4-иминооксазолидин-2-онов.....	43
1.3.2 Реакции с участием 4-иминооксазолидин-2-онов.....	50
Глава 2. Обсуждение результатов	53
2.1 Рециклизация 1-арил-4-иминоимидазолидин-2-онов под действием гидразина. Синтез 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3- онов.....	54
2.2 Синтез производных 6-арил-6,7-дигидро-2 <i>H</i> -имидазо[5,1- с][1,2,4]триазол-3,5-дионон.....	61
2.3 Синтез моно(ацильных)алкильных производных 5-ариламинометил- 2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов.....	66
2.4 Многокомпонентные конденсации с участием 4-иминоазолидин-2- онов.....	69

2.4.1	Трехкомпонентная конденсация 4-иминоазолидинонов с альдегидами и производными 5-аминопиразола.....	69
2.4.2	Трехкомпонентная конденсация 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума. Синтез 5-замещенных 1-фенилгидантоинов.....	76
Глава 3.	Экспериментальная часть.....	89
3.1	Экспериментальная часть к разделу 2.1.....	90
3.2	Экспериментальная часть к разделу 2.2.....	93
3.3	Экспериментальная часть к разделу 2.3.....	103
3.4	Экспериментальная часть к разделу 2.4.1.....	110
3.5	Экспериментальная часть к разделу 2.4.2.....	129
Выводы.....		140
Список сокращений и условных обозначений.....		141
Список литературы.....		143
Приложения.....		159

Введение

Актуальность темы.

Объектами изучения диссертационной работы являются 4-иминоимидазолидин-2-оны **1**, а также родственный им 4-иминотиазолидин-2-он **2** – ближайшие структурные аналоги гидантоинов (рисунок 1).

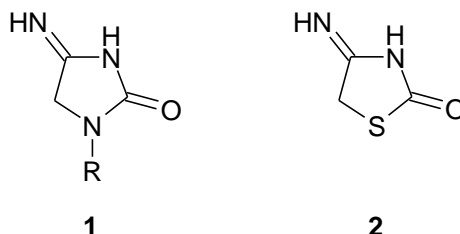


Рисунок 1

Начало исследований, посвященных гидантоинам датируются 1861 годом, когда Адольф фон Байер, профессор химии мюнхенского университета, лауреат Нобелевской премии, впервые выделил гидантоин гидрированием аллантаина. Интерес к химии гидантоинов не ослабевает и по сегодняшний день. За последние 150 лет были получены и внедрены в практику ряд жизненно важных медицинских препаратов, содержащих в своем составе гидантоиновый фрагмент и демонстрирующих широкий спектр биологической активности.

При этом следует отметить, что обширной гаммой биологической активности также обладают вещества, содержащие близкие по строению к гидантоинам фрагменты 4-иминоимидазолидин-2-онов, 4-иминооксазолидин-2-онов и 4-иминотиазолидин-2-онов. Так, Имексон **3**, проявляет противоопухолевую активность, соединение **4** является иммуномодулятором (рисунок 2).

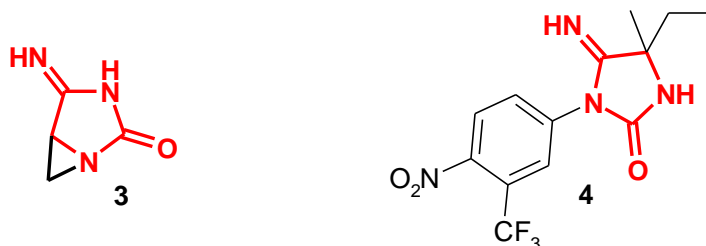


Рисунок 2

Продукты **5** и **6** обладают противоопухолевой активностью по отношению к раковым клеткам, вызывающим липомы и лейкоз (рисунок 3).

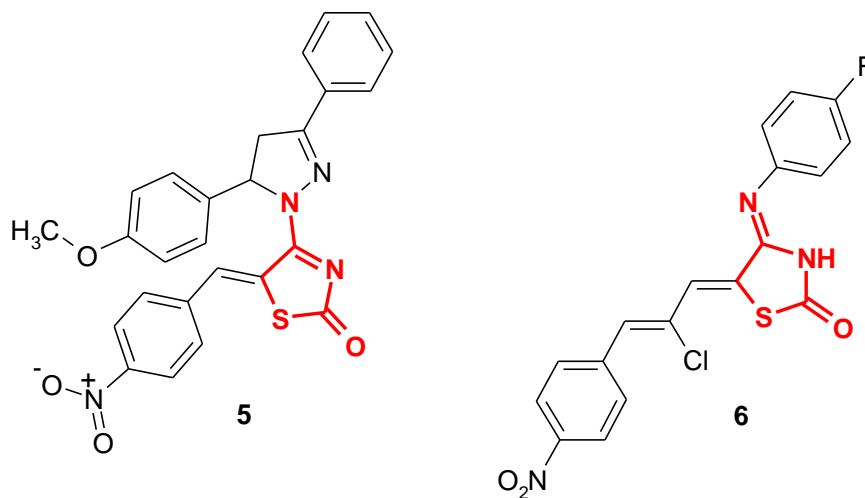


Рисунок 3

Однако, в отличие от гидантоинов, химические свойства, несомненно, перспективных соединений этого класса до сих пор остаются малоизученными и представлены лишь небольшим набором наиболее типичных превращений. При этом полностью отсутствуют публикации, в которых бы рассматривалось использование 4-иминоазолидин-2-онов в различного рода трансформациях гетероциклического цикла, а также участие в многокомпонентных конденсациях. В связи с этим, актуальной задачей, призванной заполнить указанные пробелы, является изучение синтетического потенциала этих соединений.

Цель работы.

Исследование химических свойств 4-иминоазолидин-2-онов, разработка способов трансформации их структуры, направленная на создание новых общих методов синтеза широкого круга азотсодержащих гетероциклических соединений.

Научная новизна.

Изучены химические свойства 4-иминоазолидин-2-онов и разработаны новые методы синтеза неописанных ранее азотсодержащих гетероциклических систем.

Обнаружена неизвестная рециклизация 4-имино-N-арилимидазолидин-2-онов, протекающая под действием гидразина в производные 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов.

Установлено, что при взаимодействии 5-ариламинометил[1,2,4]триазол-3-онов с 1,1'-карбонилдиимидазолом образуются неизвестные ранее 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионы.

Разработан трехстадийный региоспецифичный метод синтеза алкилированных производных 5-фениламинометилтриазол-3-она.

На основе трехкомпонентной конденсации производных 5-аминопиразола, ароматических альдегидов и 4-иминоазолидинонов впервые синтезированы конденсированные полициклические системы, содержащие азолоновый фрагмент.

Показана возможность получения неизвестных ранее 5-замещенных гидантоинов на основе кислотного гидролиза имидазопиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов – продуктов трехкомпонентной конденсации 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума.

Практическая значимость.

Разработаны препаративные методы синтеза широкого круга азотсодержащих гетероциклических систем на основе производных 4-иминоазолидин-2-онов. Показано, что полученные конденсированные полициклические продукты, содержащие азолоновый фрагмент, могут быть использованы для создания фотохромных систем с недеструктивным флуоресцентным считыванием оптической информации. Установлено, что производные 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов и алкилированные 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионы обладают вирусингибирующей активностью в отношении возбудителя миксоматоза кроликов и могут быть применены для создания потенциальных противовирусных препаратов.

Апробация работы.

Результаты работы докладывались на конференциях: Третья международная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Пятигорск, 2013); Molecular complexity in modern chemistry МСМС-2014 (Moscow, 2014); Третья всероссийская научная конференция (с международным участием): "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, 2014); VI молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2014).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи и тезисы 4 докладов на конференциях.

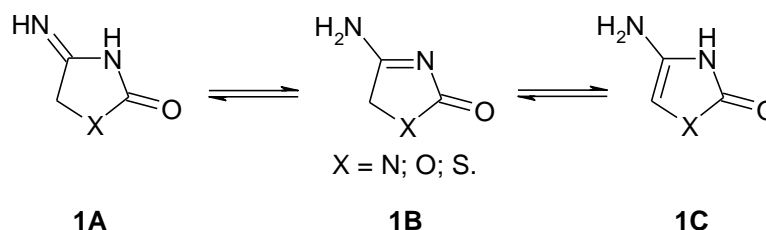
Структура и объем работы.

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 132 наименований. Работа изложена на 164 страницах.

1. Методы синтеза и реакции 4-иминоазолидин-2-онов (Литературный обзор)

Соединения, содержащие 4-иминоазолидин-2-оновый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности. Они могут быть использованы в качестве противоопухолевых, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных препаратов. При этом стоит отметить, что использование иминоазолидинонов с незамещенным вицинальным атомом углерода открывает доступ к разнообразным типам конденсированных гетероциклических систем. Иминогетероциклы с незамещенным β -углеродным атомом являются динуклеофилами и могут вступать во взаимодействие как по атому азота иминогруппы, так и по углеродному атому. Среди множества реакций, используемых для синтеза иминоазолидинонов, выделяют несколько подходов, которые можно рассматривать, как имеющие общий характер. Остальные являются либо их вариациями, либо применимы только для синтеза конкретных соединений. Следует отметить, что рассматриваемые нами иминоазолидиноны характеризуются наличием трех таутомерных форм, отличающихся различной стабильностью, причем более традиционной формой изображения является имино-форма **1A** (Схема 1). Подобные таутомерные пары неразделимы, поэтому их свойства будут рассмотрены в рамках одной главы соответствующего раздела литературного обзора.

Схема 1



Представленные иминоазолидиноны могут быть использованы для синтеза новых типов гетероциклических систем.

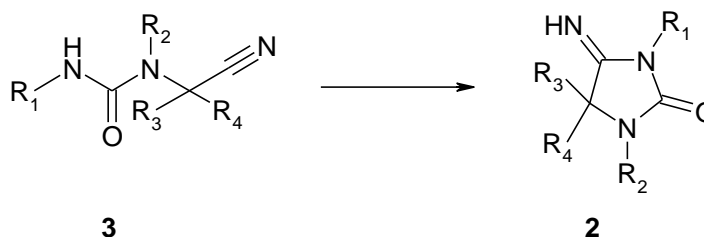
Настоящий литературный обзор состоит из 8 разделов, каждый из которых посвящен методам синтеза азот-, кислород- и серосодержащих иминоазолидинонов, а также основным направлениям их модификации, в том числе для построения конденсированных гетероциклических систем. Большинство представленных в обзоре иминов являются достаточно стабильными соединениями, что делает наиболее интересными различные трансформации гетероциклического кольца, позволяющие получить новый тип систем, обладающих потенциальной биологической активностью.

1.1 4-Иминоимидазолидин-2-оны

1.1.1 Методы синтеза 4-иминоимидазолидин-2-онов

В литературе имеется несколько подходов к получению таких иминов. Наиболее простым и доступным методом синтеза замещенных 4-иминоимидазолидинонов **2** является подход, основанный на внутримолекулярной циклизации соединений **3**, содержащих цианометилмочевинный фрагмент. Причем, стоит отметить, что данные интермедиаты могут быть получены как *in situ*, так и выделены в свободном виде с последующей циклизацией в присутствии органических или неорганических оснований.

Схема 2

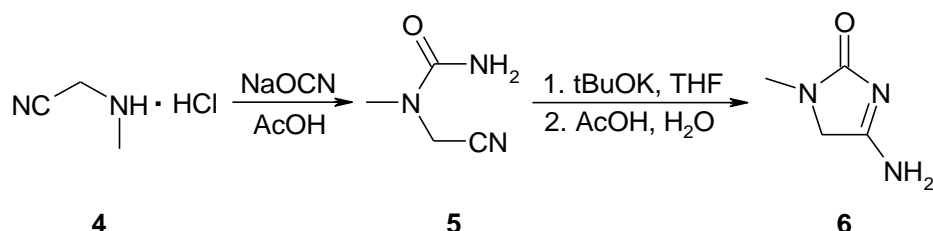


Основными исходными соединениями для синтеза различных производных цианометилмочевины являются аминацетонитрилы. Последние легко вступают в реакцию, как с неорганическими, так и органическими изоцианатами, образуя соответствующие аддукты. В связи с наличием большого числа подходов к синтезу производных 4-иминоимидазолидинонов данный раздел литературного обзора будет разделен на три части в зависимости от методологии получения целевых соединений.

1.1.1.1 Синтез 4-иминоимидазолидин-2-онов на основе производных 1-(цианометил)мочевин

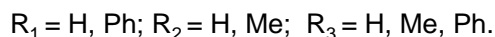
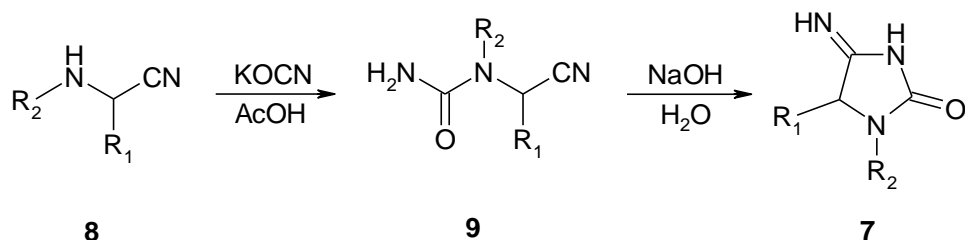
Наиболее простым и удобным методом получения 1-(цианометил)мочевин является подход основанный на использовании неорганических изоцианатов. Так, при взаимодействии гидрохлорида метиламиноацетонитрила **4** с цианатом натрия в присутствии уксусной кислоты было получено производное мочевины **5**. Последующая внутримолекулярная циклизация под действием *трет*-бутилата калия приводила к образованию замещенного иминоимидазолидинона **6**.¹

Схема 3



Аналогично, производные иминоимидазолидинона **7** образовывались в результате реакции цианата калия с замещенными аминами **8** с применением уксусной кислоты и последующей циклизации интермедиата **9** в основных условиях.²

Схема 4

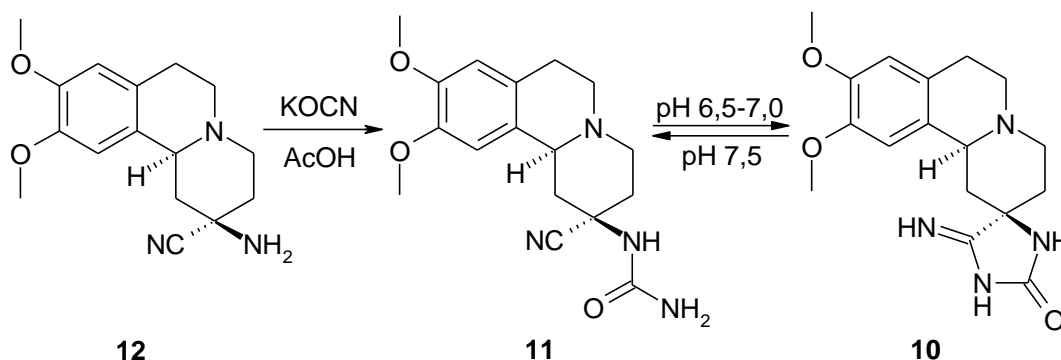


Авторами была подробно изучена кинетика процесса и показано, что скорость циклизации образующегося интермедиата **9** напрямую зависит от типа используемого основания. Так, было отмечено увеличение на порядок данного показателя при проведении циклизации в водном растворе

гидроксида натрия по сравнению с метанольным раствором метоксида натрия.

В работе³ описано получение продукта **10** из мочевины **11** в слабокислой среде. Как и в рассмотренных ранее случаях, в качестве прекурсора аддукта **11** выступает α -аминонитрил **12**. Реакцию проводили при нагревании в присутствии ледяной уксусной кислоты.

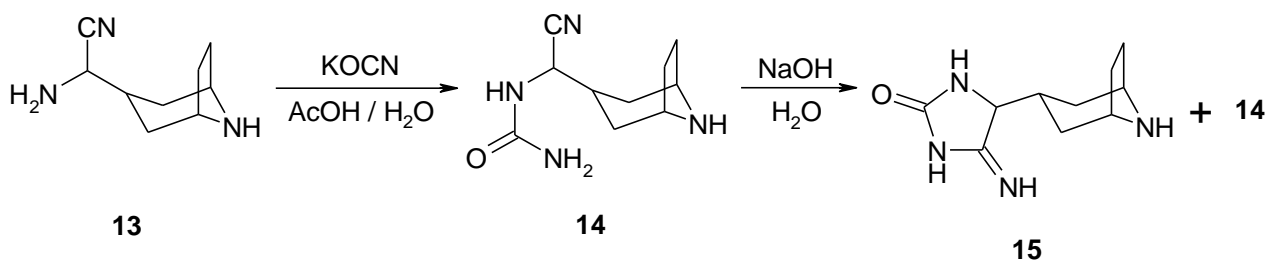
Схема 5



Авторы наблюдали кислотно-основное равновесие между открытой формой цианометилмочевины **11** и циклическим иминоазолидином **10**. Отметим, что последний может быть использован для построения CGRP пептидов – эффективных болеутоляющих препаратов.

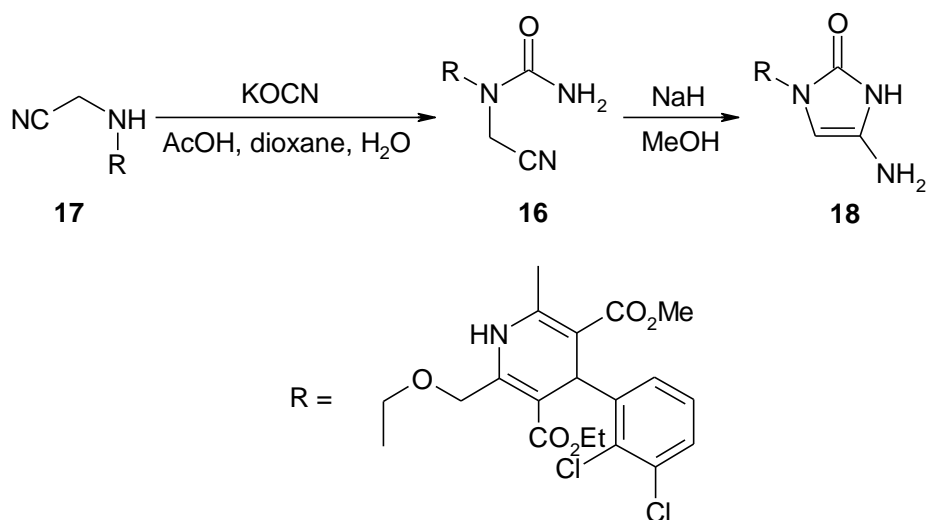
В ходе взаимодействия аминоацетонитрила **13** с цианатом калия в уксусной кислоте было получено соединение **14**, содержащее цианометилмочевинный фрагмент. Его циклизация *in situ* в соответствующий имидазолидинон **15** осуществлялась посредством нейтрализации реакционной смеси водным раствором щелочи. При таком подходе, однако, взаимодействие протекает не полностью и приводит к смеси как целевого продукта **15**, так и исходной цианометилмочевины **14**.⁴

Схема 6



Соединение **16**, содержащее цианометилмочевинный фрагмент, было получено при взаимодействии замещенного аминоацетонитрила **17** с цианатом калия в среде диоксан–вода в присутствии уксусной кислоты. В ходе последующей циклизации мочевины **16** с участием гидрида натрия в метаноле с выходом 53% образовывался 4-аминоимидазолидинон **18** – эффективный блокатор кальциевых каналов.⁵

Схема 7



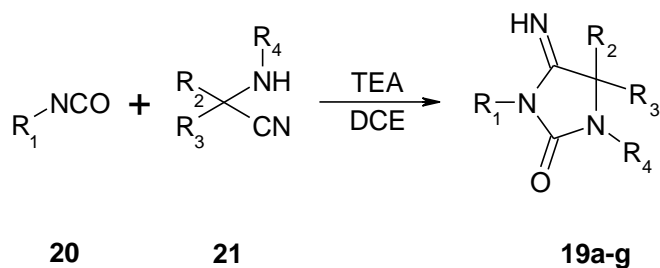
1.1.1.2 Синтез 4-иминоимидазолидин-2-онов на основе производных 1-(цианометил)-3-замещенных мочевины

Для синтеза предшественников рассматриваемых производных цианометилмочевин помимо неорганических цианатов могут быть использованы замещенные изоцианаты, в состав которых входят самые разнообразные органические фрагменты, что позволяет вводить в структуру целевого имидазолидинона необходимые заместители, тем самым в широких пределах варьируя набор необходимых характеристик целевых продуктов.

В работах⁶⁻¹² представлены методы получения широкого круга замещенных 4-иминоимидазолидин-2-онов **19**, основанный на взаимодействии изоцианатов **20** с аминоацетонитрилами **21**. При этом во всех случаях синтез конечных 4-иминоимидазолидин-2-онов **19**

осуществлялся без выделения промежуточно образующихся цианометилмочевин.

Схема 8

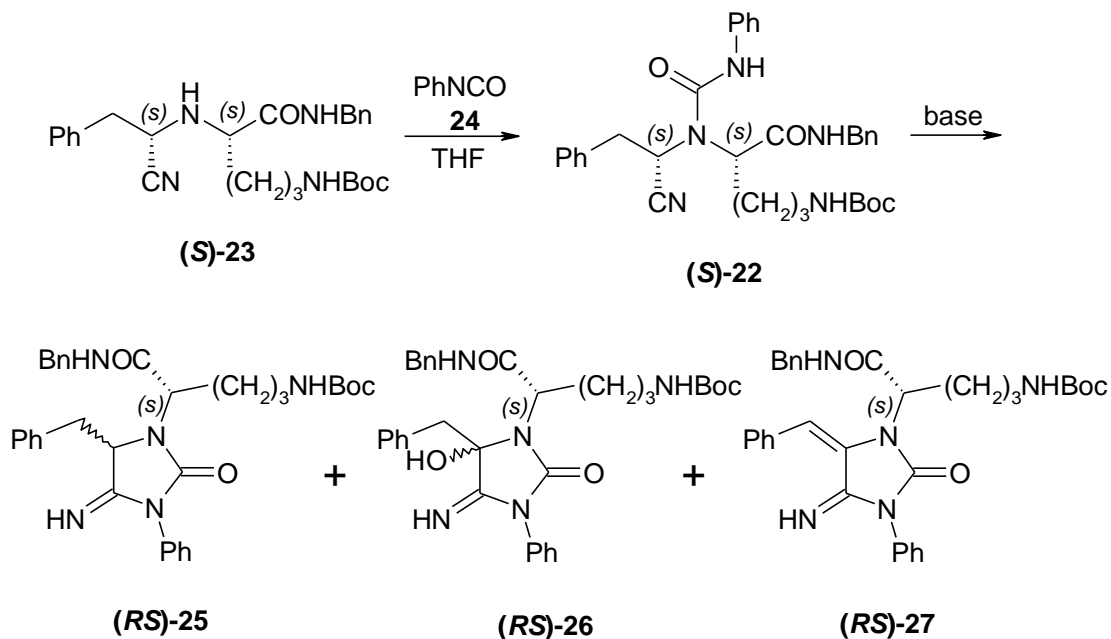


№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
19a	3-I-4-CN-C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	H
19b	Het	H	H	Alk, Allyl
19c	3-CF ₃ -4-NO ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₂ OH	H
19d	3-CF ₃ -4-CN-C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	H, Alk, Ar
19e	3-CN-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	Alk	Alk	Alk, Ar
19f	2-CH ₃ -3-Cl-4-CN-C ₆ H ₂	C ₅ H ₈		CH ₃
19g	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	H	CH ₂ CN

Целевые 4-иминоимидазолидиноны **19** обладают широким спектром биологической активности. Так, продукт **19c** проявляет андрогенный эффект по отношению к периферическим рецепторам, не затрагивая функции гипофиза. Синтезированные производные **19e** могут быть использованы при лечении гипертрофии, аденоме и неоплазии предстательной железы, а продукт **19f** обладает выраженной биологической активностью и используется в качестве лекарственного средства при атрофии мышц, остеопорозе, саркопении, терапии при кахексии.

Описанный выше подход был использован авторами¹³ для получения производного мочевины **22**. Так, при взаимодействии оптически активного аминокетонитрила **23** с фенилизотиоцианатом **24** происходило образование аддукта **22**, дальнейшая внутримолекулярная циклизация которого в присутствии основания приводила к эпимерной смеси продуктов конденсации **25-27**.

Схема 9

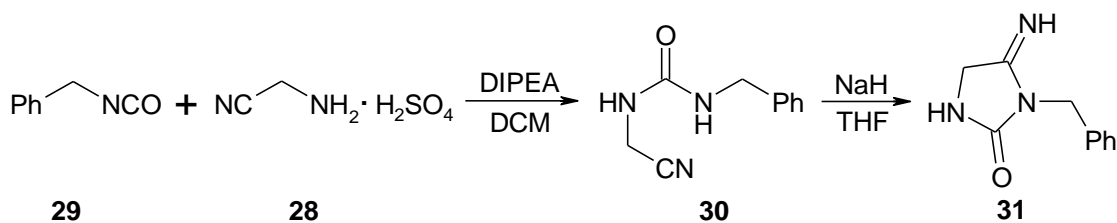


В работе было изучено влияние используемых растворителей и оснований на ход циклизации. Так, было установлено, что при проведении циклизации в метаноле в отсутствие основания образуется эимерная смесь трех продуктов конденсации **25-27**. В то же время использование ацетонитрила или бензола с десятью процентами основания (триэтиламин, карбонат калия) приводило только к смеси двух веществ – **25** и **26**. Наилучшие результаты были получены при циклизации производного мочевины в отсутствие растворителя с использованием стопроцентного количества триэтиламина или карбоната калия под действием микроволнового излучения. В этом случае образовывался только имин **25** с количественным выходом. Отметим, что полученные в ходе внутримолекулярной циклизации соединения, содержащие в своем составе имидазолидин-2-оновый фрагмент, проявляют противотромбоцитную активность по отношению к PAR 1 рецепторам.

Взаимодействие сульфата аминокетонитрила **28** в хлористом метиле с бензилизотиоцианатом **29** в присутствии N,N-диизопропилэтиламина приводило к получению 1-бензил-3-(цианометил)мочевины **30**, циклизация которой в присутствии гидрида натрия сопровождалась образованием 1-

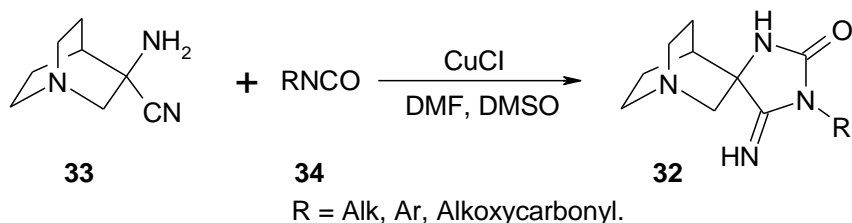
бензил-5-иминоимидазолидин-2-она **31**.¹⁴ Все стадии процесса проводили с использованием ультразвука.

Схема 10



Азоспироиминоазолидиноны **32** были получены реакцией аминонитрила **33** с замещенными изоцианатами **34** в присутствии хлорида меди (I). Синтез проводили в среде полярных растворителей, таких как ДМФА и ДМСО, которые способствовали частичному растворению катализатора при комнатной температуре.¹⁵⁻¹⁶

Схема 11



Еще один представитель каркасных иминоазолидинонов **35** был синтезирован из фенилизотиоцианата **24** и аминонитрила **36** в присутствии гидроксида калия.¹⁷

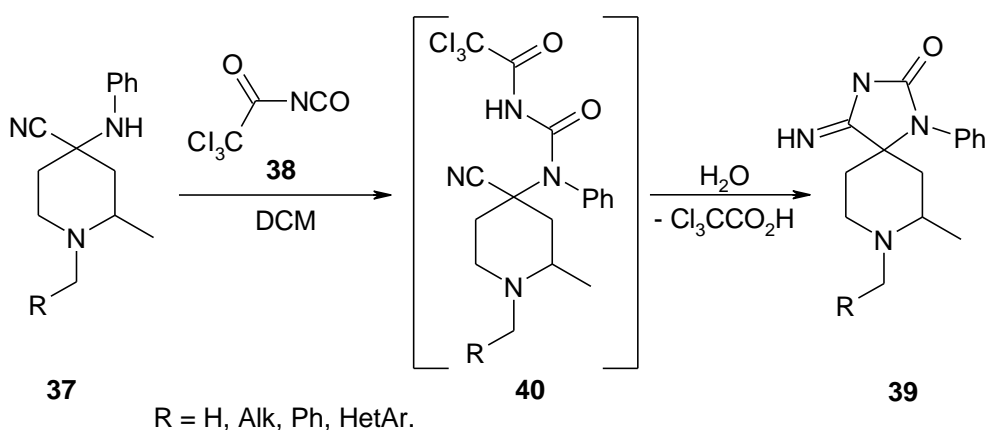
Схема 12



В ряде случаев в качестве аналогов неорганических изоцианатов могут быть использованы трихлорацильные, бензоильные и хлорсульфонильные производные изоцианатов. Следует отметить, что образующиеся при этом интермедиаты могут быть легко трансформированы в незамещенные по атому азота в положении 3 имидазолидинонового цикла продукты за счет кислотного гидролиза. Так, реакция аминопиперидинкарбонитрилов **37** с

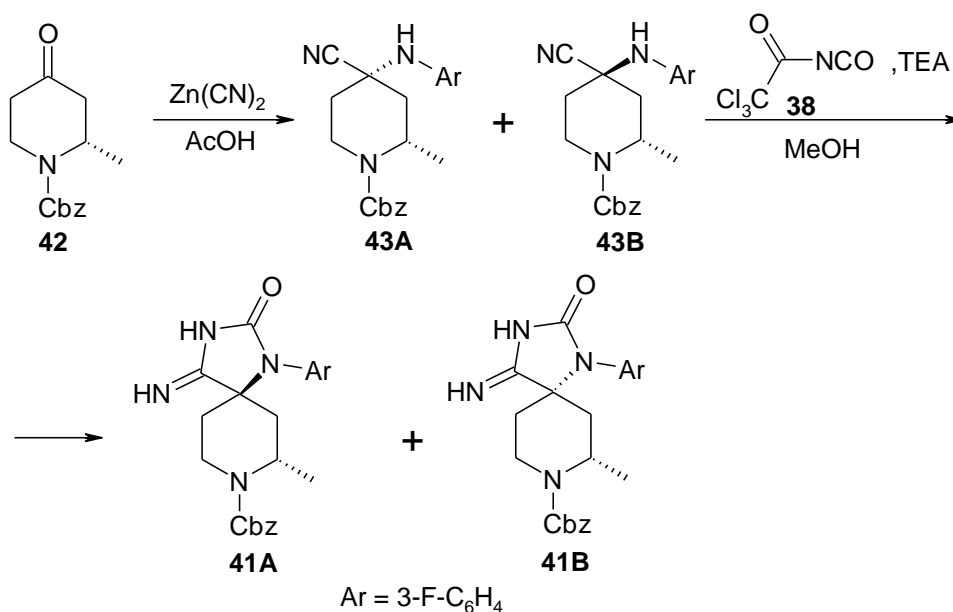
трихлорацетилизотиоцианатом **38** в дихлорметане приводила к производным иминоимидазолидинона **39**. Взаимодействие протекало через стадию образования интермедиата **40**, последующая внутримолекулярная циклизация которого с отщеплением трихлорацетильной группы приводила к целевому продукту **39**. Полученные иминоазолидиноны **39** могут быть использованы в качестве исходных веществ для синтеза препаратов, используемых при лечении болезни Альцгеймера.¹⁸

Схема 13



Аналогичный двухстадийный метод синтеза 4-иминогидантоина **41**, представленный в работе.¹⁹

Схема 14

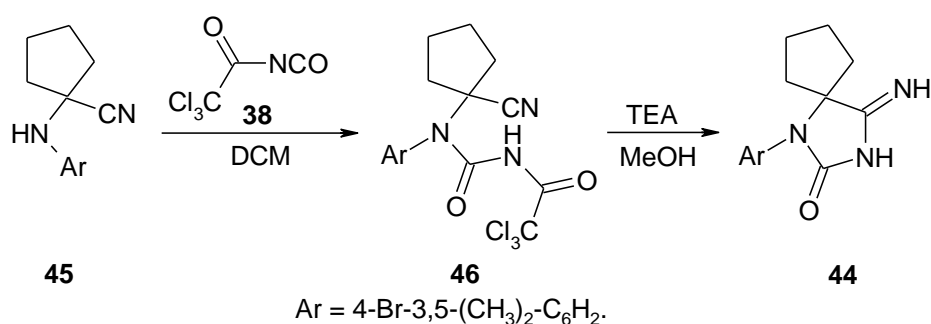


Данный подход включает первоначальную трансформацию пиперидинона **42** в производные аминокетонитрила **43** в условиях реакции

Штрекера. Их взаимодействие с трихлорацетилизотиоцианатом **38** в присутствии триэтиламина в среде метанола приводило к смеси диастереомеров **41**.

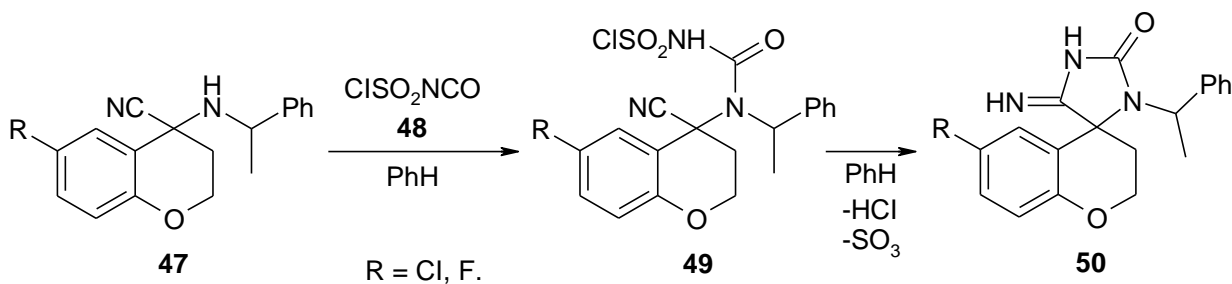
В работах²⁰⁻²¹ описан метод получения производного 4-иминоазолидин-2-она **44**, основанный на первоначальном взаимодействии аминоклопентанкарбонитрила **45** с 2,2,2-трихлорацетилизотиоцианатом **38** в среде дихлорметана и последующей внутримолекулярной циклизацией цианометилмочевины **46** в целевой имин **44**.

Схема 15



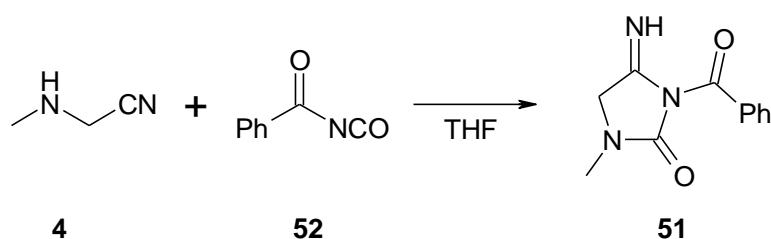
Аналогичный подход для синтеза продуктов, незамещенных по атому азота в положении 3 имидазолинового цикла описан с использованием хлорсульфонилизотиоцианатов. Так, при взаимодействии аминокетонитрилов **47** с хлорсульфонилизотиоцианатом **48** в бензоле были получены производные хлорсульфонилмочевины **49**, последующая внутримолекулярная циклизация которых, сопровождающаяся гидролизом с отщеплением молекул HCl и SO₃, приводила к образованию иминоимидазолидинов **50**. Стоит отметить, что циклизация производных мочевины **49** наиболее эффективно протекает при комнатной температуре.²²

Схема 16



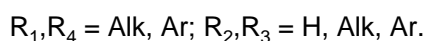
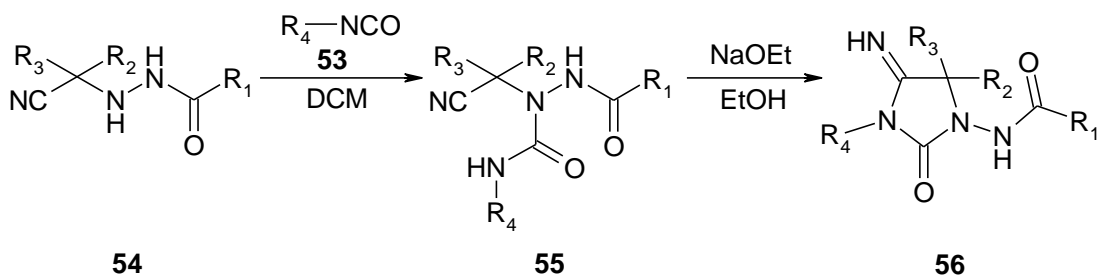
Как уже было отмечено ранее, использование ацилзамещенных изоцианатов позволяет получать в зависимости от варьирования условий как ацилпроизводные иминоимидазолидинонов, так и их незамещенные аналоги. Так, 3-бензоил-4-имино-1-метил-1-имидазолидин-2-он **51** получен с количественным выходом при взаимодействии метиламиноацетонитрила **4** с изоцианатом **52** в безводном тетрагидрофуране.²³ Стоит отметить, что использование абсолютного растворителя позволяет предотвратить гидролиз образующегося бензоильного производного имидазолидинона **51**.

Схема 17



Удобной модификацией рассмотренного метода, основанного на использовании замещенных изоцианатов, является использование гидразидов, содержащих цианометильный фрагмент. Так, в результате взаимодействия изоцианатов **53** с *N*-ацил-*N'*-(1-цианоалкил)гидразидами **54** в дихлорметане, образовывались производные семикарбазида **55**. Механизм дальнейшей циклизации включает нуклеофильную атаку амидного атома азота по нитрильной группе, что приводит к образованию с высоким выходом иминоазолидинонов **56**.²⁴ Циклизацию осуществляли при кипячении в этаноле с использованием этилата натрия.

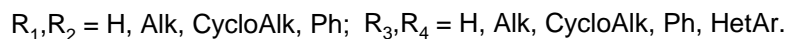
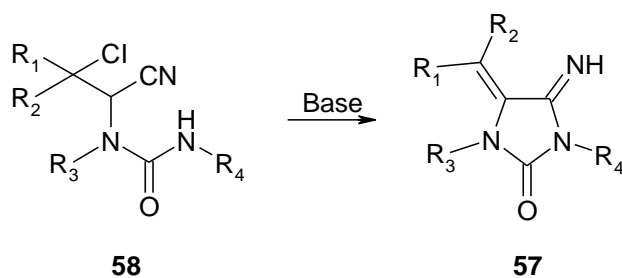
Схема 18



Отдельную группу производных 4-иминоимидазолидинонов составляют соединения, замещенные по метиленовому фрагменту. Подход к синтезу таких систем может быть основан как на использовании уже готовых производных иминов (будет рассмотрен в главе 1.1.2), так и на применении циклизаций, приводящих к образованию иминоимидазолидинонового фрагмента. Наиболее типичными представителями этого класса являются арилметиленовые производные 4-иминоимидазолидинонов. Данные соединения можно рассматривать в качестве активных аддуктов Михаэля, которые могут быть использованы для построения новых конденсированных систем. Существуют различные методы введения двойной связи в состав молекулы имидазолидинона, основанные как на использовании уже готовых фрагментов, содержащих непредельную часть, так и на генерации *in situ* заданной функции.

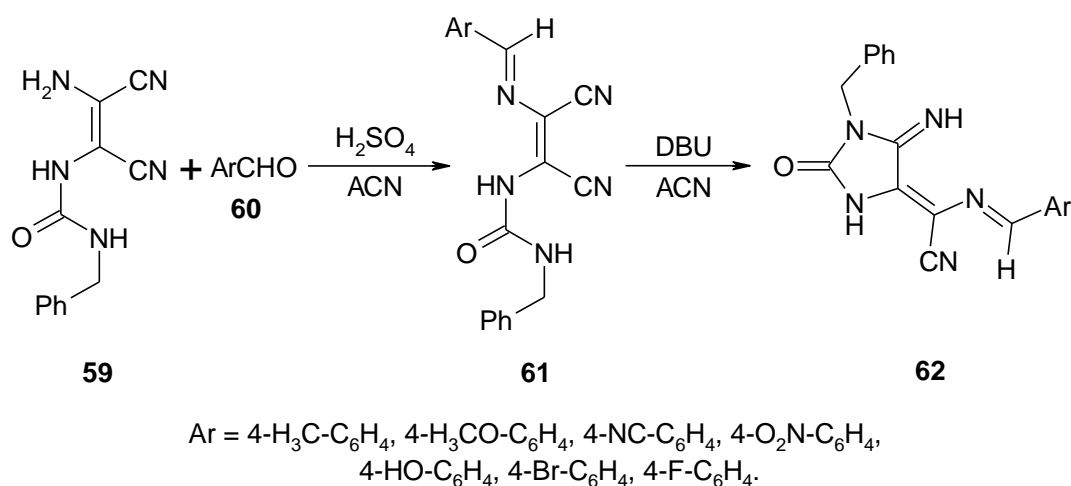
Так, авторы работы²⁵ разработали метод синтеза иминоимидазолидинонов **57**, содержащих илиденный фрагмент. Реакцию проводили в присутствии 1,2-молярного избытка основания, в качестве которого использовали водные или спиртовые растворы щелочей, алкоголяты натрия и калия, триэтиламин, диазобикарбонат. Как правило, реакция протекала в воде, спирте или инертных растворителях, таких как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или толуол при температурах не выше 60 °С. Отметим при этом, что внутримолекулярная циклизация цианометилмочевины **58** сопровождается дегидрогалогенированием с образованием целевого продукта **57**.

Схема 19



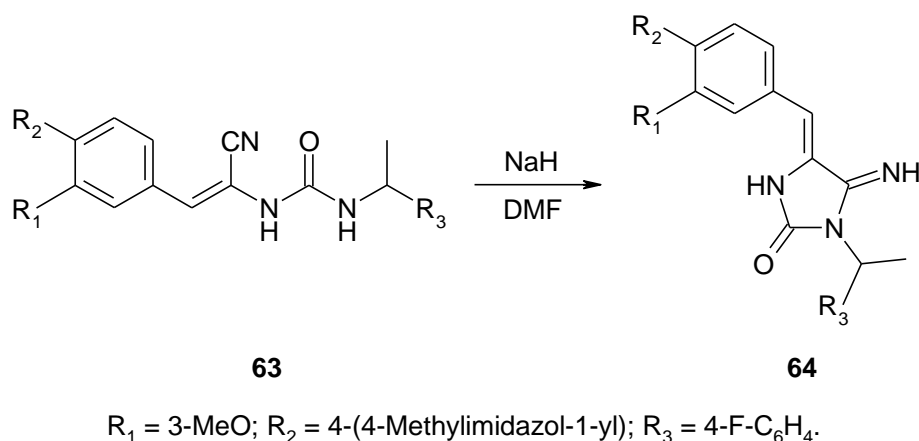
Другой подход к синтезу замещенных по атому углерода иминоимидазолидинонов, основанный на использовании уже готового синтона, содержащего двойную связь, продемонстрирован на схеме 20. Показано, что взаимодействие мочевины **59** с различными ароматическими альдегидами **60** в среде ацетонитрила в присутствии каталитического количества серной кислоты приводит к образованию аддуктов **61**, последующая внутримолекулярная циклизация которых под действием диазобикарбоната дибутилметиламмония дает замещенные иминоимидазолидиноны **62** с хорошими выходами.²⁶

Схема 20



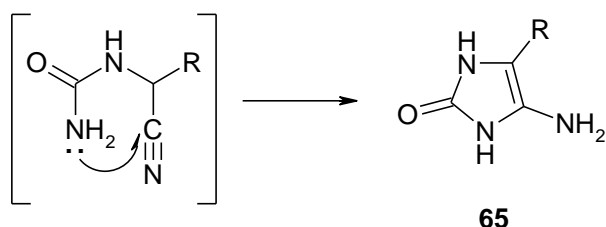
Аналогично, при взаимодействии производного мочевины **63** с гидридом натрия в N,N-диметилформамиде был получен продукт **64** с арилметиленовым фрагментом.²⁷

Схема 21



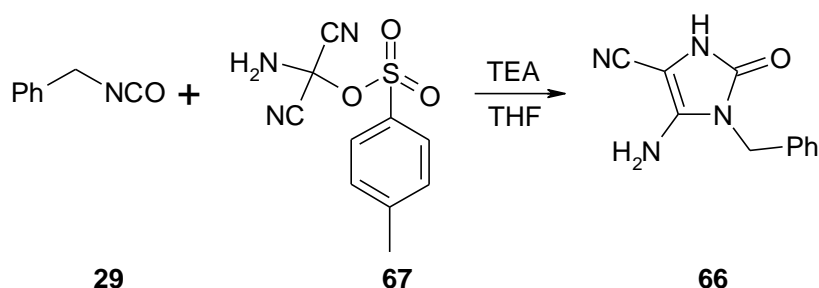
Таким образом, подход, основанный на использовании фрагмента цианометилмочевины для циклизации в соответствующие производные 4-иминоимидазолидинонов является простым, удобным и позволяет получать самые разнообразные продукты с широким набором заместителей. При этом необходимо отметить, что в литературе встречается ряд методов, основанных на использовании рассмотренного подхода и приводящих к синтезу структур типа **65**, которые содержат, как правило, акцепторный заместитель в положении 5 имидазолидинонового цикла.²⁸⁻³⁰ В результате преимущественной для таких систем является амино-форма, что сильно отражается на свойствах этих объектов.

Схема 22



Метод, иллюстрирующий получения структур типа **65** описан на примере синтеза 4-аминоимидазолона **66**, содержащего цианогруппу в положении 5 имидазольного цикла. Взаимодействие бензилизоцианата **29** и аминмалонитрилсульфоната **67** протекало в тетрагидрофуране в присутствии триэтиламина, использующегося в качестве основания.³¹

Схема 23



Таким образом, использование замещенных изоцианатов открывает доступ к широкому кругу производных 4-иминоимидазолидинонов, что позволяет сделать вывод о синтетической доступности соединений этого

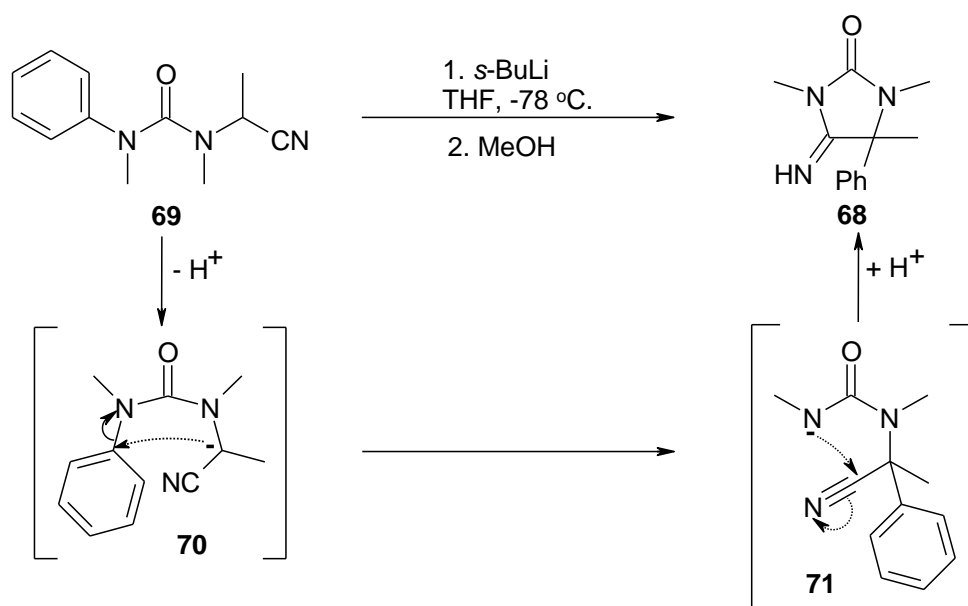
класса и большом разнообразии заместителей при атомах азота имидазолидинонового цикла.

1.1.1.3 Частные примеры синтеза 4-иминоимидазолидин-2-онов

Помимо общих рассмотренных методов синтеза производных 4-иминоимидазолидинонов с использованием различных типов изоцианатов, следует остановиться и на некоторых частных подходах, описанных в литературе. Их довольно трудно классифицировать по субстратам, но, в сущности, почти все они завершаются внутримолекулярными циклизациями, затрагивающими нитрильные и аминные группы.

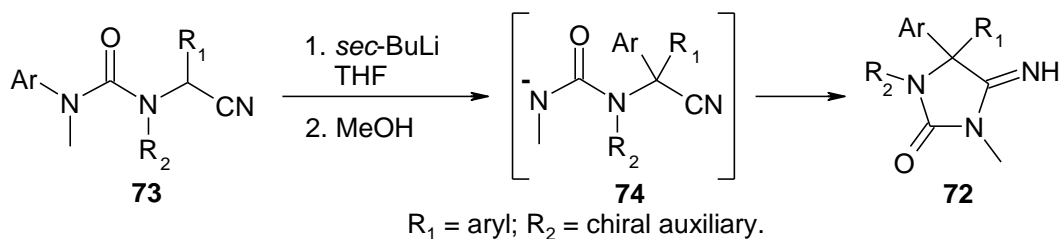
Так, целевой иминоимидазолидинон **68** образовывался в результате реакции производного мочевины **69** с *втор*-бутиллитием в тетрагидрофуране при -78°C . Авторы полагают, что первоначально под действием бутиллития происходит генерация аниона **70**. Затем в результате миграции *N*-замещенного фенильного фрагмента молекулы к альфа-атому углерода металлированного нитрила образуется заряженный интермедиат **71**, внутримолекулярная циклизация которого дает соответствующий гетероциклический продукт **68**.³²

Схема 24



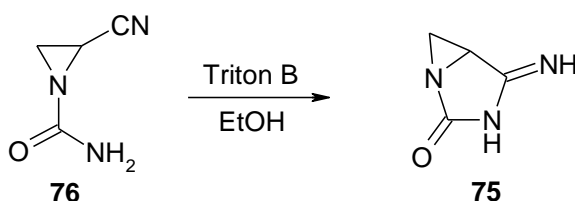
Аналогичный подход был использован, для получения ряда замещенных иминогидантоинов **72**.³³ Показано, что при обработке *втор-*бутиллитием производных аминонитрила **73**, последние претерпевают рацемический внутримолекулярный N'→C сдвиг арильной группы с образованием интермедиата **74**, замыкающегося в иминогидантоины **72**.

Схема 25



Широко известный Имексон **75**, был получен из карбоксамида **76** в присутствии Тритона Б в среде абсолютного этанола при перемешивании в течение трех часов с выходом 39%. Как показали последние биологические исследования Имексон обладает широким спектром противоопухолевых свойств.³⁴

Схема 26

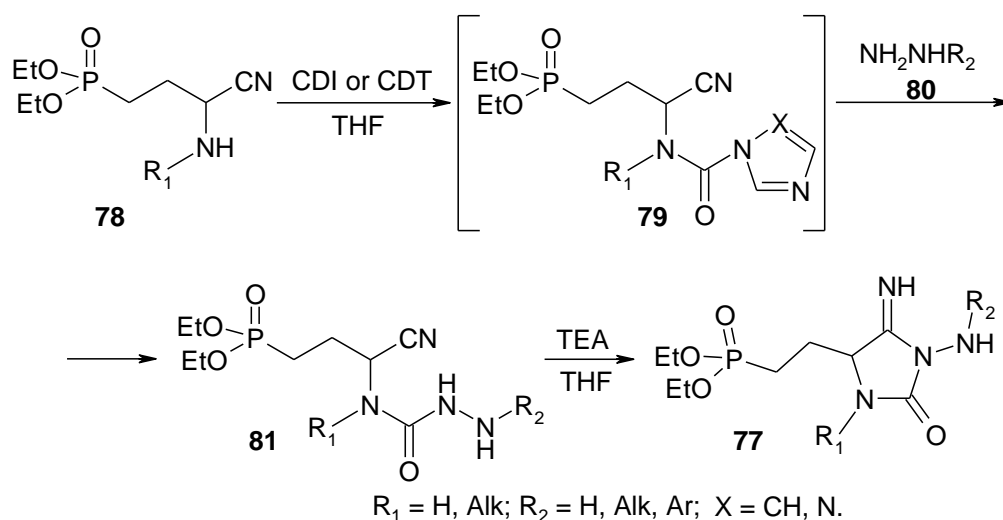


Использование системы КОН/MeOH для внутримолекулярной циклизации карбоксамида **76** также приводило к целевому имину **75**.³⁵

Оригинальный метод синтеза N-аминозамещенных иминоимидазолидинонов **77** основан на первоначальном взаимодействии диэтилфосфонопропил- α -аминонитрилов **78** с 1,1'-карбонилдиимидазолом или 1,1'-карбонилди-(1,2,4-триазолом) в абсолютном тетрагидрофуране. В результате реакции происходило образование азолид-интермедиата **79**, который при нагревании с разнообразными гидразинами **80** преобразовывался в семикарбазид **81**. Последующая внутримолекулярная циклизация соединения **81**, проходящая при нагревании в тетрагидрофуране

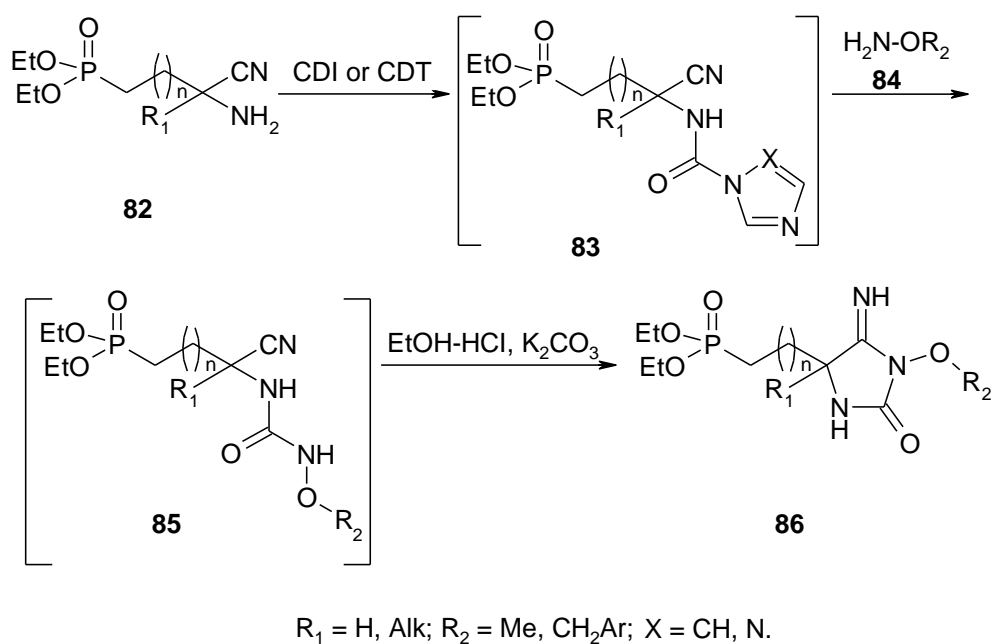
в присутствии триэтиламина приводила к 3-амино-4-иминоимидазолидин-2-онам **77** с выходами 60-70%.³⁶

Схема 27



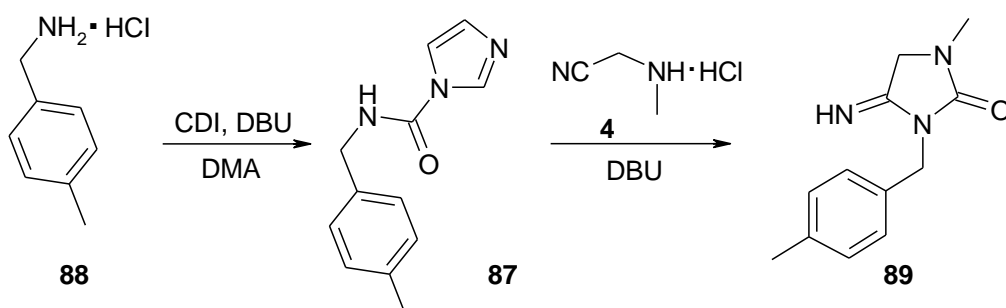
Аналогично, при взаимодействии диэтилфосфоалкил- α -аминонитрилов **82** с 1,1'-карбонилдиимидазолом или 1,1'-карбонилди-(1,2,4-триазолом) образовывался азолид-интермедиат **83**, который при взаимодействии с различными гидроксилaminaми **84** преобразовывался в открытую форму **85**, последующая обработка которой смесью соляной кислоты и этилового спирта завершалась получением 3-замещенных 4-иминоимидазолидин-2-онов **86**.³⁷⁻³⁸

Схема 28



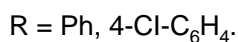
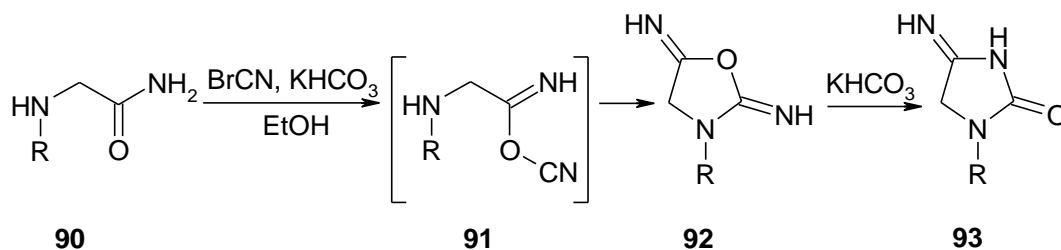
Еще один пример использования азолида **87**, полученного из соответствующего бензиламина **88**, для синтеза производного иминоимидазолидинона **89** представлен на схеме 29.³⁹

Схема 29



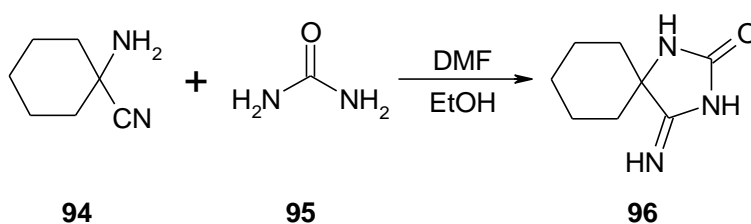
Реакция замещенных N-фенилглицинамидов **90** с бромцианом в этаноле в присутствии гидрокарбоната калия приводила к образованию интермедиата **91**, последующая циклизации которого давала диимин **92**. Последний является нестабильным соединением и претерпевает рециклизацию с образованием целевых 4-иминоимидазолидин-2-онов **93**.⁴⁰⁻⁴¹

Схема 30



В ряде публикаций описано успешное использование мочевины для получения целевых продуктов. Например, 1-аминоциклогексанкарбонитрил **94** реагировал с мочевиной **95** при высоком давлении с образованием соединения **96**.⁴²

Схема 31



Авторами⁴³ было показано, что взаимодействие хлорацетамида **97** с мочевиной **95** при комнатной температуре в течение 1 часа приводит к образованию соответствующего аминокимидазол-2-она **98**.

Схема 32

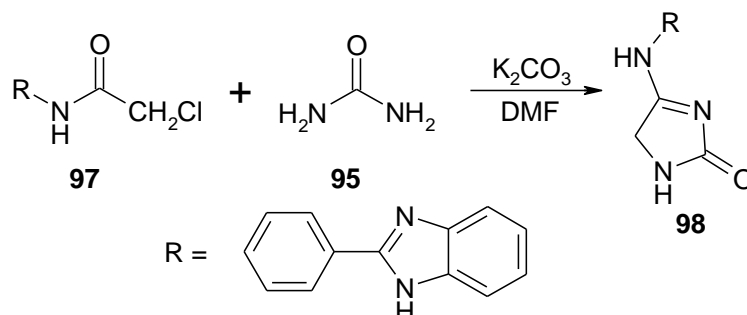
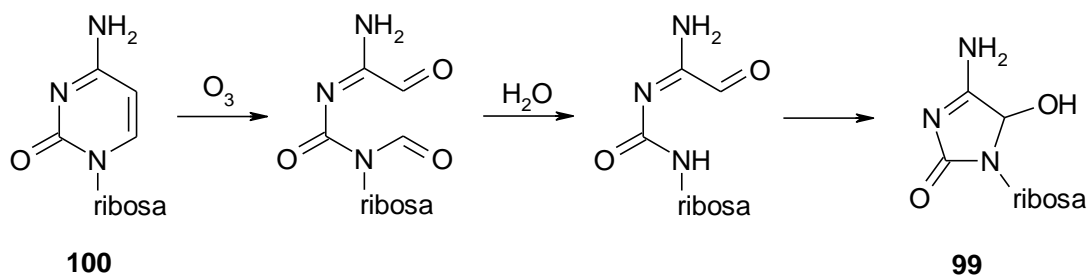


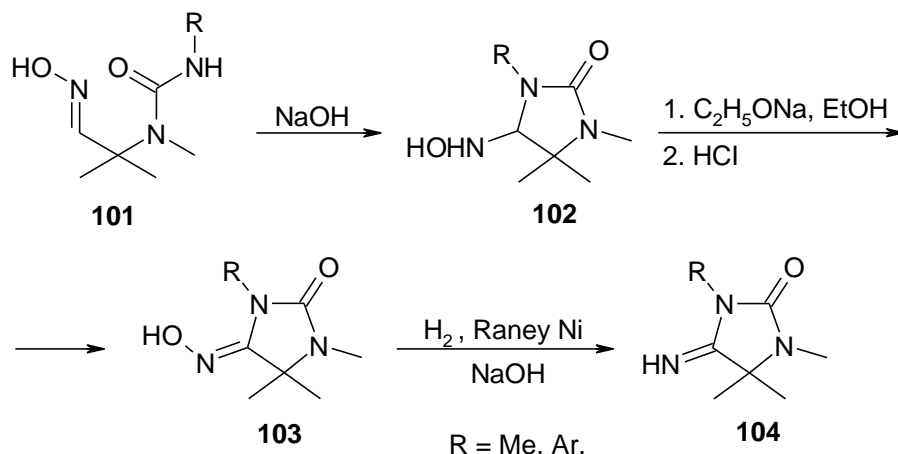
Схема **33** иллюстрирует получение 4-амино-5-гидрокси-1-рибофуранозил-2(5*H*)-имидазолонна **99** из исходного цитидина **100**.⁴⁴

Схема 33



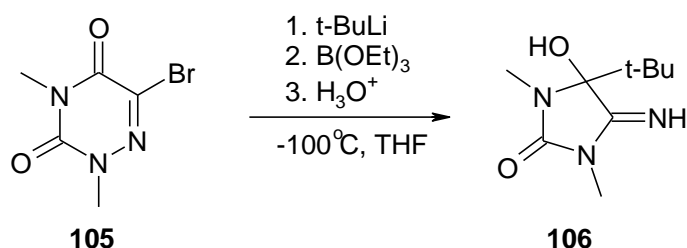
При нагревании *N*-карбамоильных производных 2-метил-2-метиламинопропанальдоксима **101** в 2*N* растворе гидроксида натрия с последующей нейтрализацией реакционной массы десятипроцентной соляной кислотой были получены 4-гидроксиаминоимидазолидин-2-оны **102**. Дальнейшее их растворение в спиртовом растворе этоксида натрия приводило к образованию 4-оксиминоимидазолидинонов **103**. Восстановлением последних были получены соответствующие 4-иминоимидазолидиноны **104** с выходом 80%.⁴⁵

Схема 34



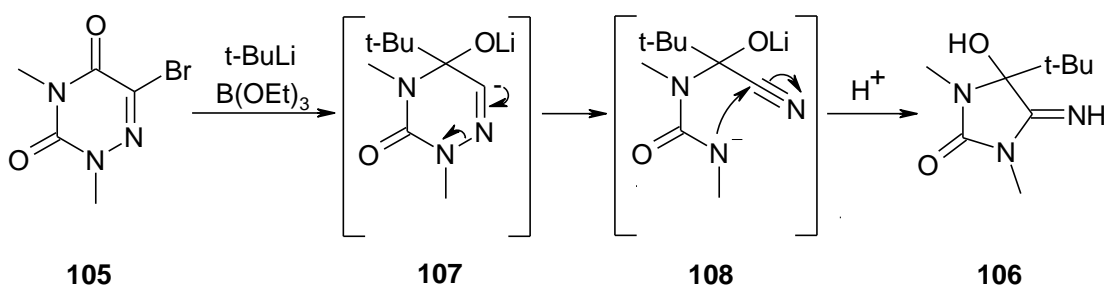
Реакция 1,3-диметил-5-бром-6-азаурацила **105** с тремя эквивалентами *tert*-бутиллития в тетрагидрофуране при -100°C с последующим добавлением триэтилбората приводила к замещенному иминоимидазолидинону **106**.⁴⁶

Схема 35



Авторы работы предложили механизм рассматриваемой реакции, включающий первоначальное образование соединения **107**, дальнейшую генерацию нестабильного карбаниона **108**, образующегося в результате раскрытия цикла между 5 и 6 атомом азота азаурацильного фрагмента и его внутримолекулярную циклизацию, приводящую к иминоимидазолидинону **106**.

Схема 36



В целом, на наш взгляд, можно говорить о доступности 4-иминоимидазолидинонов, что позволяют рассматривать их в качестве удобных исходных соединений для построения разнообразных конденсированных гетероциклических систем.

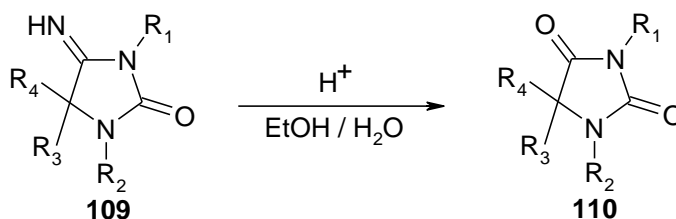
1.1.2 Реакции с участием 4-иминоимидазолидин-2-онов

В первой части настоящей главы были представлены различные подходы к синтезу 4-иминоимидазолидин-2-онов, в основном, незамещенных по метиленовому звену. Уникальные химические свойства таких систем определяются сочетанием различных реакционных центров, присутствующих в структуре 4-иминоимидазолидин-2-онов. Так, благодаря наличию электрофильного атома углерода имино-группы создается возможность для использования таких соединений в реакциях с различными нуклеофилами. С другой стороны реализуются процессы с участием альдегидов ввиду наличия активного нуклеофильного центра – незамещенного метиленового звена. Отметим, что в 4-иминоимидазолидин-2-онах с незамещенным вицинальным атомом углерода одна из таутомерных форм является енаминой и это, расширяет возможности использования таких систем. Подобные типы структур являются динуклеофилами и могут вступать во взаимодействие как по атому азота иминогруппы, так и по углеродному атому. Таким образом, наличие различных активных центров в молекуле иминоимидазолидинонов создает широкие возможности как для изучения непосредственно реакционной способности подобных систем, так и для создания новых типов гетероциклов на их основе.

Наиболее простой и самой распространенной реакцией иминоимидазолидинонов **109** является их кислотный гидролиз до гидантоинов **110**.^{33, 47-49} При этом проявляются электрофильные свойства

атома углерода имино-группы, а молекула воды выступает в качестве нуклеофила.

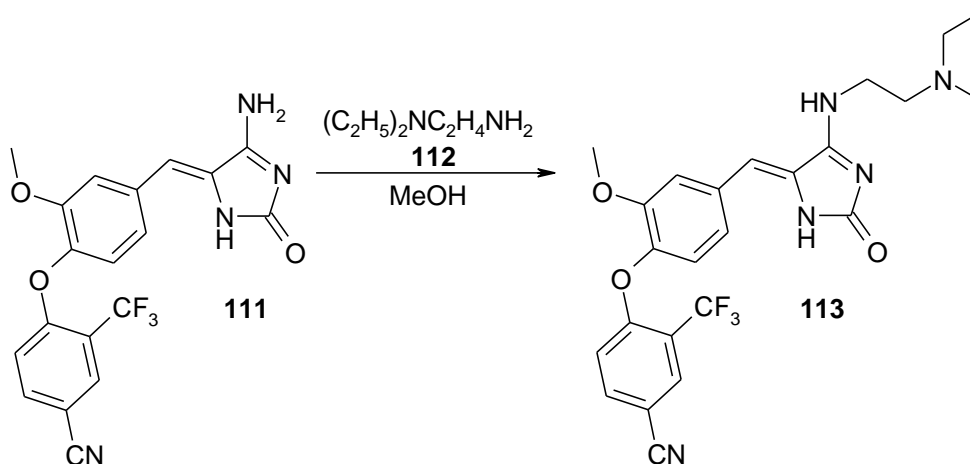
Схема 37



Этот метод имеет важное практическое значение, так как приводит к широкому кругу гидантоинов, обладающих разнообразной биологической активностью. Так, соединения этого класса успешно используются в качестве лекарственных средств, применяемых для лечения хронических неврологических заболеваний,⁵⁰⁻⁵¹ некроза тканей,⁵² гематологических заболеваний лимфатических тканей,⁵³ гормональных нарушений,⁵⁴ злокачественных заболеваний кроветворной системы,⁵⁵ аритмии сердца,⁵⁶ расстройств иммунной системы.⁵⁷ При этом стоит отметить, что зачастую гидролиз проводят *in situ*, без выделения образующихся иминоимидазолидинонов из реакционной смеси.

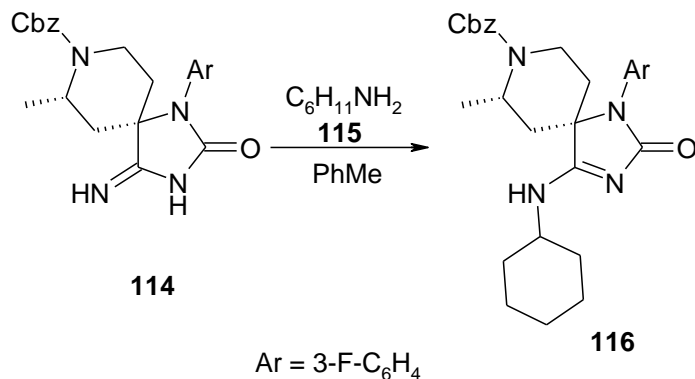
Другим активным нуклеофилом может являться атом азота в различных алифатических аминах. Так, авторами⁵⁸ показано, что реакция арилметиленового производного иминоимидазолидинона **111** с N,N-диэтилэтан-1,2-диамином **112** в метаноле приводит к образованию целевого продукта **113**.

Схема 38



Аналогично, при взаимодействии спироконденсированного имида **114** с циклогексиламином **115** при кипячении в толуоле был получен с высоким выходом замещенный аминокимидазолон **116**.¹⁹

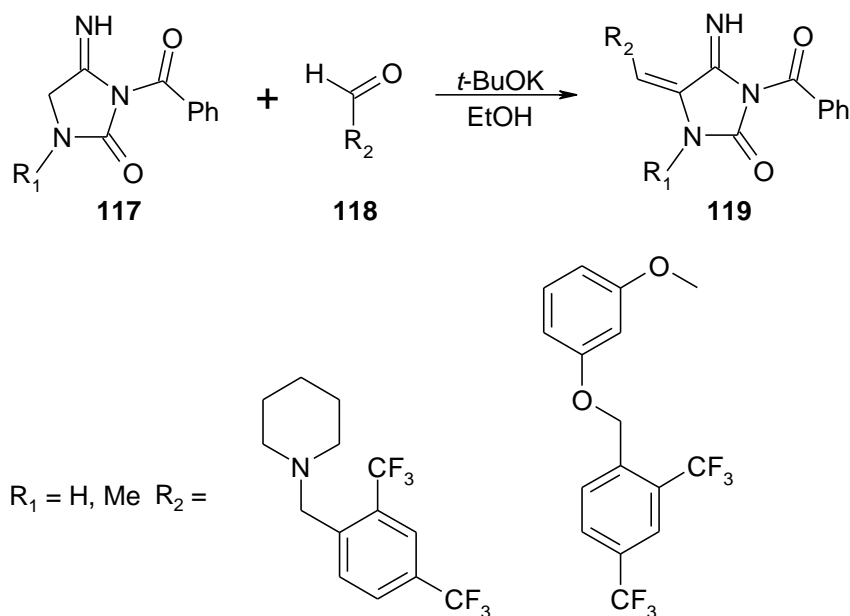
Схема 39



4-Иминоимидазолидиноны взаимодействуют с альдегидами. При этом образуются соответствующие арилметиленовые производные, которые могут быть использованы, например, в качестве аддуктов Михаэля.

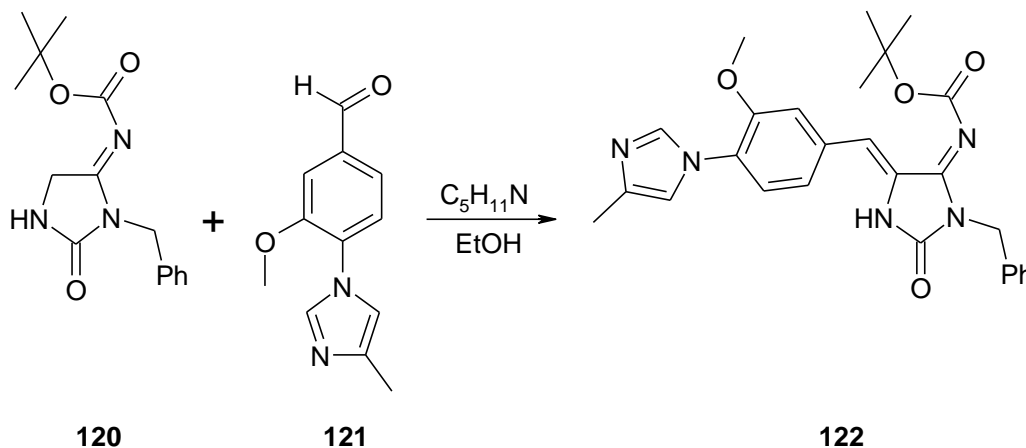
Имин **117** реагировал с альдегидами **118** в присутствии *трет*-бутилата калия. В результате реакции с хорошими выходами были получены производные иминоимидазолидинонов **119**.⁵⁹⁻⁶⁰

Схема 40



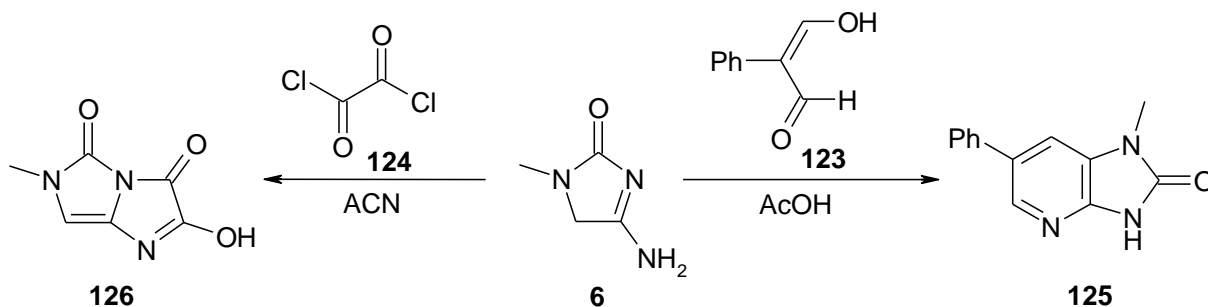
Аналогично, реакция (*E*)-*трет*-бутил(3-бензил-2-оксоимидазолидин-4-илиден)карбамата **120** с производным бензальдегида **121** приводила к образованию целевого продукта **122**.⁶¹

Схема 41



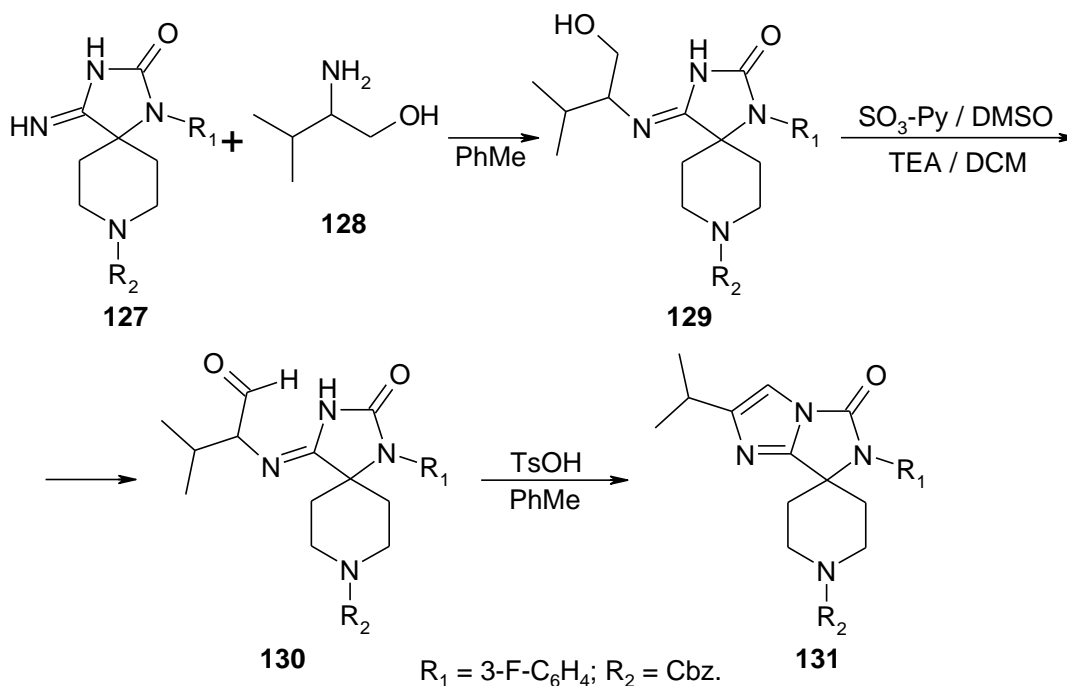
В работе¹ была исследована конденсация производного имидазола **6** с гидроксифенилакрилальдегидом **123** и оксалилхлоридом **124**. Несмотря на то, что оба этих реагента являются бидентатными электрофилами, их взаимодействие с иминоазолидиноном приводило к различным бициклическим продуктам конденсации. Так, авторы показали, что при нагревании исходного амина **6** с альдегидом **123** в уксусной кислоте образовывалось производное 1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина **125** с высоким выходом. В то же время взаимодействие с оксалилхлоридом **124** в ацетонитриле приводило к замещенному имидазоимидазол-3,5-диону **126**. По-видимому, это связано с тем, что оксалилхлорид является *N,N*-электрофилом, в то время как акрилальдегид проявляет свойства *C,N*-электрофила.

Схема 42



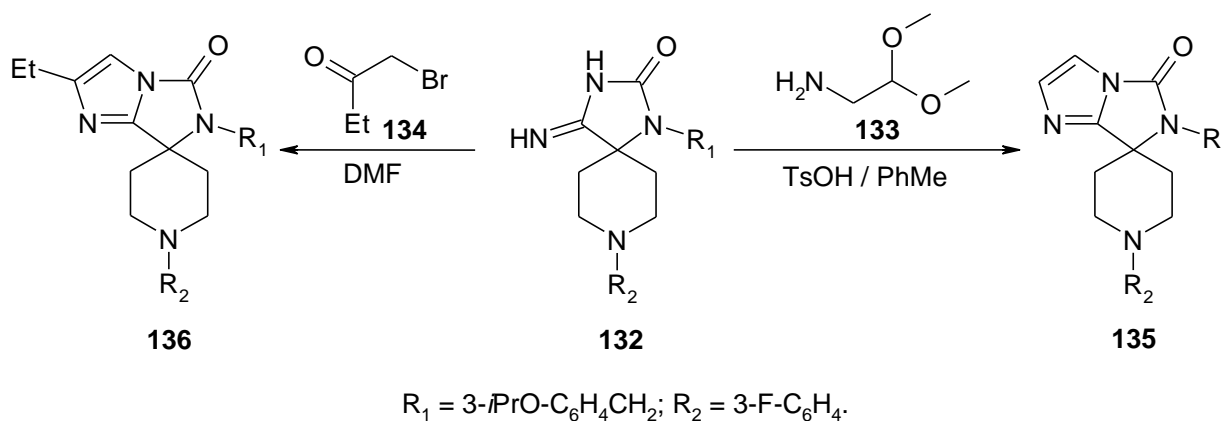
Иминоимидазолидинон **127** вступал в реакцию с 1,2-аминоспиртом **128** с образованием продукта **129**, последующее окисление которого приводило к альдегиду **130**. Кислотно-катализируемая внутримолекулярная циклизация последнего давала конденсированный продукт **131**.⁶²

Схема 43



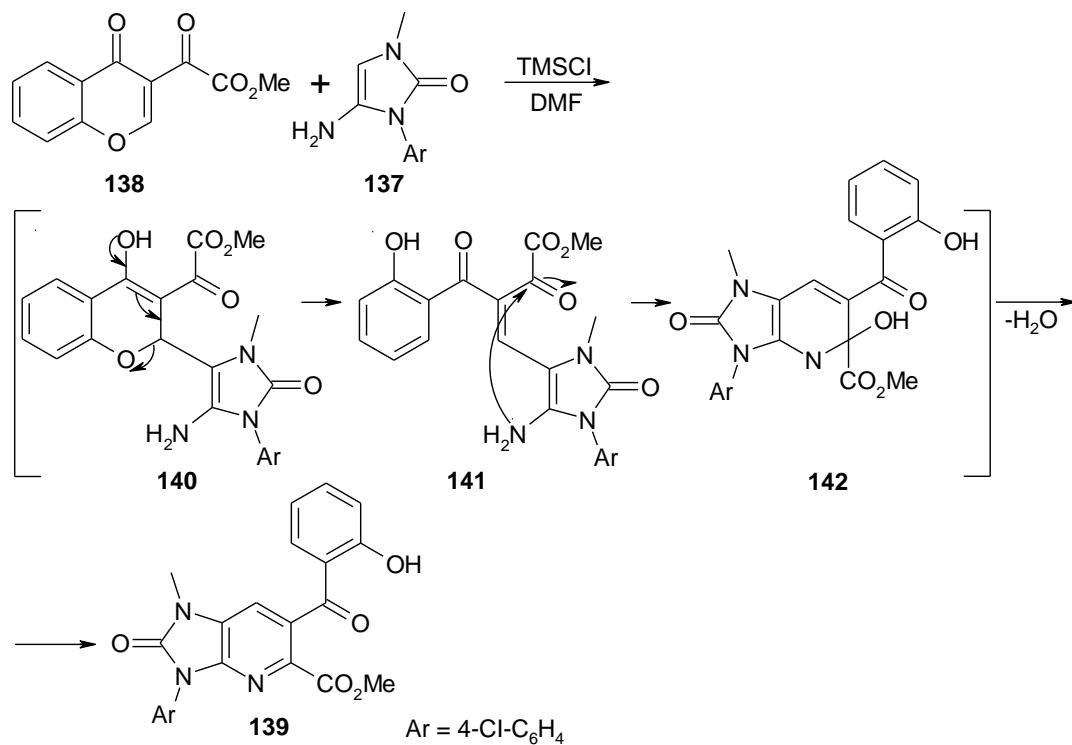
С целью изучения реакционной способности иминов **132** и расширения круга конденсированных продуктов, содержащих имидазолоновый фрагмент, авторами была проведена серия аналогичных экспериментов с участием аминоацетала **133** и бромкетона **134**. В обоих случаях происходило образование производных спиро[имидазо[1,5-*a*]имидазол-7,4'-пиперидин]-5(6*H*)-она **135,136**.⁶³

Схема 44



4-Аминоимидазолон **137** взаимодействовал с производным хромона **138** в присутствии триметилсилилхлорида в диметилформамиде с образованием конденсированной системы **139**.⁶⁴

Схема 45



Авторы работы предложили механизм рассматриваемой конденсации, включающий первоначальное присоединение енаминового атома углерода молекулы аминогетероцикла по двойной связи хромона с образованием нестабильного интермедиата **140**. Далее протекало раскрытие пиранового цикла приводящее к интермедиату **141**. Последующая внутримолекулярная атака аминогруппы по карбонильному атому углерода сопровождалась образованием структуры **142**, которая подвергается элиминированию воды с образованием в конечном итоге метил-3-(4-хлорофенил)-6-(2-гидроксibenзоил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата **139** с выходом 69 %.

Таким образом, представленный литературный материал свидетельствует о возможности использования 4-иминоимидазолидинонов со свободным вицинальным атомом углерода в качестве енаминов, однако число имеющихся примеров незначительно и они не носят общего характера.

По-видимому, это связано с нестабильностью иминоимидазолидинонов в кислотно-катализируемых реакциях, поэтому значительный интерес представляет разработка подходов с участием 4-иминоазолидин-2-онов с целью построения новых конденсированных систем на их основе. Также, необходимо отметить, что число реакций с участием различных нуклеофилов невелико, что также может представлять интерес для понимания реакционной способности изучаемых гетероциклов.

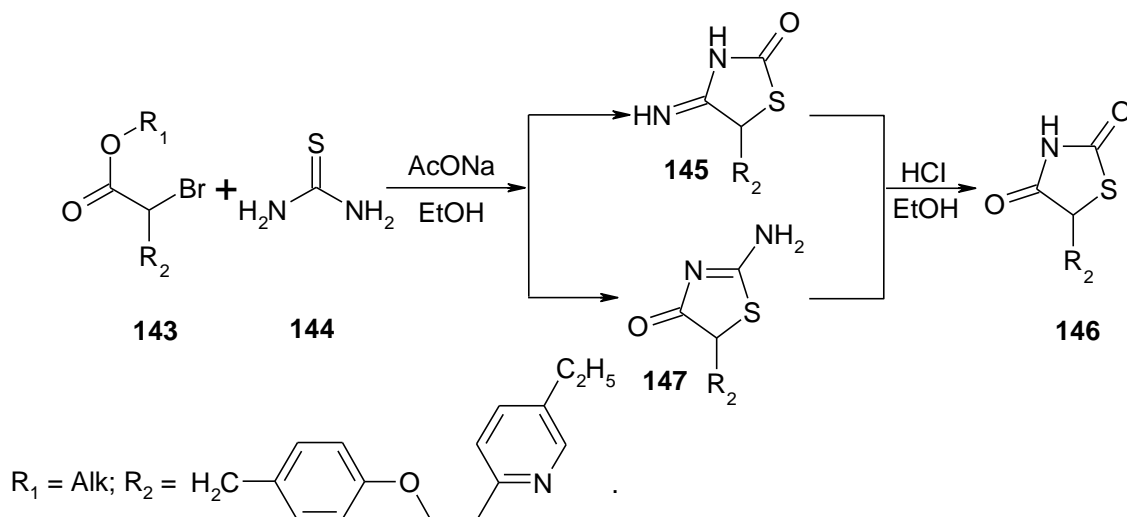
1.2 4-Иминотиазолидин-2-оны

1.2.1 Методы синтеза 4-иминотиазолидин-2-онов

В литературе описано два основных подхода к синтезу 4-иминотиазолидин-2-онов. Первый подход основан на конденсации тиомочевины и различных α -галогенкарбонильных(нитрильных) соединений. Второй метод представляет собой модификацию уже имеющегося тиазольного цикла.

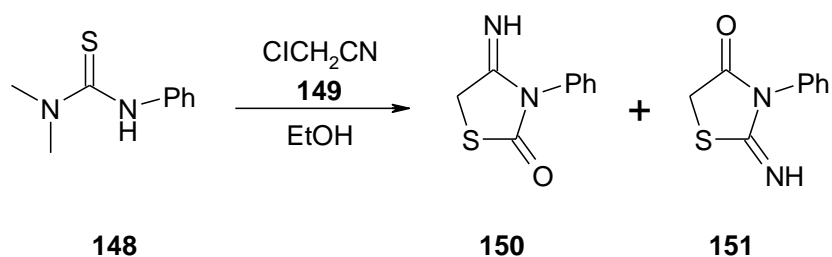
Так, взаимодействие бромэфиров **143** с тиомочевинной **144** при нагревании в этаноле в присутствии ацетата натрия приводило к образованию 4-иминотиозолидинонов **145**, которые далее подвергались кислотному гидролизу до соответствующих гидантоинов **146**, использующихся в лечении сахарного диабета второго типа.⁶⁵ Однако, взаимодействие бромэфира **143** с тиомочевинной **144** должно приводить к образованию производного 2-аминотиазол-4-она **147**, а не к продукту **145**, описанному авторами. При этом последующий кислотный гидролиз как 2-аминотиазол-4-она **145**, так и продукта **147**, приводил бы одному и тому же гидантоину **146**. По-видимому, авторами была допущена ошибка в определении строения образующегося имиона.

Схема 46



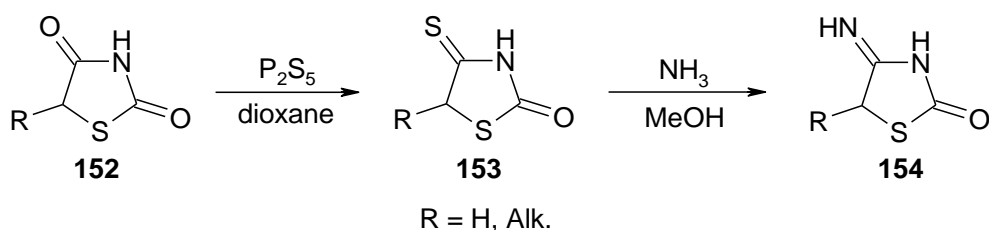
Авторами работы⁶⁶ была осуществлена конденсация *N,N*-диметил-*N'*-фенилтиомочевины **148** с двукратным избытком хлорацетонитрила **149**, приводящая к образованию смеси двух изомерных продуктов – 4-иминотиазолид-2-она **150** и 2-иминотиазолид-4-она **151**.

Схема 47



Реакция тиазолидиндионов **152** с пентасульфидом фосфора в диоксане при нагревании приводила к образованию 4-тиоксоалкилтиазолид-2-онов **153**. В результате дальнейшего взаимодействия продуктов **153** с аммиаком образовывались соответствующие 4-иминотиазолид-2-оны **154** с хорошими выходами.⁶⁷⁻⁷⁰

Схема 48



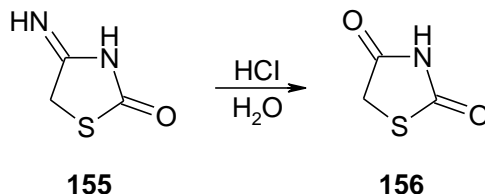
Такими образом, описанные в литературе подходы к синтезу 4-иминотиазолидин-2-онов являются немногочисленными, однако позволяют рассматривать последние в качестве удобных исходных соединений для построения разнообразных конденсированных гетероциклических систем.

1.2.2 Реакции с участием 4-иминотиазолидин-2-онов

Рассматриваемые 4-иминотиазолидин-2-оны по своим свойствам наиболее близки к их азотсодержащим аналогам. Соответствующая топология реакционных центров обеспечивает многообразие реакций с широким набором реагентов, а при наличии свободного α -углеродного атома эти соединения являются активными бинуклеофилами. Взаимодействие таких иминов с разнообразными электрофилами и последующая циклизация приводят к образованию различных типов конденсированных систем, содержащих тиазолоновый фрагмент.

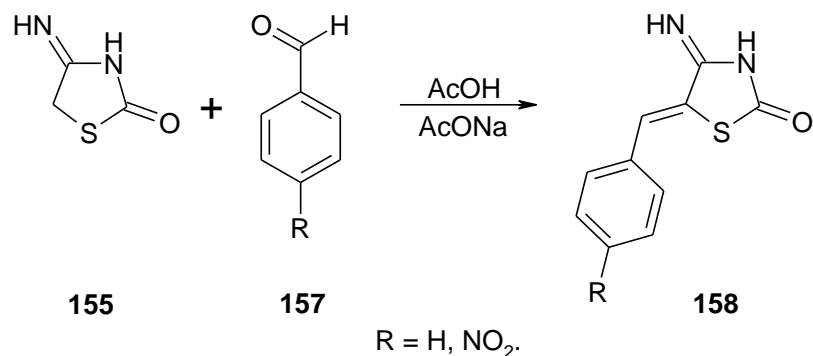
Кислотный гидролиз иминов, как и в случае 4-иминоимидазолидинонов, является наиболее простой и широко используемой реакцией. Так, в работе был осуществлен гидролиз имиона **155** в присутствии концентрированной соляной кислоты до соответствующего тиазолидин-2,4-диона **156**.⁶⁷

Схема 49



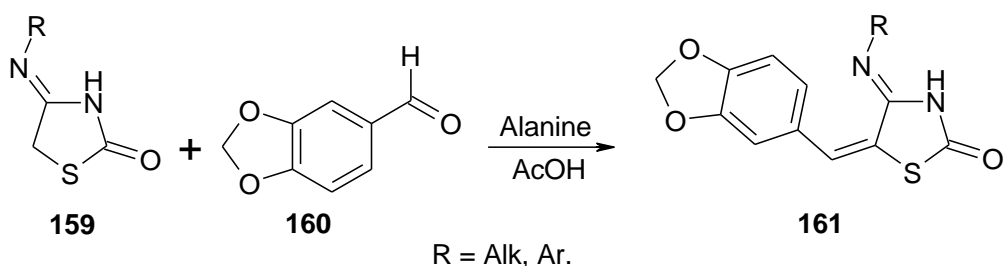
Наличие активного метиленового звена позволяет проводить реакции с альдегидами. При взаимодействии иминотиазолидинона **155** с альдегидами **157** в присутствии ацетата натрия в уксусной кислоте были получены с высокими выходами производные 5-бензилиден-4-иминотиазолидин-2-онов **158**.⁶⁸

Схема 50



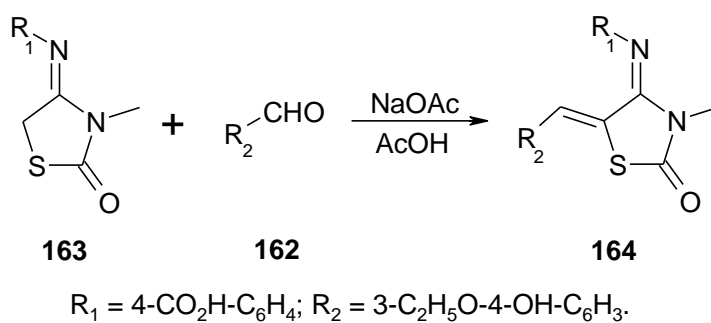
Также замещенные по имино-группе тиазолидиноны **159** с пипероналем **160** в условиях реакции Кневенагеля давали арилиденные производные **161**, которые проявляют ингибирующую активность в отношении фосфоинозитид-3-киназ.⁷¹

Схема 51



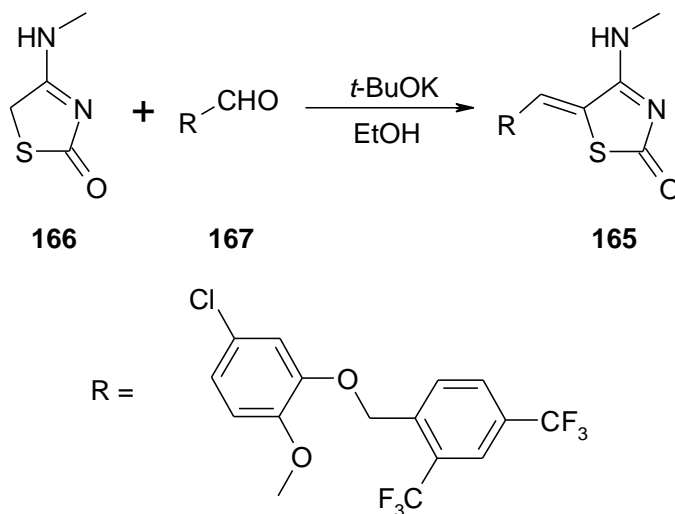
Конденсация 4-гидрокси-3-этоксibenзальдегида **162** с замещенным иминотиазолидиноном **163**, протекающая в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия, приводила к целевому продукту **164**, который может быть применен в качестве более эффективного препарата для терапии пациентов, страдающих васкуляризацией роговицы.⁷²

Схема 52



Продукт **165** образовывался в ходе основно-катализируемой реакции 4-метиламинотиазолидинона **166** с замещенным бензальдегидом **167**.⁷³

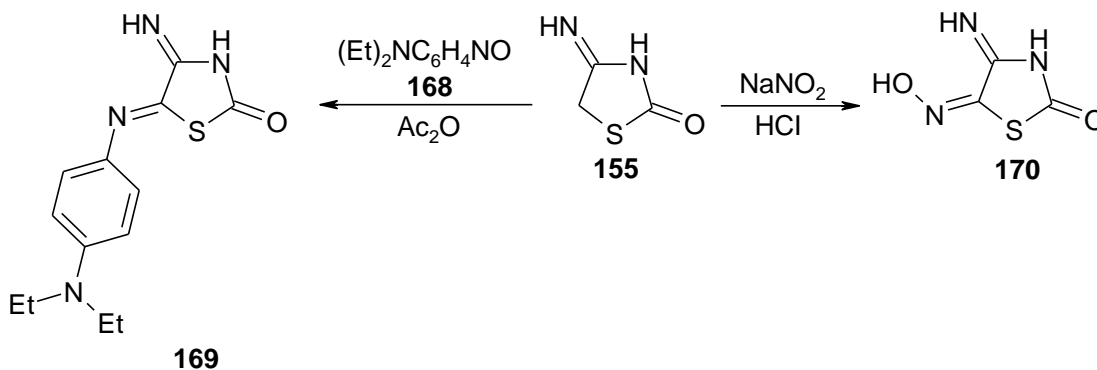
Схема 53



Нуклеофильные свойства 4-иминотиазолиди-2-онов проявляются и в реакциях с нитрозирующими агентами.

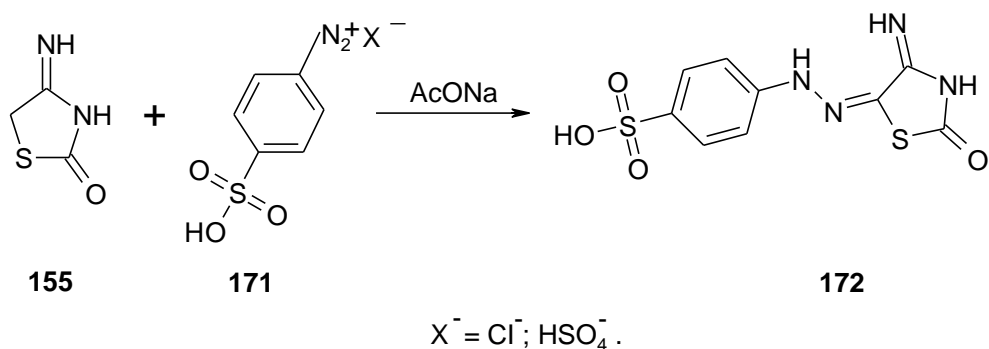
Так, при взаимодействии иминотиазолидинона **155** с *n*-нитрозодиэтиланилином **168** в среде уксусного ангидрида было получено соответствующее дииминное производное **169**.⁶⁸ Аналогично, при добавлении нитрита натрия к раствору имиона **155** в соляной кислоте получали 5-изонитрозо-4-иминотиазолидинон **170**.

Схема 54



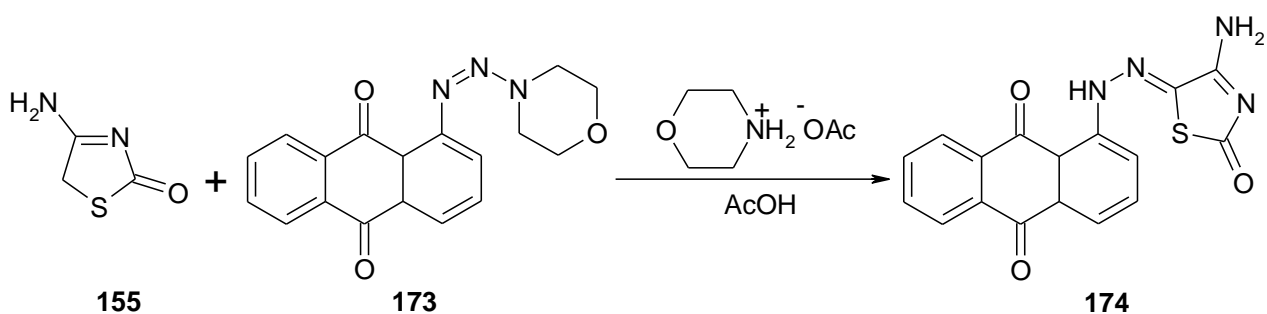
Взаимодействие 4-аминотиазолидин-2-она **155** с арендиазониевыми солями **171** приводило к образованию соответствующей илиденгидразинобензенсульфоновой кислоты **172**.⁷⁴

Схема 55



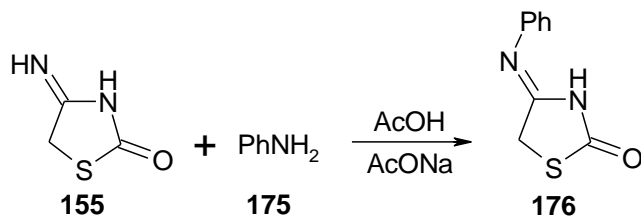
В работе⁷⁵ авторами была проведена реакция азосочетания морфолинтриазена **173** с аминотиазолидином **155**. Первоначально, при кислотной обработке триазена происходило образование арендиазониевой соли, которая затем вступала в реакцию с исходным аминотиазолидином **155**, в результате чего образовывались продукты сочетания **174**.

Схема 56



В литературе имеется единственный пример реакции незамещенного 4-иминотиазолиди-2-она **155** с анилином **175**, в результате которой образуется (Z)-4-(фенилимино)тиазолидин-2-он **176**.⁶⁸

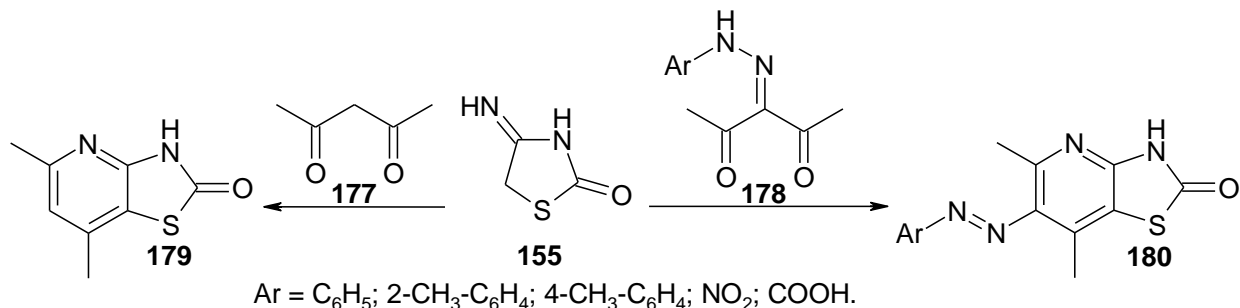
Схема 57



Важно отметить, что 4-иминотиазолидин-2-оны используются в синтезе конденсированных гетероциклическим систем. В работах⁷⁶⁻⁷⁷ представлена [3+3] циклоконденсация 4-иминотиазолидин-2-она **155**,

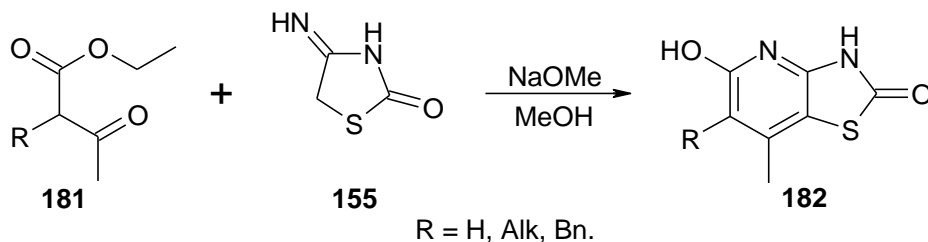
выступающего в роли N,C-динуклеофила, с диэлектрофильными реагентами — производными ацетилацетона **177**, **178**, приводящая к продуктам конденсации **179**, **180**, содержащих тиазолоновый фрагмент.

Схема 58



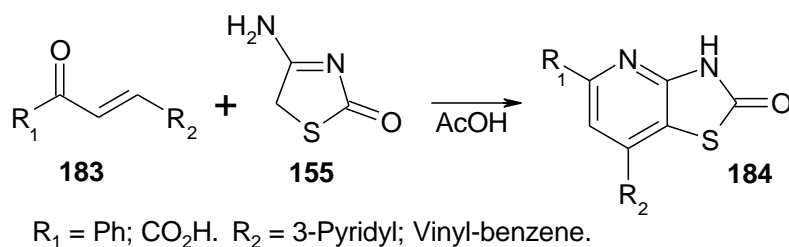
Реакция незамещенного тиазолидинона **155** с другими представителями 1,3-дикарбонильных соединений, такими как производные ацетоуксусного эфира **181** с высоким выходами приводила к конденсированным производным пиридина **182**.⁷⁸⁻⁷⁹

Схема 59



Авторами была проведена циклизация 4-аминотиазол-2-она **155** с α,β -ненасыщенными кетонами **183**, в результате которой были получены производные тиазолопиридин-2-она **184**. Стоит отметить, что полученное производное **184** проявляет выраженную противоопухолевую активность.⁸⁰

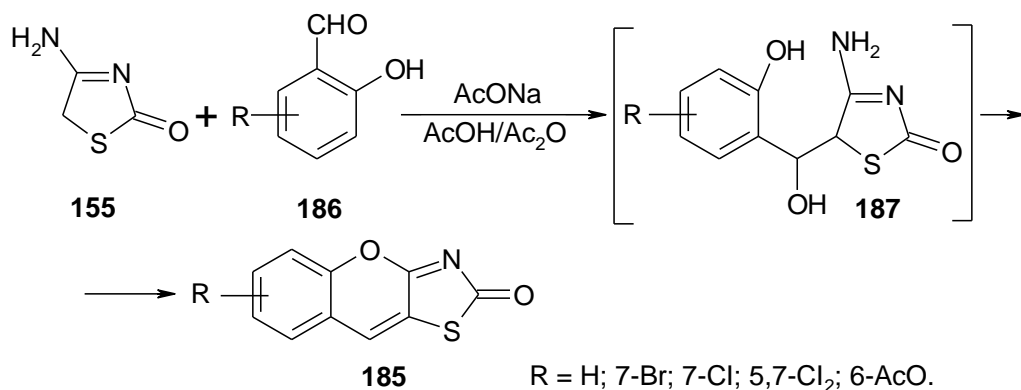
Схема 60



В работе,⁸¹ был разработан эффективный подход к синтезу конденсированных хроменотиазол-2-онов **185**, основанный на реакции

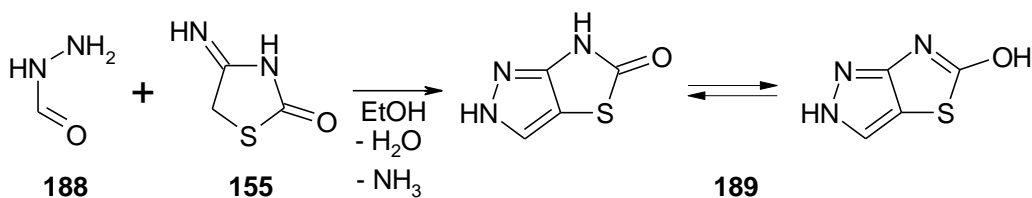
Кневенагеля с участием 4-аминотиазолидинона **155** и разнообразных ароматических альдегидов **186** и последующей внутримолекулярной циклизацией продуктов конденсации **187** с образованием целевых соединений **185**.

Схема 61



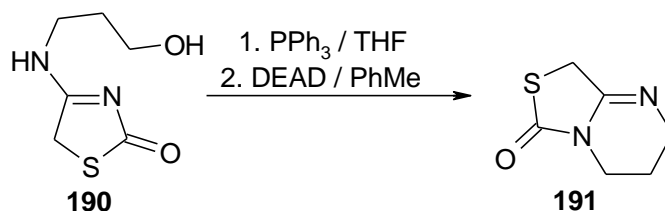
В результате взаимодействия 4-иминотиазолидинона **155** с формилгидразином **188** в этаноле происходило образование пиразоло[3,4-*d*]тиазолид-2-она **189**.⁸²

Схема 62



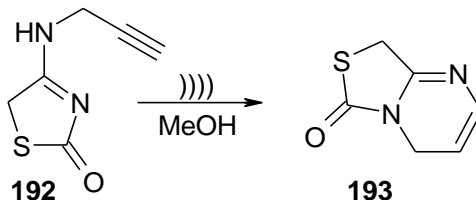
Внутримолекулярная циклизация 4-(3-гидроксипропил)аминотиазолидинона **190** в условиях реакции Мицунобу приводила с высоким выходом к бициклическому продукту **191**.⁸³

Схема 63



Похожая циклизация 4-(проп-2-ин-1-иламино)тиазолидинона **192**, протекающая под действием ультразвука в метаноле приводила к тиазоло[3,4-*a*]пиримидин-6-ону **193**.⁸⁴

Схема 64



Таким образом, представленный литературный материал свидетельствует о возможности использования 4-иминотиазолидинонов в разнообразных конденсациях, приводящих к образованию конденсированных гетероциклических структур.

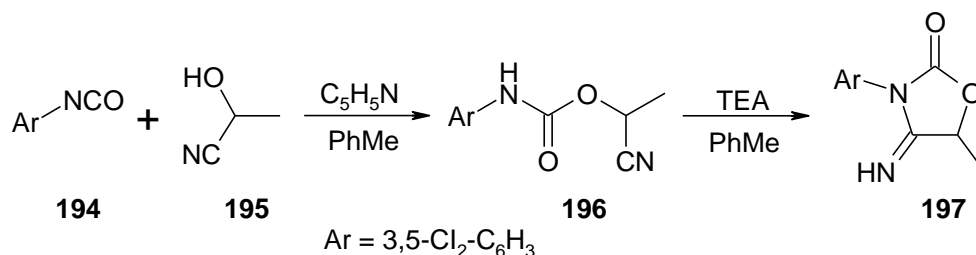
1.3 4-Иминооксазолидин-2-оны

1.3.1 Методы синтеза 4-иминооксазолидин-2-онов

В литературе достаточно подробно описаны методы получения 4-иминооксазолидин-2-онов. Как и в случае производных 4-иминоимидазолидин-2-онов основным подходом к синтезу подобных типов систем является внутримолекулярная циклизация цианометильных эфиров карбаминных кислот, образующихся, как правило, в результате реакции разнообразных изоцианатов и циангидринов.

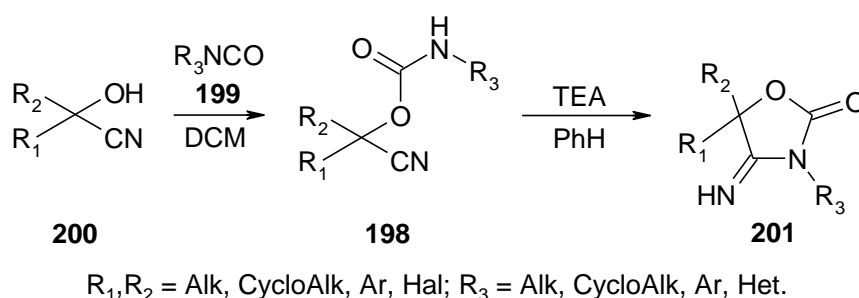
Так, при взаимодействии 3,5-дихлорфенилизоцианата **194** с 2-гидроксипропаннитрилом **195** в присутствии пиридина был получен α -цианоэтил-N-(3,5-дихлорфенил)карбамат **196**, циклизация которого при нагревании в толуоле с каталитическим количеством триэтиламина приводила к образованию 4-иминооксазолидин-2-она **197**.⁸⁵ Имин **197** и его замещенные аналоги показали хорошие результаты в тестах на антибактериальную и противогрибковую активности.

Схема 65



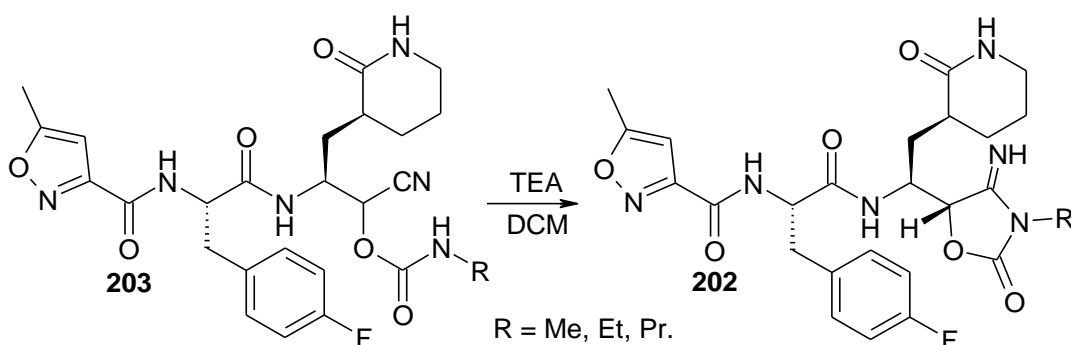
Внутримолекулярная циклизация карбаматов **198**, полученных в результате взаимодействия замещенных изоцианатов **199** с циангидринами **200**, приводила к 4-иминооксазолидинонам **201**.⁸⁶⁻⁸⁷

Схема 66



Полифункциональные дизамещенные иминооксазолидин-2-оны **202** образовывались в ходе внутримолекулярной циклизации исходных карбаматов **203** в дихлорметане в присутствии триэтиламина.⁸⁸

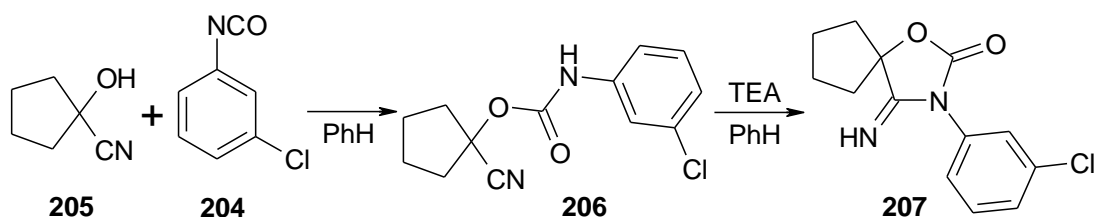
Схема 67



Разработанный подход успешно применялся для синтеза веществ со *спиро*-сочленением. 3-Хлорфенилизотиоцианат **204** реагировал с двукратным количеством 1-цианоциклопентанола **205** с образованием производного цианоциклопентил карбамата **206**. Полученный аддукт **206** претерпевал внутримолекулярную циклизацию при действии триэтиламина, в результате

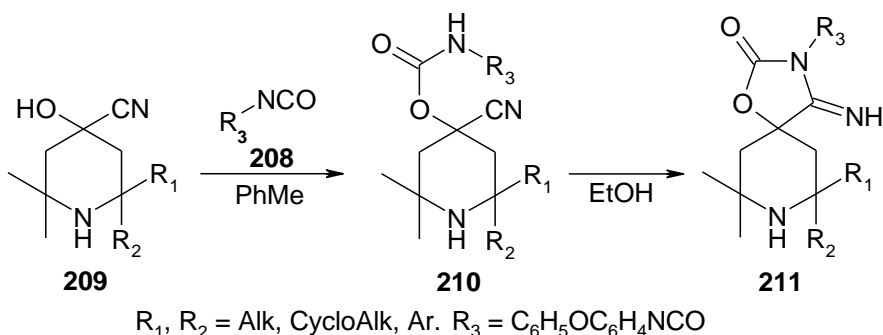
которой с высоким выходом образовывался 4-имино-1-оксо-3-(3-хлорфенил)-3-азаспиро[4.4]нонан-2-он **207**.⁸⁹

Схема 68



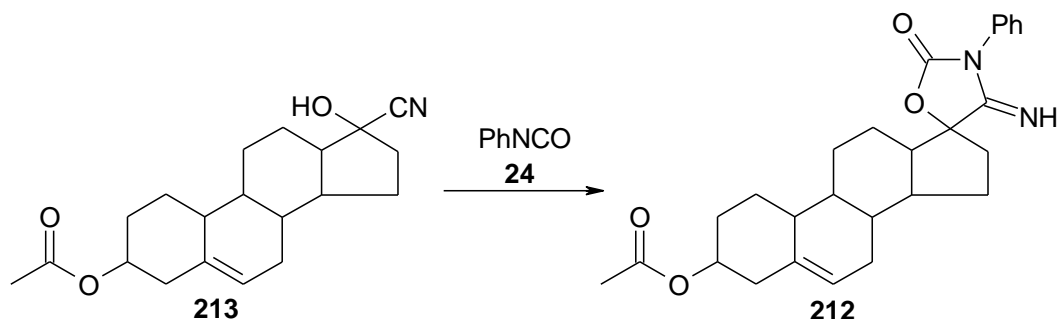
Реакция изоцианатов **208** с замещенными 4-гидроксипиперидин-4-карбонитрилами **209** приводила к карбаматам **210**, которые при нагревании в 50% водном растворе этанола подвергались циклизации с образованием замещенных 4-иминооксазолидинонов **211** – перспективных стабилизаторов полимерно-композиционных материалов.⁹⁰

Схема 69



В работе⁹¹ *спиро*-сочлененный иминооксазолидинон **212** был получен при нагревании 17 α -цианоандрост-5-ен-17 β -ола **213** с фенилизотиоцианатом **24**.

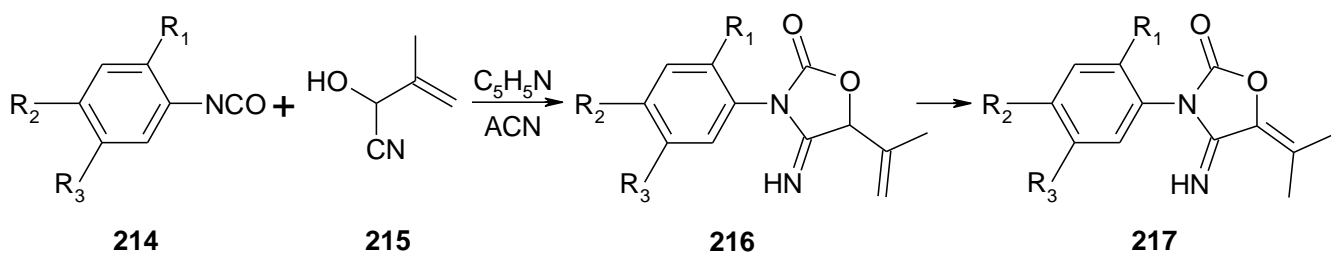
Схема 70



Интересные результаты были получены при исследовании реакции замещенных фенилизотиоцианатов **214** с 2-метил-1-циано-2-пропен-1-олом **215**. Было показано, что в ходе взаимодействия первоначально образующийся

имин **216** подвергался изомеризации по положению двойной связи. В результате такого сдвига происходило образование более стабильного илиденового производного 4-иминооксазолидинона **217**. Следует отметить, что полученные продукты проявляют высокую фунгицидную активность, следовательно, могут быть применены в производстве гербицидов.⁹²

Схема 71

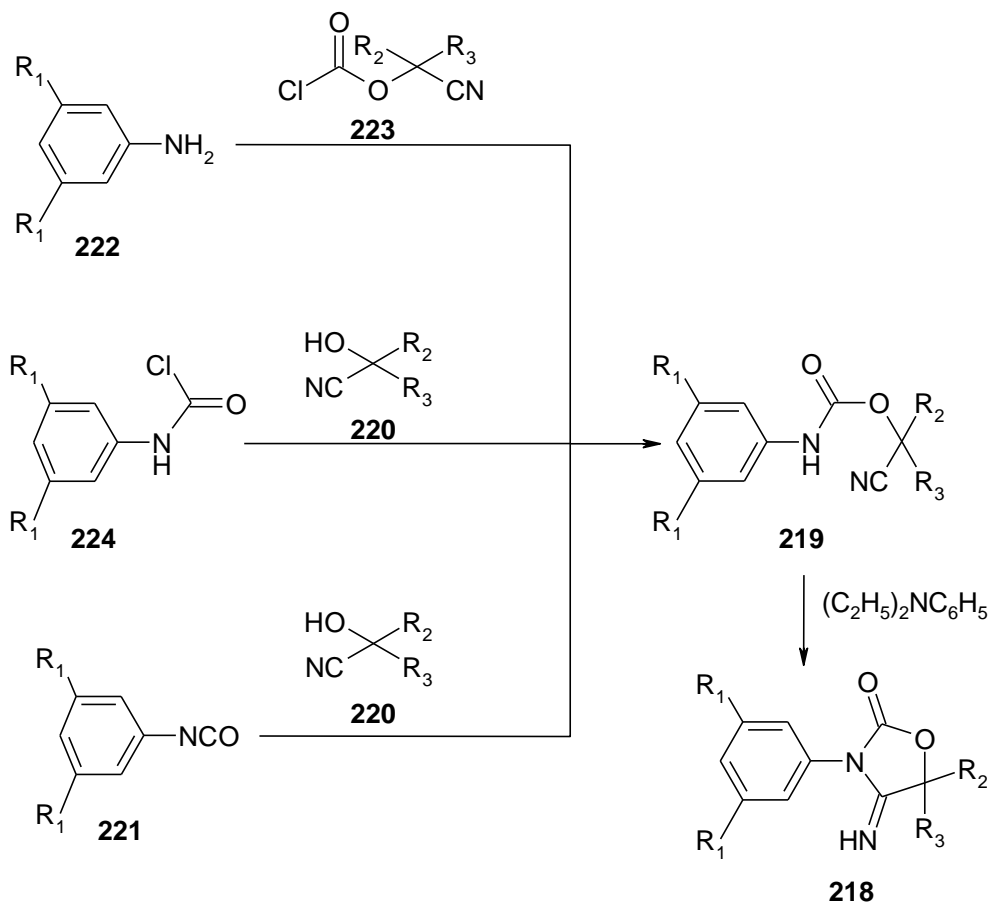


$\text{R}_1 = \text{H}, \text{Hal}; \text{R}_2 = \text{H}, \text{Hal}, \text{AlkOxy}; \text{R}_3 = \text{H}, \text{Hal}, \text{AlkOxy}, \text{CycloAlkOxy}.$

Рассмотренные подходы к синтезу 4-иминооксазолидинонов основывались на использовании предварительно полученных карбаматов и их последующей циклизации. При этом следует отметить, что в литературе представлены различные методы синтеза непосредственно самих карбаматов. Так, ранее были приведены реакции, в которых синтез прекурсоров 4-иминооксазолидинонов осуществлялся с применением производных изоцианатов и циангидринов. Однако, возможны и другие методы синтеза исходных карбаматов, которые будут рассмотрены нами далее.

В работе,⁹³ замещенные иминооксазолидиноны **218** были получены в результате внутримолекулярной циклизации карбаматов **219** в присутствии диэтиланилина. При этом авторы предложили различные пути синтеза таких интермедиатов. Наряду с уже представленным и наиболее распространенным методом, основанным на использовании циангидринов **220** и изоцианатов **221**, были использованы и альтернативные подходы. Такой, например, как использование анилинов **222** и цианхлорформиатов **223**. Либо применение схемы с участием арилкарбамоилхлоридов **224** и циангидринов **220**. Следует отметить, что взаимодействие компонентов в вышеописанных подходах получения карбаматов **219** происходило в присутствии основания.

Схема 72

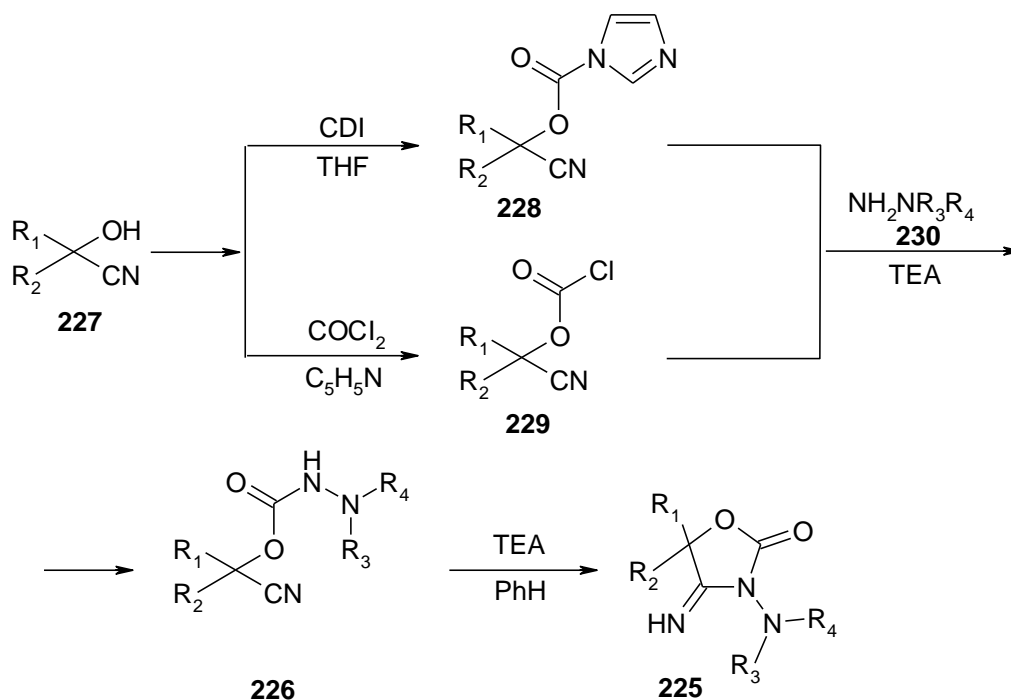


Еще один подход, описанный ранее для иминоимидазолидинонов, может быть распространен и на иминооксазолидиноны. Суть процесса заключается в использовании высокореакционноспособных азолидов, легко вступающих в реакцию с азотсодержащими нуклеофилами с образованием необходимых карбаматов.

Так, в работе⁹⁴ был описан синтез N-аминозамещенных иминооксазолидинонов **225** из соответствующих карбаматов **226** при нагревании в среде инертных растворителей в присутствии имидазола или же третичных аминов, таких как триэтиламин, пиридин, диизопропилэтиламин. При этом в качестве исходных соединений выступали соответствующие циангидрины **227**, которые претерпевали превращения под действием 1,1'-карбонилдиимидазола и фосгена в соответствующие производные азолидов

228 и **229**, взаимодействие которых с замещенными гидразинами **230** приводило к получению карбатов **226**.

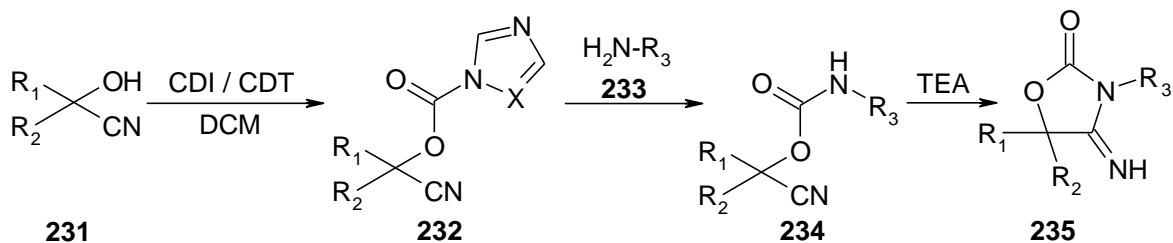
Схема 73



$\text{R}_1 = \text{Alk, CycloAlk, Ar}; \text{R}_2 = \text{Alk, CycloAlk, Ar, Het}; \text{R}_3 = \text{Alk, Ph, Bn}; \text{R}_4 = \text{H, Me.}$

Замещенные циангидрины **231** реагировали с 1,1'-карбонилдиимидазолом или 1,1'-карбонилди-(1,2,4-триазолом) в дихлорметане с образованием азотида **232**. Дальнейшее взаимодействие последнего с различными аминами **233** приводило к карбаматному интермедиату **234**, который подвергался внутримолекулярной циклизации в соответствующий 4-иминооксазолидин-2-он **235**.⁹⁵⁻⁹⁶

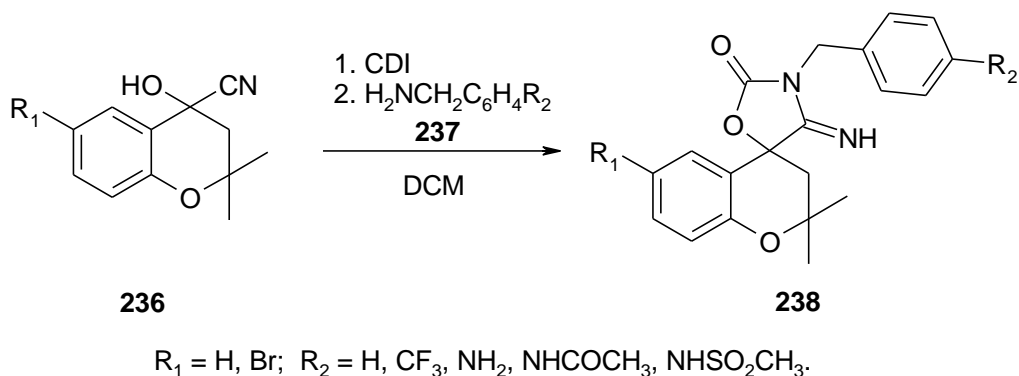
Схема 74



$\text{R}_1 = \text{Me, Ar, Het}; \text{R}_2 = \text{H, Me}; \text{R}_3 = \text{Me, Ar, Bn, Me-Bn, Hal-Bn, CH}_2\text{Ar}; \text{X} = \text{N, CH.}$

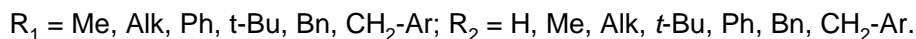
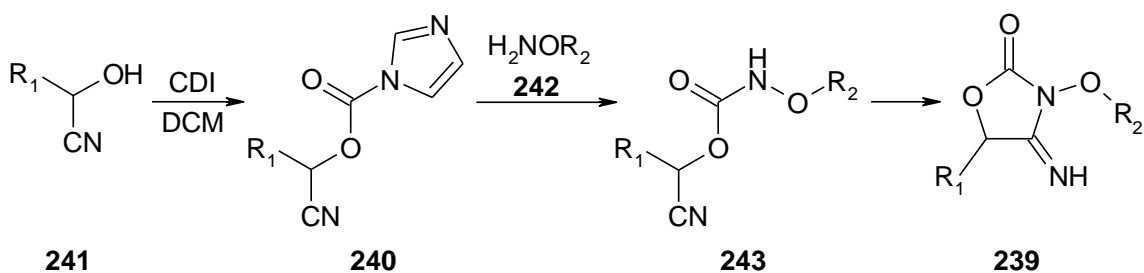
Аналогичная реакция производных 4-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-карбонитрилов **236** с 1,1'-карбонилдиимидазолом и последующим взаимодействием с бензиламинами **237** приводила к спироконденсированным 4-иминооксазолидинонам **238** с невысоким выходом.⁹⁷⁻⁹⁸

Схема 75



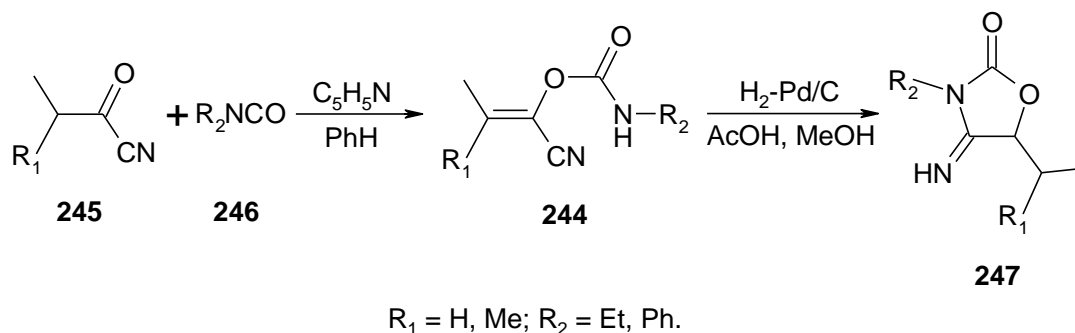
N-Замещенные гидроксипроизводные 4-иминооксазолидинонов **239** образовывались в результате взаимодействия азолидов **240**, полученных ранее из соответствующих циангидринов **241** и 1,1'-карбонилдиимидазола, с различными гидроксиламинами **242** с последующей циклизацией промежуточно образующихся интермедиатов **243** в целевые имины **239**.⁹⁹⁻¹⁰⁰

Схема 76



В работе¹⁰¹ замещенные алкенил карбаматы **244**, образующиеся при взаимодействии производных ацил цианидов **245** с изоцианатами **246**, легко восстанавливались в системе $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ -уксусная кислота и циклизовались с образованием 4-иминооксазолидин-2-онов **247** с высокими выходами.

Схема 77



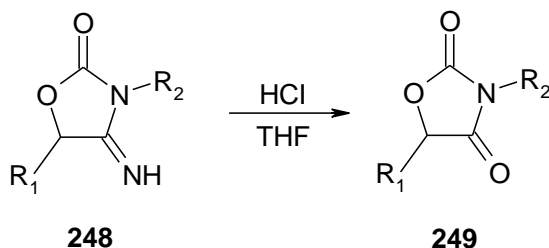
Таким образом, методы синтеза 4-иминооксазолидинонов свидетельствуют о доступности данного класса соединений и возможности использования их в различных типах реакций.

1.3.2 Реакции с участием 4-иминооксазолидин-2-онов

Приведенные в предыдущей главе подходы позволяют синтезировать достаточно большой спектр производных 4-иминооксазолидин-2-онов. Однако, несмотря на значительный набор таких гетероциклических иминов, в литературе отсутствуют данные об использовании производных 4-иминооксазолидинонов в синтезе конденсированных гетероциклических систем. По-видимому, это связано с понижением реакционной способности соединений этого класса, ввиду наличия акцепторного атома кислорода. Таким образом, набор реакций, характерных для производных этого класса иминов крайне ограничен.

4-Иминооксазолидин-2-оны легко подвергаются кислотному гидролизу с образованием соответствующих оксазолидиндионов. Так в работе⁹⁶ был осуществлен кислотный гидролиз замещенных иминооксазолидинонов **248** до соответствующих дикетопроизводных **249**. Реакция проводилась в тетрагидрофуране в присутствии 20% соляной кислоты.

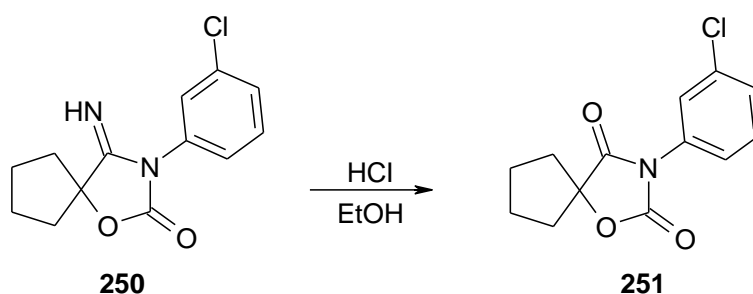
Схема 78



$R_1 = \text{Me, Alk, Bn, Ar}; R_2 = \text{Me, Alk, Ar, OH, OAlk, OPh, OBn.}$

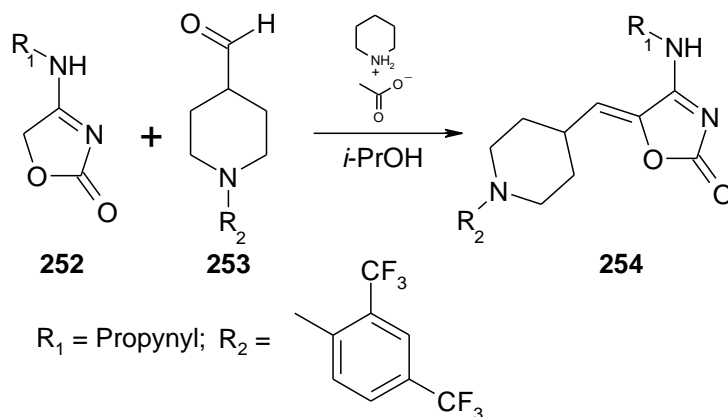
В ходе аналогичного процесса с участием имида **250** с высоким выходом был получен продукт **251**.⁸⁹

Схема 79



Как и в случае иминоимидазолидинонов, наличие метиленового звена позволяет осуществлять процессы с участием альдегидов. Так, взаимодействие замещенного иминооксазолидинона **252** с альдегидом **253** в изопропиловом спирте в присутствии ацетата пиперидина при нагревании приводило к продукту **254**, содержащему илиденовый фрагмент.¹⁰²

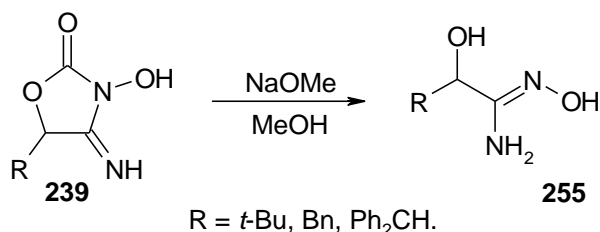
Схема 80



Соединения типа **239** являются нестабильными и при воздействии на них сильных оснований подвергались раскрытию оксазолидинонового цикла с образованием соответствующих α -гидроксиамидоксимов **255**.¹⁰⁰ Стоит

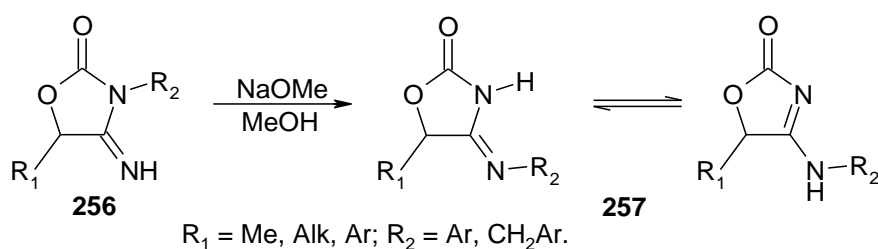
отметить, что хелатные соединения α -гидроксиамидоксимов широко используются в медицине для изучения новых металлоэнзимных ингибиторов.

Схема 81



В ходе перегруппировки Димрота под действием эквимольного количества метилата натрия в метаноле наблюдалась изомеризация 3-замещенных иминооксазолидинонов **256** в соответствующие 4-замещенные производные **257** с высоким выходом.¹⁰³

Схема 82



Таким образом, в литературе описано множество различных вариантов синтеза производных 4-иминоазолидин-2-онов. Представленные методы позволяют получать целевые продукты с широким набором заместителей в кольце. Однако, несмотря на столь большое разнообразие подходов к синтезу исследуемых иминов, число реакций с их участием ограничивается лишь небольшим набором наиболее очевидных типов взаимодействия. При этом полностью отсутствуют какие-либо данные о возможности использования изучаемых систем в многокомпонентных реакциях, а также различных трансформациях гетероциклического цикла. В связи с вышесказанным, актуальной задачей является разработка удобных общих методов синтеза новых гетероциклических система на основе 4-иминоазолидин-2-онов.

2. Обсуждение результатов

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что химические свойства 4-иминоазолидин-2-онов ограничены небольшим набором наиболее типичных реакций. При этом полностью отсутствуют публикации, в которых бы рассматривалось использование исследуемых 4-иминоазолидин-2-онов в различного рода трансформациях гетероциклического цикла, а также участие в многокомпонентных конденсациях.

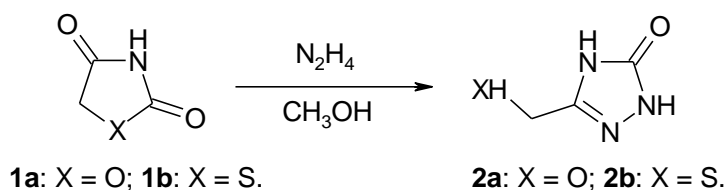
Настоящая диссертационная работа посвящена исследованию химических свойств 4-иминоазолидин-2-онов, результатом которой является разработка методов синтеза широкого круга азотсодержащих гетероциклических систем. В качестве объектов исследования предполагается использовать производные 1-арил-4-иминоимидазолидин-2-она, 1-метил-4-иминоимидазолидин-2-он и 4-иминотиазолидин-2-он. В работе будет изучено взаимодействие 1-арил-4-иминоимидазолидин-2-онов с гидразином, в результате которого будут впервые получены производные ариламинометилтриазолонов. Далее нами будет решена задача селективной модификации молекулы ариламинометилтриазолона и получения на ее основе различных типов конденсированных гетероциклических соединений с изучением их химических свойств. Большое внимание в исследовании будет уделено изучению многокомпонентных реакций с участием производных 4-иминоазолидинонов.

2.1 Рециклизация 1-арил-4-иминоимидазолидин-2-онов под действием гидразина. Синтез 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов

Ранее в литературном обзоре было показано, что для исследуемых нами 4-имино-1-арилимидазолидин-2-онов характерны реакции с азотсодержащими нуклеофилами, обусловленные наличием в их структуре электрофильного атома углерода имино-группы. Однако в литературе отсутствуют сведения об участии гидразинов в исследуемом взаимодействии, что побудило нас изучить их реакции с 4-имино-1-арилимидазолидин-2-онами.

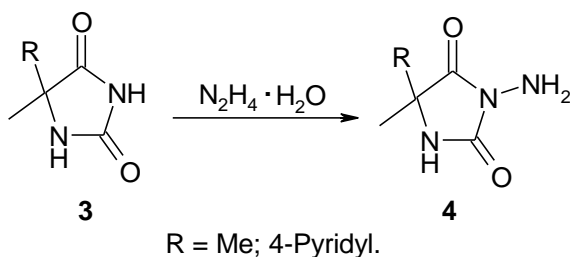
Анализ литературных данных показал, что при взаимодействии оксазолидинонов **1a** и тиазолидинонов **1b** с гидразином происходит рециклизация азольных колец, приводящая к образованию соответственно гидроксиметил- **2a** и меркаптометилтриазолонов **2b** (Схема 1).¹⁰⁴

Схема 1



В то же время обработка 5-замещенных гидантоинов **3** гидразином в тех же условиях дает N-аминозамещенные гидантоины **4** (Схема 2).¹⁰⁵⁻¹⁰⁶

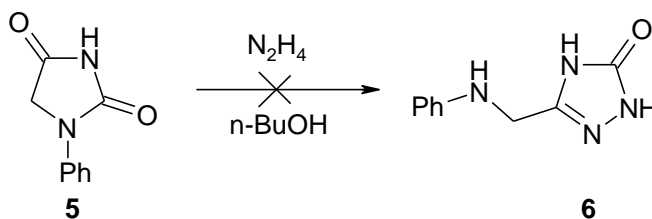
Схема 2



В этой связи мы изучили реакционную способность N-фенилгидантоина **5** в надежде синтезировать аналоги соединений **2** или **4**. Известно, что разнообразные замещенные 1,2,4-триазолоны и производные гидантоина обладают широким спектром биологической активности.^{54-56, 107}

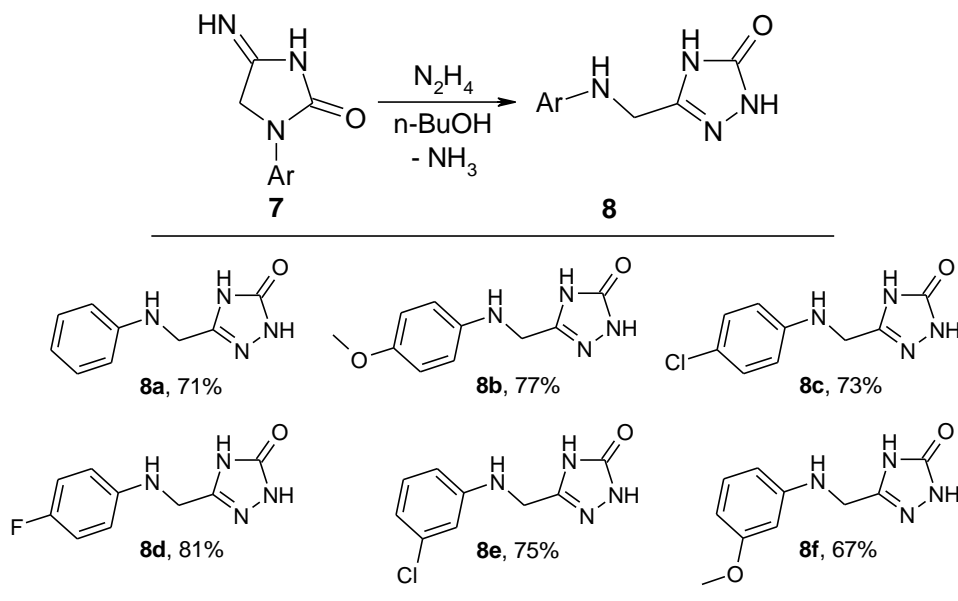
Однако наши попытки провести рециклизацию N-фенилгидантоина **5** под действием гидразина в соответствующий N-ариламинометилтриазолон **6** не увенчались успехом. Даже при длительном кипячении в н-бутаноле с трехкратным избытком гидразина в реакционной смеси присутствует значительное количество исходного соединения **5**, а целевой продукт **6** наблюдается лишь в следовых количествах, что свидетельствует о крайне низкой реакционной способности гидантоина **5** (Схема 3).

Схема 3



Мы предположили, что введение в молекулу гидантоина иминогруппы, обладающей более высоким реакционным потенциалом по сравнению с карбонильным фрагментом, позволит осуществить исследуемую нами рециклизацию. Действительно, мы установили, что взаимодействие 4-имино-N-арилимидазолидинонов **7** с трехкратным избытком гидразина в кипящем бутаноле с хорошими выходами приводит к продуктам рециклизации **8** (Схема 4).

Схема 4



Синтезированные триазолонны **8** являются твердыми кристаллическими веществами, структура которых была подтверждена методами ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, а также данными элементного анализа. В спектрах ^1H ЯМР полученных продуктов наблюдаются характерные сигналы протонов метиленового фрагмента в области 3.96—4.04 м.д. и протонов замещенной аминогруппы в области 5.51—6.32 м.д., что хорошо согласуется с литературными данными.¹⁰⁸

Исследование строения продуктов рециклизации осуществлялось на примере 4-метоксифениламинометилтриазолона **8b** с использованием методов ^{15}N ЯМР спектроскопии и НМВС-экспериментов (рис. 1-4).

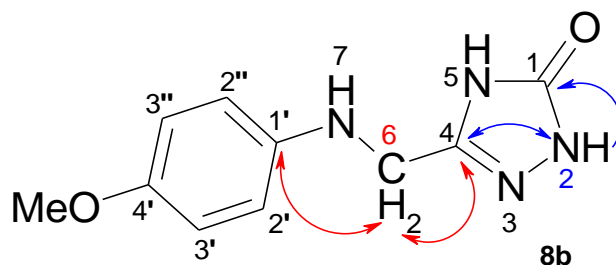


Рисунок 1. Схема ^1H - ^{13}C корреляций 4-метоксифениламинометилтриазолона **8b**.

В спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения **8b**, приведенного на рисунке 2, наблюдаются кросс-пики между дублетом протонов при C_6 (δ 3.96, $J=5$ Hz) и C_1 (δ 142.21), C_4 (δ 146.57) атомами углерода. Также характерны взаимодействия атомов водорода при N_2 (δ 11.27) с атомами углерода C_4 (δ 146.57) и C_1 (δ 156.35) триазолонового фрагмента.

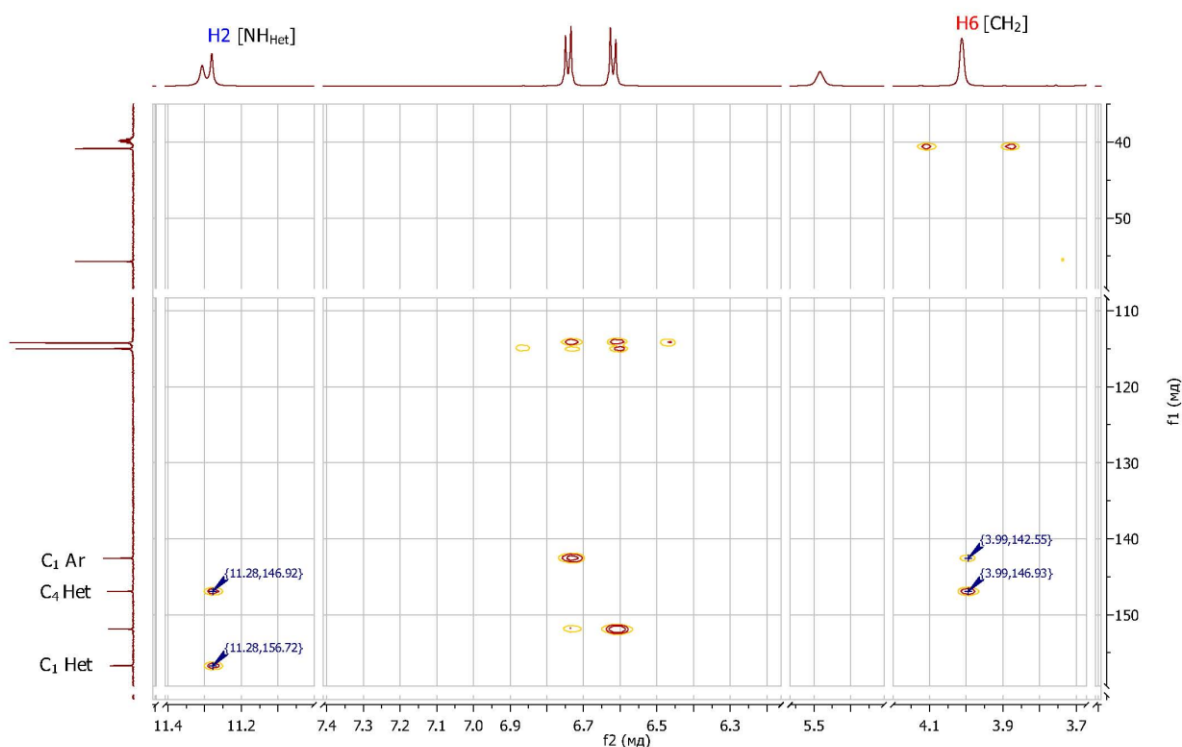


Рисунок 2. Спектр ^1H - ^{13}C HMBC соединения **8b** в $\text{DMSO-}d_6$.

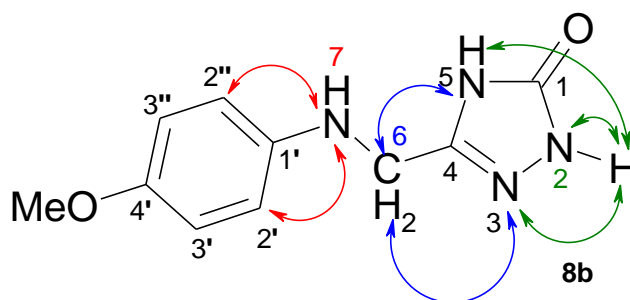


Рисунок 3. Схема ^1H - ^{15}N корреляций 4-метоксифениламинометилтриазолона **8b**.

В спектре ^1H - ^{15}N HMBC соединения **8b**, приведенном на рисунке 4, присутствуют кросс-пики между дублетом протонов при C_6 (δ 3.96, $J = 5$ Hz) и атомами азота N_5 (δ -236.72), N_3 (δ -119.52). Также наблюдается корреляция протонов при C_2' , C_2'' ароматического фрагмента (δ 6.58, $J = 8$ Hz) с атомом азота N_7 (δ -323.51). Кроме того, характерны взаимодействия атома водорода при N_2 (δ 11.27) с атомами азота N_5 (δ -236.72), N_2 (δ -213.15), N_3 (δ -119.52) триазолонового фрагмента.

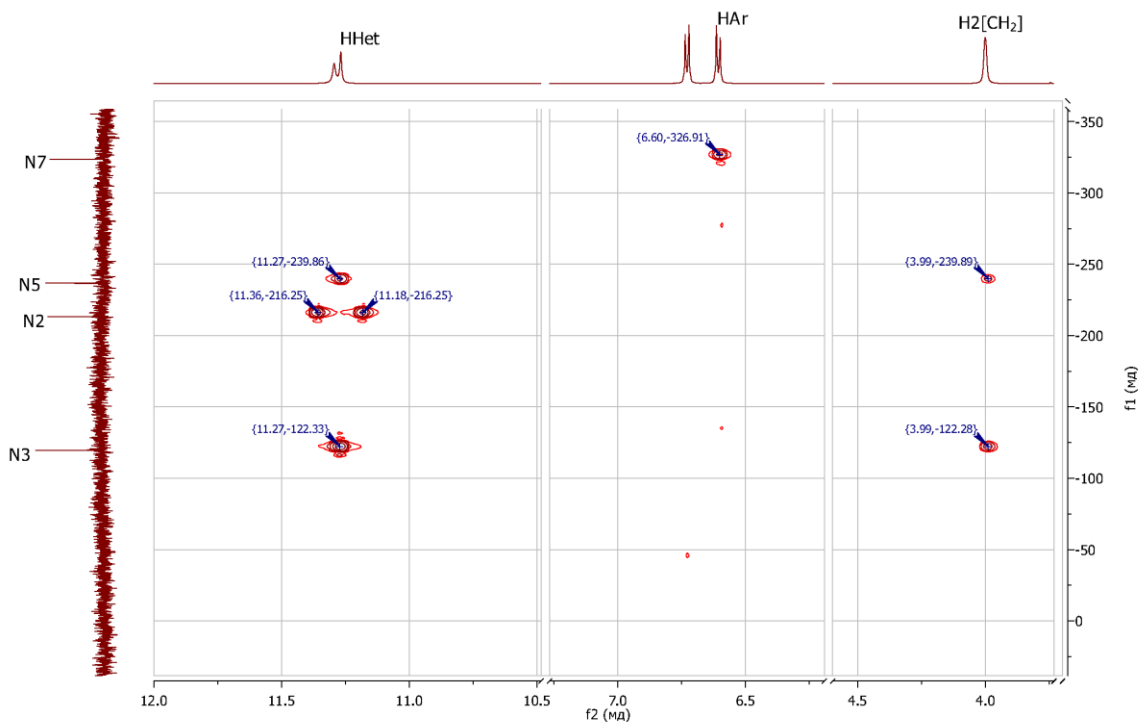


Рисунок 4. Спектр ^1H - ^{15}N HMBC соединения **8b** в $\text{DMSO-}d_6$.

Для объяснения различия реакционной способности N-фенилгидантоина **5** и соответствующего иминопроизводного **7** были проведены квантово-химические расчеты геометрического и электронного строения данных соединений, а также промежуточных интермедиатов, образующихся в результате реакции с гидразином. Расчеты осуществляли с использованием программного комплекса Gaussian 09 в рамках теории функционала плотности (DFT) с гибридным потенциалом B3LYP и стандартным базисом 6-31G(d,p). Положения стационарных точек на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) фиксировалось на основе матрицы Гессе по отсутствию мнимых частот, а переходное состояние определялось по наличию одной мнимой частоты.

На основании полученных результатов мы предположили следующую последовательность протекающих в данной реакции процессов. Так, первоначально происходит координация молекулы гидразина с субстратом **5**

или **7**. В результате такого процесса наблюдается переход имино-формы молекулы **7** в енамино-форму (в случае фенилгидантоина **5** образуется енольная форма).

При этом стоит отметить, что образуется шестичленное переходное состояние **9** вследствие координации енаминного фрагмента соединения **7** с молекулой гидразина, которое в большей степени стабилизировано по сравнению с аналогичным интермедиатом **10**, возникающее в случае реакции гидантоина **5** с гидразином (рисунок 5а, б). В связи с этим такой интермедиат крайне нестабилен и поэтому равновесие практически полностью сдвинуто в сторону дикето-формы исходного гидантоина **5**.

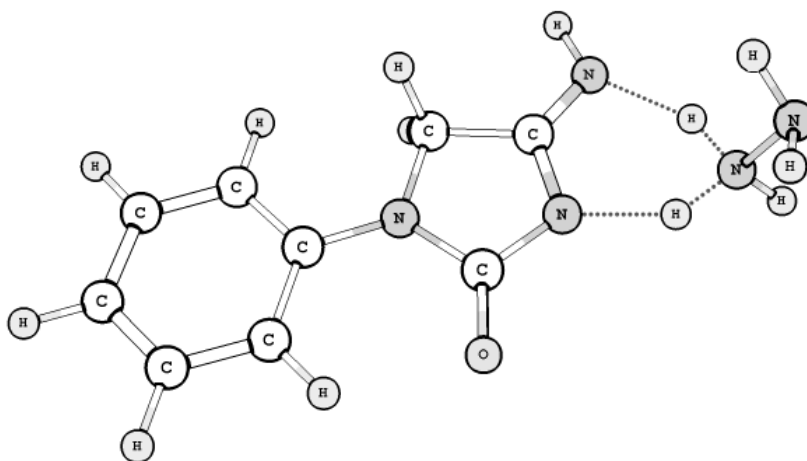


Рисунок 5а. Образование переходного состояния **9** при координации молекулы 4-иминоимидазолидинона **7а** с гидразином

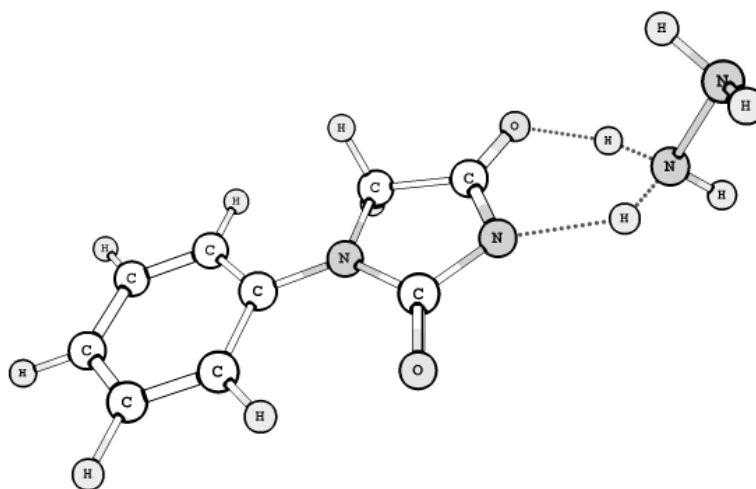
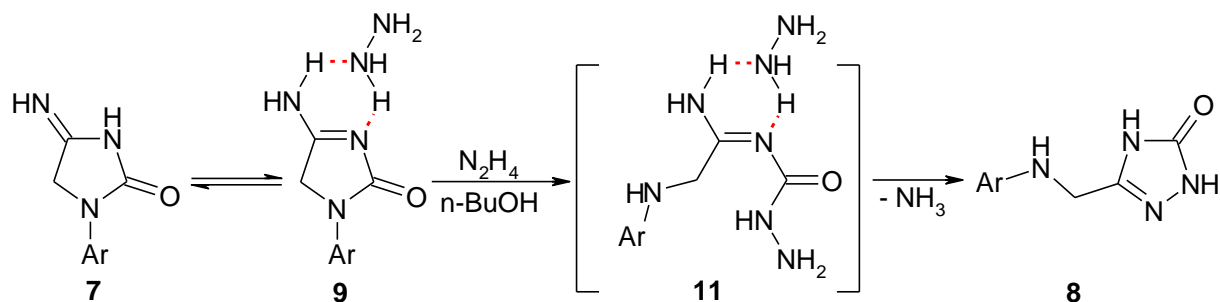


Рисунок 5б. Образование переходного состояния **10** при координации молекулы N-фенилгидантоина **5** с гидразином

В случае имина **7** подобного рода активация приводит к присоединению гидразина по карбонильному атому углерода, в результате чего происходит раскрытие имидазолидинового цикла с образованием соответствующего производного гидразида **11**, последующая внутримолекулярная циклизация которого с отщеплением молекулы аммиака приводит к целевым соединениям **8** (Схема 5).

Схема 5



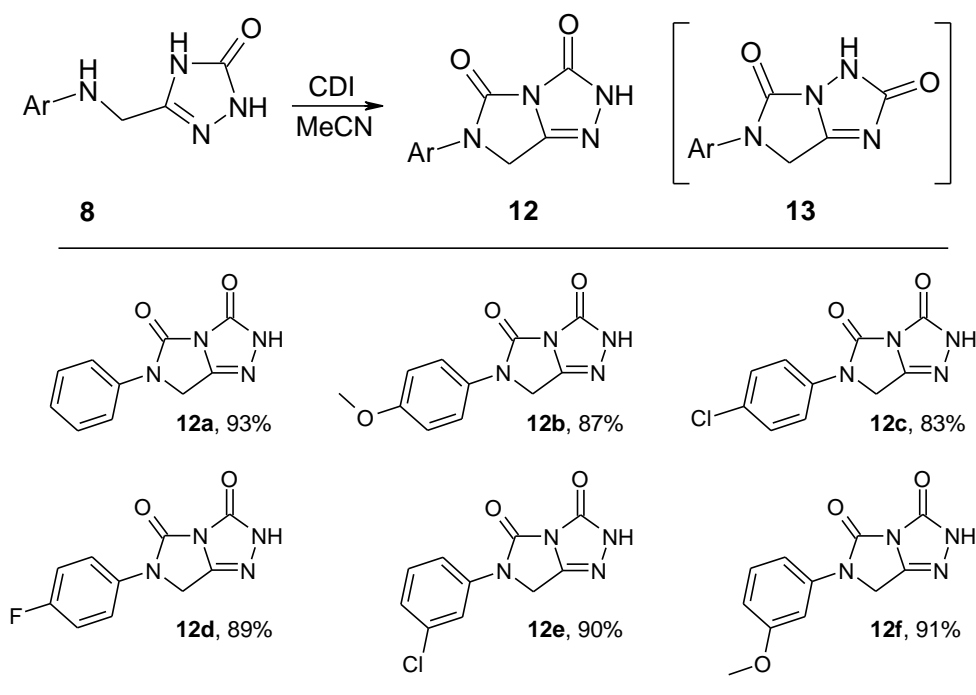
Следовательно, на наш взгляд, различие в стабильности переходных состояний, образующихся в результате координации енаминой и енольной форм молекул **7** и **5** с гидразином, является ключевой моментом в реализации исследуемой трансформации.

Таким образом, нами разработан новый удобный подход к синтезу неизвестных ранее замещенных 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов **8**, основанный на взаимодействии 4-имино- N -арилимидазолидинонов **7** с гидразином. Несомненным преимуществом предлагаемого метода является возможность получения широкого круга аминометилтриазолонов из легкодоступных 4-иминоимидазолидин-2-онов без каких-либо дополнительных модификаций.

2.2 Синтез производных 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионов

Ариламинометилтриазолонны **8** с аминогруппами как в боковой цепи, так и в гетероцикле являются исключительно удобными исходными соединениями для получения различных типов конденсированных азотсодержащих гетероциклических систем. Представлялось, в частности, целесообразным изучить их взаимодействие с 1,1'-карбонилдиимидазолом. Можно было предположить, что в ходе реакции образуются ранее неизвестные 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионы **12**, их изомеры **13** или смеси этих продуктов (Схема 6).

Схема 6



Реакцию проводили в кипящем ацетонитриле с использованием небольшого избытка карбонилдиимидазола. Оказалось, что во всех случаях процесс протекал региоспецифично, образуя с высокими выходами 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионы **12** (Схема 6). Отметим, что имидазотриазолы, являющиеся близкими аналогами

синтезированных нами соединений, обладают широким спектром биологической активности.¹⁰⁹⁻¹¹⁰

Полученные соединения **12** являются твердыми кристаллическими веществами, строение которых было подтверждено методами ЯМР, ИК спектроскопии, данными элементного анализа, а для продукта **12a** – также данными рентгеноструктурного анализа. Расшифровка и уточнение строения продукта **12a** проводили с использованием пакета программ SHELX версии 2009-9.13.¹¹¹ Структура депонирована в Кембриджской базе структурных данных (КБСД),¹¹² номер 974917.

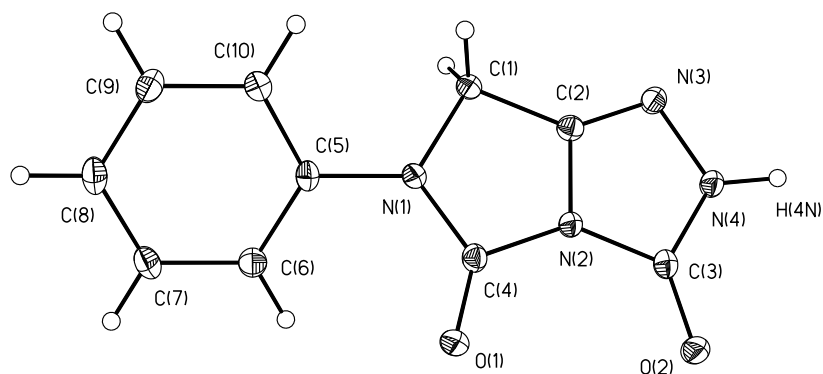


Рисунок 6. Общий вид молекулы **12a** по данным РСА в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$).

Несмотря на то, что формально только связь C(2)-N(3) является двойной, гетероцикл фактически плоский с максимальным выходом атома N(1) из средней плоскости на 0.0498(2) Å. На наличие цепи сопряжения, обуславливающей указанную молекулярную конформацию, указывает фактически плоское окружение атомов азота: сумма углов составляет: 359.8(3)° для атома N(1), 360.0(3) для N(2) и 359.9° для N(4). При этом значения длин связей и валентных углов в молекуле не отличаются в пределах погрешности от средних значений для сходных фрагментов известных соединений по данным Кембриджской базы структурных данных:¹¹² 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она и имидазолидин-2-она. Исключение составляет связь C(3)-N(2), длина которой находится у верхней

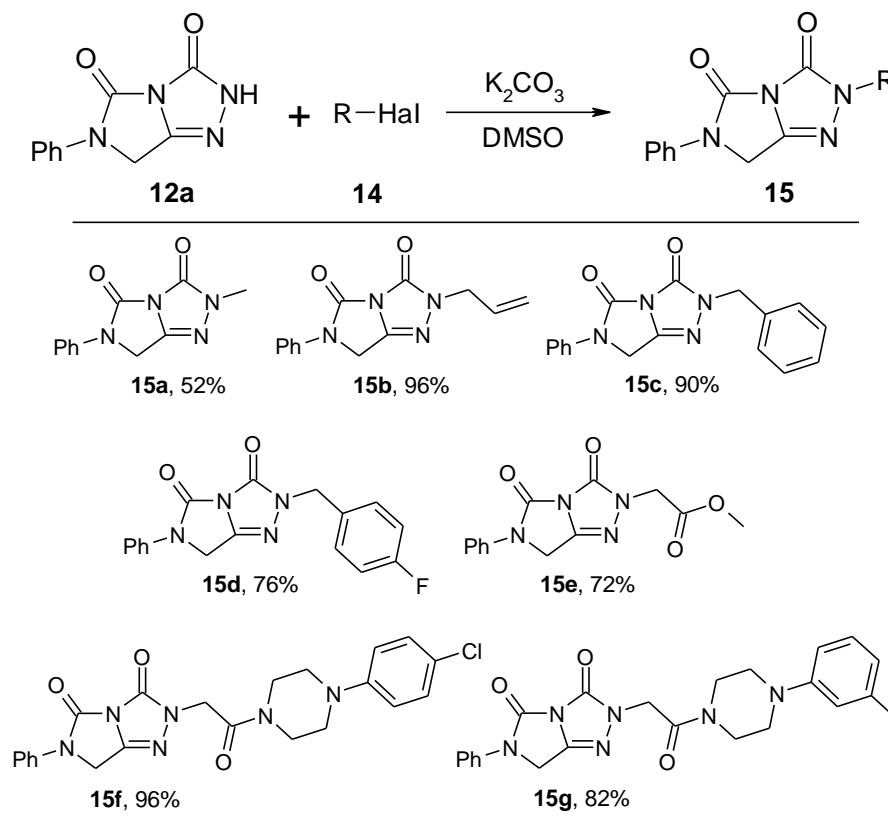
границы диапазона значений первого из фрагментов (среднее 1.382(15), максимальное 1.429 Å), что может быть объяснено вовлечением неподеленной пары атома N(2) в сопряжение с карбонильной группой при атоме C(4). Существенный разворот фенильного заместителя относительно средней плоскости гетероцикла с углом C(4)N(1)C(5)C(6) равным -34.4(2), по-видимому, обусловлен эффектами кристаллической упаковки и стерическим взаимодействием атома кислорода O(1) с атомом водорода фенильного цикла при атоме C(6) в гипотетической плоской конформации. При этом сопряжение между π -системой гетероцикла и фенильным фрагментом фактически отсутствует: связь N(1)-C(5) (1.4376(15) Å) близка к одинарной.

В кристалле атом водорода H(4N) принимает участие в образовании двух водородных связей: более прочной с атомом кислорода O(2) (N...O 2.8137(17) Å, N-H...O 142.0°), и слабой с атомом азота N(3) (N...N 2.8137(17) Å, N-H...N 130.0°); указанные водородные связи объединяют молекулы в бесконечные цепи вдоль кристаллографической оси *b*. Также в молекулярной упаковке можно выделить достаточно прочное π ... π взаимодействие атомов углерода карбонильных групп с атомами углерода фенильного заместителя (C...C 3.345(2) Å) и атомом углерода C(2) гетероцикла при двойной связи (C...C 3.325(2) Å), а также относительно прочные C-H...O контакты (C...O 3.287(2) и 3.292(2) Å). Остальные межмолекулярные контакты носят слабый ненаправленный характер.

Учитывая простоту процедуры, доступность субстратов, высокие выходы продуктов, можно заключить, что разработанный подход открывает доступ к широкому кругу 6-арил замещенных имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионов. Логичным продолжением работы нам представлялась модификация имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионов **12** по атому азота во 2 положении триазолонового цикла в результате проведения алкилирования широким набором алкилирующих агентов **14**. Синтез соединений **15** не представлял сложностей. Алкилирование имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-

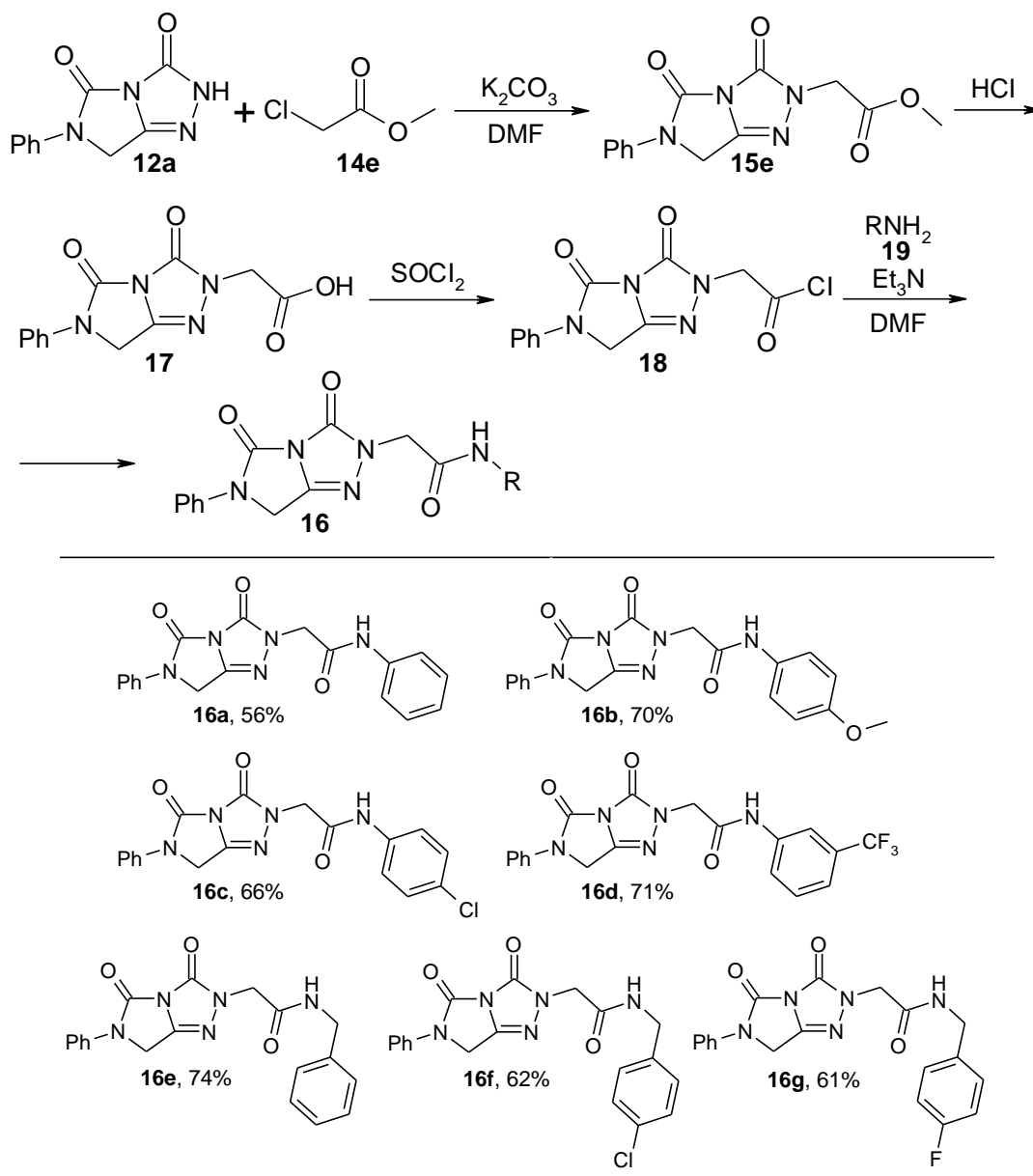
диона **12a** проводили в диметилсульфоксиде при комнатной температуре с использованием безводного карбоната калия в качестве основания. В результате реакции с хорошими выходами были получены N-замещенные бициклические продукты **15** (Схема 7).

Схема 7



Стоит отметить, что при проведении алкилирования соединений **12a** нами были использованы производные хлорацетамидов, содержащие только третичный атом азота. Попытки осуществить прямое алкилирование хлорацетамидом либо его N-арил(алкил)производными не увенчались успехом. По-видимому, это связано с нестабильностью имидазолонового цикла, который подвергается раскрытию под действием вторичного атома азота производных хлорацетамида в условиях проведения реакции. В результате нами был разработан подход, который позволил получить продукты **16**, содержащие вторичную амидную группу (Схема 8).

Схема 8



Первоначально нами был получен метиловый эфир **15e**, образующийся в результате алкилирования эфиром хлоруксусной кислотой **14e** 6-фенил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-диона **12a**. Последующий кислотный гидролиз эфира **15e** приводил к карбоновой кислоте **17**, которую далее вводили в реакцию с тионилхлоридом. Дальнейшее взаимодействие образующегося хлорангирида **18** с соответствующими аминами **19** приводило к целевым продуктам **16**.

Таким образом, нами был разработан удобный метод синтеза неизвестных ранее производных 6-фенил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-

c][1,2,4]триазол-3,5-дионов **15-16**, основанный на первоначальном взаимодействии 5-ариламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-онов **8** с 1,1'-карбонилдиимидазолом и последующим алкилировании образующихся продуктов **12**.

2.3 Синтез моно(ацильных)алкильных производных 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов

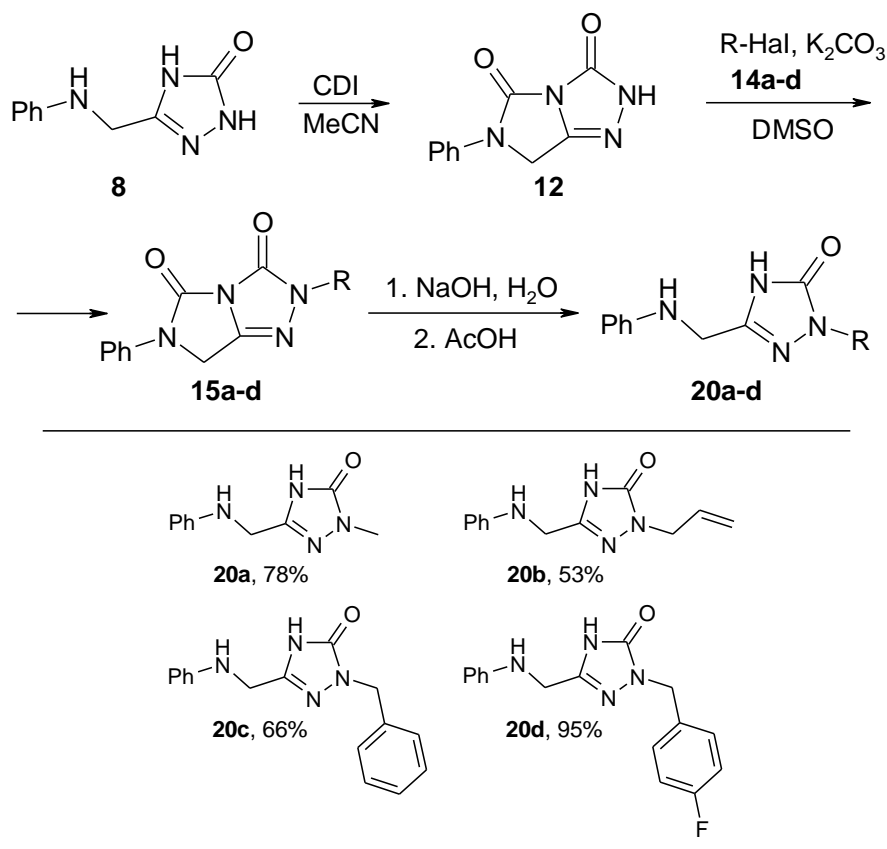
Разработанный нами ранее метод синтеза 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов позволяет получать широкий спектр соединений, в состав которых входят различные типы мета- и пара-замещенных арильных остатков при атоме азота аминотетильного фрагмента. При этом отметим, что в литературе описаны продукты, содержащие аминотетилтриазолоновый фрагмент, которые обладают широким спектром биологической активности. Так, например, производные триазолонов применяются в качестве противорвотных препаратов, используемых при проведении курса химиотерапии у больных страдающих онкологическими заболеваниями.¹¹³ Следует также отметить, что ближайшие структурные аналоги триазолонов, N-ариламинометилпиразолоны проявляют биологическую активность в отношении нейронов, гибель которых вызывает быстрое развитие амиотрофического латерального склероза.¹¹⁴ Подобный набор практически полезных свойств может свидетельствовать о необходимости проведения дальнейших исследований в области химии аминотетилтриазолонов и разработке методов их селективной модификации.

Важной задачей диссертационной работы являлось исследование возможности проведения избирательной модификации синтезированных соединений, содержащих близкие по реакционной способности центры. Так, полученные нами аминотетилтриазолоны **8** содержат в своем составе несколько нуклеофильных атомов азота, обладающих близкой реакционной способностью, в результате чего селективная модификация триазолонового

фрагмента в таких системах весьма затруднительна. Например, моноалкилирование соединений **8** приводит к сложной смеси продуктов. Таким образом, получение моноалкильных производных триазолонов **20** является нетривиальной задачей.

В настоящей работе мы предлагаем трехстадийный метод региоспецифичного алкилирования аминотриазолонов **8**, основанный на разработанных ранее подходах, описанных в главе 2.2. Основной идеей рассматриваемого метода является предварительное превращение триазолонов **8** в 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионы **12** в результате взаимодействия с 1,1'-карбонилдиимидазолом (CDI), их алкилирование с образованием соединений **15** и заключительное раскрытие имидазольного цикла, приводящее к алкилированным продуктам **20** (Схема 9).

Схема 9

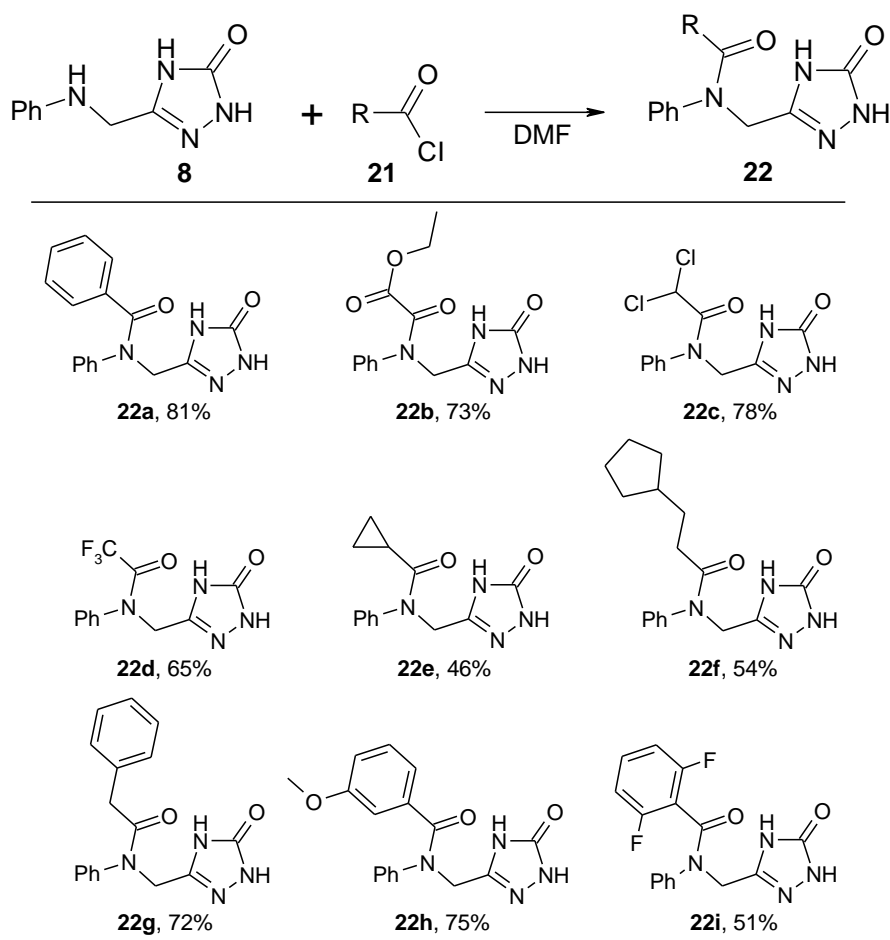


Нами было показано, что синтезированные нами ранее бициклические продукты алкилирования **15** являются нестабильными в условиях щелочного

гидролиза и подвергаются раскрытию имидазолонового цикла с образованием неизвестных ранее 2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-онов **20**. Предложенный нами подход к синтезу замещенных производных 5-фениламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-онов **20** можно рассматривать в качестве метода региоспецифичного алкилирования аминотриазолонов **8** по атому азота в положении 2 триазолонового цикла, в то время как прямое алкилирование таких систем приводит к сложной смеси продуктов.

Также, в рамках данного диссертационного исследования нами была показана возможность селективного ацилирования широким кругом хлорангидридов **21** по атому азота анилинового фрагмента молекулы триазалона **8**. Реакцию проводили при комнатной температуре в ДМФА без использования основания. В результате реакции с хорошими выходами впервые были получены ацилированные триазалоны **22** (Схема 10).

Схема 10



Таким образом, разработанные нами подходы позволяют осуществлять селективную модификацию молекулы 5-фениламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-она, в результате которой возможно получение соединений с заданным набором свойств.

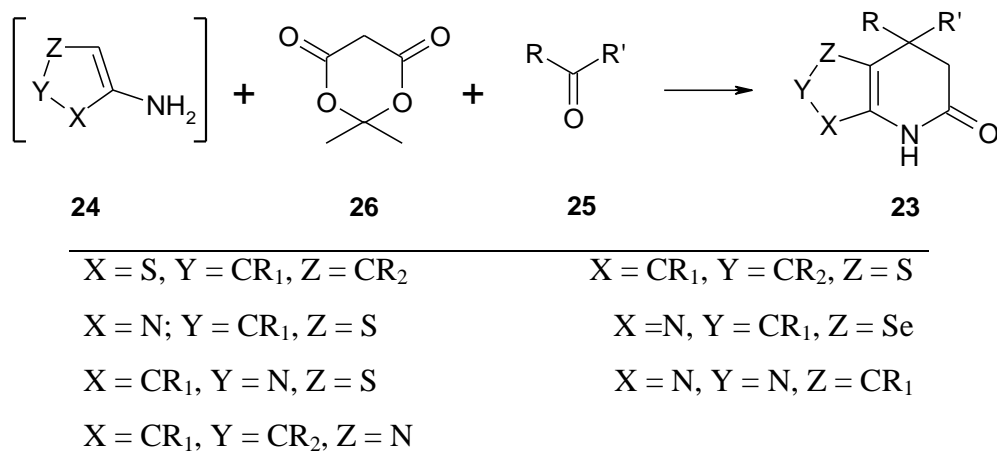
2.4 Многокомпонентные реакции с участием 4-иминоазолидин-2-онов

Литературные данные свидетельствуют об отсутствии примеров использования производных 4-иминоазолидинонов в многокомпонентных реакциях, хотя эти процессы являются эффективным инструментом для решения множества синтетических задач. Их несомненным преимуществом является возможность получения большого набора продуктов без использования сложной последовательности многостадийных синтезов.

2.4.1 Трехкомпонентная конденсация 4-иминоазолидинонов с альдегидами и производными 5-аминопиразола

Ранее в нашей лаборатории был разработан общий метод синтеза конденсированных гетероциклических систем **23**,¹¹⁵⁻¹²³ содержащих дигидропиридин-2-оновый фрагмент на основе конденсации лабильных гетероциклических енаминов **24** с карбонильными соединениями **25** и кислотой Мельдрума **26** (Схема 11).

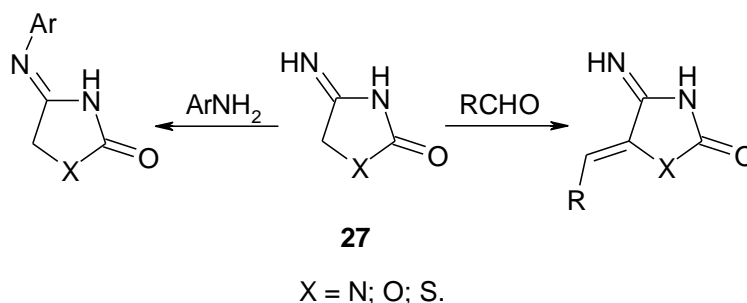
Схема 11



В соответствии со схемой 11 кислота Мельдрума **26** играет роль C₂-синтона, в состав, которого входит как нуклеофильный, так и электрофильный центры. Логичным развитием работ, посвященных исследованиям многокомпонентных реакций, нам представлялось использование вместо кислоты Мельдрума **26** веществ с близкой топологией реакционных центров.

Как было показано в литературном обзоре для 4-иминоазолидинонов **27** с одной стороны, характерно наличие в составе молекулы электрофильного атома углерода иминогруппы, что создает предпосылки для использования таких соединений, например, в реакциях с различными анилинами.^{7, 58, 87} С другой стороны могут реализоваться процессы с участием альдегидов благодаря присутствию активного нуклеофильного центра – незамещенного метиленового звена (Схема 12).^{59-61, 68, 71-73, 102}

Схема 12

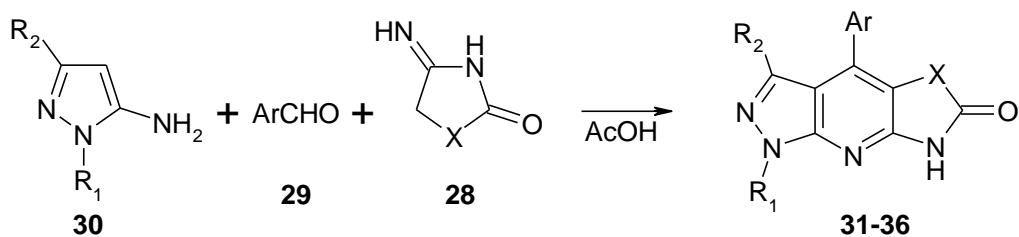


Можно было предположить, что благодаря сходству с кислотой Мельдрума **26** в расположении реакционных центров производные 4-иминоазолидинонов **27** будет вступать в ряд реакций, описываемых схемой 11. Очевидно, что использование таких соединений вместо кислоты Мельдрума в разработанном нами подходе существенно разнообразит строение продуктов этой реакции.

Действительно, мы установили, что взаимодействие производных 4-иминоазолидинонов **28** с альдегидами **29** и замещенными 5-аминопирозоломи **30** в кипящей уксусной кислоте приводит к образованию с

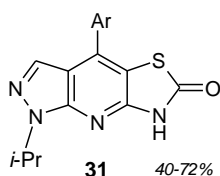
хорошими выходами конденсированных гетероциклических систем **31-36**, содержащих азолоновый фрагмент (Схема 13).

Схема 13

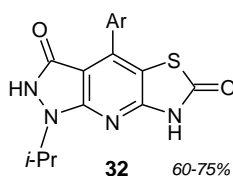


X = S, NMe, NAr.

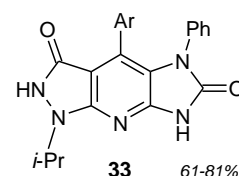
R₁ = *i*-Pr, *t*-Bu. R₂ = H, OH.



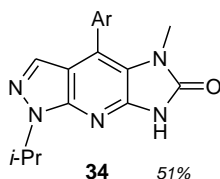
Ar = 4-MeO-C₆H₄(a); 3-MeO-4-OH-C₆H₃(b);
3,4-(MeO)₂-C₆H₃(c); 4-Cl-C₆H₄(d);
Thiophen-3-yl(e).



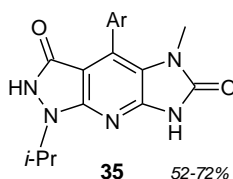
Ar = 4-MeO-C₆H₄(a); 3,4-(MeO)₂-C₆H₃(b);
3-MeO-4-OH-C₆H₃(c); 4-Cl-C₆H₄(d);
Thiophen-2-yl(e).



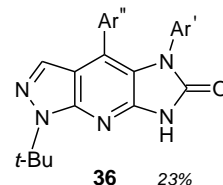
Ar = C₆H₅(a); 4-MeO-C₆H₄(b);
3,4-(MeO)₂-C₆H₃(c); Thiophen-2-yl(d);
4-Cl-C₆H₄(e).



Ar = 4-MeO-C₆H₄.



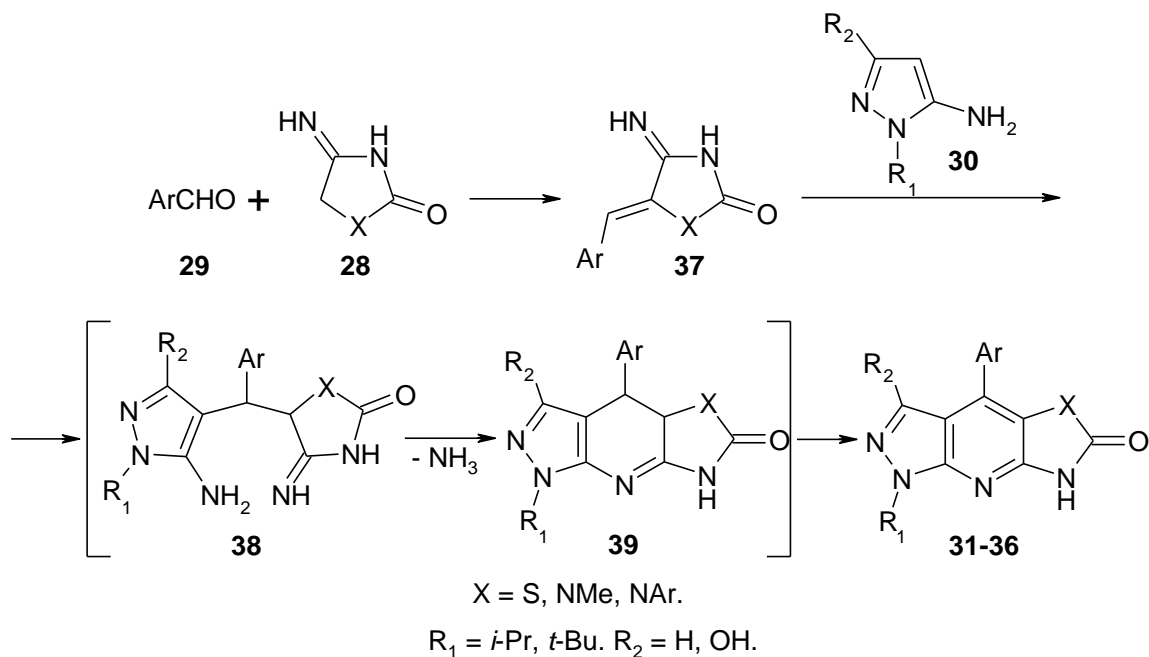
Ar = C₆H₅ (a); 3-MeO-4-OH-C₆H₃(b);
3,4-(MeO)₂-C₆H₃(c); 4-Cl-C₆H₄(d);
2,4-(F)₂-C₆H₃(e); Pyridin-3-yl(f).



Ar' = 3-Cl-C₆H₃, Ar'' = 3,4-(MeO)₂-C₆H₃.

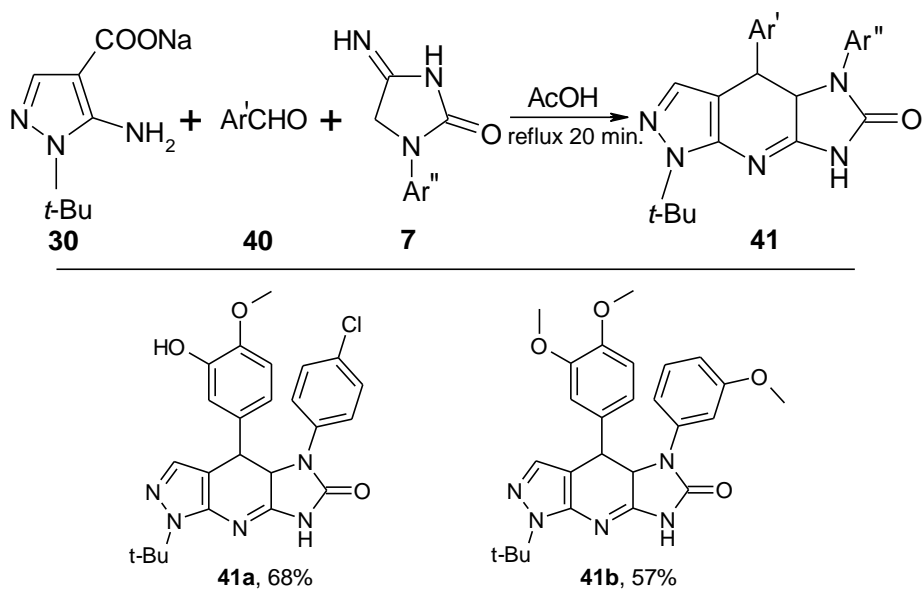
Можно было предположить следующую схему образования целевых продуктов **31-36**. Первоначально в реакционной смеси при взаимодействии альдегида **29** и имида **28** происходит образование арилметиленового производного имидазолидинона **37**, которое в дальнейшем взаимодействует по реакции Михаэля с 5-аминопиразолом **30**, образуя промежуточный продукт **38**, внутримолекулярная циклизация которого с отщеплением молекулы аммиака приводит к дигидропроизводному **39**. На заключительном этапе происходит окислительная ароматизация дигидропиридинового кольца под действием кислорода воздуха, в результате чего образуются целевые продукты **31-36** (Схема 14).

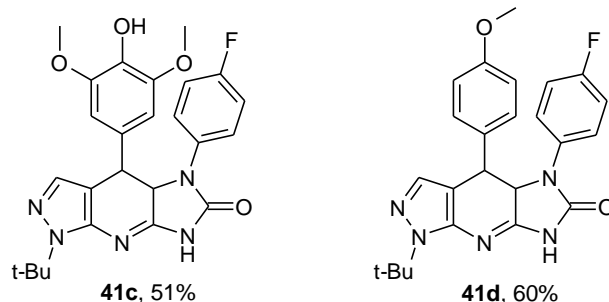
Схема 14



Важной задачей работы является выделение ключевых интермедиатов исследуемой реакции. Следует отметить, что в некоторых случаях нами был получен и охарактеризован один из промежуточных продуктов данной реакции. Так, было показано, что при кратковременном нагревании иминов **7** с *tert*-бутиламинопиразолом **30** и альдегидами **40** образуется дигидропроизводное **41** (Схема 15).

Схема 15

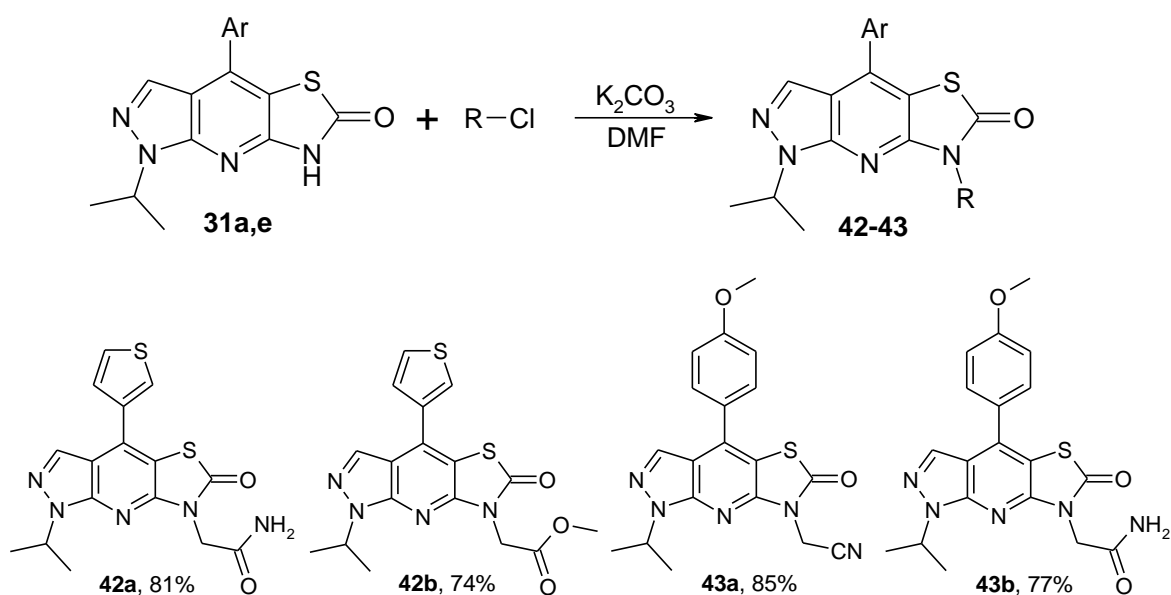




Таким образом, нами был разработан удобный метод синтеза конденсированных систем, содержащих азононовый фрагмент, основанный на трехкомпонентной конденсации иминов, альдегидов и аминопиразолов. Показано что реакция протекает через стадию образования 1,2-дигидропроизводного **39**.

Для демонстрации синтетических возможностей полученных продуктов **31-36** нами было осуществлено алкилирование таких систем по атому азота тиазолидин-2-онового фрагмента на примере соединений **31**. Реакцию проводили при комнатной температуре в ДМФА с использованием в качестве основания безводного карбоната калия. В результате взаимодействия впервые были получены алкилированные производные 1-изопропил-4-(гет)арил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-она **42-43** (Схема16).

Схема 16



Важно отметить, что полученные нами продукты конденсации **31c**, **34** обладают интенсивной флуоресценцией и могут представить интерес при создании устройств оптической памяти. Спектры поглощения и флуоресценции соединения **31c** в толуоле представлены на рисунке 7, из которого видно, что максимум полосы флуоресценции располагается при 387 нм, а Стоксов сдвиг составляет около 50 нм. Интенсивность полосы флуоресценции не изменяется при облучении раствора УФ светом (таблица 1).

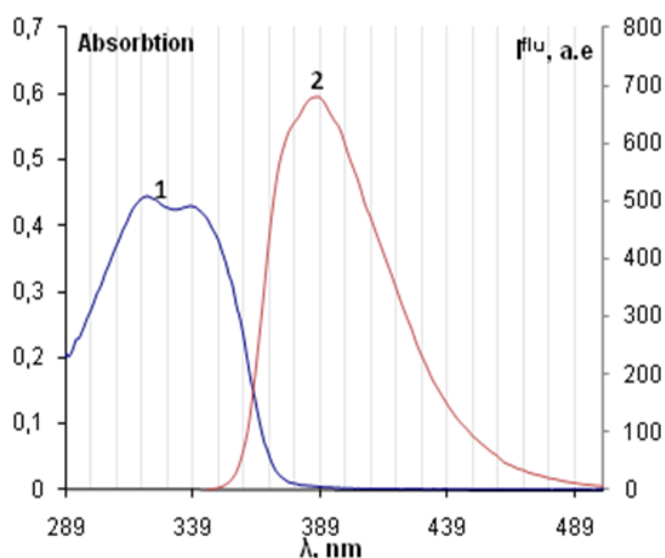


Рисунок 7. Спектры поглощения (1) и флуоресценции (2) для соединения **31c** в толуоле.

Флуоресценция регистрировалась при возбуждении светом с длиной волны 335 нм.

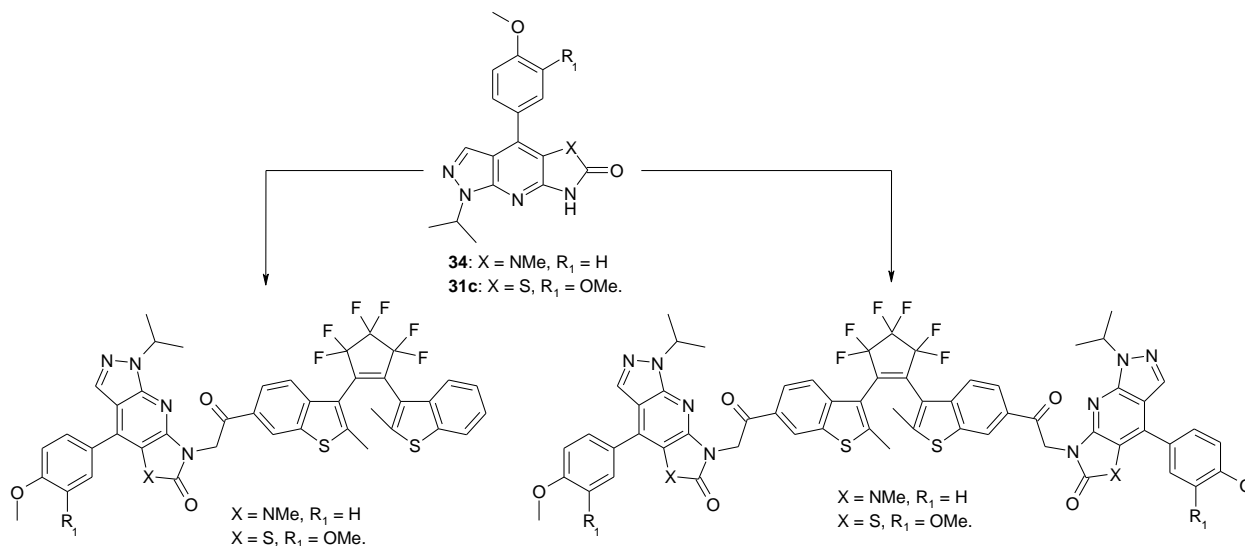
Таблица 1. Абсорбционно-кинетические и флуоресцентные характеристики соединений **31c**, **34** в толуоле.

Соединение	$\lambda_{A \text{ макс}}$, нм	ϵ_A , ($M^{-1}cm^{-1}$)	$\lambda_{A \text{ фл. макс}}$, нм	$I_{A \text{ фл. макс}}$, отн.ед.	$I_{A \text{ фл. макс}}^*$, отн.ед.
34	335	5000	398	1245	1245
31c	335	10000	387	715	715

Примечание: $\lambda_{A \text{ фл. макс}}$ – длина волны максимума полосы флуоресценции; $I_{A \text{ фл. макс}}$ – интенсивность флуоресценции в максимуме полосы флуоресценции; $I_{A \text{ фл. макс}}^*$ – интенсивность флуоресценции в максимуме полосы флуоресценции в состоянии фоторавновесия после УФ облучения.

Соединения **31c** и **34**, полученные в ходе трехкомпонентной конденсации, в дальнейшем были использованы в нашей лаборатории в качестве функциональных фрагментов, вводимых в структуру фотохромных молекул (Схема 17).¹²⁴

Схема 17



Такая модификация структуры уже имеющихся фотохромов, позволяла в определенных пределах корректировать спектральные свойства последних для решения конкретных задач в области создания оптически управляемых флуоресцентных систем.

Таким образом, нами был разработан удобный метод синтеза полициклических систем, содержащих азоновый фрагмент, на основе конденсации производных 5-аминопиразола, ароматических альдегидов и 4-иминоазолидинонов. Предложенный метод носит общий характер и может быть использован для широкого круга ароматических альдегидов и замещенных 5-аминопиразолов. Полученные продукты конденсации **31c**, **34** обладают интенсивной флуоресценцией и перспективны для дальнейших исследований в качестве элементов оптической памяти.

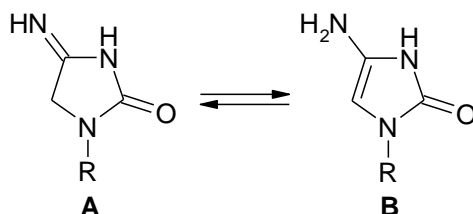
2.4.2 Трехкомпонентная конденсация 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума. Синтез 5-замещенных 1-фенилгидантоинов

Как было отмечено ранее, исследуемые 4-иминоимидазолидин-2-оны являются близкими структурными аналогами гидантоинов (имидазолидин-2,4-диононов). Отметим, при этом, что производные гидантоинов обладают широким спектром биологической активности и являются важными структурными фрагментами многих природных соединений и лекарственных препаратов. Соединения этого класса могут быть использованы в качестве противоопухолевых,⁵⁵ противосудорожных,⁵⁰⁻⁵¹ антиаритмических⁵⁶ и антибактериальных агентов.¹²⁵ Также производные гидантоина играют ключевую роль в лечении эпилепсии. Так, 5,5-дифенилгидантоин (фенитоин)¹²⁶ оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта. Его ближайший аналог этотоин⁵⁰ проявляет противозепилептический эффект, не вызывая общее угнетение центральной нервной системы. В медицине наиболее широкое применение нашел дантролен, который активно используется при лечении злокачественной гипертермии и злокачественного нейрорептического синдрома.⁵¹ В связи с этим актуальной задачей является поиск новых методов синтеза гетероциклических систем, содержащих гидантоиновый фрагмент.

Однако прямая модификация гидантоинового фрагмента является нетривиальной задачей. Мы предположили, что использование иминов, которые обладают более высокой реакционной способностью по сравнению с гидантоинами, открывает широкие перспективы для модификации имидазолидинового кольца. Нам представлялось перспективным разработать подход к синтезу широкого круга замещенных имидазолидин-2,4-диононов, сочетающий в себе первоначальную модификацию иминов с последующим гидролизом образующихся соединений.

Как отмечалось в литературном обзоре, 4-иминоазолидиноны можно рассматривать в качестве таутомеров енаминов (Схема 18).

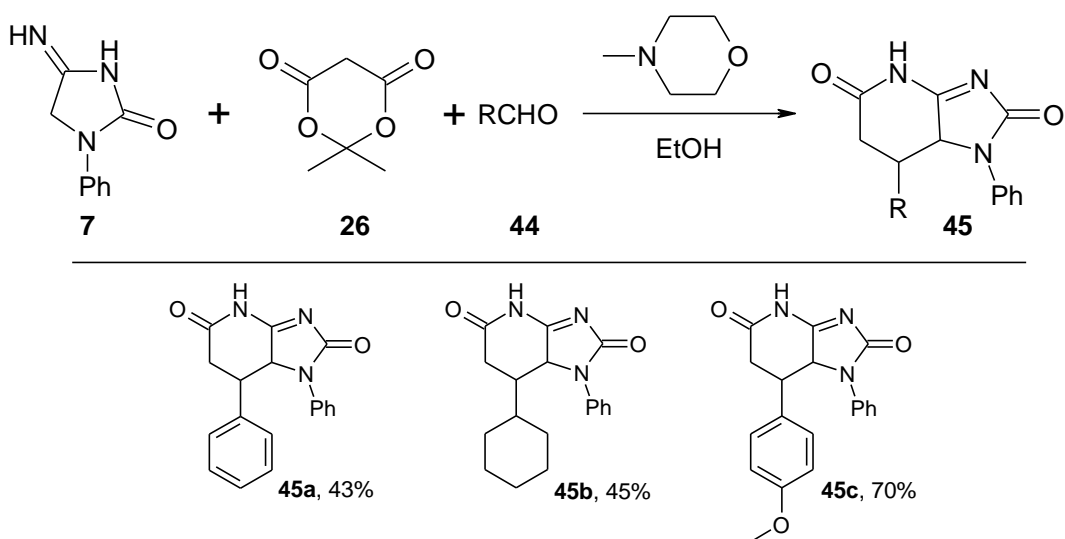
Схема 18

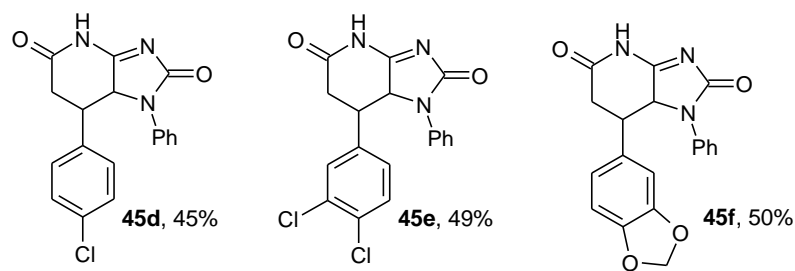


При этом, как было упомянуто выше, нами был разработан общий метод синтеза конденсированных гетероциклических систем **23** содержащих дигидропиридин-2-оновый фрагмент на основе конденсации гетероциклических енаминов **24** с карбонильными соединениями **25** и кислотой Мельдрума **26** (Схема 11). Можно было предположить, что 4-иминоазолидиноны могут быть также использованы в качестве гетероциклических аминов в реакциях, представленных на схеме 11.

Действительно, нами было показано, что взаимодействие 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она **7** с ароматическими альдегидами **44** и кислотой Мельдрума **26** в этаноле в присутствии N-метилморфолина, используемого в качестве основания, приводило к образованию имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **45** (Схема 19).

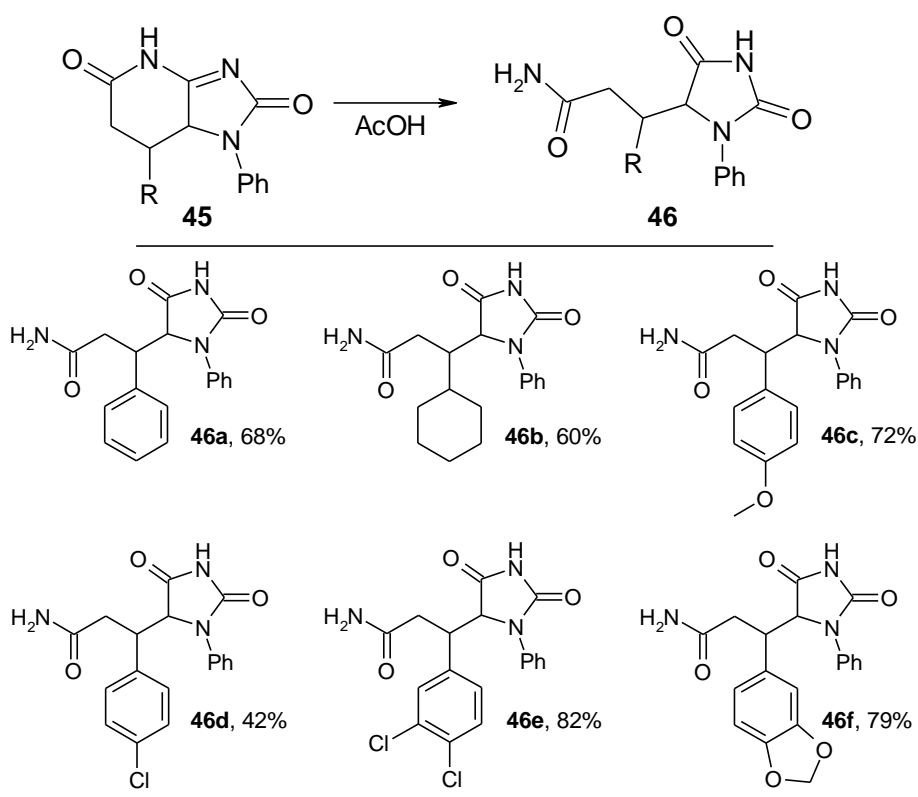
Схема 19





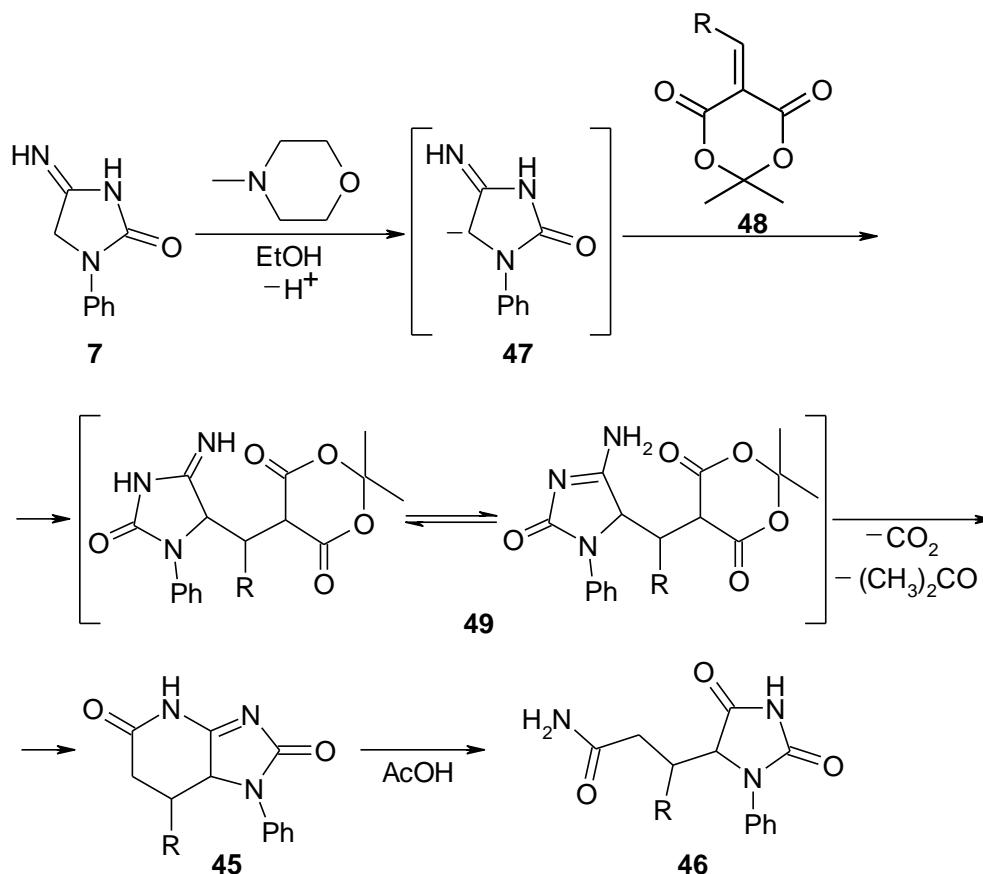
Последующий кислотный гидролиз имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **45** приводил к целевым 5-замещенным гидантоинам **46** (схема 20).

Схема 20



Таким образом, синтез гидантоинов **46** осуществляется в две стадии. Предполагаемая схема реакции включает генерацию аниона **47** под действием *N*-метилморфолина и присоединение к арилметиленовому производному кислоты Мельдрума **48** с образованием аддукта **49**. Внутримолекулярная циклизация последнего с отщеплением молекул CO₂ и ацетона приводит к замещенным имидазопиридин-2,5-дионам **45** (Схема 21).

Схема 21



На заключительном этапе процесса под действием уксусной кислоты происходит кислотный гидролиз дигидропиридинового цикла, в результате которого образуются гидантоины **46**. Следует отметить, что склонность к кислотному гидролизу является отличительной особенностью имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **45** по сравнению с конденсированными дигидропиридин-2-онами **23**, полученными нами ранее.^{118,119}

Синтезированные имидазопиридин-2,5-дионы **45** и 5-замещенные гидантоины **46** являются твердыми кристаллическими веществами, которые существуют в виде неразделимой смеси диастереомеров, обусловленной наличием в их структурах двух асимметрических атомов углерода. Структуры соединений **45** и **46** подтверждены методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектрах ЯМР ^1H продуктов **45** наблюдаются характерные сигналы метиленовых протонов в области 2.12-3.41 м.д., а также сигналы метиновых протонов дигидропиридинового кольца в области 2.97-4.05 м.д. и имидазолидинового цикла в области 5.27-5.79

м.д. В спектрах ЯМР ^1H замещенных гидантоинов **46** присутствуют характерные сигналы метиленовых протонов в области 1.83-3.04 м.д., сигналы экзоциклических метиновых протонов в области 2.08-3.73 м.д., а также сигналы протонов гидантоинового фрагмента в области 5.06-5.30 м.д.

Дополнительно нами были проведены исследования строения полученных продуктов с использованием методов двумерной спектроскопии на примере соединений **45с** и **46с**.

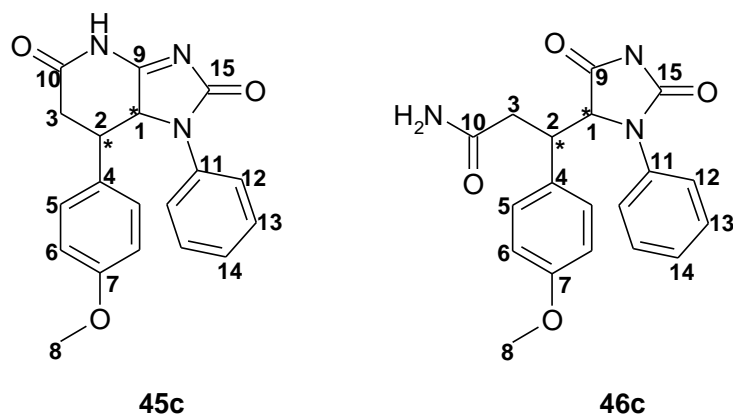


Рисунок 8. Строение соединений **45с** и **46с**

Рассмотрим НМВС спектр продукта трехкомпонентной конденсации **45с**, представленный на рисунке 9.

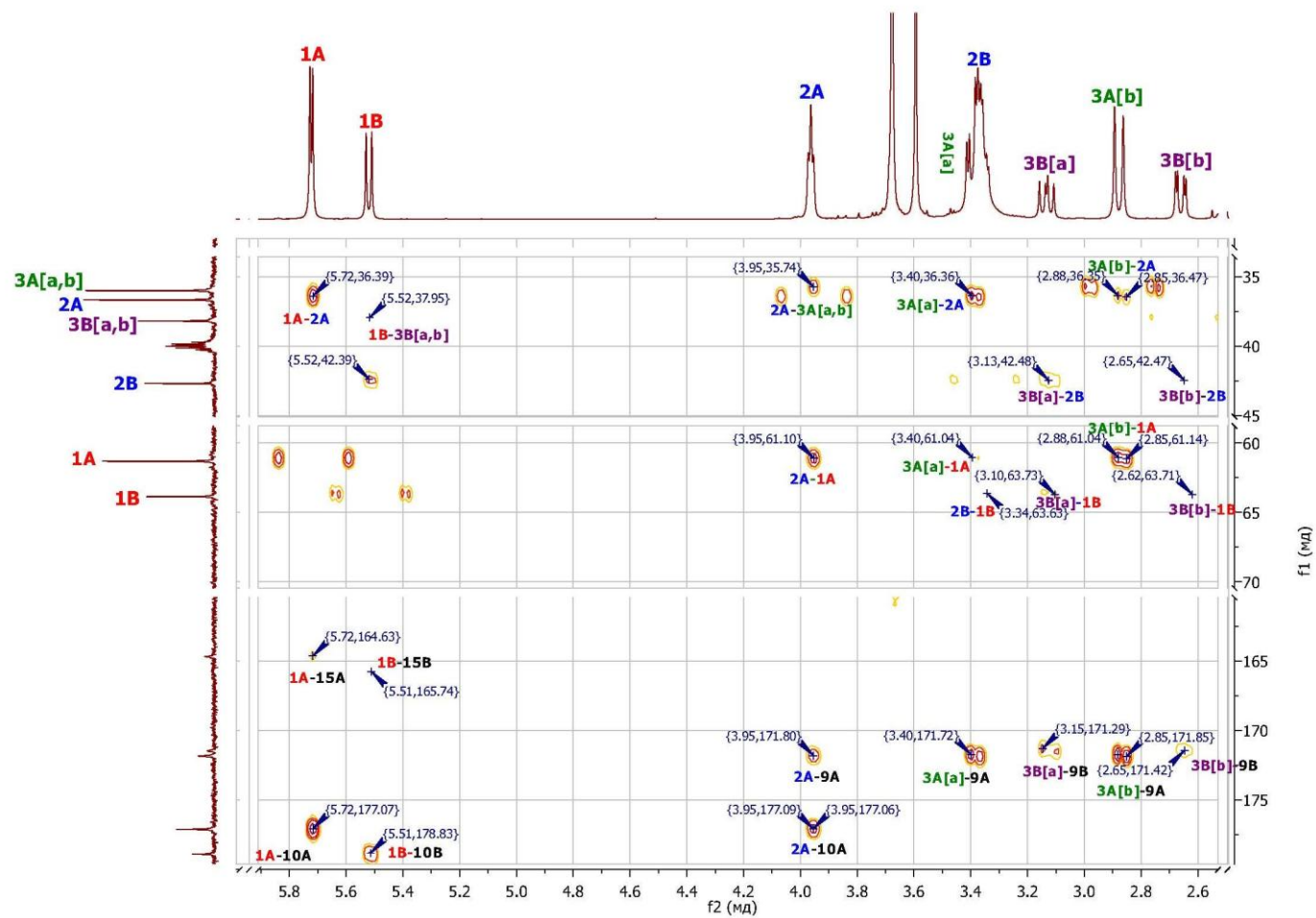


Рис. 9. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС соединения **45с** в $\text{DMSO-}d_6$

В спектре ^1H - ^{13}C НМВС для диастереомера **A** соединения **45c** имеются следующие кросспики: протона при C_1 (δ , 5.72 м.д.) с атомами углерода: C_2 (δ , 36.39 м.д.), C_{15} (δ , 164.63 м.д.), C_{10} (δ , 177.07 м.д.); протона при C_2 (δ , 3.95 м.д.) с атомами углерода: C_3 (δ , 35.74 м.д.), C_1 (δ , 61.10 м.д.), C_9 (δ , 171.80 м.д.), C_{10} (δ , 177.09 м.д.); протона при C_3 (δ , 3.40 м.д.) с атомами углерода: C_2 (δ , 36.36 м.д.), C_1 (δ , 61.04 м.д.), C_9 (δ , 171.72 м.д.); протона при C_3 (δ , 2.87 м.д.) с атомами углерода: C_2 (δ , 36.35 м.д.), C_1 (δ , 61.04 м.д.), C_9 (δ , 171.85 м.д.).

Таблица 2. Корреляции НМВС в спектре диастереомера **A** имидазопиридин-2,5-диона **45c**

Протоны	Атомы ^{13}C
H_1	$\text{C}_2, \text{C}_{15}, \text{C}_{10}$
H_2	$\text{C}_3, \text{C}_1, \text{C}_9, \text{C}_{10}$
H_3	$\text{C}_2, \text{C}_1, \text{C}_9$
H_3	$\text{C}_2, \text{C}_1, \text{C}_9$

В спектре ^1H - ^{13}C НМВС для диастереомера **B** соединения **45c** имеются следующие кросспики: протона при C_1 (δ , 5.52 м.д.) с атомами углерода: C_3 (δ , 37.95 м.д.), C_{15} (δ , 165.74 м.д.), C_{10} (δ , 178.83 м.д.); протона при C_2 (δ , 3.34 м.д.) с атомом углерода: C_1 (δ , 63.63 м.д.); протона при C_3 (δ , 3.13 м.д.) с атомами углерода: C_2 (δ , 42.48 м.д.), C_1 (δ , 63.73 м.д.), C_9 (δ , 171.29 м.д.); протона при C_3 (δ , 2.65 м.д.) с атомами углерода: C_2 (δ , 42.47 м.д.), C_1 (δ , 63.71 м.д.), C_9 (δ , 171.42 м.д.).

Таблица 3. Корреляции НМВС в спектре диастереомера **В** имидазопиридин-2,5-диона №45с.

Протоны	Атомы ^{13}C
H ₁	C ₃ , C ₁₅ , C ₁₀
H ₂	C ₁
H ₃	C ₁ , C ₂ , C ₉
H ₃	C ₂ , C ₁ , C ₉

Таким образом на основании корреляций диастереомеров **А** и **В** продукта конденсации **45с** представленных в таблицах 2-3, а также корреляций, полученных при помощи методов COSY, ROESY, HSQC, можно сделать вывод, что строение соединения **45с** в точности соответствует структуре, приведенной на рисунке 8. Спектр HSQC соединения **45с** приведен в Приложении 1.

Рассмотрим HSQC спектр гидантоина **46с**, представленный на рисунке 10.

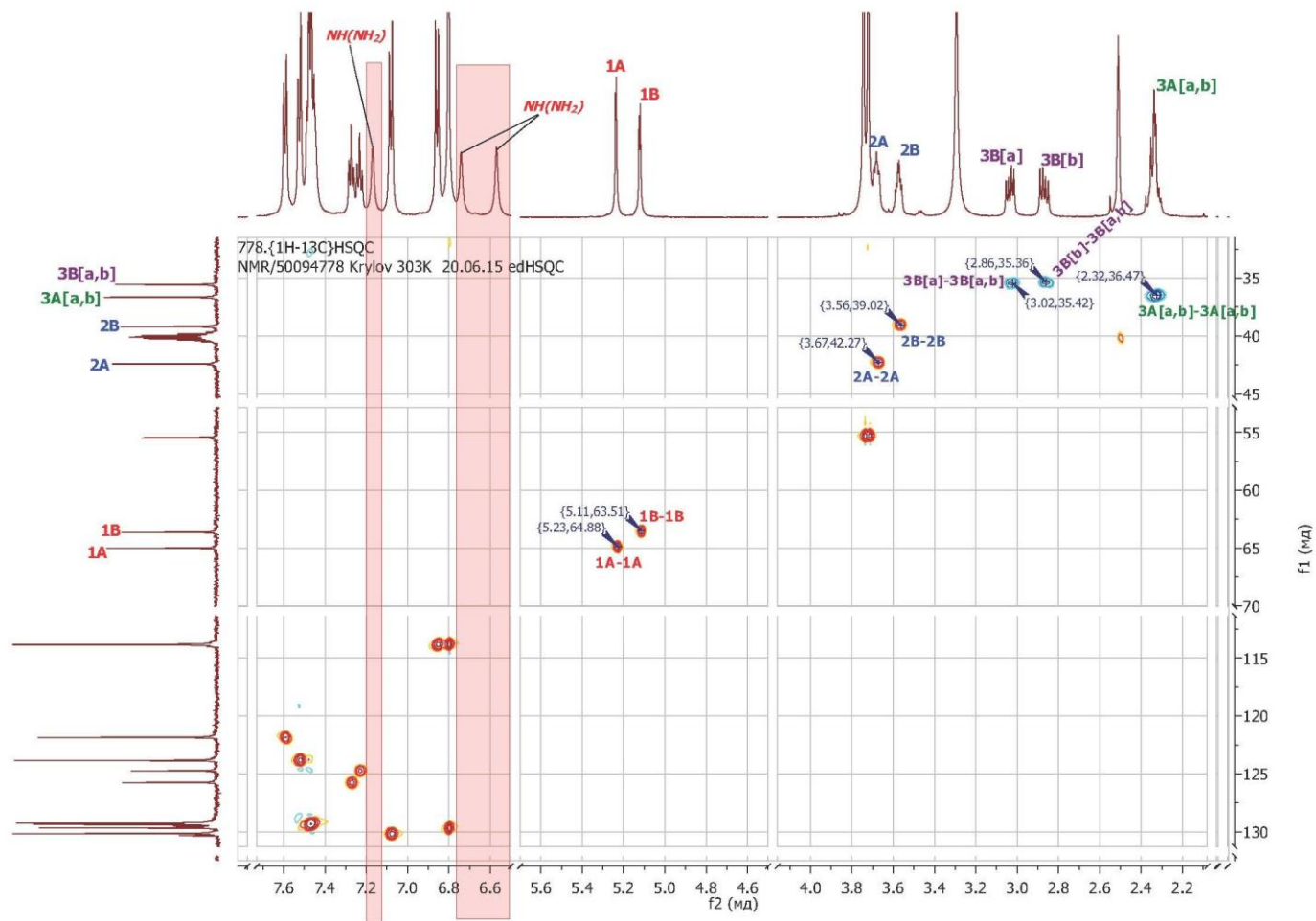


Рис. 10 Спектр edHSQC гидантоина **46с** в DMSO-*d*₆

В спектре HSQC для диастереомера **A** соединения **46c** имеются следующие кросспики: протона **1A** (δ , 5.23 м.д.) и атомом углерода **1A** (δ , 64.88 м.д.); протона **2A** (δ , 3.67 м.д.) и атомом углерода **2A** (δ , 42.27 м.д.); протонов **3A[a,b]** (δ , 2.32 м.д.) и атомом углерода **3A[a,b]** (δ , 36.47 м.д.).

В спектре HSQC для диастереомера **B** соединения **46c** имеются следующие кросспики: протона **1B** (δ , 5.11 м.д.) и атомом углерода **1B** (δ , 63.51 м.д.); протона **2B** (δ , 3.56 м.д.) и атомом углерода **2B** (δ , 39.02 м.д.); протона **3B[a]** (δ , 3.02 м.д.) и атомом углерода **3B[a,b]** (δ , 35.42 м.д.); протона **3B[b]** (δ , 2.86 м.д.) и атомом углерода **3B[a,b]** (δ , 35.36 м.д.).

Таким образом, исходя из представленных на рис.10 корреляций ^1H - ^{13}C можно сделать следующий вывод о том, что для протонов и атомов углерода имеющих между собой соответствующий кросспик существует непосредственная химическая связь.

Особенно стоит отметить, что в спектре edHSQC соединения **46c** протонным сигналам диастереомеров **A** и **B** с хим. сдвигами 6.57, 6.74 и 7.17 м.д. не соответствует ни один из кросспиков, что является надежным свидетельством, что эти протоны, с приведенными выше хим. сдвигами, связаны с азотом азота амидной группы.

Также рассмотрим НМВС спектр соединения **46с**, представленный на рисунке 11.

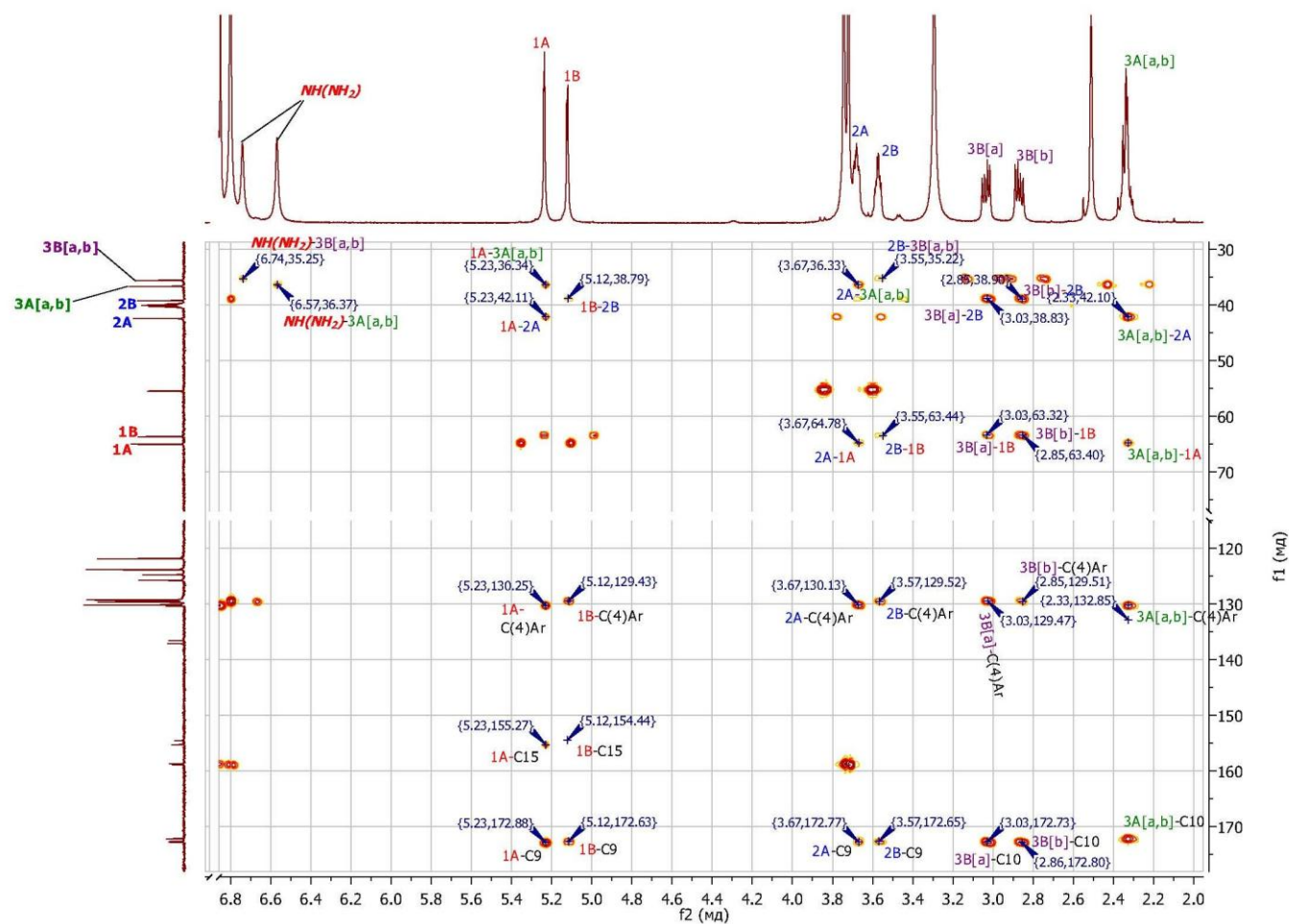


Рис. 11. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС соединения **46с** в $\text{DMSO}-d_6$

В спектре ^1H - ^{13}C НМВС для диастереомера **A** соединения **46c** имеются следующие кросспики: протона при C_1 (δ , 5.23 м.д.) с атомами углерода: C_3 (δ , 36.34 м.д.), C_2 (δ , 42.11 м.д.), $\text{C}_{4\text{Ar}}$ (δ , 130.25 м.д.), C_{15} (δ , 155.27 м.д.), C_9 (δ , 172.88 м.д.); протона при C_2 (δ , 3.67 м.д.) с атомами углерода: C_3 (δ , 36.33 м.д.), C_1 (δ , 64.78 м.д.), $\text{C}_{4\text{Ar}}$ (δ , 130.13 м.д.), C_9 (δ , 172.77 м.д.); протонов при C_3 (δ , 2.33 м.д.) с атомами углерода: C_2 (δ , 42.10 м.д.), C_1 (δ , 64.67 м.д.), $\text{C}_{4\text{Ar}}$ (δ , 130.34 м.д.), C_{10} (δ , 172.15 м.д.); протона при атоме азота амидной группы (δ , 6.57 м.д.) с атомом углерода C_3 (δ , 36.37 м.д.).

Таблица 4. Корреляции НМВС в спектре диастереомера **A** 5-замещенного гидантоина **46c**.

Протоны	АТОМЫ ^{13}C
H_1	$\text{C}_3, \text{C}_2, \text{C}_{4\text{Ar}}, \text{C}_9, \text{C}_{15}$
H_2	$\text{C}_3, \text{C}_1, \text{C}_{4\text{Ar}}, \text{C}_9$
H_3	$\text{C}_2, \text{C}_1, \text{C}_{4\text{Ar}}, \text{C}_{10}$
NH_2	C_3

В спектре ^1H - ^{13}C НМВС для диастереомера **B** соединения **46c** имеются следующие кросспики: протона при C_1 (δ , 5.12 м.д.) с атомами углерода: C_2 (δ , 38.79 м.д.), $\text{C}_{4\text{Ar}}$ (δ , 129.43 м.д.), C_{15} (δ , 154.44 м.д.), C_9 (δ , 172.63 м.д.); протона при C_2 (δ , 3.55 м.д.) с атомами углерода: C_3 (δ , 35.22 м.д.), C_1 (δ , 63.44 м.д.), $\text{C}_{4\text{Ar}}$ (δ , 129.52 м.д.), C_9 (δ , 172.65 м.д.); протона при C_3 (δ , 3.03 м.д.) с атомами углерода: C_2 (δ , 38.83 м.д.), C_1 (δ , 63.32 м.д.), $\text{C}_{4\text{Ar}}$ (δ , 129.47 м.д.), C_{10} (δ , 172.73 м.д.); протона при C_3 (δ , 2.85 м.д.) с атомами углерода: C_2 (δ , 38.90 м.д.), C_1 (δ , 63.40 м.д.), $\text{C}_{4\text{Ar}}$ (δ , 129.51 м.д.), C_{10} (δ , 172.80 м.д.); протоном (δ , 6.74 м.д.) при атоме азота амидной группы с атомом углерода C_3 (δ , 35.25 м.д.).

Таблица 5. Корреляции НМВС в спектре диастереомера **В** 5-замещенного гидантоина **46с**.

Протоны	Атомы ^{13}C
H ₁	C ₂ , C _{4Ar} , C ₉ , C ₁₅
H ₂	C ₃ , C ₁ , C _{4Ar} , C ₉
H ₃	C ₂ , C ₁ , C _{4Ar} , C ₁₀
H ₃	C ₂ , C ₁ , C _{4Ar} , C ₁₀
NH ₂	C ₃

Следовательно, на основании корреляций диастереомеров **А** и **В** соединения **46с** полученных при помощи методов HSQC, ^1H - ^{13}C НМВС, а также корреляций полученных при помощи методов COSY, NOESY можно сделать вывод, что строение 5-замещенного 1-фенилгидантоина **46с** соответствует структуре приведенной на рисунке 8.

Таким образом, нами был разработан удобный метод синтеза замещенных имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **45** на основе трехкомпонентной конденсации 4-имино-1-фенилимидазолидинона **7** с альдегидами **44** и кислотой Мельдрума **26**. Показана возможность превращения имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **45** в замещенные 1-фенилгидантоины **46** под действием уксусной кислоты.

3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах: Bruker AVANCE II 300 (300 МГц для ^1H , 75 МГц для ^{13}C), Bruker AVANCE DRX 500 (500 МГц для ^1H , 125 МГц для ^{13}C), Bruker AVANCE II 600 (600 МГц для ^1H , 150 МГц для ^{13}C) в растворителе $\text{DMSO-}d_6$, химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно внутреннего стандарта – ТМС. Спектры ЯМР ^{15}N регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE II 300 (30 МГц) в растворителе CDCl_3 , химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно внутреннего стандарта – CH_3NO_2 . Масс-спектры регистрировали на спектрометре Finnigan MAT INCOS 50 с прямым вводом образца в ионный источник (EI). Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на спектрометре Bruker micrOTOF методом электрораспылительной ионизации (ESI). Элементный анализ на C, H, N проводили на приборе PerkinElmer CHNS/O Analyser Series II 2400. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Bruker Alpha-T. Температуры плавления определяли на столике Кофлера со скоростью нагревания в точке плавления 4°C в минуту. Анализ всех реакционных масс и контроль чистоты выделенных продуктов осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F_{254} , элюент этилацетат-гексан. Рентгенодифракционное исследование соединения **12a** проведено на автоматическом дифрактометре Bruker APEX II (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование).

3.1 Экспериментальная часть к разделу 2.1

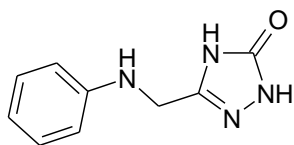
Исходные **4-иминоимидазолидин-2-оны 7** были получены по методам, описанным в литературе.⁴⁰⁻⁴¹

Синтез **5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов 8a-f**

Общая методика

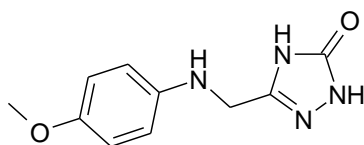
Смесь иминоимидазолидинона **7** (10 ммоль) и 1.5 г (30 ммоль) гидразин гидрата в 15 мл бутанола кипятили с обратным холодильником 16 часов. Растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали, промывали на фильтре ацетонитрилом и водой.

5-Фениламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-он 8a



Выход 1.34 г (71%), т. пл. 206-210 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.02 (д, 2Н, CH₂, *J* = 6), 5.91 (т, 1Н, NH, *J* = 6), 6.60 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.09 (м, 2Н, H_{Ar}), 11.20 (уш. с, 2Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 39.6, 112.5, 116.6, 128.8, 146.2, 148.1, 156.3. Найдено, %: С 56.61; Н 5.40; N 29.61; C₉H₁₀N₄O; Вычислено, %: С 56.83; Н 5.30; N 29.46.

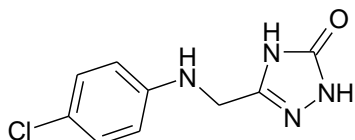
5-[(4-Метоксифениламино)метил]-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-он 8b



Выход 1.70 г (77%), т. пл. 197-199 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 3.63 (с, 3Н, OMe), 3.96 (д, 2Н, CH₂, *J* = 5), 5.51 (т, 1Н, NH, *J* = 5), 6.58 (д, 2Н, H_{Ar}, *J* = 8), 6.72 (д, 2Н, H_{Ar}, *J* = 8), 11.22 (уш. с, 2Н,

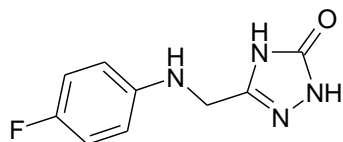
NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 40.5, 55.4, 113.9, 114.6, 142.2, 146.6, 151.5, 156.4. Спектр ЯМР ^{15}N (30 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -323.51, -236.72, -213.15, -119.52. Найдено, %: С 54.77; Н 5.38; N 25.57; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$; Вычислено, %: С 54.54; Н 5.49; N 25.44.

5-[(4-Хлорфениламино)метил]-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-он 8c



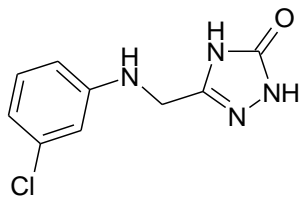
Выход 1.60 г (73%), т. пл. 222-225 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.01 (д, 2Н, CH_2 , $J = 6$), 6.16 (т, 1Н, NH, $J = 6$), 6.63 (д, 2Н, H_{Ar} , $J = 8$), 7.11 (д, 2Н, H_{Ar} , $J = 8$), 11.24-11.29 (м, 2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 39.6, 113.9, 120.1, 128.6, 145.9, 147.1, 156.3. Найдено, %: С 48.34; Н 4.14; N 25.09; $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$; Вычислено, %: С 48.12; Н 4.04; N 24.94.

5-[(4-Фторфениламино)метил]-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-он 8d



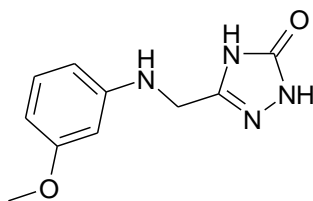
Выход 1.68 г (81%), т. пл. 218-221 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.00 (д, 2Н, CH_2 , $J = 6$), 5.89 (т, 1Н, NH, $J = 6$), 6.61 (м, 2Н, H_{Ar}), 6.93 (м, 2Н, H_{Ar}), 11.24 (уш. с, 2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 40.1, 113.4, 115.3, 144.8, 146.1, 153.3, 156.3, 156.4. Найдено, %: С 52.14; Н 4.25; N 27.07; $\text{C}_9\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}$; Вычислено, %: С 51.92; Н 4.36; N 26.91.

5-[(3-Хлорфениламино)метил]-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-он 8e



Выход 1.67 г (75%), т. пл. 231-233 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.04 (д, 2H, CH_2 , $J = 5$), 6.32 (т, 1H, NH, $J = 5$), 6.61 (м, 3H, H_{Ar}), 7.09 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7$), 11.27-11.32 (м, 2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 39.3, 111.2, 111.7, 116.0, 130.3, 133.6, 145.7, 149.6, 156.2. Найдено, %: С 47.91; Н 3.91; N 24.76; $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$; Вычислено, %: С 48.12; Н 4.04; N 24.94.

5-[(3-Метоксифениламино)метил]-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-он 8f



Выход 1.47 г (67%), т. пл. 204-205 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.66 (с, 3H, OMe), 4.00 (д, 2H, CH_2 , $J = 6$), 5.94 (т, 1H, NH, $J = 6$), 6.20 (м, 3H, H_{Ar}), 6.98 (т, 1H, H_{Ar} , $J = 7$), 11.23-11.28 (м, 2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 39.7, 54.7, 98.5, 102.1, 105.7, 129.6, 146.2, 149.5, 156.3, 160.3. Найдено, %: С 54.32; Н 5.60; N 25.61; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$; Вычислено, %: С 54.54; Н 5.49; N 25.44.

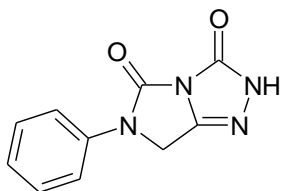
3.2 Экспериментальная часть к разделу 2.2

Синтез 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионов 12а-ф

Общая методика

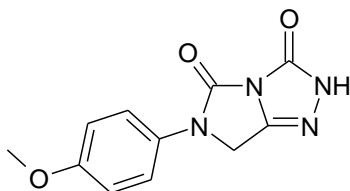
Смесь ариламинометилтриазолона **8** (2 ммоль) и 0.39 г (2.4 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола в 10 мл ацетонитрила кипятили с обратным холодильником 3 часа. Смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ацетонитрилом и водой.

6-Фенил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 12а



Выход 0.40 г (93%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.90 (с, 2H, CH₂), 7.23 (м, 1H, H_{Ar}), 7.44 (м, 2H, H_{Ar}), 7.65 (м, 2H, H_{Ar}), 11.91 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 43.9, 119.3, 124.7, 129.0, 137.9, 145.2, 145.8, 148.7. ИК-спектр (KBr), *ν*/см⁻¹: 3269, 1766, 1687. Найдено, %: С 55.74; Н 3.67; N 25.77; C₁₀H₈N₄O₂; Вычислено, %: С 55.56; Н 3.73; N 25.91.

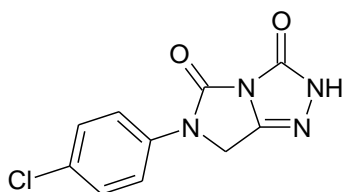
6-(4-Метоксифенил)-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 12б



Выход 0.43 г (87%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 3.77 (с, 3H, OMe), 4.84 (с, 2H, CH₂), 7.01 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 8), 7.53 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 8), 11.88 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц,

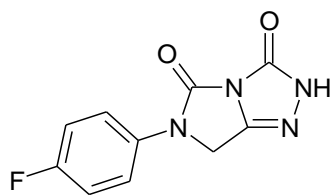
ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 44.5, 55.3, 114.2, 121.9, 130.6, 140.1, 145.3, 148.7, 156.6. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3285, 1766, 1680. Найдено, %: С 53.85; Н 4.16; N 22.67; $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$; Вычислено, %: С 53.66; Н 4.09; N 22.75.

6-(4-Хлорфенил)-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 12с



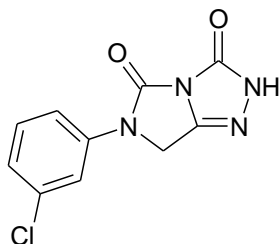
Выход 0.42 г (83%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.88 (с, 2H, CH_2), 7.51 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 8$), 7.67 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 8$), 11.91 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 44.0, 120.8, 128.6, 128.9, 136.9, 145.0, 145.8, 148.6. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3234, 1778, 1693. Найдено, %: С 47.74; Н 2.89; N 22.51; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_2$; Вычислено, %: С 47.92; Н 2.82; N 22.35.

6-(4-Фторфенил)-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 12d



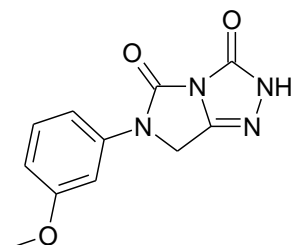
Выход 0.42 г (89%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.87 (с, 2H, CH_2), 7.27-7.32 (м, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.68 (м, 2H, H_{Ar}), 11.92 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 44.4, 115.8, 121.9, 134.2, 145.2, 145.9, 148.7, 157.5, 160.7. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3239, 1773, 1693. Найдено, %: С 51.06; Н 3.09; N 23.81; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_2$; Вычислено, %: С 51.29; Н 3.01; N 23.92.

6-(3-Хлорфенил)-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 12e



Выход 0.45 г (90%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.90 (с, 2H, CH_2), 7.27 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8$), 7.47 (м, 1H, H_{Ar}), 7.61 (д, 1H, H_{Ar} , $J = 8$), 7.77 (с, 1H, H_{Ar}), 11.93 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 44.0, 117.5, 118.7, 124.3, 130.7, 133.5, 139.3, 144.9, 145.8, 148.6. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3319, 1773, 1689. Найдено, %: С 48.11; Н 2.77; N 22.42; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_2$; Вычислено, %: С 47.92; Н 2.82; N 22.35.

6-(3-Метоксифенил)-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 12f



Выход 0.44 г (91%), т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.77 (с, 3H, OMe), 4.87 (с, 2H, CH_2), 6.80 (м, 1H, H_{Ar}), 7.19-7.25 (м, 2H, H_{Ar}), 7.34 (м, 1H, H_{Ar}), 11.90 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 44.1, 55.2, 105.5, 109.8, 111.4, 129.9, 139.0, 145.1, 145.8, 148.7, 159.7. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3258, 1779, 1694. Найдено, %: С 53.70; Н 4.04; N 22.87; $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$; Вычислено, %: С 53.66; Н 4.09; N 22.75.

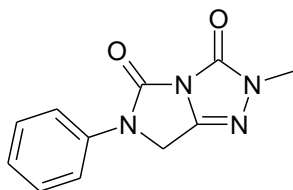
Синтез 2-алкил-6-фенил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионов 15a-g

Общая методика

К смеси 0.22 г (1 ммоль) имидазотриазолдиона **12** и 0.28 г (2 ммоль) безводного карбоната калия в 5 мл ДМСО добавляли 1.2 ммоль соответствующего алкилирующего агента **14a-g**. Полученную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем реакционную массу выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре этанолом.

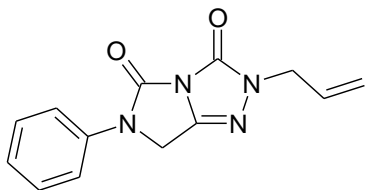
Синтез алкилирующих агентов: 2-хлор-1-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)этанона¹²⁷ и 2-хлор-1-(4-(*m*-толил)пиперазин-1-ил)этанона¹²⁷⁻¹²⁸ проводили по методикам, описанным в литературе.

2-Метил-6-фенил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 15a



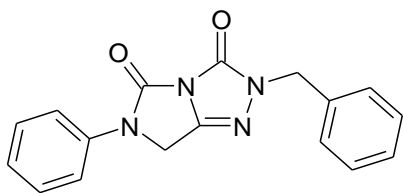
Выход 0.12 г (52%), т. пл. 257-259 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 3.36 (с, 3H, CH₃), 4.92 (с, 2H, CH₂), 7.22 (м, 1H, H_{Ar}), 7.45 (м, 2H, H_{Ar}), 7.65 (м, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 57.53; Н 4.31; N 24.46; C₁₁H₁₀N₄O₂; Вычислено, %: С 57.39; Н 4.38; N 24.34.

2-Аллил-6-фенил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 15b



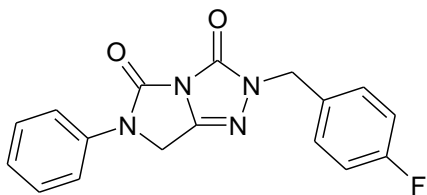
Выход 0.25 г (96%), т. пл. 235-239 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.35 (д, 2Н, CH₂, *J* = 4.2), 4.93 (с, 2Н, CH₂), 5.23 (м, 2Н, CH₂), 5.96 (м, 1Н, CH), 7.22 (м, 1Н, H_{Ar}), 7.45 (м, 2Н, H_{Ar}), 7.65 (м, 2Н, H_{Ar}). Найдено, %: С 61.10; Н 4.66; N 21.72; C₁₃H₁₂N₄O₂; Вычислено, %: С 60.93; Н 4.72; N 21.86.

2-Бензил-6-фенил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 15с



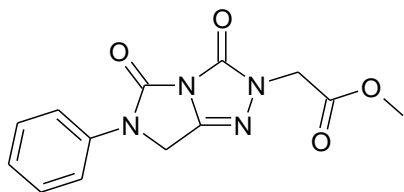
Выход 0.28 г (90%), т. пл. 246-248 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.92 (с, 4Н, 2 CH₂), 7.22 (м, 1Н, H_{Ar}), 7.35 (м, 5Н, H_{Ar}), 7.43 (м, 2Н, H_{Ar}), 7.64 (м, 2Н, H_{Ar}). Найдено, %: С 66.51; Н 4.67; N 18.21; C₁₇H₁₄N₄O₂; Вычислено, %: С 66.66; Н 4.61; N 18.29.

6-Фенил-2-(4-фторбензил)-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 15d



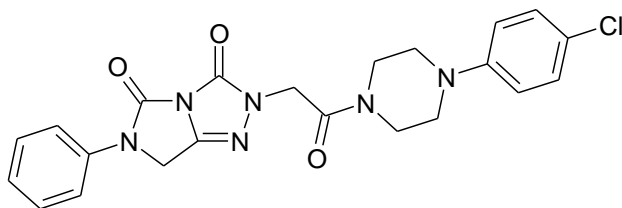
Выход 0.25 г (76%), т. пл. 245-246 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.92 (с, 4Н, 2 CH₂), 7.21 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.42 (м, 4Н, H_{Ar}), 7.64 (м, 2Н, H_{Ar}). Найдено, %: С 63.05; Н 4.11; N 17.11; C₁₇H₁₃FN₄O₂; Вычислено, %: С 62.96; Н 4.04; N 17.28.

Метил 2-(3,5-диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-2-ил)ацетат 15e



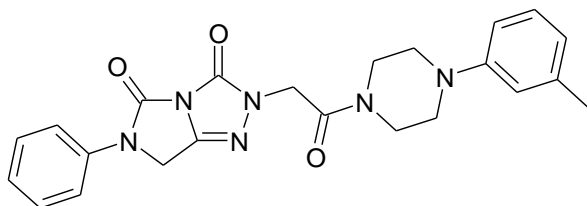
Выход 0.21 г (72%), т. пл. 205-207 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 3.71 (с, 3Н, ОМе), 4.67 (с, 2Н, СН₂), 4.99 (с, 2Н, СН₂), 7.23 (м, 1Н, Н_{Ar}), 7.46 (м, 2Н, Н_{Ar}), 7.65 (м, 2Н, Н_{Ar}). Найдено, %: С 54.28; Н 4.13; N 19.49; С₁₃Н₁₂Н₄О₂; Вычислено, %: С 54.17; Н 4.20; N 19.44.

2-[2-[4-(4-Хлорфенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил]-6-фенил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 15f



Выход 0.44 г (96%), т. пл. 287-290 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 3.14-3.22 (м, 4Н, Н_{pip}), 3.62 (м, 4Н, Н_{pip}), 4.80 (с, 2Н, СН₂), 5.00 (с, 2Н, СН₂), 6.98 (д, 2Н, Н_{Ar}, *J* = 8.4), 7.26 (м, 3Н, Н_{Ar}), 7.46 (м, 2Н, Н_{Ar}), 7.66 (д, 2Н, Н_{Ar}, *J* = 8.4). Найдено, %: С 58.53; Н 4.63; N 18.47; С₂₂Н₂₁СlN₆О₃; Вычислено, %: С 58.34; Н 4.67; N 18.56.

2-[2-Оксо-2-[4-(*m*-толил)пиперазин-1-ил]этил]-6-фенил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дион 15g



Выход 0.36 г (82%), т. пл. 243-244 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 2.26 (с, 3Н, СН₃), 3.12-3.19 (м, 4Н, Н_{pip}), 3.62 (м, 4Н,

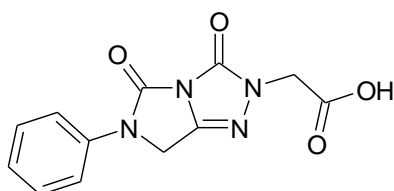
H_{rip}), 4.80 (с, 2H, CH₂), 5.00 (с, 2H, CH₂), 6.64 (м, 1H, H_{Ar}), 6.79 (м, 2H, H_{Ar}), 7.12 (м, 1H, H_{Ar}), 7.24 (м, 1H, H_{Ar}), 7.46 (м, 2H, H_{Ar}), 7.66 (м, 2H, H_{Ar}).
Найдено, %: С 64.11; Н 5.67; N 19.29; C₂₃H₂₄N₆O₃; Вычислено, %: С 63.88; Н 5.59; N 19.43.

Синтез 2-(3,5-диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-2-ил)уксусной кислоты 17

Общая методика

Метил 2-(3,5-диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-2-ил)ацетат **15e** (19.7 ммоль) в 86 мл соляной кислоты кипятили 8 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой.

2-(3,5-Диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-2-ил)уксусная кислота 17



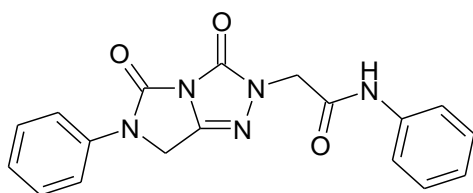
Выход 4.05 г (75%), т. пл. 284-286 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 4.53 (с, 2H, CH₂), 5.00 (с, 2H, CH₂), 7.24 (м, 1H, H_{Ar}), 7.47 (м, 2H, H_{Ar}), 7.66 (м, 2H, H_{Ar}), 13.25 (уш. с., 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 44.73, 47.15, 120.16, 125.43, 129.55, 138.10, 144.56, 145.92, 147.75, 169.40.

Синтез 2-(3,5-диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-2-ил)-N-арил(бензил)ацетамидов 16а-г

Общая методика

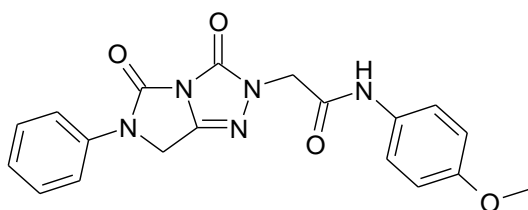
К смеси 0.27 г (1 ммоль) 2-(3,5-диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-2-ил)уксусной кислоты **17** в 7 мл SOCl₂ добавляли каталитическое количество ДМФА. Полученную смесь кипятили 3 ч. Затем реакционную массу тщательно упаривали на роторном испарителе. К остатку прибавляли смесь соответствующего амина **19** (2 ммоль) и триэтиламина 0.2 г (2 ммоль) в 6 мл ДМФА. Полученную реакционную массу перемешивали 1 ч. при комнатной температуре, затем реакционную массу выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре этанолом.

2-(3,5-Диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-2-ил)-N-фенилацетамид 16а



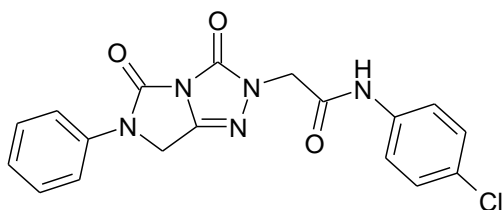
Выход 0.19 г (56%), т. пл. 308-310 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 4.61 (с, 2H, CH₂), 5.01 (с, 2H, CH₂), 7.01-7.68 (м, 10H, H_{Ar}), 10.19 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 44.73, 48.85, 119.81, 120.15, 124.17, 125.43, 129.29, 129.57, 138.11, 138.89, 144.65, 146.00, 148.08, 166.30.

2-(3,5-Диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-2-ил)-N-(4-метоксифенил)ацетамид 16б



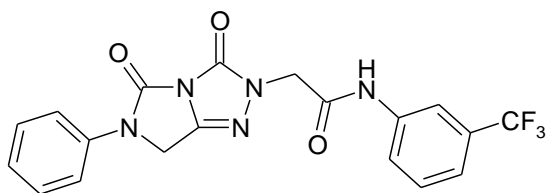
Выход 0.26 г (70%), т. пл. 300-303 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 3.73 (с, 3H, OMe), 4.57 (с, 2H, CH₂), 5.00 (с, 2H, CH₂), 6.89-6.92 (м, 2H, H_{Ar}), 7.24 (м, 1H, H_{Ar}), 7.47 (м, 4H, H_{Ar}), 7.65-7.67 (м, 2H, H_{Ar}), 10.04 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 44.71, 48.75, 55.61, 114.39, 120.12, 121.42, 125.42, 129.57, 131.97, 138.11, 144.63, 146.00, 148.07, 155.97, 164.82.

2-(3,5-Диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4] триазол-2-ил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид 16с



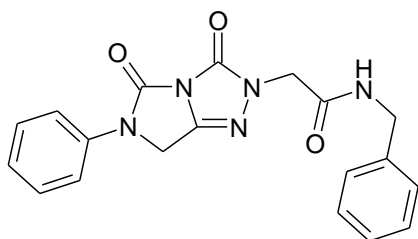
Выход 0.25 г (66%), т. пл. 271-275 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.62 (с, 2H, CH₂), 5.01 (с, 2H, CH₂), 7.21-7.26 (м, 1H, H_{Ar}), 7.38-7.49 (м, 4H, H_{Ar}), 7.60-7.68 (м, 4H, H_{Ar}), 10.35 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 44.72, 48.86, 120.12, 121.36, 125.43, 127.79, 129.22, 129.56, 137.83, 138.09, 144.69, 146.97, 148.06, 166.51.

2-(3,5-Диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4] триазол-2-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)ацетамид 16d



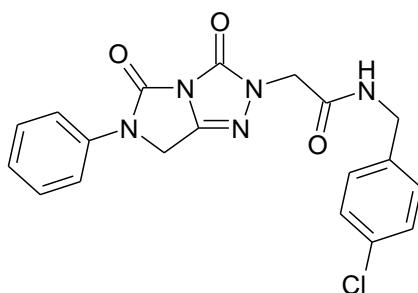
Выход 0.29 г (71%), т. пл. 223-226 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.65 (с, 2H, CH₂), 5.02 (с, 2H, CH₂), 7.21-7.26 (м, 1H, H_{Ar}), 7.44-7.49 (м, 3H, H_{Ar}), 7.56-7.79 (м, 4H, H_{Ar}), 8.07 (м, 1H, H_{Ar}), 10.57 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 44.73, 48.91, 115.84, 115.89, 120.15, 120.53, 120.57, 123.35, 125.44, 129.57, 130.61, 138.09, 139.62, 144.78, 145.97, 148.12, 166.00.

***N*-бензил-2-(3,5-диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-2-ил)ацетамид 16e**



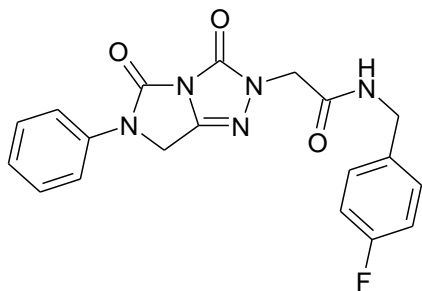
Выход 0.27 г (74%), т. пл. 294-298 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.33 (д, 2H, CH₂, *J* = 5.1), 4.44 (с, 2H, CH₂), 5.00 (с, 2H, CH₂), 7.21-7.36 (м, 6H, H_{Ar}), 7.43-7.49 (м, 2H, H_{Ar}), 7.65-7.67 (м, 2H, H_{Ar}), 8.56 (т, 1H, NH, *J* = 5.1). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 42.66, 44.68, 48.33, 120.09, 125.44, 127.34, 127.63, 128.77, 129.60, 138.08, 139.39, 144.69, 146.04, 147.93, 166.69.

2-(3,5-Диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-2-ил)-*N*-(4-хлорбензил)ацетамид 16f



Выход 0.24 г (62%), т. пл. 259-261 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.31 (д, 2H, CH₂, *J* = 4.5), 4.44 (с, 2H, CH₂), 5.00 (с, 2H, CH₂), 7.23-7.46 (м, 7H, H_{Ar}), 7.65-7.67 (м, 2H, H_{Ar}), 8.58 (т, 1H, NH, *J* = 4.5). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 41.98, 44.67, 48.32, 120.06, 125.43, 128.71, 129.48, 129.59, 131.90, 138.08, 138.50, 144.73, 146.03, 147.90, 166.81.

2-(3,5-Диоксо-6-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-2-ил)-N-(4-фторбензил)ацетамид 16g



Выход 0.23 г (61%), т. пл. 283-287 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.31 (д, 2H, CH₂, *J* = 5.1), 4.43 (с, 2H, CH₂), 5.00 (с, 2H, CH₂), 7.13-7.33 (м, 5H, H_{Ar}), 7.43-7.48 (м, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.67 (м, 2H, H_{Ar}), 8.57 (т, 1H, NH, *J* = 5.1). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 41.96, 44.68, 48.33, 115.35, 115.63, 120.09, 125.45, 129.59, 129.66, 135.59, 138.08, 144.70, 146.03, 147.92, 163.29, 166.73.

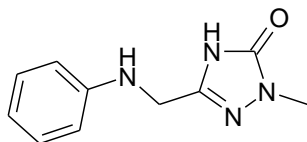
3.3 Экспериментальная часть к разделу 2.3

Синтез 2-алкил-5-фениламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-онов 20a-d

Общая методика

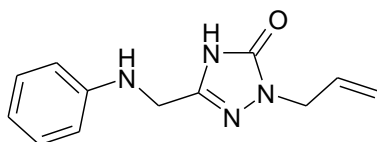
Смесь соответствующего 2-алкил-6-фенил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-диона **15** (1 ммоль) и 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл воды кипятили с обратным холодильником 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, отфильтровывали от нерастворимых примесей, к фильтрату добавляли 0.3 г (5 ммоль) уксусной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой.

2-Метил-5-фениламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-он 20a



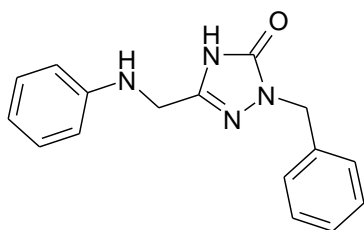
Выход 0.14 г (78%), т. пл. 91-93 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.23 (с, 3H, CH_3), 4.03 (д, 2H, CH_2 , $J = 5.1$), 5.94 (т, 1H, NH, $J = 5.1$), 6.60 (м, 3H, H_{Ar}), 7.10 (м, 2H, H_{Ar}), 11.62 (уш. с., 1H, NH). Найдено, %: С 58.65; Н 5.98; N 27.54; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$; Вычислено, %: С 58.81; Н 5.92; N 27.43.

2-Аллил-5-фениламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-он 20b



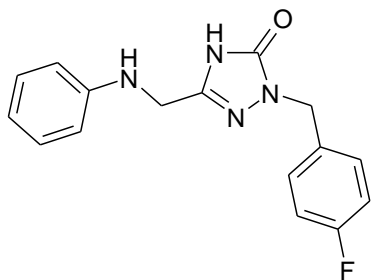
Выход 0.13 г (53%), т. пл. 98-100 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.05 (д, 2H, CH_2 , $J = 5.7$), 4.22 (д, 2H, CH_2 , $J = 4.2$), 5.04-5.15 (м, 2H, CH_2), 5.83 (м, 1H, CH), 5.95 (т, 1H, NH, $J = 5.7$), 6.61 (м, 3H, H_{Ar}), 7.09 (м, 2H, H_{Ar}), 11.52 (уш. с., 1H, NH). Найдено, %: С 62.48; Н 6.06; N 24.42; $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$; Вычислено, для: С 62.59; Н 6.13; N 24.33.

2-Бензил-5-фениламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-он 20c



Выход 0.19 г (66%), т. пл. 139-143 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.05 (д, 2H, CH_2 , $J = 5.9$), 4.81 (с, 2H, CH_2), 5.96 (т, 1H, NH, $J = 5.9$), 6.56 (м, 3H, H_{Ar}), 7.04 (м, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.30 (м, 5H, H_{Ar}), 11.62 (уш. с., 1H, NH). Найдено, %: С 68.76; Н 5.79; N 19.86; $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$; Вычислено, %: С 68.55; Н 5.75; N 19.99.

2-(4-Фторбензил)-5-фениламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-он 20d



Выход 0.28 г (95%), т. пл. 125-127 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.05 (д, 2H, CH_2 , $J = 5.1$), 4.80 (с, 2H, CH_2), 5.94 (т, 1H, NH, $J = 5.1$), 6.61 (м, 3H, H_{Ar}), 7.06-7.17 (м, 4H, H_{Ar}), 7.26 (м, 2H, H_{Ar}), 11.61 (уш. с., 1H, NH). Найдено, %: С 64.33; Н 5.16; N 18.63; $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$; Вычислено, %: С 64.42; Н 5.07; N 18.78.

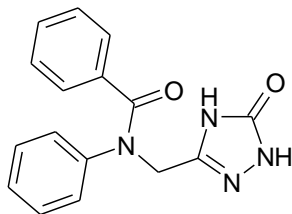
Синтез ацилированных 5-фениламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-онов 22a-i

Общая методика

К 0.57 г (3 ммоль) 5-фениламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-она **8** в 2 мл ДМФА добавляли 3.3 ммоль соответствующего ацилирующего агента **21**. Полученную смесь перемешивали 2 ч. при комнатной температуре. К реакционной массе добавляли 10 мл воды и 5 ммоль NaHCO_3 . Образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре до формирования осадка. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой.

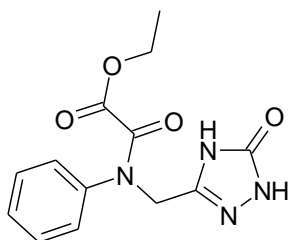
Синтез ацилирующего агента – 3-циклопентилпропаноилхлорида¹²⁹ проводили по методике, описанной в литературе.

***N*-((5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-*N*-фенил
бензамид 22а**



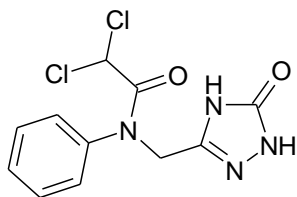
Выход 0.71 г (81%), т. пл. 196-198 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.89 (с, 2Н, СН₂), 7.11-7.31 (м, 10Н, Н_{А_т}), 11.26 (уш. с, 1Н, NH), 11.50 (уш. с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 45.72, 127.33, 128.12, 128.19, 128.76, 129.38, 130.02, 136.15, 142.85, 144.26, 156.60, 170.03. HRMS (ESI), *m/z*: 295.1190 [M+H]⁺. С₁₆Н₁₅Н₄О₂. Вычислено, *m/z*: 295.1191.

**Этил 2-оксо-2-(((5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)
(фенил)амино)ацетат 22б**



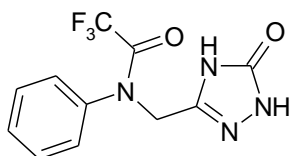
Выход 0.64 г (73%), т. пл. 188-190 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 0.85 (т, 3Н, СН₃, *J* = 6.9), 3.94 (кв, 2Н, СН₂, *J* = 6.9), 4.77 (с, 2Н, СН₂), 7.35-7.44 (м, 5Н, Н_{А_т}), 11.26 (уш. с, 1Н, NH), 11.47 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: С 53.94; Н 4.93; N 19.19; С₁₃Н₁₄Н₄О₄; Вычислено, %: С 53.79; Н 4.86; N 19.30.

***N*-((5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-*N*-фенил-2,2-дихлорацетамид 22с**



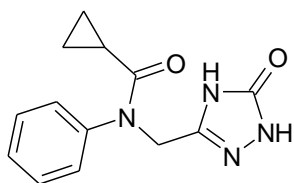
Выход 0.70 г (78%), т. пл. 177-178 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.71 (с, 2Н, CH₂), 6.21 (с, 1Н, CHCl₂), 7.45-7.47 (м, 5Н, H_{Ar}), 11.26 (уш. с, 1Н, NH), 11.48 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: С 44.03; Н 3.46; N 18.94; C₁₁H₁₀Cl₂N₄O₂; Вычислено, %: С 43.88; Н 3.35; N 18.61.

***N*-((5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-*N*-фенил-2,2,2-трифторацетамид 22d**



Выход 0.56 г (65%), т. пл. 170-173 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.75 (с, 2Н, CH₂), 7.42-7.44 (м, 5Н, H_{Ar}), 11.31 (уш. с, 1Н, NH), 11.57 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: С 46.33; Н 3.25; N 19.27; C₁₁H₉F₃N₄O₂; Вычислено, %: С 46.16; Н 3.17; N 19.58.

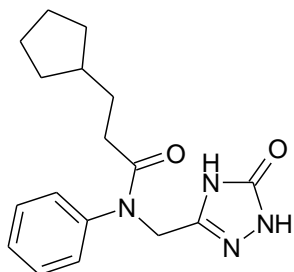
***N*-((5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-*N*-фенилциклопропанкарбоксамид 22е**



Выход 0.36 г (46%), т. пл. 181-182 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 0.62-0.66 (м, 2Н, CH₂), 0.81-0.85 (м, 2Н, CH₂), 1.29-1.30 (м, 1Н, CH), 4.67 (с, 2Н, CH₂), 7.32-7.48 (м, 5Н, H_{Ar}), 11.16 (уш. с, 1Н,

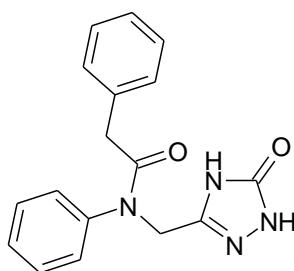
NH), 11.33 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 60.26; H 5.59; N 22.04; C₁₃H₁₄N₄O₂;
Вычислено, %: C 60.46; H 5.46; N 21.69.

***N*-((5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-*N*-фенил-3-циклопентилпропанамид 22f**



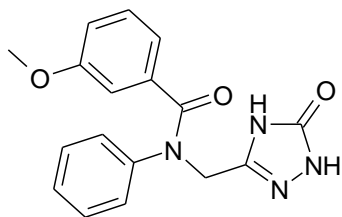
Выход 0.50 г (54%), т. пл. 163-167 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 0.87 (м, 2H, CH₂), 1.41-1.55 (м, 9H, H_{цикло п.}), 2.00 (м, 2H, CH₂), 4.65 (с, 2H, CH₂), 7.33-7.43 (м, 5H, H_{Ar}), 11.17 (уш. с, 1H, NH), 11.34 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 65.14; H 7.22; N 17.93; C₁₇H₂₂N₄O₂;
Вычислено, %: C 64.95; H 7.05; N 17.82.

***N*-((5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-*N*,2-дифенил ацетамид 22g**



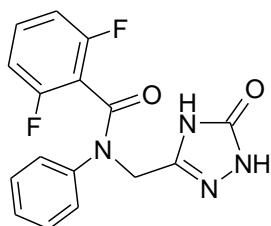
Выход 0.67 г (72%), т. пл. 194-195 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 3.41 (с, 2H, CH₂), 4.68 (с, 2H, CH₂), 7.03-7.05 (м, 2H, H_{Ar}), 7.16-7.28 (м, 3H, H_{Ar}), 7.34-7.46 (м, 5H, H_{Ar}), 11.92 (уш. с, 1H, NH), 11.40 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 66.27; H 5.46; N 18.01; C₁₇H₁₆N₄O₂;
Вычислено, %: C 66.22; H 5.23; N 18.17.

3-Метокси-*N*-((5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-*N*-фенилбензамид 22h



Выход 0.73 г (75%), т. пл. 184-186 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 3.60 (с, 3Н, OMe), 4.86 (с, 2Н, CH₂), 6.81-6.86 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.09-7.27 (м, 6Н, H_{Ar}), 11.23 (уш. с, 1Н, NH), 11.48 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: С 63.04; Н 4.86; N 17.56; C₁₇H₁₆N₄O₃; Вычислено, %: С 62.95; Н 4.97; N 17.27.

***N*-((5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-*N*-фенил-2,6-дифторбензамид 22i**



Выход 0.50 г (51%), т. пл. 207-210 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.85 (с, 2Н, CH₂), 6.92-6.98 (м, 2Н, H_{Ar}), 7.22-7.37 (м, 6Н, H_{Ar}), 11.29 (уш. с, 1Н, NH), 11.46 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: С 58.31; Н 3.52; N 17.11; C₁₆H₁₂F₂N₄O₂; Вычислено, %: С 58.18; Н 3.66; N 16.96.

3.4 Экспериментальная часть к разделу 2.4.1

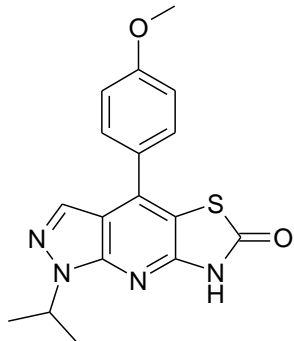
Синтез 1-изопропил-4-((гет)арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-онов 31а-е

Общая методика

Смесь 0.55 г (4.4 ммоль) 2-изопропил-2*H*-пиразол-3-иламина **30**, (4 ммоль) соответствующего ароматического альдегида **29** и 0.46 г (4 ммоль) 4-иминотиазолидин-2-она **28** в 6 мл уксусной кислоты кипятили 31 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола, промывали на фильтре этанолом и водой.

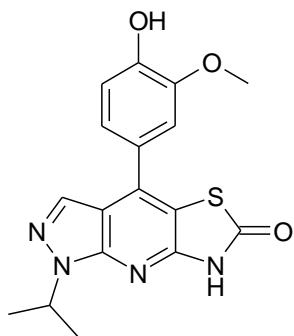
Синтез исходных 4-иминотиазолидин-2-она **28**⁶⁸ и аминопиразола **30**¹³⁰ проводили по методикам, описанным в литературе.

1-Изопропил-4-(4-метоксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-он № 31а



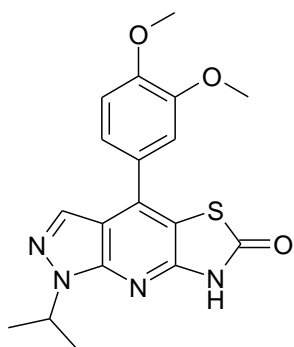
Выход 0.53 г (40%), т. пл. 218-220 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.50 (с, 6H, 2CH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 5.07 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.18 (м, 2H, H_{Ar}), 7.70 (м, 2H, H_{Ar}), 8.02 (с, 1H, CH_{Pyrid}), 12.75 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 22.22, 48.56, 55.81, 111.33, 115.28, 127.39, 130.08, 131.07, 137.37, 147.85, 150.46, 160.82, 169.48.

**4-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-1-изопропил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]
тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-он № 31b**



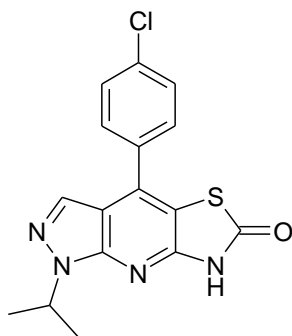
Выход 0.90 г (63%), т. пл. 208-210 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.52 (с, 6H, 2CH₃), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 5.09-5.17 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 6.93-7.1 (м, 1H, H_{Ar}), 7.20-7.28 (м, 2H, H_{Ar}), 8.13 (с, 1H, CH_{PyT}), 9.69 (уш. с, 1H, OH), 12.66 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 22.25, 48.54, 56.14, 111.33, 112.47, 116.58, 121.62, 126.19, 131.39, 138.00, 147.91, 148.59, 148.78, 150.45, 169.65.

**1-Изопропил-4-(3,4-диметоксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-
b]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-он № 31с**



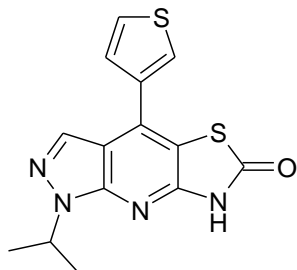
Выход 0.66 г (46%), т. пл. 230-232 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.50 (с, 6H, 2CH₃), 3.86 (с, 6H, 2OCH₃), 5.04-5.13 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.17-7.20 (м, 1H, H_{Ar}), 7.29-7.32 (м, 2H, H_{Ar}), 8.11 (с, 1H, CH_{PyT}), 12.75 (уш. с, 1H, NH). MS (EI), *m/z*: 370 (100) [M]⁺, 355 (33). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 22.26, 48.56, 56.06, 56.09, 111.36, 111.93, 112.67, 121.26, 127.59, 131.31, 137.64, 147.89, 149.65, 150.48, 150.51, 169.57.

1-Изопропил-4-(4-хлорфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-он 31d



Выход 0.99 г (72%), т. пл. 225-228 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.52 (с, 6H, 2CH₃), 5.07-5.12 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.70 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 6.6), 7.79 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 6.6), 8.05 (с, 1H, CH_{Pyr}), 12.86 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 22.25, 48.70, 111.30, 130.02, 130.47, 130.92, 134.03, 135.14, 136.20, 147.78, 150.52, 169.24.

1-Изопропил-4-(тиофен-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-он 31e



Выход 0.71 г (56%), т. пл. 235-236 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.51 (с, 6H, 2CH₃), 5.04-5.13 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.63-7.65 (м, 1H, H_{Thi}), 7.87-7.90 (м, 1H, H_{Thi}), 8.18 (с, 1H, CH_{Pyr}), 8.19-8.20 (м, 1H, H_{Thi}), 12.80 (уш. с, 1H, NH).

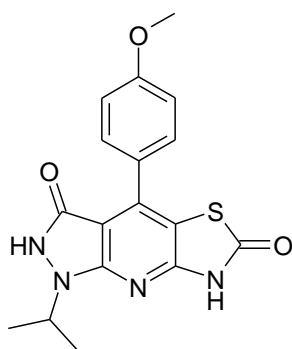
Синтез 1-изопропил-4-((гет)арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-3,6(2*H*,7*H*)-дионов 32а-е

Общая методика

Смесь 0.31 г (2.2 ммоль) 5-амино-1-изопропил-1,2-дигидропиразол-3-она **30**, (2 ммоль) соответствующего ароматического альдегида **29** и 0.23 г (2 ммоль) 4-иминотиазолидин-2-она **28** в 23 мл уксусной кислоты кипятили 21 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола, промывали на фильтре этанолом и водой.

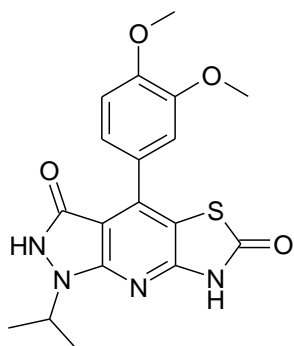
Синтез исходного аминопиразолона¹³¹ **30** проводили по методике, описанной в литературе.

1-Изопропил-4-(4-метоксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-3,6(2*H*,7*H*)-дион 32а



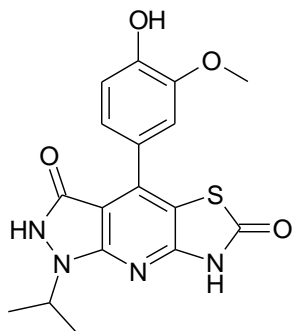
Выход 0.50 г (70%), т. пл. 349-351 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.41 (с, 6H, 2CH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 4.89-4.98 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.09 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 8.1), 7.56 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 8.1), 10.87 (уш. с, 1H, NH), 12.62 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.96, 47.28, 55.70, 99.15, 110.05, 114.17, 126.62, 131.09, 139.37, 150.72, 153.03, 160.53, 169.77.

**1-Изопропил-4-(3,4-диметоксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло
[5,4-*e*]пиридин-3,6(2*H*,7*H*)-дион 32b**



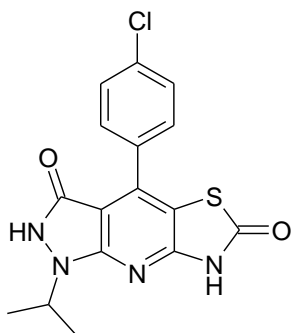
Выход 0.58 г (75%), т. пл. 328-329 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.41 (с, 6H, 2CH₃), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 4.92-4.96 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.09-7.20 (м, 1H, H_{Ar}), 7.18-7.22 (м, 2H, H_{Ar}), 10.94 (уш. с, 1H, NH), 12.63 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.97, 47.27, 55.95, 56.00, 99.09, 110.04, 111.77, 113.87, 122.02, 126.72, 139.48, 148.59, 148.84, 150.18, 150.73, 152.93, 169.84.

4-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-1-изопропил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-3,6(2*H*,7*H*)-дион 32с



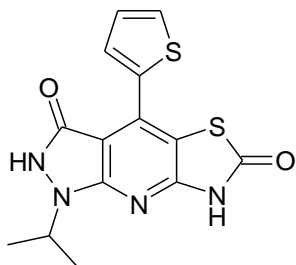
Выход 0.45 г (61%), т. пл. 334-336 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.40 (с, 6H, 2CH₃), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 4.91-4.95 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 6.89-6.92 (м, 1H, H_{Ar}), 7.05-7.08 (м, 1H, H_{Ar}), 7.20 (с, 1H, H_{Ar}), 9.52 (уш. с, 1H, OH), 10.87 (уш. с, 1H, NH), 12.60 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.96, 47.25, 56.05, 99.06, 109.84, 114.46, 115.64, 122.33, 125.32, 139.87, 147.55, 148.34, 150.70, 152.97, 169.93.

1-Изопропил-4-(4-хлорфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-3,6(2*H*,7*H*)-дион 32d



Выход 0.43 г (60%), т. пл. 362-364 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.41 (д, 6Н, 2СН₃, *J* = 6.6), 4.95 (кв, 1Н, СН_{і-Pr}, *J* = 6.6), 7.61 (с, 4Н, Н_{Ar}), 11.01 (уш. с, 1Н, NH), 12.73 (уш. с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.96, 47.37, 99.06, 110.50, 128.85, 131.33, 133.26, 134.69, 137.92, 148.64, 150.79, 152.84, 169.47.

1-Изопропил-4-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-3,6(2*H*,7*H*)-дион 32e



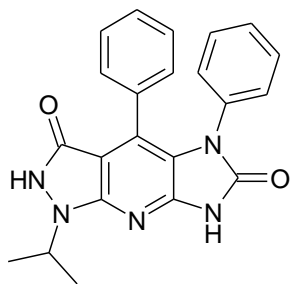
Выход 0.43 г (65%), т. пл. >350 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.41 (с, 6Н, 2СН₃), 4.89-4.98 (м, 1Н, СН_{і-Pr}), 7.27-7.30 (м, 1Н, Н_{Thi}), 7.74-7.75 (м, 1Н, Н_{Thi}), 7.88-7.90 (м, 1Н, Н_{Thi}), 11.19 (уш. с, 1Н, NH), 12.71 (уш. с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.93, 47.34, 98.23, 110.00, 128.27, 129.98, 132.38, 132.58, 134.66, 148.74, 150.93, 152.74, 169.37.

Синтез 1-изопропил-4-((гет)арил)-5-фенил-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дионов 33а-е

Общая методика

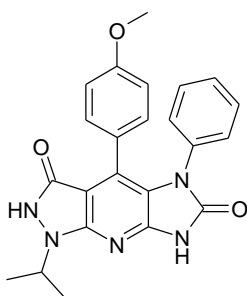
Смесь 0.31 г (2.2 ммоль) 5-амино-1-изопропил-1,2-дигидропиразол-3-она **30**, (2.2 ммоль) соответствующего ароматического альдегида **29** и 0.35 г (2 ммоль) 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она **28** в 36 мл уксусной кислоты кипятили 24 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола, промывали на фильтре этанолом и водой.

1-Изопропил-4,5-дифенил-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дион 33а



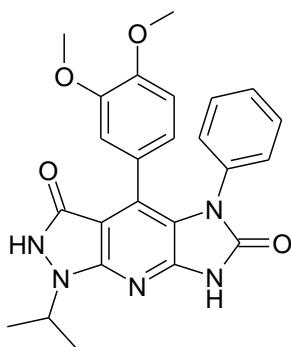
Выход 0.49 г (64%), т. пл. >360 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.41 (с, 6H, 2CH₃), 4.91-5.00 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 6.91-6.96 (м, 4H, H_{Ar}), 6.98-7.06 (м, 6H, H_{Ar}), 10.39 (уш. с, 1H, NH), 11.96 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.99, 47.23, 98.34, 117.68, 124.97, 126.88, 127.18, 127.65, 127.81, 128.25, 129.99, 131.52, 134.82, 146.36, 146.69, 154.02, 154.33.

1-Изопропил-4-(4-метоксифенил)-5-фенил-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дион 33б



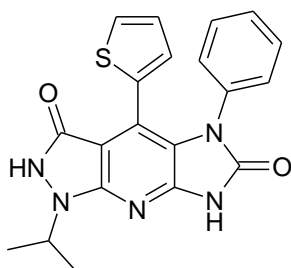
Выход 0.67 г (81%), т. пл. >360 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.44 (с, 6H, 2CH₃), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 4.96(м, 1H, CH_{i-Pr}), 6.51-6.59 (м, 2H, H_{Ar}), 6.94-7.43 (м, 7H, H_{Ar}), 10.12 (уш. с, 1H, NH), 11.81 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 22.11, 47.25, 55.98, 98.02, 117.87, 123.16, 126.98, 127.24, 128.12, 128.47, 130.53, 131.59, 132.70, 134.66, 146.36, 154.01, 154.19.

1-Изопропил-4-(3,4-диметоксифенил)-5-фенил-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5H,7H)-дион 33с



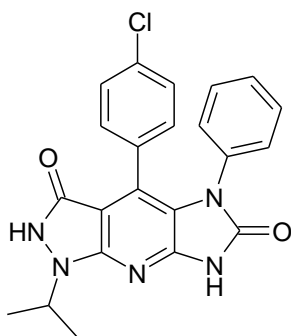
Выход 0.67 г (75%), т. пл. 315-318 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.40 (с, 6H, 2CH₃), 3.50 (с, 3H, OCH₃), 3.66 (с, 3H, OCH₃), 4.91-4.99 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 6.54-6.64 (м, 3H, H_{Ar}), 6.97-7.06 (м, 5H, H_{Ar}), 10.37 (уш. с, 1H, NH), 11.92 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.99, 47.17, 55.45, 56.03, 111.00, 114.10, 117.52, 122.95, 124.06, 125.24, 127.03, 127.53, 128.08, 135.00, 146.30, 147.46, 148.73, 154.05, 154.33.

1-Изопропил-4-(тиофен-2-ил)-5-фенил-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5H,7H)-дион 33d



Выход 0.58 г (74%), т. пл. 286-289 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.39 (с, 6H, 2CH₃), 4.90-5.00 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 6.57-6.23 (м, 2H, H_{Thi}), 7.01-7.17 (м, 5H, H_{Ar}), 7.34-7.42 (м, 1H, H_{Thi}), 10.52 (уш. с, 1H, NH), 12.02 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 22.01, 47.25, 98.62, 117.44, 118.77, 126.19, 127.23, 127.37, 127.87, 128.42, 130.22, 131.30, 134.99, 146.42, 153.79, 154.36.

1-Изопропил-5-фенил-4-(4-хлорфенил)-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дион 33e



Выход 0.52 г (61%), т. пл. >360 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.41 (с, 6H, 2CH₃), 4.92-4.97 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 6.94-7.13 (м, 9H, H_{Ar}), 10.41 (уш. с, 1H, NH), 12.00 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 22.00, 47.27, 117.94, 123.30, 126.87, 127.33, 128.09, 128.42, 130.46, 131.68, 132.71, 134.77, 146.36, 153.89, 154.23.

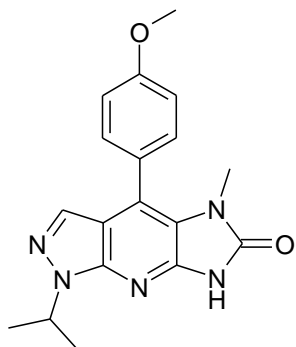
Синтез 1-изопропил-5-метил-4-(4-метоксифенил)-5,7-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-6(1*H*)-она 34

Общая методика

Смесь 0.41 г (3.3 ммоль) 2-изопропил-2H-пиразол-3-иламина **30**, 0.45 г (3.3 ммоль) 4-метоксибензальдегида **29** и 0.34 г (3 ммоль) 4-имино-1-метилимидазолидин-2-она **28** в 7 мл уксусной кислоты кипятили 20 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола, промывали на фильтре этанолом и водой.

Синтез исходного 4-имино-1-метилимидазолидин-2-она² **28** проводили по методике, описанной в литературе.

1-Изопропил-5-метил-4-(4-метоксифенил)-5,7-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-6(1*H*)-он **34**



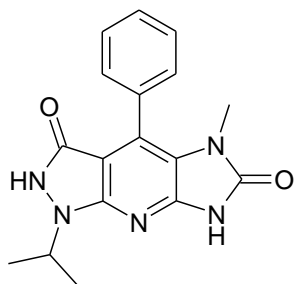
Выход 0.52 г (51%), т. пл. > 250 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.51(с, 6H, 2CH₃), 2.91 (с, 3H, CH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 5.06-5.10 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.12 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 8.5), 7.52 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 8.5), 7.63 (с, 1H, CH_{Pyrid}), 11.91 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.85, 29.31, 47.91, 55.18, 111.81, 113.75, 118.94, 121.70, 124.90, 130.22, 130.97, 144.41, 145.26, 154.82, 159.49. MS (EI), *m/z*: 337 (100) [M]⁺, 324 (22), 323 (32).

Синтез 1-изопропил-5-метил-4-(арил)-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дионов **35a-f**

Общая методика

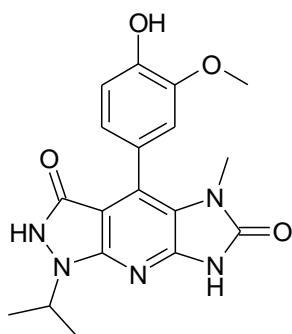
Смесь 0.31 г (2.2 ммоль) 5-амино-1-изопропил-1,2-дигидропиразол-3-она **30**, (2.2 ммоль) соответствующего ароматического альдегида **29** и 0.23 г (2 ммоль) 4-имино-1-метилимидазолидин-2-она **28** в 23 мл уксусной кислоты кипятили 20 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола, промывали на фильтре этанолом и водой.

1-Изопропил-5-метил-4-фенил-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дион 35a



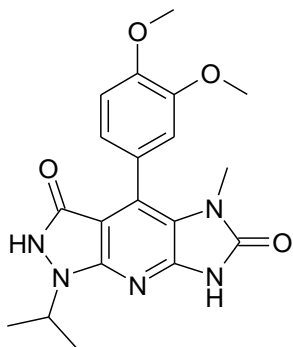
Выход 0.37 г (57%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.38 (с, 6H, 2CH₃), 2.72 (с, 3H, CH₃), 4.85-4.94 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.39-7.46 (м, 5H, H_{Ar}), 10.38 (уш. с, 1H, NH), 11.72 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 63.34; Н 5.47; N 21.43; C₁₇H₁₇N₅O₂; Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 21.66.

4-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-1-изопропил-5-метил-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дион 35b



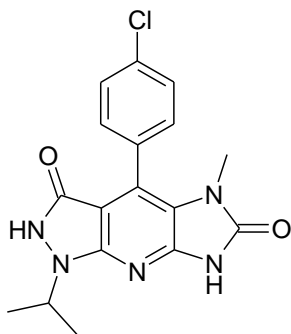
Выход 0.49 г (65%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.36 (с, 6H, 2CH₃), 2.81 (с, 3H, CH₃), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 4.84-4.93 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 6.80-6.83 (м, 2H, H_{Ar}), 7.02 (с, 1H, H_{Ar}), 9.20 (уш. с, 1H, OH), 10.54 (уш. с, 1H, NH), 11.68 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 58.67; Н 5.25; N 18.63; C₁₈H₁₉N₅O₄; Вычислено, %: С 58.53; Н 5.18; N 18.96.

1-Изопропил-5-метил-4-(3,4-диметоксифенил)-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дион 35c



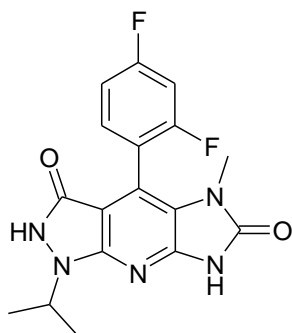
Выход 0.53 г (68%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.36 (с, 6Н, 2СН₃), 2.78 (с, 3Н, СН₃), 3.75 (с, 3Н, ОСН₃), 3.82 (с, 3Н, ОСН₃), 4.84-4.93 (м, 1Н, СН_{1-Pr}), 6.96-7.07 (м, 3Н, Н_{Ar}), 10.26 (уш. с, 1Н, NH), 11.69 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: С 59.82; Н 5.41; N 18.52; С₁₉Н₂₁Н₅О₄; Вычислено, %: С 59.52; Н 5.52; N 18.27.

1-Изопропил-5-метил-4-(4-хлорфенил)-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дион 35d



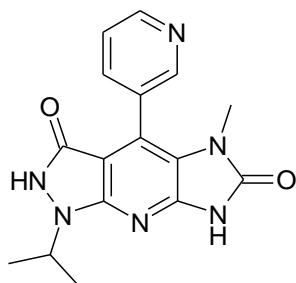
Выход 0.38 г (52%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.37 (с, 6Н, 2СН₃), 2.76 (с, 3Н, СН₃), 4.84-4.93 (м, 1Н, СН_{1-Pr}), 7.51 (с, 4Н, Н_{Ar}), 10.48 (уш. с, 1Н, NH), 11.75 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: С 56.74; Н 4.57; N 19.77; С₁₇Н₁₆СlН₅О₂; Вычислено, %: С 57.07; Н 4.51; N 19.57.

1-Изопропил-5-метил-4-(2,4-дифторфенил)-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дион 35e



Выход 0.36 г (50%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.37 (с, 6H, 2CH₃), 2.82 (с, 3H, CH₃), 4.84-4.93 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.17-7.23 (м, 1H, H_{Ar}), 7.36-7.43 (м, 1H, H_{Ar}), 7.60-7.64 (м, 1H, H_{Ar}), 10.46 (уш. с, 1H, NH), 11.82 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 56.64; Н 4.33; N 19.83; C₁₇H₁₅F₂N₅O₂; Вычислено, %: С 56.82; Н 4.21; N 19.49.

1-Изопропил-5-метил-4-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3,6(5*H*,7*H*)-дион 35f



Выход 0.47 г (72%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.27-1.47 (м, 6H, 2CH₃), 2.77 (с, 3H, CH₃), 4.85-4.94 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.47-7.52 (м, 1H, H_{Py}), 7.93-7.95 (м, 1H, H_{Py}), 8.64-8.70 (м, 2H, H_{Py}), 10.40-10.48 (м, 1H, NH), 11.81 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 58.97; Н 5.05; N 25.59; C₁₆H₁₆N₆O₂; Вычислено, %: С 59.25; Н 4.97; N 25.91.

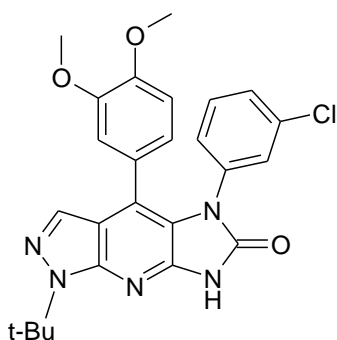
Синтез 1-(*трет*-бутил)-4-(3,4-диметоксифенил)-5-(3-хлорфенил)-5,7-дигидропиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,2-*e*]пиридин-6(1*H*)-она 36

Общая методика

Смесь 0.83 г (6 ммоль) 2-*трет*-бутил-2Н-пиразол-3-иламина **30**, (2.1 ммоль) соответствующего ароматического альдегида **29** и 0.42 г (2 ммоль) 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она **28** в 36 мл уксусной кислоты кипятили 24 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола, промывали на фильтре этанолом и водой.

Синтез исходного аминопиразола **30**¹³² проводили по методике, описанной в литературе.

1-(*трет*-Бутил)-4-(3,4-диметоксифенил)-5-(3-хлорфенил)-5,7-дигидропиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,2-*e*]пиридин-6(1*H*)-он 36



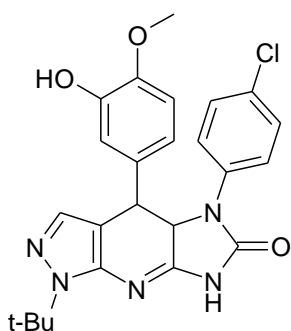
Выход 0.22 г (23%), т. пл. 247-249 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.80 (с, 9Н, 3СН₃), 3.54 (с, 3Н, ОСН₃), 3.73 (с, 3Н, ОСН₃), 6.56-6.67 (м, 1Н, Н_{Ar}), 6.76-6.85 (м, 2Н, Н_{Ar}), 7.00-7.24 (м, 4Н, Н_{Ar}), 7.71 (с, 1Н, СН_{Pyr}), 11.72-12.23 (м, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 29.21, 55.48, 56.12, 59.61, 112.05, 112.94, 121.54, 122.99, 125.23, 126.14, 127.21, 127.70, 129.62, 129.87, 123.67, 136.21, 145.10, 148.52, 149.15, 154.24.

Синтез **1-(трет-бутил)-4-(арил)-5-(арил)-4,4а,5,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-6(1*H*)-онов 41а-д**

Общая методика

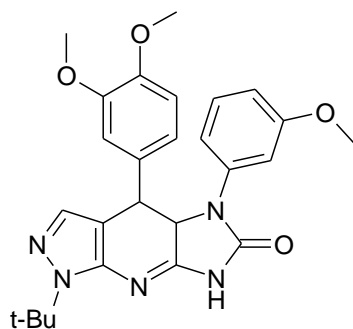
Смесь 0.46 г (3.3 ммоль) 2-третбутил-2Н-пиразол-3-иламина **30**, (3.3 ммоль) соответствующего ароматического альдегида **40** и (3 ммоль) 4-имино-1-арилимидазолидин-2-она **7** в 7 мл уксусной кислоты кипятили 20 мин. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола, промывали на фильтре этанолом и водой.

1-(трет-Бутил)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-5-(4-хлорфенил)-4,4а,5,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-6(1*H*)-он 41а



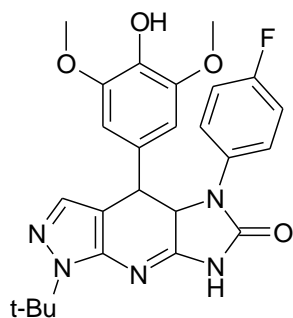
Выход 0.95 г (68%), т. пл. 169-172 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.66 (с, 9Н, 3СН₃ _{t-bu}), 3.64 (с, 3Н, ОСН₃), 4.31 (д, 1Н, СН_{py}, *J* = 5.1), 5.48 (д, 1Н, СН_{py}, *J* = 5.1), 5.83-5.85 (м, 1Н, Н_{Ar}), 5.97 (м, 1Н, Н_{Ar}), 6.59 (д, 1Н, Н_{Ar}, *J* = 5.1), 7.14 (с, 1Н, Н_{pyr}), 7.40-7.46 (м, 4Н, Н_{Ar}), 8.69 (уш. с, 1Н, ОН), 11.38 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: С 62.10; Н 5.31; N 15.32; С₂₄Н₂₄ClN₅O₃; Вычислено, %: С 61.87; Н 5.19; N 15.03.

1-(*трет*-Бутил)-4-(3,4-диметоксифенил)-5-(3-метоксифенил)-4,4а,5,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-6(1*H*)-он 41b



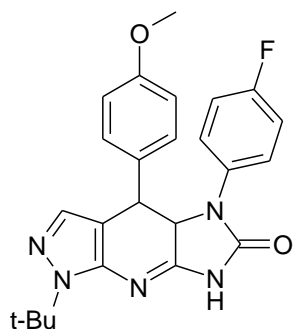
Выход 0.82 г (57%), т. пл. 157-161 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.66 (с, 9H, 3CH₃ *t*-bu), 3.31 (с, 3H, OCH₃), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 4.41 (д, 1H, CH_{py}, *J* = 4.8), 5.56 (д, 1H, CH_{py}, *J* = 4.8), 5.92 (м, 1H, H_{Ar}), 6.02-6.04 (м, 1H, H_{Ar}), 6.69-6.71 (м, 1H, H_{Ar}), 6.77-6.79 (м, 1H, H_{Ar}), 6.96-6.98 (м, 2H, H_{Ar}), 7.16 (с, 1H, H_{pyr}), 7.31-7.35 (м, 1H, H_{Ar}), 11.32 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 65.47; Н 6.22; N 15.06; С₂₆Н₂₉Н₅О₄; Вычислено, %: С 65.67; Н 6.15; N 14.73.

1-(*трет*-Бутил)-4-(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)-5-(4-фторфенил)-4,4а,5,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-6(1*H*)-он 41с



Выход 0.73 г (51%), т. пл. 178-180 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.66 (с, 9H, 3CH₃ *t*-bu), 3.39 (с, 6H, 2OCH₃), 4.31 (д, 1H, CH_{py}, *J* = 4.8), 5.54 (д, 1H, CH_{py}, *J* = 4.8), 5.68 (м, 2H, H_{Ar}), 7.17 (с, 1H, H_{pyr}), 7.25-7.28 (м, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.41 (м, 2H, H_{Ar}), 8.22 (уш. с, 1H, OH), 11.38 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 62.76; Н 5.53; N 14.36; С₂₅Н₂₆FN₅О₄; Вычислено, %: С 62.62; Н 5.47; N 14.61.

1-(*трет*-Бутил)-4-(4-метоксифенил)-5-(4-фторфенил)-4,4а,5,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-6(1*H*)-он 41d



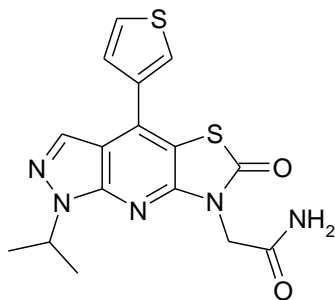
Выход 0.78 г (60%), т. пл. 175-176 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.66 (с, 9H, 3CH₃ *t*-bu), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 4.36 (д, 1H, CH_{py}, *J* = 4.8), 5.54 (д, 1H, CH_{py}, *J* = 4.8), 6.36 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 5.1), 6.65 (д, 2H, H_{Ar}, *J* = 5.1), 7.15 (с, 1H, H_{pyr}), 7.23-7.26 (м, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.38 (м, 2H, H_{Ar}), 11.36 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 66.86; Н 5.53; N 16.43; C₂₄H₂₄FN₅O₂; Вычислено, %: С 66.50; Н 5.58; N 16.16.

Синтез N-алкил-1-изопропил-4-((гет)арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-онов 42-43

Общая методика

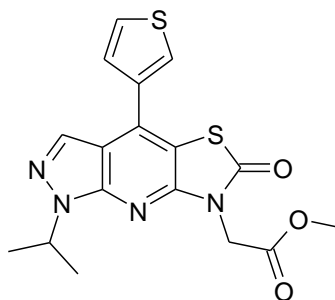
К смеси (1 ммоль) 1-изопропил-4-((гет)арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-она **31** и 0.28 г (2 ммоль) безводного карбоната калия в 5 мл ДМФА добавляли 1.1 ммоль соответствующего алкилирующего агента. Полученную смесь перемешивали 20 ч при комнатной температуре, затем реакционную массу выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали.

2-(1-Изопропил-6-оксо-4-(тиофен-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-7(6*H*)-ил)ацетамид 42а



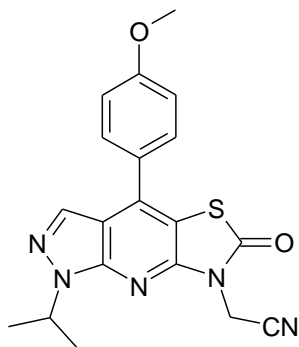
Выход 0.29 г (81%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.52 (с, 6H, 2CH₃), 4.66 (с, 2H, CH₂), 5.08-5.13 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.35 (уш. с, 1H, NH₂), 7.66-7.68 (м, 1H, H_{Thi}), 7.80 (уш. с, 1H, NH₂), 7.90-7.93 (м, 1H, H_{Thi}), 8.23 (с, 1H, CH_{Pyr}), 8.24-8.25 (м, 1H, H_{Thi}). Найдено, %: С 51.63; Н 3.96; N 18.98; C₁₆H₁₅N₅O₂S₂; Вычислено, %: С 51.46; Н 4.05; N 18.75.

Метил 2-(1-изопропил-6-оксо-4-(тиофен-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-7(6*H*)-ил)ацетат 42б



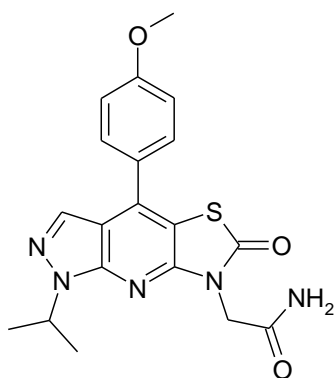
Выход 0.29 г (74%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.51 (с, 6H, 2CH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 4.91 (с, 2H, CH₂), 5.05-5.14 (м, 1H, CH_{i-Pr}), 7.67-7.70 (м, 1H, H_{Thi}), 7.91-7.93 (м, 1H, H_{Thi}), 8.24 (с, 1H, CH_{Pyr}), 8.26-8.28 (м, 1H, H_{Thi}). Найдено, %: С 52.68; Н 4.02; N 14.17; C₁₇H₁₆N₄O₃S₂; Вычислено, %: С 52.56; Н 4.15; N 14.42.

2-(1-Изопропил-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-7(6*H*)-ил)ацетонитрил 43а



Выход 0.32 г (85%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.57 (с, 6Н, 2СН₃), 3.88 (с, 3Н, ОСН₃), 5.18 (м, 1Н, СН_{i-Pr}), 5.22 (с, 2Н, СН₂), 7.22 (д, 2Н, Н_{Ar}, *J* = 8.7), 7.75 (д, 2Н, Н_{Ar}, *J* = 8.7), 8.13 (с, 1Н, СН_{Pyr}). Найдено, %: С 59.97; Н 4.62; N 18.08; С₁₉Н₁₇Н₅О₂С; Вычислено, %: С 60.14; Н 4.52; N 18.46.

2-(1-Изопропил-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-7(6*H*)-ил)ацетамид 43б



Выход 0.31 г (77%), т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.42-1.54 (м, 6Н, 2СН₃), 3.88 (с, 3Н, ОСН₃), 4.66 (с, 2Н, СН₂), 5.09-5.13 (м, 1Н, СН_{i-Pr}), 7.22 (д, 2Н, Н_{Ar}, *J* = 8.4), 7.35 (уш. с, 1Н, NH₂), 7.75 (д, 2Н, Н_{Ar}, *J* = 8.4), 7.80 (уш. с, 1Н, NH₂), 8.08 (с, 1Н, СН_{Pyr}). Найдено, %: С 57.58; Н 4.68; N 17.73; С₁₉Н₁₉Н₅О₃С; Вычислено, %: С 57.42; Н 4.82; N 17.62.

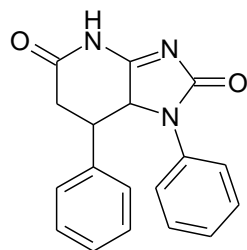
3.5 Экспериментальная часть к разделу 2.4.2

Синтез 7-арил(алкил)-1-фенил-7,7*a*-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5 (4*H*,6*H*)- дионов 45а-*f*

Общая методика

Смесь 0.53 г (3 ммоль) иминоазолидинона **7**, 0.86 г (6 ммоль) кислоты Мельдрума **26**, 0.61 г (6 ммоль) *N*-метилморфолина и (6 ммоль) соответствующего альдегида **44** в 8 мл этанола кипятили 1 час. Затем реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок фильтровали, промывали на фильтре этанолом.

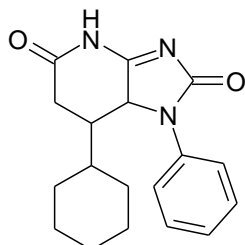
1,7-Дифенил-7,7*a*-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дион **45а**



Выход 0.39 г (43%), белый порошок, т. пл. 278-281 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 2.68 (0.4H, д, д, *J* = 17.6, *J* = 4.4, CH₂), 2.91 (0.6H, д, *J* = 18.3, CH₂), 3.15 (0.4H, д, д, *J* = 17.5, *J* = 12.8, CH₂), 3.37-3.48 (1H, м, CH₂+CH), 4.02 (0.6H, т, *J* = 5.3, CH), 5.60 (0.4H, д, *J* = 12.0, CH), 5.76 (0.6H, д, *J* = 6.0, CH), 6.64-6.67 (1.2H, м, H Ph), 6.86-6.88 (1.2H, м, H Ph), 6.92-6.98 (1.8H, м, H Ph), 7.11-7.13 (0.8H, м, H Ph), 7.17-7.22 (2.8H, м, H Ph), 7.44-7.49 (1.6H, м, H Ph), 7.58 (0.6H, д, *J* = 7.9, H Ph), 12.12 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 35.74, 37.39, 38.14, 43.37, 61.08, 63.56, 120.29, 124.32, 125.19, 127.52, 127.67, 128.11, 128.26, 128.33, 128.87, 129.55, 136.29, 137.33, 137.57, 138.19, 161.4, 166.75, 171.35, 171.72, 177.02, 178.90. ИК-спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 3450 (NH); 3061; 2976 (CH); 2830 (CH); 1739 (C=O); 1644 (C=O); 1501; 1434; 1370; 1289; 1183; 1142; 915; 902; 722 (CH₂); 751; 697;

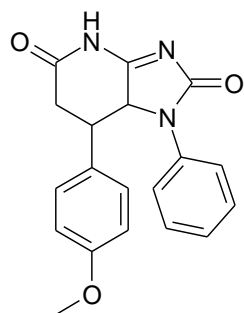
688. HRMS (ESI), m/z : 306.1242 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{16}N_3O_2$. Вычислено, m/z : 306.1237.

1-Фенил-7-циклогексил-7,7a-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2,5(4H,6H)-дион 45b



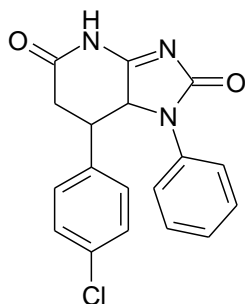
Выход 0.42 г (45%), белый порошок, т. пл. 256-260 °С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 0.82-1.20 (7H, м, C_6H_{11}), 1.33-1.60 (4H, м, C_6H_{11}), 2.12-2.17 (0.3H, м, CH_2), 2.39 (0.7H, д, $J = 17.4$, CH_2), 2.46 (0.3H, д, $J = 4.3$, CH_2), 2.68 (0.7H, д, $J = 17.6$, CH_2), 2.97 (0.7H, д. д., $J = 18.1$, $J = 5.5$, CH), 3.34-3.37 (0.3H, м, CH), 5.27 (0.3H, д, $J = 12.3$, CH), 5.51 (0.7H, д, $J = 5.9$, CH), 7.12-7.17 (0.7H, м, H Ph), 7.27-7.32 (0.6H, м, H Ph), 7.36-7.43 (2.8H, м, H Ph), 7.57 (0.9H, д, $J = 8.0$, H Ph), 11.94 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.78, 25.81, 26.05, 26.17, 26.23, 26.77, 29.23, 30.80, 31.89, 32.01, 33.22, 36.11, 36.91, 37.81, 43.58, 60.69, 61.22, 120.34, 124.31, 126.35, 126.83, 129.14, 129.43, 137.64, 138.92, 165.02, 165.09, 171.81, 172.00, 178.82, 180.24. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3455 (NH); 2927 (CH); 2852 (CH); 1737 (C=O); 1639 (C=O); 1501; 1442; 1370; 1311; 1283; 1143; 1014; 895; 844; 772; 703. HRMS (ESI), m/z : 312.1711 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{22}N_3O_2$. Вычислено, m/z : 312.1707.

7-(4-Метоксифенил)-1-фенил-7,7а-дигидро-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4H,6H)-дион 45с



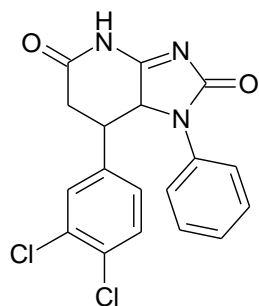
Выход 0.47 г (70%), белый порошок, т. пл. 266-268 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.65 (0.4H, д. д., $J = 17.6, J = 4.2$, CH_2), 2.87 (0.6H, д, $J = 18.2$, CH_2), 3.12 (0.4H, д. д., $J = 17.5, J = 12.9$, CH_2), 3.36 (0.6H, д, $J = 10.4, J = 4.8$, CH_2), 3.40 (0.4H, д, $J = 5.7$, CH), 3.58 (1.2H, с, OCH_3), 3.67 (1.8H, с, OCH_3), 3.95 (0.6H, т, $J = 5.3$, CH), 5.51 (0.4H, д, $J = 12.0$, CH), 5.71 (0.6H, д, $J = 5.8$, CH), 6.52 (0.8H, д, $J = 8.2$, H Ar), 6.57 (1.2H, д, $J = 8.5$, H Ar), 6.76 (1.4H, д, $J = 8.5$, H Ar), 6.85-6.90 (1.2H, м, H Ar), 6.96-7.01 (1.4H, м, H Ar), 7.18-7.20 (0.6H, м, H Ar), 7.44-7.47 (1.2H, м, H Ar), 7.59 (1.2H, д, $J = 8.2$, H Ar), 12.03 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 35.11, 36.18, 37.69, 42.20, 54.94, 54.99, 60.82, 63.36, 113.39, 113.79, 119.76, 123.81, 124.50, 124.54, 127.45, 127.61, 128.25, 128.81, 129.07, 129.61, 136.93, 137.12, 158.31, 158.55, 164.17, 164.27, 170.99, 171.34, 176.62, 178.41. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3449 (NH); 2932 (CH); 2834 (CH); 1741 (C=O); 1632 (C=O); 1514; 1453; 1376; 1328; 1301; 1292; 1252; 1183; 1142; 1037; 1011 (OMe); 889; 826; 759 (CH_2); 712; 692; 614; 564; 516; 475; 460. HRMS (ESI), m/z : 358.1148 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_3$. Вычислено, m/z : 358.1162.

7-(4-Хлорфенил)-1-фенил-7,7a-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2,5(4H,6H)-дион 45d



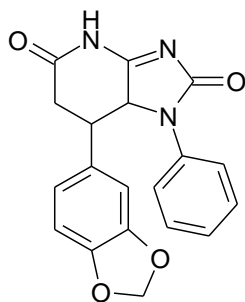
Выход 0.46 г (45%), белый порошок, т. пл. 281-283 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.69 (0.4H, д. д., $J = 17.5, J = 4.3$, CH_2), 2.91 (0.6H, д, $J = 18.4$, CH_2), 3.11-3.17 (0.4H, м, CH_2), 3.41 (0.6H, д. д., $J = 18.4, J = 5.4$, CH_2), 3.45-3.51 (0.4H, м, CH), 4.00-4.05 (0.6H, м, CH), 5.57 (0.4H, д, $J = 12.0$, CH), 5.76 (0.6H, д, $J = 5.9$, CH), 6.64 (1.2H, д, $J = 8.4$, H Ar), 6.87 (0.8H, д, $J = 7.7$, H Ar), 6.92-6.95 (0.4H, м, H Ar), 6.98-7.03 (1.4H, м, H Ar), 7.13 (0.6H, д, $J = 8.1$, H Ar), 7.19-7.22 (0.8H, м, H Ar), 7.31 (1.2H, д, $J = 8.4$, H Ar), 7.45-7.48 (1.4H, м, H Ar), 7.58 (1.2H, д, $J = 8.3$, H Ar), 12.09 (0.4H, уш. с., NH), 12.18 (0.6H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 35.47, 36.82, 37.76, 42.59, 60.89, 63.44, 120.26, 123.11, 124.44, 125.24, 128.22, 128.92, 129.51, 129.63, 130.19, 132.17, 132.88, 135.31, 137.23, 137.40, 151.36, 171.37, 171.39, 176.91, 178.71. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3449 (NH); 2954 (CH); 2801 (CH); 1743 (C=O); 1634 (C=O); 1503; 1492; 1452; 1376; 1324; 1290; 1181; 1142; 1094; 1008; 891; 813; 755 (CH_2); 708; 690; 482. HRMS (ESI), m/z : 340.0841 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 340.0847.

7-(3,4-Дихлорфенил)-1-фенил-7,7a-дигидро-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4H,6H)-дион 45e



Выход 0.55 г (49%), белый порошок, т. пл. 290-294 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.73 (0.5H, д. д., $J = 17.5, J = 4.4$, CH_2), 2.96 (0.5H, д, $J = 18.4$, CH_2), 3.17 (0.5H, д. д., $J = 17.3, J = 13.0$, CH_2), 3.41 (0.5H, д. д, $J = 18.5, J = 5.7$, CH_2), 3.48-3.54 (0.5H, м, CH), 4.05 (0.5H, т, $J = 5.3$, CH), 5.57 (0.5H, д, $J = 12.0$, CH), 5.79 (0.5H, д, $J = 6.1$, CH), 6.66 (0.5H, д. д., $J = 8.4, J = 2.0$, H Ar), 6.71 (0.5H, д, $J = 2.0$, H Ar), 6.91 (1H, д, $J = 7.4$, H Ar), 6.94-6.97 (0.5H, м, H Ar), 7.01-7.04 (1H, м, H Ar), 7.12 (0.5H, д, $J = 8.3$, H Ar), 7.21-7.24 (1H, м, H Ar), 7.38 (0.5H, с, H Ar), 7.47-7.50 (1H, м, H Ar), 7.56 (1.5H, д, $J = 8.4$, H Ar), 12.10 (0.5H, уш. с., NH), 12.22 (0.5H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 35.03, 36.55, 37.31, 42.29, 60.68, 63.23, 120.46, 124.62, 125.33, 125.41, 127.54, 128.18, 128.59, 129.69, 130.15, 130.25, 130.36, 130.74, 130.93, 131.08, 131.21, 131.34, 137.12, 137.19, 137.37, 139.2, 161.23, 163.79, 170.49, 170.24, 176.77, 178.42. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3452 (NH); 2969 (CH); 2810 (CH); 1742 (C=O); 1631 (C=O); 1453; 1374; 1322; 1289; 1249; 1182; 1141; 1029; 1008; 823; 757 (CH_2); 691; 622; 454. HRMS (ESI), m/z : 374.0450 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 374.0458.

7-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-фенил-7,7*a*-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дион 45f



Выход 0.52 г (50%), серый порошок, т. пл. 270-273 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 2.65 (0.5H, д, *J* = 14.0, CH₂), 2.85 (0.5H, д, *J* = 18.2, CH₂), 3.05-3.15 (0.5H, м, CH₂), 3.35-3.45 (1H, м, CH₂+CH), 3.90-3.98 (0.5H, м, CH), 5.48 (0.5H, д, *J* = 11.8, CH), 5.71 (0.5H, д, *J* = 5.5, CH), 5.80 (1H, д, *J* = 13.6, -OCH₂O-), 5.94 (1H, д, *J* = 10.2, -OCH₂O-), 6.08 (0.5H, с, H Ar), 6.15 (0.5H, д, *J* = 7.4, H Ar), 6.50 (1H, д, *J* = 22.2, *J* = 7.6, H Ar), 6.74-6.77 (1H, м, H Ar), 6.90-6.97 (1.5H, м, H Ar), 7.02 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar), 7.17-7.21 (0.5H, м, H Ar), 7.43-7.48 (1H, м, H Ar), 7.58 (1H, д, *J* = 7.5, H Ar), 12.03 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 36.04, 37.11, 38.03, 43.09, 61.16, 63.81, 101.04, 101.60, 107.97, 108.01, 108.49, 108.65, 120.23, 120.61, 121.89, 124.34, 125.17, 128.08, 129.58, 129.85, 131.95, 137.42, 137.53, 146.59, 147.09, 147.35, 147.67, 163.35, 164.61, 171.31, 171.72, 177.05, 178.74. ИК-спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 3449 (NH); 2954 (CH); 2894 (CH); 1739 (C=O); 1633 (C=O); 1503; 1491; 1453; 1375; 1323; 1294; 1237; 1185; 1147; 1046; 1008; 947; 904; 758; 691; 637; 481; 449. HRMS (ESI), *m/z*: 350.1126 [M+H]⁺. C₁₉H₁₆N₃O₄. Вычислено, *m/z*: 350.1135.

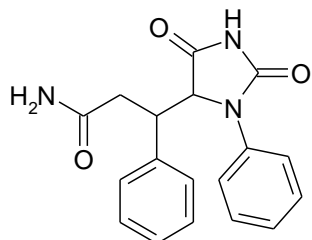
Синтез 3-арил(алкил)-3-(2,5-диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)пропанамидов 46a-f

Общая методика

К суспензии (1 ммоль) соответствующего имидазопиридин-2,5-диона **45** в 5 мл уксусной кислоты добавляли 0.18 г (10 ммоль) воды. Полученную

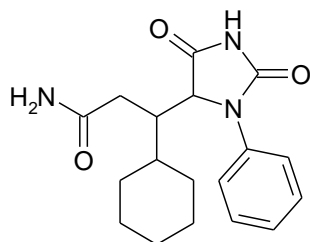
смесь кипятили с обратным холодильником 4 часа. Реакционную массу упаривали, остаток перекристаллизовывали из 50 % водного этанола, отфильтровывали, промывали на фильтре 50 % водным этанолом.

3-(2,5-Диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)-3-фенилпропанамид 46a



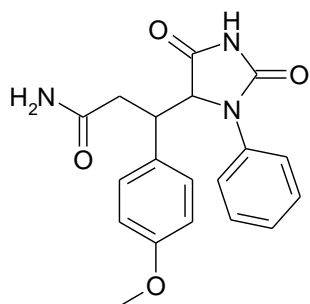
Выход 0.22 г (68%), белый порошок, т. пл. 167-170 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.32 (0.5H, д. д., $J = 14.9, J = 4.9$, CH_2), 2.40 (0.5H, д. д., $J = 10.6$, CH_2), 2.93 (0.5H, д. д., $J = 15.6, J = 8.4$, CH_2), 3.02 (0.5H, д. д., $J = 15.6, J = 7.1$, CH_2), 3.57-3.63 (0.5H, м, CH), 3.67-3.72 (0.5H, м, CH), 5.16 (0.5H, д, $J = 3.4$, CH), 5.27 (0.5H, $J = 1.8$, CH), 6.66 (0.5H, уш. с., NH_2), 6.82 (0.5H, уш. с., NH_2), 6.84-6.86 (1H, м, H Ph), 7.15 (1H, д, $J = 7.1$, H Ph), 7.23-7.31 (4H, м, H Ph+ NH_2), 7.44-7.53 (4H, м, H Ph), 7.57 (1H, д, $J = 7.8$, H Ph), 10.86 (0.5H, уш. с., NH), 11.02 (0.52, уш. с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 35.18, 35.90, 39.38, 42.78, 63.47, 64.78, 121.84, 123.78, 124.77, 125.77, 127.43, 127.71, 128.39, 128.62, 129.10, 129.33, 129.42, 136.46, 136.90, 137.72, 138.48, 154.48, 155.19, 172.05, 172.59, 172.62, 172.76. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3428-3347 (NH+ NH_2); 3060 (CH); 2944 (CH); 1710 (C=O); 1662 (C=O); 1503; 1495; 1457; 1419; 1206; 1152; 769 (CH_2); 701; 641; 455. HRMS (ESI), m/z : 324.1339 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 324.1343.

3-Циклогексил-3-(2,5-диоксо-3-фенил-имидазолидин-4-ил)пропанамид 46b



Выход 0.19 г (60%), белый порошок, т. пл. 226-228 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84-0.99 (2H, м, C_6H_{11}), 1.06-1.19 (4H, м, C_6H_{11}), 1.60-1.70 (5H, м, C_6H_{11}), 1.83 (1H, д, $J = 12.0$, CH_2), 2.02-2.09 (2H, м, CH_2+CH), 5.06 (1H, с, CH), 6.68 (1H, уш. с., NH_2), 7.19-7.22 (1H, м, H Ph), 7.28 (1H, уш. с., NH_2), 7.36-7.42 (4H, м, H Ph), 11.17 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 26.44, 26.50, 26.58, 30.50, 31.09, 33.11, 38.74, 39.54, 61.82, 123.65, 125.55, 129.19, 136.23, 155.45, 173.22, 173.38. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3454-3339 ($\text{NH}+\text{NH}_2$); 2933 (CH); 2922 (CH); 2853; 1731 (C=O); 1669 (C=O); 1600; 1504; 1397; 1151; 761; 701; 624; 448. HRMS (ESI), m/z : 330.1811 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 330.1812.

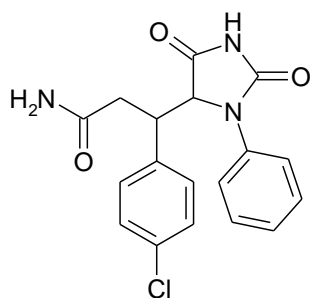
3-(4-Метоксифенил)-3-(2,5-диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)пропанамид 46c



Выход 0.26 г (72%), белый порошок, т. пл. 219-222 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.29-2.39 (1H, м, CH_2), 2.87 (0.5H, д. д., $J = 15.6$, $J = 8.1$, CH_2), 3.04 (0.5H, д. д., $J = 15.7$, $J = 7.3$, CH_2), 3.56-3.58 (0.5H, м, CH), 3.66-3.69 (0.5H, м, CH), 3.72 (1.5H, с, OCH_3), 3.74 (1.5H, с, OCH_3), 5.12 (0.5H, д, $J = 3.4$, CH), 5.24 (0.5H, д, $J = 2.1$, CH), 6.57 (0.5H, уш. с., NH_2), 6.74

(0.5H, уш. с., NH₂), 6.80 (2H, с, H Ar+NH₂), 6.86 (1H, д, $J = 8.6$, H Ar), 7.08 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar), 7.17 (0.5H, уш. с., NH₂), 7.22-7.24 (0.5H, м, H Ar), 7.26-7.29 (0.5H, м, H Ar), 7.45-7.49 (2.5H, м, H Ar), 7.52 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar), 7.59 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar), 10.87 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 35.57, 36.65, 39.19, 42.42, 55.44, 55.45, 63.63, 65.00, 113.83, 121.85, 123.85, 124.74, 125.75, 129.27, 129.38, 129.54, 129.67, 130.16, 130.34, 136.56, 137.12, 154.54, 155.25, 158.72, 158.86, 172.15, 172.62, 172.75, 172.83. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3436-3308 (NH+NH₂); 3171; 3073; 2968 (CH); 2935 (CH); 1724 (C=O); 1683 (C=O); 1610; 1514; 1409; 1255; 1146; 1030 (OCH₃); 761 (CH₂); 702; 638; 540; 441. HRMS (ESI), m/z : 354.1436 [M+H]⁺. C₁₉H₂₀N₃O₄. Вычислено, m/z : 354.1448.

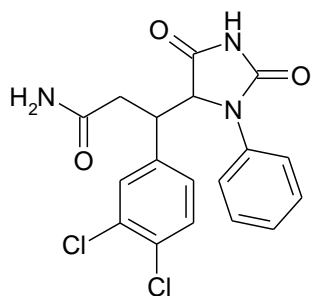
3-(4-Хлорфенил)-3-(2,5-диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)пропанамид 46d



Выход 0.15 г (42%), светло-желтый порошок, т. пл. 223-225 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 2.32-2.45 (1H, м, 2CH₂), 2.95 (0.5H, д, д., $J = 15.8$, $J = 8.9$, CH₂), 3.01 (0.5H, д, д., $J = 15.8$, $J = 6.8$, CH₂), 3.58-3.63 (0.5H, м, CH), 3.68-3.73 (0.5H, м, CH), 5.18 (0.5H, д, $J = 3.4$, CH), 5.28 (0.5H, д, $J = 2.1$, CH), 6.70 (0.5H, уш. с., NH₂), 6.85-6.88 (1.5H, м, NH₂), 7.18 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar), 7.22-7.29 (1.5H, м, H Ar), 7.33 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar), 7.38 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar), 7.45-7.50 (2H, м, H Ar), 7.53 (1.5H, д, $J = 7.7$, H Ar), 7.58 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar), 10.96 (0.5H, уш. с., NH), 11.09 (0.5H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 35.10, 35.79, 39.48, 42.27, 63.41, 64.58, 121.92, 123.81, 124.90, 125.84, 128.38, 129.36, 129.45, 130.42, 130.97, 136.79, 154.46, 155.17, 171.84, 172.41, 172.62, 172.69. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3475-3369

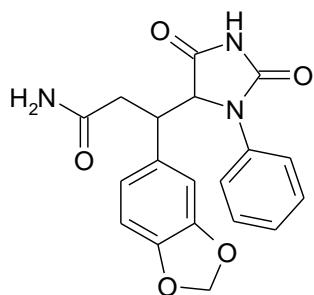
(NH+NH₂); 3201; 2945 (CH); 2907 (CH); 1760 (C=O); 1719 (C=O); 1492; 1412; 1143; 1091; 1013; 830; 762 (CH₂); 699; 514; 440. HRMS (ESI), *m/z*: 358.0950 [M+H]⁺. C₁₈H₁₇ClN₃O₃. Вычислено, *m/z*: 358.0953.

3-(3,4-Дихлорофенил)-3-(2,5-диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)пропанамид 46е



Выход 0.32 г (82%), белый порошок, т. пл. 205-209 °С. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 2.38-2.45 (1H, м, 2CH₂), 2.96 (0.5H, д. д., *J* = 15.8, *J* = 6.4, CH₂), 3.02 (0.5H, д. д., *J* = 15.8, *J* = 9.2, CH₂), 3.60-3.63 (0.5H, м, CH), 3.66-3.69 (0.5H, м, CH), 5.21 (0.5H, д, *J* = 3.6, CH), 5.30 (0.5H, д, *J* = 2.8, CH), 6.74 (0.5H, уш. с., NH₂), 6.82 (0.5H, д. д., *J* = 8.4, *J* = 2.0 H Ar), 6.87 (0.5H, уш. с., NH₂), 7.02 (0.5H, д, *J* = 1.9, H Ar), 7.16 (0.5H, д. д., *J* = 8.4, *J* = 1.9, H Ar), 7.24-7.31 (1H, м, H Ar+NH₂), 7.34 (0.5H, с, NH₂), 7.40 (0.5H, д, *J* = 1.9, H Ar), 7.45-7.53 (3.5H, м, H Ar), 7.55-7.58 (1.5H, м, H Ar), 7.59 (0.5H, с, H Ar), 11.05 (0.5H, уш. с., NH), 11.19 (0.5H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 34.74, 35.38, 39.42, 41.98, 63.35, 64.17, 122.03, 123.76, 125.12, 125.90, 128.97, 129.41, 129.54, 129.66, 130.21, 130.47, 130.49, 130.58, 130.68, 131.05, 131.10, 136.15, 136.56, 138.95, 139.72, 154.44, 155.10, 171.65, 172.13, 172.35, 172.59. ИК-спектр (KBr), *v*/cm⁻¹: 3468 (NH+NH₂); 3058; 2911 (CH); 1735 (C=O); 1657 (C=O); 1597; 1503; 1396; 1199; 1152; 1030; 768 (CH₂); 703; 580; 447. HRMS (ESI), *m/z*: 392.0551 [M+H]⁺. C₁₈H₁₆Cl₂N₃O₃. Вычислено, *m/z*: 392.0563.

3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3-(2,5-диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)пропанамид 46f



Выход 0.29 г (79%), серый порошок, т. пл. 234-238 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.30 (0.4H, д. д., $J = 14.9, J = 5.1$, CH_2), 2.35 (0.6H, д. д., $J = 14.7, J = 10.7$, CH_2), 2.90 (0.4H, д. д., $J = 16.3, J = 9.4$, CH_2), 2.96 (0.6H, д. д., $J = 20.4, J = 13.5$, CH_2), 3.52-3.55 (0.4H, м, CH), 3.62-3.64 (0.6H, м, CH), 5.12 (0.4H, д, $J = 3.5$, CH), 5.23 (0.6H, д, $J = 2.3$, CH), 5.97-6.01 (2H, м, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.24-6.27 (0.4H, м, H Ar), 6.44 (0.4H, с, H Ar), 6.61 (0.6H, д, $J = 8.0$, H Ar), 6.66 (0.6H, уш. с., NH_2), 6.72 (0.4H, уш. с., NH_2), 6.77 (0.6H, д, $J = 8.0$, H Ar), 6.81-6.85 (1H, м, H Ar), 7.22-7.24 (0.4H, м, H Ar), 7.26-7.29 (1H, м, NH_2), 7.45-7.51 (3.8H, м, H Ar), 7.57 (0.8H, д, $J = 7.9$, H Ar), 10.94 (0.4H, уш. с., NH), 11.07 (0.6H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 35.53, 36.41, 39.27, 42.67, 63.61, 64.88, 101.32, 101.39, 108.20, 108.27, 108.44, 109.34, 121.82, 122.28, 122.48, 123.69, 124.81, 125.74, 129.33, 129.44, 131.25, 132.16, 136.42, 136.89, 146.57, 146.76, 147.27, 147.33, 154.54, 155.22, 172.03, 172.57, 172.68, 172.81. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3433-3305 ($\text{NH}+\text{NH}_2$); 2942 (CH); 2891 (CH); 1726 (C=O); 1681 (C=O); 1500; 1410; 1257; 1195; 1147; 1038; 931; 772; 761; 703; 638; 615; 509; 449. HRMS (ESI), m/z : 368.1238 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 368.1241.

Выводы

1. Исследованы химические свойства 4-иминоазолидин-2-онов и разработаны новые методы синтеза неизвестных ранее азотсодержащих гетероциклических систем.

2. Обнаружена неизвестная ранее рециклизация 4-имино-N-арилимидазолидин-2-онов, протекающая под действием гидразина в производные 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов.

3. Установлено, что при взаимодействии 5-ариламинометил[1,2,4]триазол-3-онов с 1,1'-карбонилдиимидазолом образуются неизвестные ранее 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионы.

4. Разработан трехстадийный региоспецифичный метод синтеза алкилированных производных 5-фениламинометилтриазол-3-она.

5. Впервые синтезированы конденсированные полициклические системы, содержащие азолоновый фрагмент, на основе трехкомпонентной конденсации производных 5-аминопиразола, ароматических альдегидов и 4-иминоазолидинонов.

6. Показана возможность получения неизвестных ранее 5-замещенных гидантоинов на основе кислотного гидролиза имидазопиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов – продуктов трехкомпонентной конденсации 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума.

Список сокращений и условных обозначений

in situ	«на месте» (лат.), непосредственно в реакционной смеси
AcOH	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
DCM	дихлорметан
DCE	1,2-дихлорэтан
ACN	ацетонитрил
PhH	бензол
PhMe	толуол
THF	тетрагидрофуран
DMSO	диметилсульфоксид
C ₅ H ₅ N	пиридин
C ₅ H ₁₁ N	пиперидин
TEA	триэтиламин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетаид
TMSCl	триметилхлорсилан
TsOH	4-толуолсульфоикслота
<i>s</i> -BuLi	<i>втор</i> -бутиллитий
<i>t</i> -BuLi	<i>трет</i> -бутиллитий
Boc	трет-бутилоксикарбонильная группа
Cbz	бензилоксикарбонильная группа
Alanine	α -аминопропионовая кислота
Raney Ni	Никель Ренея, никелевый катализатор
Triton B	гидроксид бензилтриметиламмония
DEAD	диэтилазодикарбоксилат

DBU	диазабициклоундецен
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
CDT	1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазол)

Список литературы

1. Bergman J. Synthesis of a new isomer of creatinine and its use in the preparation of the food mutagen 2-amino-1-methyl-6-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine (PHIP) // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 5631-5632.
2. Machacek V., Svobodova G. and Sterba V. Kinetics and mechanism of base-catalyzed cyclization of substituted amides and nitriles of hydantoic acid // *Collection Czechoslovak Chem. Commun.* – 1987. – Vol. 52. – P. 140-155.
3. Menendez J. C., Diaz M. P., Bellver C., Sollhuber M. M. Synthesis, anticonvulsant and antihypertensive activity of diastereomeric 9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydrospiro-[benzo[a]quinolizin-2,4'-imidazolidine]-2',5'-diones // *Eur. J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 27. – P. 61-66.
4. Patent № 2007/143847 A1, WO, Int. Spirotrpane compounds // Moinet C., Blais C., Bubenik M., Kong C. C., Courchesne M., Pereira O. Z., Denis R., Vaillancourt L., Yannopoulos C.; pending 14.06.2006; published 14.06.2007. – P. 88-89.
5. Alker D., Campbell S. F., Cross P. E., Burges R. A., Carter A. J. and Gardiner D. G. Long-acting dihydropyridine calcium antagonists. Synthesis and structure-activity relationships for a series of 2-[[*(N*-substituted-heterocyclyl)ethoxy]methyl]-1,4-dihydropyridine calcium antagonists // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33. – №. 6. – P. 1805-1811.
6. Van Dort M. E. and Jung Y-W. Synthesis and structure-activity investigation of iodinated arylhydantoins and arylthiohydantoins for development as androgen receptor radioligands // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14. – P. 5285-5288.
7. Patent № 4659836 US Imidazolidinone imines // Schwindeman J. A.; pending 05.08.1986; published 21.04.1987. – P. 2.
8. Patent № 4873256 US Antiandrogenic 4-hydroxymethyl-2-imidazolidinediones // Coussediere D., Gigliotti G., Moguilewsky M.; pending 10.08.1988; published 10.10.1989. – P. 2.

9. Patent № 5411981 US Phenylimidazolidines having antiandrogenic activity // Gaillard-Kelly M., Goubet F., Philibert D., Teutsh J.-G.; pending 18.05.1993; published 02.05.1995. – P. 4.
10. Patent № 6087509 US 1-Imidazolidinyl-phenyls // Claussner A., Goubet F., Teutsh J.-G.; pending 21.11.1996; published 11.07.2000. – P. 8.
11. Patent № 2013/128421 A1, WO, Int. Spirohydantoin compounds and their use as selective androgen receptor modulators // Bock M. G., Lagu B., Pandit C., Sasmal S., Ullrich T.; pending 02.03.2012; published 06.09.2013. – P. 132.
12. Patent № 3429911 US 1-Bis(Cyanomethyl)-3-phenylureas // Kirchner F. K., Zalay A. W.; pending 03.02.1966; published 25.02.1969. – P. 1.
13. Ventosa-Andres P., Gonzalez-Vera J. A., Garcia-Lopez M. T., Herranz R. Chameleonic reactivity of α -amino nitrile-derived ureas. Synthesis of highly functionalized imidazolidin-2-one and imidazolidine-2,4-dione derivatives // Tetrahedron – 2014. – V. 70. – P. 3407-3412.
14. Patent № 2009/005729 A1, WO, Int. Gamma secretase modulators // Zhu Z., Greenlee W. J., Mazzola R. D., Qin J., Huang X., Palani A.; pending 29.06.2007; published 08.01.2009. – P. 141.
15. Patent № 2007/0004715 A1 WO, Int. Novel spiro-quinuclidinyl derivatives for the treatment of central nervous system disorders // Huang Y., Parker M. H., Reitz A. B.; pending 31.05.2006; published 4.01.2007. – P. 6.
16. Patent № 2008/016340 A1 WO, Int. Novel spiro-quinuclidinyl derivatives for the treatment of central nervous system disorders // Huang Y., Parker M. H., Reitz A. B.; pending 2.08.2006; published 07.02.2008. – P. 17.
17. Sasaki T., Eguchi S., Okano T. and Wakata Y. Photolytic generation of anti-bredt imines from 1-azidobicyclo[2.2.2]octane, 1-azidobicyclo[3.3.1]nonane, and 3-azidonoradamantan // J. Org. Chem. – 1983. – V. 48. – №. 22. – P. 4067-4072.
18. Patent № 2007/011810 A1, WO, Int. Spiropiperidine beta-secretase inhibitors for the treatment of alzheimer's disease // Coburn C. A., Egbertson M. S., Graham S. L., Mcgaughey G. B., Stauffer S. R., Yang W., Lu W., Fahr B.; pending 18.07.2005; published 25.01.2007. – P. 15-16.

19. Egbertson M., McGaughey G. B., Pitzenberger S. M., Stauffer S. R., Coburn C. A., Stachel S. J., Yang W., Barrow J. C., Neilson L. A., McWherter M., Perlow D., Fahr B., Munshi S., Allison J. T., Holloway K., Selnick H. G., Yang Z., Swestock J., Simon A. J., Sankaranarayanan S., Colussi D., Tugusheva K., Lai M., Pietrak B., Haugabook S., Jin L., Chen I., Holahan M., Stranieri-Michener M., Cook J. J., Vacca J., Graham S. L. Methyl-substitution of an iminohydantoin spiropiperidine *b*-secretase (BACE-1) inhibitor has a profound effect on its potency // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25. – №. 21. – P. 4812-4819.
20. Patent № 2930176 A1 EP Hydantoin derivative // Nishimura Y., Esaki T., Tamura T.; pending 10.12.2012; published 14.10.2015. – P. 23.
21. Patent № 2017/0112812 A1 US Hydantoin derivative-containing pharmaceutical composition // Noda H., Kitamura H., Tamura T.; pending 09.06.2014; published 27.04.2017. – P. 24.
22. Patent № 4286098 US Process for the preparation of chiral hydantoins // Sarges R.; pending 28.03.1980; published 25.08.1981. – P. 3.
23. Patent № 2450352 A1 EP Prophylactic or therapeutic agent for cancer // Hasuoka A., Ono K., Kawasaki M.; pending 04.08.2010; published 09.05.2012. – P. 81.
24. Belai I. A versatile method for the synthesis of substituted 1-aminohydantoin derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – P. 7475-7477.
25. Patent № 4996219 US Imidazolidine derivatives as immunosuppressives // Tsaklakidis C., Bosies E., Schultz M., Haag R., Herrmann D., Pahlke W.; pending 13.12.1989; published 26.02.1991. – P. 2.
26. Zaki M. E.A., Proenca M. F. Synthesis of 6-cyano and 6-unsubstituted 2-aryl-8-oxopurine from a common 2-oxoimidazole precursor // *Tetrahedron* – 2011. – V. 67. – P. 755-762.
27. Patent № 2009/005729 A1, WO, Int. Gamma secretase modulators // Zhu Z., Greenlee W. J., Mazzola R. D., Qin J., Huang X., Palani A.; pending 29.06.2007; published 08.01.2009. – P. 136.

28. Chumachenko S. A., Shablykin O. V., Vasilenko A. N. and Brovarets V. S. Recyclization of 2-methoxy-5-morpholino-1,3-oxazole-4-carbonitrile by benzylamine, phenethylamine and phenylhydrazine // *Russian Journal of General Chemistry* – 2013. – V. 83. – №. 9. – P. 1710-1715.
29. Parcher B. W., Erion D. M. and Dang Q. An efficient synthesis of 5-aminoimidazol-2-ones via cyclization reactions of 2-aminoacetonitriles and isocyanates // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – P. 2677-2679.
30. Smith L. H. and Yates P. The synthesis of 4-amino-2(3H)-oxo-5-imidazolecarboxamide // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – V. 76. – №. 23. – P. 6080-6084.
31. Patent № 2018/041763 A1 WO, Int. 7-Substituted sulfonimidoylpurinone compounds for the treatment and prophylaxis of virus infection // Gao L., Liang C., Yun H., Zheng X., Wang J., Miao K., Zhang B.; pending 28.08.2017; published 08.013.2018. – P. 55.
32. Atkinson R. C., Leonard D. J., Maury J., Castagnolo D., Volz N. and Clayden J. Intramolecular arylation of amino acid enolates // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – P. 9734-9736.
33. Mas-Rosello J., Okoh M. and Clayden J. Enantioselectively functionalised phenytoin derivatives by auxiliary-directed N to C aryl migration in lithiated α -amino nitriles // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – P. 10985-10988.
34. Jagadish B., Iyengar B. S., Solyom A. M., Remers W. A., Dorr R. T., Yu J. S., Gupta S. and Mash E. A. Synthesis of [14C]-imexon // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 2005. – V. 48. – P. 165-170.
35. Iyengar B. S., Dorr R. T. and Remers W. A. Chemical basis for the biological activity of Imexon and related cyanoaziridines // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47. – №. 1. – P. 218-223.
36. Kurz T. and Widyan K. A convenient synthesis of 3-amino-4-imino(thioxo)-imidazolidin-2-ones // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – P. 7049-7051.

37. Kurz T., Geffken D. and Widyan K. Synthesis and reactivity of 3-alkoxy-4-imino-imidazolidin-2-ones: a novel class of 4-iminohydantoin // *Tetrahedron* – 2004. – V. 60. – P. 2409-2416.
38. Patent № 2005/016942 A1, WO, Int. Organophosphoric 4-iminohydantoin derivatives // Kurz T., Widyan K., Geffken D.; pending 13.08.2004; published 24.02.2005. – P. 48.
39. Patent № 2 604 260 A1, EP Novel heterocyclic derivatives and pharmaceutical composition containing same // Kai H., Endon T., Jikihara S., Asahi K., Horiguchi T.; pending 09.08.2011; published 19.06.2013. – P. 175.
40. Patent № 4044021, US Tetrasubstituted imidazolidine diuretics useful in the treatment of hyperaldosteronism // Hanifin J. W., Gussin R. Z., Cohen E.; pending 02.10.1972; published 23.08.1977. – P. 5.
41. Patent № 2251354, DP Neue diuretica und mittel zur behandlung von hyperaldosteronismus // Hanifin J. W., Gussin R. Z., Cohen E.; pending 21.10.1971; published 19.10.1972. – P. 13.
42. Wendelin W., Kern W., Zmolnig I. und Schramm H-W. Über die reaktionen von guanidin bzw. Harnstoff mit aminonitrilen // *Monatshefte für Chemie* – 1981. – V. 112. – №. 8-9. – P. 1091-1098.
43. Galal S. A., Khattab M., Andreadaki F., Chrysin E. D., Praly J.-P., Ragab F. A. F., El Diwani H. I. Synthesis of (benzimidazol-2-yl)aniline derivatives as glycogen phosphorylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – P. 5423-5430.
44. Matsui M., Inoue T., Shibata K. and Muramatsu H. Ozonolysis of Pyrimidine Nucleosides // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1990. – V. 63. – №. 1. – P. 296-297.
45. Epshtein S. P., Rukasov A. F., Tashchi V. P., Simonova T. G. and Putsykin Y. G. Oxidation and reduction of substituted 4-hydroxyamino and 4-oximinoimidazolidin-2-ones // *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* – 1983. – №. 9. – P. 1240-1243.
46. Wojtowicz-Rajchel H., Szczepkowska-Sztolcman J., Katrusiak A. and Golankiewicz K. Novel ring contraction of 6-azauracil derivatives // *Tetrahedron* – 2000. – V. 56. – P. 5909-5914.

47. Patent № 2016/0130248 A1 US (+)-5-(3,4-Difluorophenyl)-5-[(3-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)methyl]imidazolidine-2,4-dione and drug containing same // Kamei N., Kamimura D., Sumikawa Y., Tokuoka S.; pending 06.06.2014; published 12.05.2016. – P. 10.
48. Patent № 2015/0175576 A1 US Non-steroidal antiandrogens and selective androgen receptor modulators with a pyridyl moiety // Labrie F., Singh S. M., Labrecque R., Ciobanu L. C.; pending 11.12.2014; published 25.06.2015. – P. 58.
49. Patent № 2017/0112812 A1 US Hydantoin derivative-containing pharmaceutical composition // Noda H., Kitamura H., Tamura T.; pending 09.06.2014; published 27.04.2017. – P. 25.
50. Bialer M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs) // *Advanced Drug Delivery Reviews* – 2012. – V. 64. – P. 887-895.
51. Hosoya T., Aoyama H., Ikemoto T., Kihara Y., Hiramatsu T., Endo M. and Suzuki M. Dantrolene analogues revisited: general synthesis and specific functions capable of discriminating two kinds of Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum of mouse skeletal muscle // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V. 11. – P. 663-673.
52. Sheppeck J. E., Gilmore J. L., Tebben A., Xue C.-B., Liu R.-Q., Decicco C. P. and Duan J. J.-W. Hydantoins, triazolones and imidazolones as selective non-hydroxamate inhibitors of tumor necrosis factor- α converting enzyme (TACE) // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – P. 2769-2774.
53. Spengler G., Evaristo M., Handzlik J., Serly J., Molnar J., Viveiros M., Kiec-Kononowicz K., Amaral L. Biological activity of hydantoin derivatives on P-glycoprotein (ABCB1) of mouse lymphoma cells // *Anticancer Research* – 2010. – V. 30. – P. 4867-4872.
54. Sanudo M., García-Valverde M., Marcaccini S., Torroba T. A diastereoselective synthesis of pseudopeptidic hydantoins by an Ugi/cyclization/Ugi sequence // *Tetrahedron* – 2012. – V. 68. – №. 12. – P. 2621-2629.
55. Rodgers T. R., LaMontagne M. P., Markovac A. and Ash A. B. Hydantoins as antitumor agents // *J. Med. Chem.* – 1977. – V. 20. – №. 4. – P. 591-594.

56. Brown M. L., Brown G. B. and Brouillette W. J. Effects of log *P* and phenyl ring conformation on the binding of 5-phenylhydantoins to the voltage-dependent sodium channel // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40. – №. 4. – P. 602-607.
57. Muccioli G. G., Wouters J., Scriba G. K. E., Poppitz W., Poupaert J. H., Lambert D. M. 1-Benzhydryl-3-phenylurea and 1-benzhydryl-3-phenylthiourea derivatives: new templates among the CB₁ cannabinoid receptor inverse agonists // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. – №. 23. – P. 7486-7490.
58. Patent № 2450352 A1, EP Prophylactic or therapeutic agent for cancer // Hasuoka A., Ono K., Kawasaki M.; pending 04.08.2009; published 09.05.2012. – P. 138.
59. Patent № 2450352 A1, EP Prophylactic or therapeutic agent for cancer // Hasuoka A., Ono K., Kawasaki M.; pending 04.08.2009; published 09.05.2012. – P. 100.
60. Patent № 2013/018929 A1, WO, Int. Nitrogen-containing heterocyclic compound // Matsumoto S., Ono K., Tominari Y., Katon T., Miwa K., Hasuoka A., Imamura S.; pending 03.08.2012; published 07.02.2013. – P. 231.
61. Patent № 2009/005729 A1, WO, Int. Gamma secretase modulators // Zhu Z., Greenlee W. J., Mazzola R. D., Qin J., Huang X., Palani A.; pending 29.06.2007; published 08.01.2009. – P. 143.
62. Patent № 2008/085509 A1, WO, Int. Bicyclic spiropiperidine beta-secretase inhibitors for the treatment of alzheimer's disease // Stauffer S. R., Graham S. L.; pending 04.01.2007; published 17.07.2008. – P. 27.
63. Patent № 2008/085509 A1, WO, Int. Bicyclic spiropiperidine beta-secretase inhibitors for the treatment of alzheimer's disease // Stauffer S. R., Graham S. L.; pending 04.01.2007; published 17.07.2008. – P. 14.
64. Mkrtchyan S., Iaroshenko V. O., Dudkin S., Gevorgyan A., Vilches-Herrera M., Ghazaryan G., Volochnyuk D. M., Ostrovskiy D., Ahmed Z., Villinger A., Sosnovskikh V. Y. and Langer P. 3-Methoxalylchromone – a novel versatile reagent for the regioselective purine isostere synthesis // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – P. 5280-5284.

65. Patent № 2006/117654 A1, WO, Int. Processes for the preparation of pioglitazone or salts thereof // Sharma M., Raina S., Khan-Duri C. H.; pending 03.05.2005; published 09.11.2006. – P. 3.
66. Singh H., Singh P. and Deep K. Reactions of 1-substituted-4,4,6-trimethyl-1,4-dihydropyrimidine-2(3*H*)thione derivatives with α -halogenated carboxylic acids and ketones // Tetrahedron – 1983. – V. 39. – №. 9. – P. 1655-1660.
67. Plevachuk N. E. and Komaritsa I. D. The synthesis and certain transformations of 4-thioxo-5-alkylthiazolidones-2 // Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii – 1970. – V. 6. – №. 2. – P. 159-160.
68. Komaritsa I. D. Preparation and properties of 4-iminothiazolid-2-one // Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii – 1968. – V. 4. – №. 3. – P. 436-437.
69. Patent № 2450352 A1 EP Prophylactic or therapeutic agent for cancer // Hasuoka A., Ono K., Kawasaki M.; pending 04.08.2010; published 09.05.2012. – P. 72.
70. Komaritsa I. D. and Grishchuk A. P. Azolidine-4-thiones, their derivatives and analogs // Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii – 1968. – V. 4. – №. 4. – P. 706-708.
71. Pinson J.-A., Schmidt-Kittler O., Frazzetto M., Zheng J., Jennings I. G., Kinzler K. W., Vogelstein B., Chalmers D. K. and Thompson P. E. Synthesis and pharmacological evaluation of 4-iminothiazolidinones for Inhibition of PI3 kinase // Aust. J. Chem. – 2012. – V. 65. – №. 10. – P. 1396-1404.
72. Patent № 2013/0102645 A1, US Methods and compositions for controlling vascularization in ophthalmological and dermatological diseases // Burkhard J.; pending 07.05.2012; published 25.04.2013. – P. 5.
73. Patent № 2450352 A1, EP Prophylactic or therapeutic agent for cancer // Hasuoka A., Ono K., Kawasaki M.; pending 04.08.2009; published 09.05.2012. – P. 126.
74. Lozynska L., Tymoshuk O. and Chaban T. Spectrophotometric studies of 4-[N'-(4-imino-2-oxo-thiazolidin-5-ylidene)-hydrazino]-benzenesulfonic acid as a

- reagent for the determination of palladium // *Acta Chim. Slov.* – 2015. – V. 62. – P. 159-167.
75. Lozynskyy A., Sabadakh O., Luchkevich E., Taras T., Vynnytska R., Karpenko O., Novikov V. and Lesyk R. The application of anthraquinone-based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2018. – V. 193. – №. 7. – P. 409-414.
76. Chaban T. I., Ogurtsov V. V., Chaban I. G., Klenina O. V. and Komarytsia J. D. Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridines // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2013. – V. 188. – P. 1611-1620.
77. Chaban T. I., Zimenkovskii B. S., Komaritsa I. D. and Chaban I. G. Reaction of 4-iminothiazolidin-2-one with acetylacetone // *Russ. J. Organ. Chem.* – 2012. – V. 48. – №. 2. – P. 268-272.
78. Komaritsa I. D. Reaction of 4-iminothiazolidinone-2 with acetoacetic ester // *Chem. Heterocycl. Com.* – 1990. – V. 25. – №. 11. – P. 1297-1299.
79. Chaban T. I., Ogurtsov V. V., Matiychuk V. S., Chaban I. G., Demchuk I. L. and Nektegayev I. A. Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridines // *Acta Chim. Slov.* – 2019. – V. 66. – P. 103-111.
80. Lozynskyy A., Zimenkovsky B., Radko L., Stypula-Trebas S., Roman O., Gzella A. K., Lesyk R. Synthesis and cytotoxicity of new thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2(3*H*)-one derivatives based on α,β -unsaturated ketones and α -ketoacids // *Chem. Pap.* – 2018. – V. 72. – P. 669-681.
81. Kaminskyy D., Subtelna I., Pyrih A., Shtoyko D., Susel A., Gzella A., Lesyk R. One-pot synthesis of 5-ene-4-aminothiazol-2(5*H*)-ones and chromeno[2,3-*d*]thiazol-2-ones // *Synlett* – 2017. – V. 28. – №. 7. – P. 811-814.
82. Sekachev P. G. Reaction of acid hydrazides with some thiazolidones // *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* – 1973. – V. 10. – P. 1351-1353.

83. Patent № 2013/018929 A1, WO, Int. Nitrogen-containing heterocyclic compound // Matsumoto S., Ono K., Tominari Y., Katon T., Miwa K., Hasuoka A., Imamura S.; pending 03.08.2012; published 07.02.2013. – P. 350.
84. Patent № 2013/018929 A1, WO, Int. Nitrogen-containing heterocyclic compound // Matsumoto S., Ono K., Tominari Y., Katon T., Miwa K., Hasuoka A., Imamura S.; pending 03.08.2012; published 07.02.2013. – P. 309.
85. Fujinami A., Ozaki T. and Yamamoto S. Studies on biological activity of cyclic imide compounds part I. Antimicrobial activity of 3-phenyloxazolidine-2,4-diones and related compounds // *Agr. Biol. Chem.* – 1971. – V. 35. – №. 11. – P. 1707-1719.
86. Patent № 1506257 Brevet D'Invention Imino-4-oxazolidinones-2 et procede de preparation // Boileau J., Faidutti M., Konrat J.-P., Billaz R.; pending 08.03.1963; published 13.11.1967. – P. 1.
87. Patent № 644178 Brevet D'Invention Imino-4-oxazolidinones-2 et procede de preparation // Boileau J., Faidutti M., Konrat J.-P., Billaz R.; pending 21.02.1964; published 15.06.1964. – P. 2.
88. Patent № 107459511 A CN Nankai University // Luqing S., Yuying M., Cheng L., Yangyang Z., Yaxin W., Zheng Y.; pending 02.06.2016; published 12.12.2017. – P. 19.
89. Patton T. L. Reactions of isocyanates with cyanohydrins. The synthesis of 2,4-oxazolidinediones and 1,3-disubstituted parabanic acids // *J. Org. Chem.* – 1967. – V. 32. – №. 2. – P. 383-388.
90. Patent № 1582525 Brevet D'Invention Piperidine-spiro-heterocycles et procede pour leur fabrication // SANKYO company limited, resident au Japon; pending 21.06.1968; published 25.08.1969. – P. 7.
91. Leftwick A. P. Steroidal oxazolidones // *Tetrahedron* – 1970. – V. 26. – P. 321-329.
92. Patent № 5612289 US 4-Imino-oxazolidine-2-one derivatives, a process for producing such derivatives and a herbicide containing them as an active ingredient

- // Hirai K., Matsukawa T. Y., Masuda K., Yoshii T., Mouri T., Ugai S., Yamada O. ; pending 07.10.1994; published 18.03.1997. – P. 4.
93. Patent № 2065043 DEUTSCHES PATENTAMT N-(3,5-dihalogenphenyl)-4-aminooxazolidin-2-on-verbindungen, ihre verwendung als fungicide und fungicide mittel // Fujinami A., Ashiya H., Ozaki T., Toyonaka O., Akiba K., Idea Y., Sigeo T., Osaka O., Shigehiro T., Katsutoshi T., Nodera K., Nishinomiya H., Ooishi T., Minoo O., Kameda N., Takarazuka H.; pending 21.04.1969; published 10.02.1972. – P. 4.
94. Patent № 0503798 A1 EP Fungicidal 4-thioxooxazolidin-2-ones and 4-aminooxazolindin-2-ones // Sternberg J. A., Adams J. B.; pending 26.02.1992; published 16.09.1992. – P. 11.
95. Kurz T., Khankischpur M. and Widyan K. Rapid microwave assisted synthesis of 3-substituted 4-thioxo-oxazolidin-2-ones // Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – P. 4241-4243.
96. Kurz T. and Widyan K. Microwave-assisted conversion of *N*-substituted oxazolidin-2,4-diones into α -hydroxyamides // Tetrahedron – 2005. – V. 61. – P. 7247-7251.
97. Rapposelli S., Breschi M. C., Calderone V., Digiacomio M., Martelli A., Testai L., Vanni M., Balsamo A. Synthesis and biological evaluation of 5-membered spiro heterocycle-benzopyran derivatives against myocardial ischemia // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46. – P. 966-973.
98. Patent № 2008/007210 A2 WO, Int. Nitrogenous *N*-substituted 4-spiro-heterocyclic 2,2-dimethylchromane derivatives // Balsamo A., Calderone V., Rapposelli S.; pending 11.07.2006; published 17.01.2008. – P. 7.
99. Kurz T. and Widyan K. *O*-Protected 3-hydroxy-oxazolidin-2,4-diones: novel precursors in the synthesis of α -hydroxyhydroxamic acids // Org. Biomol. Chem. – 2004. – V. 2. – P. 2023-2027.
100. Kurz T. and Widyan K. Efficient conversion of *O*-substituted 3-hydroxy-4-imino-oxazolidin-2-ones into *O*-substituted α -hydroxyamidoximes // Org. Lett. – 2004. – V. 6. – №. 24. – P. 4403-4405.

101. Oku A., Nakaoji S., Kadono T. and Imai H. Acyl Cyanide. The synthesis of 1-cyano-1-alkenyl esters by the reaction of acyl cyanides with acid anhydrides and isocyanates // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1979. – V. 52. – №. 10. – P. 2966-2969.
102. Patent № 2013/018929 A1, WO, Int. Nitrogen-containing heterocyclic compound // Matsumoto S., Ono K., Tominari Y., Katon T., Miwa K., Hasuoka A., Imamura S.; pending 03.08.2012; published 07.02.2013. – P. 273.
103. Kurz T., Widyan K., Khankischpur M. Microwave-assisted base-catalysed rearrangement of 3-aryl(arylalkyl)-4-iminooxazolidin-2-ones into 4-arylimino- and 4-arylalkyliminooxazolidin-2-ones // *Synthesis* – 2006. – №. 11. – P. 1803-1806.
104. Shvaika O. P., Artemov V. N. and Baranov S. N. Reactions forming and recyclizing heterocycles. Reaction of azolidinediones with hydrazine // *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* – 1970. – V. 6. – №. 7. – P. 922-927.
105. Davidson J. S. Preparation of 3-Aminohydantoin // *J. Chem. Soc.* – 1964. – P. 4646-4647.
106. Varbanov H., Buyukliev R., Bakalova A. and Roller A. 3-Amino-5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* – 2009. – V. 65. – №. 5. – O. 953.
107. Sharma J., Ahmad S., Alam M. S. Bioactive triazoles: a potential review // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2012. – V. 4. – №. 12. – P. 5157-5164.
108. Patent № 2005/100356 A1 WO Inhibitors of AKT activity // Bilodeau M. T., Chen C., Cosford N. D. P., Eastman B. W., Hartnett J. C., Hu E. H., Manley P. J., Neilson L. A., Tehrani L. R. and Wu Z.; pending 09.04.2004; published 27.10.2005. – P. 55.
109. Pavlov P. A., Basova N. Yu. and Pavlov P. P. Synthesis and antimicrobial activity of some nitrofurantoin-containing imidazotriazoles // *Pharm. Chem. J.* – 1998. – V. 32. – №. 7. – P. 376-377.
110. Sztanke K., Tuzimski T., Rzymowska J., Pasternak K., Kandefers-Szerszen M. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – V. 43. – №. 2. – P. 404-419.

111. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr. – 2008. – V. 64. – №. 1. – P. 112-122.
112. Allen F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. – 2002. – V. 58. – №. 3. – P. 380-388.
113. Hale J. J., Mills S. G., MacCoss M., Shah S. K., Qi H., Mathre D. J., Cascieri M. A., Sadowski S., Strader C. D., MacIntyre D. E. and Metzger J. M. 2(*S*)-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)-oxy)-3(*S*)-phenyl-4-((3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)morpholine (1): A potent, orally active, morpholine-based human Neurokinin-1 receptor antagonist // J. Med. Chem. – 1996. – V. 39. – №. 9. – P. 1760-1762.
114. Zhang Y., Benmohamed R., Huang H., Chen T., Voisine C., Morimoto R. I., Kirsch D. R. and Silverman R. B. Arylazanylpyrazolone derivatives as Inhibitors of mutant superoxide dismutase 1 dependent protein aggregation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis // J. Med. Chem. – 2013. – V. 56. – №. 6. – P. 2665-2675.
115. Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Dudinov A. A. and Krayushkin M. M. Three-component condensation of 2-aminothiophene-3-carboxylic acid derivatives with aldehydes and Meldrum's acid // Russ. Chem. Bull. – 2008. – V. 57. – №. 10. – P. 2175-2179.
116. Lichitsky B. V., Belyi R. M., Komogortsev A. N., Dudinov A. A. and Krayushkin M. M. Three-component condensation of 3-aminothiophene-2-carboxylic acid derivatives with aldehydes and Meldrum's acid // Russ. Chem. Bull. – 2009. – V. 58. – №. 2. – P. 387-391.
117. Lichitsky B. V., Dudinov A. A., Komogortsev A. N. and Krayushkin M. M. Synthesis of 5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrrolo-[3,2-*b*]pyridine-3-carboxylic acids by three-component condensation of 3-aminopyrrole derivatives // Mendeleev Commun. – 2010. – V. 20. – P. 255-256.
118. Dudinov A. A., Lichitsky B. V., Antonov I. A., Komogortsev A. N., Belyakov P. A. and Krayushkin M. M. Three-component condensation of 2,4-

diaminotiazoles with aldehydes and Meldrum's acid. The synthesis of 7-aryl- and 7-alkyl-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-5-ones // Russ. Chem. Bull. – 2008. – V. 57. – №. 8. – P. 1740-1743.

119. Dudinov A. A., Komogortsev A. N., Lichitsky B. V. and Krayushkin M. M. Three-component condensation of 2,4-diaminoselenazole with aldehydes and Meldrum's acid: synthesis of 7-aryl(alkyl)-substituted 2-amino-6,7-dihydro-4*H*-selenazolo[4,5-*b*]pyridin-5-ones // Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem. – 2010. – V. 185. – P. 1230-1234.

120. Dudinov A. A., Lichitsky B. V., Komogortsev A. N. and Krayushkin M. M. Three-component condensation of 2,4-diaminotiazoles with aldehydes and Meldrum's acid: synthesis of 7-aryl(alkyl)-substituted 6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-5-ones // Mendeleev Commun. – 2009. – V. 19. – P. 87-88.

121. Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Belyi R. M., Dudinov A. A. and Krayushkin M. M. Three-component condensation of 4-aminoisothiazole derivatives with aldehydes and Meldrum's acid. Synthesis of 6,7-dihydro-4*H*-isothiazolo[4,5-*b*]pyridine-5-ones // Russ. Chem. Bull. – 2009. – V. 58. – №. 7. – P. 1538-1541.

122. Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Dudinov A. A. and Krayushkin M. M. Three-component condensation of 5-aminoimidazole derivatives with aldehydes and Meldrum's acid. Synthesis of 3,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-*b*]pyridine-5-ones // Russ. Chem. Bull. – 2012. – V. 61. – №. 8. – P. 1591-1595.

123. Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Dudinov A. A. and Krayushkin M. M. Three-component condensation of 5-aminopyrazole derivatives with isatins and Meldrum's acid. Synthesis of 1,7-dihydrospiro[pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4,3'-indole]-2',6(1'*H*,5*H*)-diones // Russ. Chem. Bull. – 2009. – V. 58. – №. 7. – P. 1504-1508.

124. Krayushkin M. M., Bogacheva A. M., Komogortsev A. N., Lichitsky B. V., Dudinov A. A., Levchenko K. S., Kobeleva O. I., Valova T. M., Barachevsky V. A. and Charushin V. N. Synthesis and optical properties of new photochromic systems based on 1,2-bis(2-methylbenzo[*b*]thien-3-yl)hexafluorocyclopentenes and

5,7-dihydro-1H-1,2,5,7,8-pentaaza-s-indacen-6-one or 1,7-dihydro-5-thia-1,2,7,8-tetraaza-s-indacen-6-one derivatives // J. Sulfur Chem. – 2013. – V. 34. – №. 6. – P. 580-587.

125. Ishikawa T., Mukohara Y., Watabe K., Kobayashi S. and Nakamura H. Microbial conversion of DL-5-substituted hydantoins to the corresponding L5-amino acids by *Bacillus stearothermophilus* NS1122A // Biosci. Biotech. Biochem. – 1994. – V. 58. – №. 2. – P. 265-270.

126. Ware E. The chemistry of the hydantoins // Chem. Rev. – 1950. – V. 46. – №. 3. – P. 403-470.

127. Patent № 1988077 A1 EP Nitrogenous heterocyclic derivatives substituted with cyclic groups // Masui M., Adachi M., Mikamiyama H., Matsumura A., Tsuno N.; pending 21.02.2007; published 05.11.2008. – P. 80.

128. Brenner E., Schneider R. and Fort Y. Nickel-mediated amination chemistry. Part 2: Selective *N*-arylation or *N,N'*-diarylation of piperazine // Tetrahedron Lett. – 2000. – V. 41 – P. 2881-2884.

129. Drag M., Grembecka J., Pawełczak M., Kafarski P. α -Aminoalkylphosphonates as a tool in experimental optimization of P1 side chain shape of potential inhibitors in S1 pocket of leucine- and neutral aminopeptidases // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – V. 40 – P. 764-771.

130. Volochnyuk D. M., Ryabukhin S. V., Plaskon A. S., Dmytriv Y. V., Grygorenko O. O., Mykhailiuk P. K., Krotko D. G., Pushechnikov A. and Tolmachev A. A. Approach to the library of fused pyridine-4-carboxylic acids by Combes-type reaction of acyl pyruvates and electron-rich amino heterocycles // J. Comb. Chem. – 2010. – V. 12 – P. 510-517.

131. Valter R. E., Baumanis E. A., Stradynya L. K. and Liepinsh E. E. Spectroscopic study of 1-cyanoacetyl-2-alkylhydrazines and their ring isomers – 1-alkyl-5-amino-3-pyrazolones // Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii – 1981. – V. 4. – P. 516-519.

132. Patent № 2008/0058347 A1 US Novel aminopyridine derivatives having Aurora A selective inhibitory action // Iwasawa Y., Kato T., Kawanishi N.,

Masutani K., Mita T., Nonoshita K., Ohkubo M.; pending 25.04.2007; published 06.03.2008. – P. 63.

Приложения

Приложение 1. Установление структуры имидазопиридин-2,5-диона **45c**.

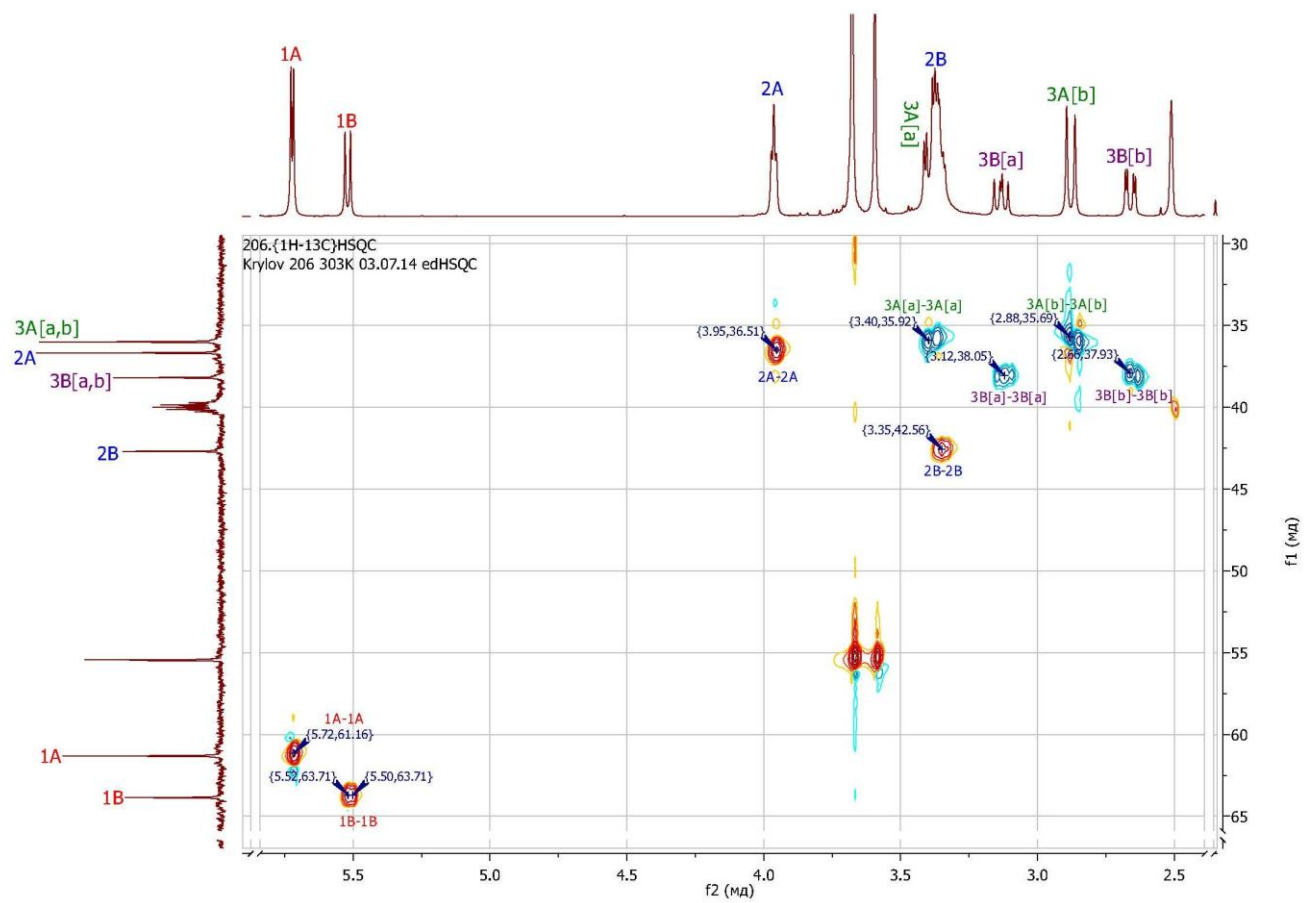


Рис. S1. Спектр edHSQC соединения **45c** в DMSO- d_6

В спектре HSQC для диастереомера **A** соединения **45c** имеются следующие кросспики: протона (**1A**) (δ , 5.72 м.д.) и атомом углерода (**1A**) (δ , 61.16 м.д.); протона (**2A**) (δ , 3.95 м.д.) и атомом углерода (**2A**) (δ , 36.51 м.д.); протона (**3A[a]**) (δ , 3.40 м.д.) и атомом углерода (**3A[a,b]**) (δ , 35.92 м.д.); протона (**3A[b]**) (δ , 2.88 м.д.) и атомом углерода (**3A[a,b]**) (δ , 35.69 м.д.).

В спектре HSQC для диастереомера **B** соединения **45c** имеются следующие кросспики: протона (**1B**) (δ , 5.51 м.д.) и атомом углерода (**1B**) (δ , 63.71 м.д.); протона (**2B**) (δ , 3.35 м.д.) и атомом углерода (**2B**) (δ , 42.56 м.д.); протона (**3B[a]**) (δ , 3.12 м.д.) и атомом углерода (**3B[a,b]**) (δ , 38.05 м.д.); протона (**3B[b]**) (δ , 2.66 м.д.) и атомом углерода (**3B[a,b]**) (δ , 37.93 м.д.)

Таким образом, исходя из представленных на рис. S1 корреляций ^1H - ^{13}C можно сделать вывод о том, что для протонов и атомов углерода, имеющих между собой соответствующий кросспик, существует непосредственная химическая связь.

Приложение 2. Акт об испытании антивирусного и антибактериального действия химических соединений: ЛНС-1165 – ЛНС-1178.

ООО «МОНОЛИТ-АГРО»
ИНН 7729564551, КПП 772901001
117571 г. Москва, Проспект Вернадского, д. 86

«УТВЕРЖДАЮ»
Зам.директора по научной работе

Камалов С.П.

№ 01/08/2019 от 15.08.2019г.

АКТ



Мы нижеподписавшиеся составили настоящий Акт об испытании в период с 23.07.2019 г. по 06.08 2019 г. антивирусного и антибактериального действия химических соединений: ЛНС-1165, ЛНС-1166, ЛНС-1167, ЛНС-1168, ЛНС-1169, ЛНС-1170, ЛНС-1171, ЛНС-1172, ЛНС-1173, ЛНС-1174, ЛНС-1175, ЛНС-1176, ЛНС-1177, ЛНС-1178. Испытания проводили в отношении вируса миксомы кроликов.

Испытания антивирусного и антибактериального действия препаратов проводили согласно «Методическим указаниям по отбору испытаниям и оценки антивирусных и антибактериальных препаратов», М., 2004 г.

В ходе исследований было изучено вирусстатическое (ингибирующее репликацию действие указанных соединений в культуре клеток РК-13. Исследуемые соединения были охарактеризованы по следующим параметрам:

- 50% тканевая цитопатическая доза (ТЦД₅₀) – концентрация вещества, вызывающая деструкцию 50% клеток в культуре
- максимально-переносимая доза (МПД) – половина ТЦД₅₀ для культуры клеток.

При определении вирусстатического действия КК РК-13 заражали вирусом миксомы кроликов штамма «МР» в дозе 0,0001 – 0,001 ТЦД₅₀ на клетку. После заражения КК инкубировали в термостате по 37- 37,5°С в течение 1-1,5 часов (период адсорбции вируса) после чего КК вносили соединение в различных концентрациях и инкубировали в термостате до четкого проявления цитопатологического действия (ЦПД) в контроле. Контролями служили: КК, зараженные вирусом (позитивный контроль) и интактная КК, в которой в место растворов химических веществ вносили поддерживающую среду (негативный контроль). После проявления ЦПД в контроле вируса опытные и контрольные образцы титровали в КК. Вирусстатическое действие определяли по разнице титров в опыте и контроле, каждую выражали lg ТЦД₅₀.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении максимально-переносимой дозы установлено, что испытуемые вещества проявляют противовирусную активность. Результаты испытаний представлены в таблице 1.

Таблица 1.

№ п/п	Шифр вещества	МПД мкг/мл	lg ТЦД ₅₀
1	LHC-1165	62,5	1,75
2	LHC-1166	65,2	1,68
3	LHC-1167	58,1	1,56
4	LHC-1168	54,2	1,52
5	LHC-1169	56,8	1,58
6	LHC-1170	62,1	1,73
7	LHC-1171	125,0	1,25
8	LHC-1172	120,2	1,28
9	LHC-1173	123,8	1,34
10	LHC-1174	126,7	1,37
11	LHC-1175	130,2	1,35
12	LHC-1176	131,6	1,24
13	LHC-1177	130,4	1,26
14	LHC-1178	126,1	1,27

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что испытуемые соединения обладают умеренной вирусоингибирующей активностью в отношении возбудителя миксамотоза кроликов и могут быть использованы для создания потенциальных противовирусных препаратов.

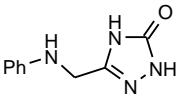
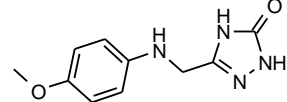
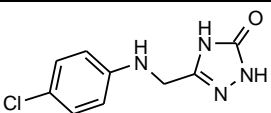
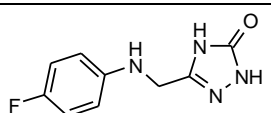
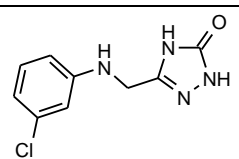
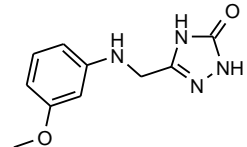
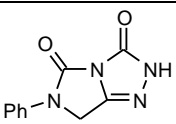
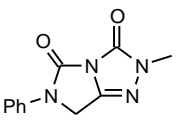
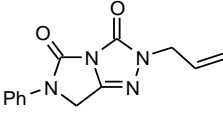
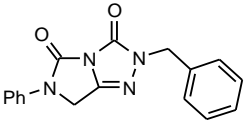
Ведущий научный сотрудник
к.в.н.

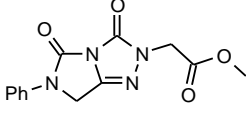
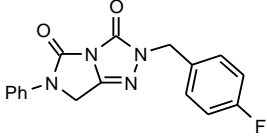
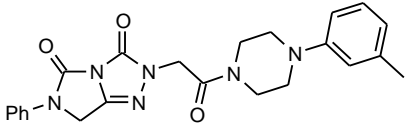
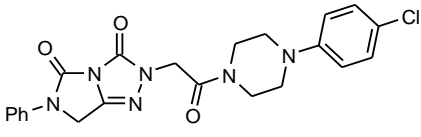
 Зубаиров М.М.

Старший научный сотрудник,
к.х.н.

 Мурабулдаев М.Ч.

Таблица S2. Структура, номер соединения, брутто формула химических соединений:
LHC-1165 – LHC-1178.

Структура	Номер соединения	Брутто формула
	LHC-1165	$C_9H_{10}N_4O$
	LHC-1166	$C_{10}H_{12}N_4O_2$
	LHC-1167	$C_9H_9ClN_4O$
	LHC-1168	$C_9H_9FN_4O$
	LHC-1169	$C_9H_9ClN_4O$
	LHC-1170	$C_{10}H_{12}N_4O_2$
	LHC-1171	$C_{10}H_8N_4O_2$
	LHC-1172	$C_{11}H_{10}N_4O_2$
	LHC-1173	$C_{12}H_{10}N_4O_2$
	LHC-1174	$C_{17}H_{14}N_4O_2$

	LHC-1175	$C_{13}H_{12}N_4O_4$
	LHC-1176	$C_{17}H_{13}FN_4O_2$
	LHC-1177	$C_{23}H_{24}N_6O_3$
	LHC-1178	$C_{22}H_{21}ClN_6O_3$