

УДК 547.859+54.057+54.058

## УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 7-АМИНОАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНИТРИЛОВ<sup>§</sup>

© 2022 г. Г. В. Ураков<sup>1</sup>, К. В. Саватеев<sup>1,\*</sup>, член-корреспондент РАН В. Л. Русинов<sup>1</sup>Поступило 07.06.2022 г.  
После доработки 08.07.2022 г.  
Принято к публикации 15.07.2022 г.

Нитрилсодержащие азолоазины с мостиковым атомом азота представляют интерес в качестве молекул с потенциальным противовирусным и противодиабетическим действием. На сегодняшний день в литературе описан ограниченный ряд соответствующих 7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов и не представлено универсального способа их синтеза, что лимитирует возможности оптимизации структуры для получения производных с заданной биологической активностью. В данной работе были исследованы различные условия циклоконденсации аминоказолов и (этоксиметилиден)малонитрила, в результате чего показано, что оптимальным методом синтеза 7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов является нагревание исходных компонентов в пиридине. Таким способом удалось получить библиотеку различных нитрилазолопиримидинов, содержащих в азольном фрагменте как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители.

**Ключевые слова:** азолопиримидины, циклоконденсация, нитрилы, аминоказололы, реакционная способность

**DOI:** 10.31857/S2686953522600271

### ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклы азолоазинового ряда с мостиковым атомом азота являются привилегированным классом соединений в медицинской химии [1]. Было показано, что такие структуры обладают биологической активностью с широким спектром полезных эффектов, в числе которых противовирусная [2], противосептическая [3], антикоагулянтная [4], противодиабетическая [5], противовоспалительная [6]. Кроме того, отмечается, что данное семейство гетероциклов проявляет низкую цитотоксичность, что важно при разработке кандидатов в лекарственные средства. Отличительной особенностью данного скаффолда являются широкие возможности функционализации как при построении исходного азолоазинового скелета, так и путем дальнейших трансформаций. Было показано, что важную роль в формировании биологического действия азолоазинов играют заместители, расположенные в азольной

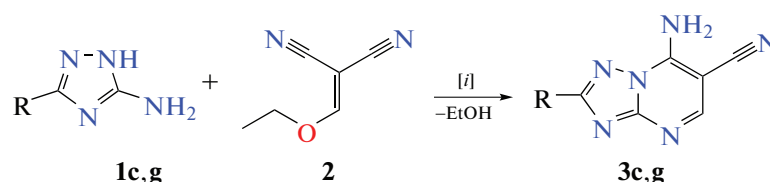
части и при атоме С6 гетероциклической системы. Так, наличие (гет)арильного фрагмента в азольном цикле ассоциировано с повышением сродства к аденозиновым рецепторам [7], а присутствие алкилсульфанильного остатка играет благоприятную роль для проявления противовирусных свойств [8]. С другой стороны, при поиске соединений с полезным биологическим действием в пиримидиновое кольцо предпочтительнее вводить электроноакцепторные заместители. Например, большое внимание исследователей было уделено нитропроизводным азоло-1,2,4-триазиннов, которые зачастую проявляют противовирусный эффект [2]. В качестве структурного аналога нитрогруппы было предложено использовать этоксикарбонильный фрагмент – среди соответствующих триазоло[1,5-*a*]пиримидинов найдены примеры структур с антикоагулянтным [4] и противодиабетическим действием [5].

Сравнительно малоисследованным классом азолоазинов с мостиковым атомом азота являются нитрилсодержащие производные. Перспективность данного направления подтверждается тем, что среди азоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазин-3-карбонитрилов обнаружены соединения с активностью в отношении клещевого энцефалита, Венесуэльского энцефаломиелиита лошадей и Восточного энцефаломиелиита лошадей [10]. Логичным представляется исследовать подходы к получению соответствующих азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-

<sup>§</sup> Работа представлена в тематический выпуск “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, реакционная способность и применение”.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО “Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина”, 620002 Екатеринбург, Россия

\*E-mail: i-krafttt@yandex.ru

**Таблица 1.** Оптимизация условий синтеза 7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **3c, g**

№	Условия реакции, [i]	Температура, °C	Время, мин	Выход <sup>a</sup> <b>3c</b> , R = SMe, %	Выход <sup>a</sup> <b>3g</b> , R = CF <sub>3</sub> , %
1	EtOH [16]	78	540	22	0
2	EtOH, Et <sub>3</sub> N (1 экв.) [17]	78	540	25	6
3	EtOH, пиперидин (0.1 экв.) [18]	78	540	23	0
4	EtOH, Na (1 экв.) [28]	78	540	42	3
5	<i>n</i> -BuOH, пиперидин (0.1 экв.)	117	300	30	0
6	<i>n</i> -BuOH, VF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1 экв.)	117	300	15	0
7	DMФА	153	180	29	10
8	DMФА, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1 экв.) [19]	153	180	33	15
9	DMФА, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1 экв.) [19]	100	180	38	21
10	AcOH	118	300	40	0
11	Пиридин	115	300	77	30
12	Пиридин	115	180	77	25
13	Пиридин	115	60	76	13
14	γ-Пиколин	145	300	55	26
15	AcOH / Py (1 / 1 (мол.))	125	300	25	15

<sup>a</sup>Выход продукта после его выделения из реакционной массы.

карбонитрилов, поскольку азолопиримидины в целом обладают схожим биологическим действием с азоло-1,2,4-триазидами. Кроме того, введение нитрильного фрагмента рассматривается как вариант улучшения фармакокинетических свойств молекулы [11].

Кроме того, азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы могут являться важными предшественниками к другим классам азолоазинов с перспективными биологическими свойствами, поскольку нитрильная группа может выступать предшественником таких функциональных фрагментов, как тетразол [12], 1,2,4-оксадиазол [13], тиазол [14], амид [15].

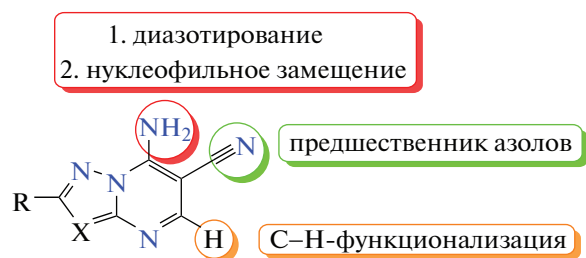
В литературе встречаются некоторые упоминания подобных азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов [16–24], для синтеза которых чаще всего используются соответствующие аминоазолы и (этоксиметилиден)малонитрил (ЭММН). Так, в случае 1,2,4-триазолопиримидин-6-карбонитрилов, исходные компоненты нагревают в уксусной кислоте, что приводит к побочным продуктам ацилирования аминоазолов и вследствие этого невысоким выходам целевых нитрилов. Для синтеза соответствующих пиразолопирими-

динов исследователи, как правило, прибегают к индивидуальному методу в зависимости от характера заместителей в пиразольном фрагменте, что является недостатком при необходимости наработки библиотеки гетероциклов для биологического скрининга. Таким образом, логичен и актуален поиск универсального операционно-простого метода синтеза нитрил-содержащих азолопиримидинов, позволяющего получать их с высокими выходами.

В данной работе представлены результаты исследований по разработке такого универсального метода синтеза 7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов с помощью конденсации различных аминоазолов и ЭММН.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных реагентов для сборки азолопиримидинового скэффолда нами была выбрана библиотека аминоазолов **1**, содержащих как электроноакцепторные, так и электронодонорные заместители. Данные гетероциклы представляют собой удобный синтетический эквивалент для циклоконденсации с трехуглеродными биэлектрофильными синтонами по схеме [3 + 3].



**Рис. 1.** Возможные реакционные центры в предлагаемых 7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилах.

В качестве синтетического эквивалента последних был выбран ЭММН **2**, поскольку использование этоксиметилиденциануксусного эфира, как правило, приводит к циклизации с аминоазолами по нитрильной группе, в результате чего образуются 6-этоксикарбонил-7-аминоазолопиримидины [25]. Кроме того, предлагаемые к синтезу с помощью ЭММН 7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы впоследствии можно модифицировать, используя реакционную способность аминогруппы (в первую очередь, диазотирование и последующее нуклеофильное замещение диазогруппы [26]), нитрильного фрагмента (в первую очередь, синтез соответствующих тетразолилпроизводных [12]), а также реакции нуклеофильного замещения водорода по положению C5 гетероциклической системы [27] (рис. 1).

Для поиска оптимальных условий реакции аминоазолов и ЭММН была выполнена серия экспериментов, в которых варьировались растворитель, катализатор, температура и время реакции (табл. 1). Поскольку реакционная способность аминоазолов зависит от характера заместителя в цикле, то для оценки эффективности предлагаемых методов были использованы 3-метилсульфанил-5-амино-1,2,4-триазол **3c**, содержащий электронодонорный фрагмент, и 3-трифторметил-5-амино-1,2,4-триазол **3g**, содержащий электроноакцепторный остаток.

В результате проведенных исследований было установлено, что использование этанола в качестве растворителя в отсутствие какого-либо катализатора или в присутствии этилата натрия, триэтиламина, пиперидина приводит к образованию целевого продукта **3c** с неудовлетворительными выходами (табл. 1, № 1–4). Использование более  $\pi$ -дефицитного трифторметиламинотриазола **1g** для циклизации с ЭММН **2** в этаноле приводит лишь к следовым количествам продукта **3g** в случае добавления в реакционную массу триэтиламина или этилата натрия в (табл. 1, № 2 и 4). Замена этанола на более высококипящий *n*-бутанол с добавлением пиперидина не привела к увеличению выхода соответствующих нитрилов **3c,g**

(табл. 1, № 5). Использование же эфира трифторида бора как катализатора также было признано нерезультативным (табл. 1, № 6). Кипячение исходных реагентов **1c,g** и **2** в ДМФА позволило выделить целевые продукты **3c,g** (табл. 1, № 7), а добавление каталитического количества карбоната калия несколько увеличило их выход (табл. 1, № 8). Отмечалось, что к большему выходу нитрилов **3c,g** приводит не кипячение в ДМФА, а более умеренное нагревание при 100°C (табл. 1, № 9). Использование ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя позволило увеличить выход азолопиримидина **3c**, однако в случае трифторзамещенного производного **3g** был выделен только ацилированный исходный азол **1g** (табл. 1, № 10). Кипячение в пиридине исходных реагентов позволило значительно увеличить выход как гетероцикла **3c**, так и производного **3g** (табл. 1, № 11). При этом уменьшение времени реакции влияет в первую очередь на выход трифторметильного производного **3g** (табл. 1, № 12, 13). Использование  $\gamma$ -пиколина или эквимолярной смеси уксусной кислоты и пиридина, как более высококипящих аналогов, не привели, однако, к увеличению выхода целевых продуктов **3c,g** (табл. 1, № 14, 15). Таким образом, было показано, что оптимальными условиями проведения данного процесса является кипячение исходных реагентов в пиридине (табл. 1, № 11).

После определения оптимальных условий проведения процесса далее была использована библиотека различных 5-амино-1,2,4-триазолов **1a–l** и 3-аминопиразолов **1m–w** для циклизации с ЭММН **2**, в результате чего получена серия целевых 7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **3a–w** с выходами от 30 до 99% (рис. 2). Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. Исчезновение исходного ЭММН **2** ( $R_f = 0.9$ ) фиксировали через 30–60 мин после начала кипячения в пиридине в случае аминоазолов, содержащих электронодонорные заместители, а при введении в реакцию электронодефицитных азолов требовалось более длительное время реакции (3–7 ч).

Стоит отметить, что в случае азолопиримидинов **3a–e**, **h–j**, **m–w** дополнительная очистка после удаления растворителя, обработки остатка водой и фильтрования целевых продуктов не требовалось. Напротив, в случае производных **3a,f,g,k,v,w**, содержащих электроноакцепторные заместители, продукты очищали дополнительной перекристаллизацией из соответствующего растворителя. При этом 2-трифторметил-7-аминотриазолопиримидин-6-карбонитрил **3g** выделен в виде сольвата, содержащего одну молекулу спирта при перекристаллизации продукта реакции из метанола, что было подтверждено данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и элементным анализом.

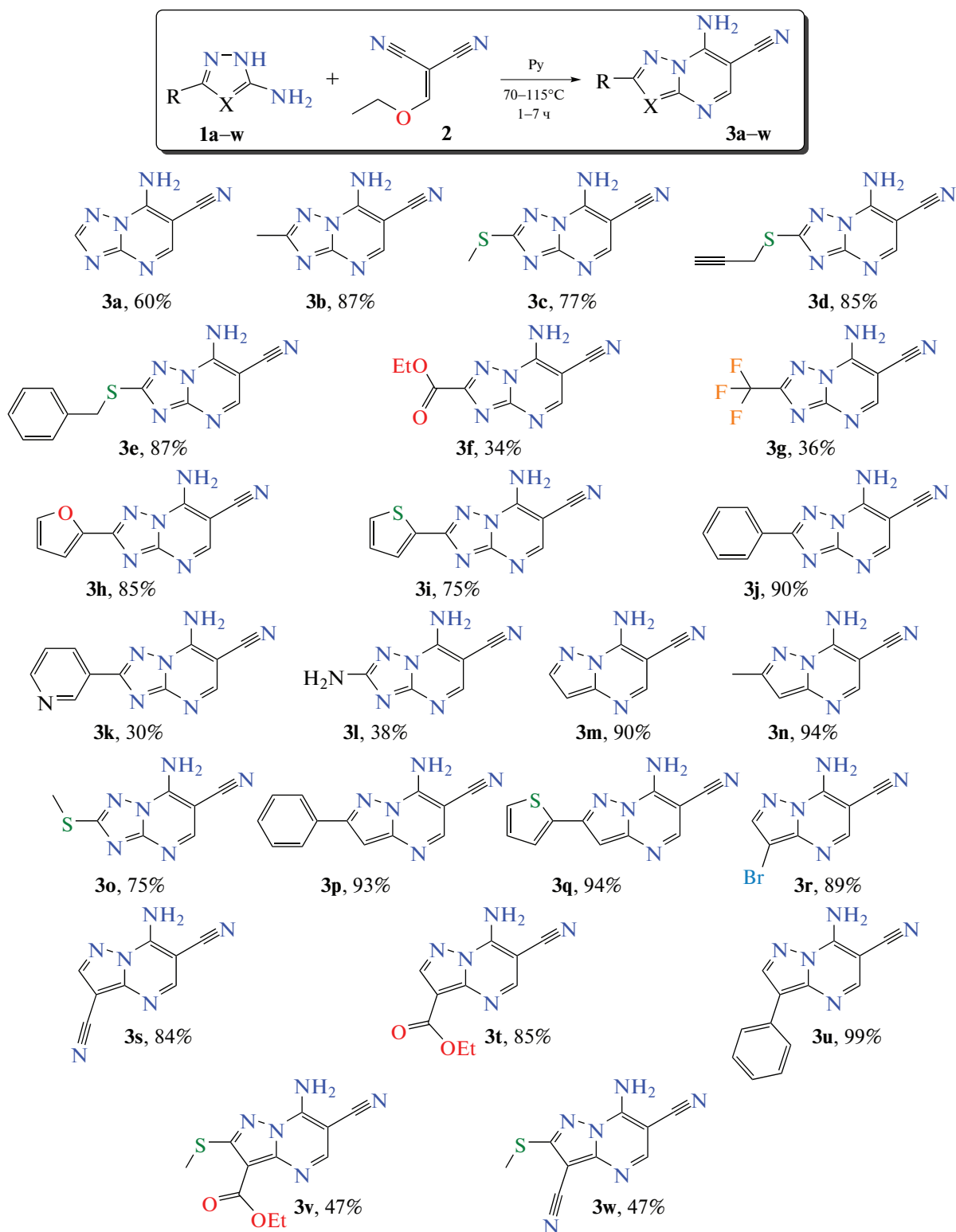


Рис. 2. Библиотека полученных 7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **3a–w**.

Кроме того, кипячение 3,5-диамино-1,2,4-триазола **11** с ЭММН **2** в пиридине привело к образованию смеси целевого продукта **31** и его изо-

мера 2,5-диамино-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрила [29], разделить которые было проблематично из-за низкой растворимо-

сти. 2,7-Диамино-6-цианотриазолопиримидин **3l** в индивидуальном виде удалось выделить, если реакцию проводили при 70°C.

После нахождения оптимальных условий реакции циклизации аминазолов с ЭММН **2** на основе различных 5-амино-1,2,4-триазолов **1a–l** и 3-аминопиразолов **1m–w** получена библиотека целевых 7-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов **3a–w** с выходами от 30 до 99% (рис. 2). Так, в литературе упоминается получение соединений **3c** [22] и **3h** [20] путем нагревания исходных компонентов в уксусной кислоте с выходами 44 и 60% соответственно. Предложенный нами метод позволил увеличить выход соединения **3c** до 77%, а соответствующего фурильного производного **3h** до 85%. Средний выход известных 7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов, согласно литературным данным [19, 21, 23, 24], составляет около 65%, в то время как нами показано, что проведение реакции в пиридине приводит к формированию целевых нитрилов со средним выходом 82%.

Отмечалось, что в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР полученных продуктов **3 a–l** синглет, соответствующий резонансу протона C5H ( $\delta = 8.31–8.67$  м. д.), смещен в слабое поле в случае присутствия электроноакцепторных заместителей в триазольном цикле. Подобная закономерность наблюдалась и для уширенного синглета, соответствующего протонам аминогруппы ( $\delta = 9.04–9.58$  м. д.), однако в случае диаминопроизводного **3l** этот сигнал, напротив, сдвинут в сильное поле ( $\delta = 8.51$  м. д.). Кроме того, в нескольких случаях **3e, s, w** отмечалась магнитная неэквивалентность протонов C7-аминогруппы, в результате чего зарегистрированы два отдельных синглета с разницей в химсдвигах  $\Delta\delta = 0.17–0.31$  м. д. (см. Экспериментальную часть).

Таким образом, в результате проведенных исследований найдены оптимальные условия циклоконденсации ряда аминазолов и этоксиметиленцианмалоната и установлено, что одним из основных условий является нагревание исходных реагентов в пиридине. Отмечено, что степень конверсии исходных реагентов, выход конечного продукта и простота его выделения выше при использовании аминазолов, с электронодонорными заместителями, в то время как азолы, содержащие электроноакцепторный фрагмент, приводят к меньшему выходу целевых нитрилсодержащих азолопиримидинов и требуют дополнительной перекристаллизации для выделения целевого продукта в чистом виде. Структура полученных гетероциклов была доказана с помощью современных физико-химических методов анализа, включая <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C ЯМР-, ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, элементный анализ.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коммерчески доступные реагенты и растворители были приобретены в Sigma-Aldrich, Acros Organics или Alfa Aesar и использованы без дополнительной очистки. Спектры <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F и <sup>13</sup>C ЯМР регистрировали на приборах Bruker DRX-400 (400, 376 и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance NEO 600 (600, 565 и 150 МГц соответственно) при 25°C, растворитель DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги выражены в миллионных долях ( $\delta$ , м. д.), а константы спин-спинового взаимодействия в Герцах (*J*, Гц). Следующие сокращения используются для обозначения мультиплетности сигналов: уш. – уширенный, с – синглет, д – дублет, т – триплет, кв – квартет, м – мультиплет. ИК-спектры регистрировали на приборе Bruker Alpha FTIR (НПВО, ZnSe). Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer 2400 CHN. Масс-спектры записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 “Ultra” (Kyoto, Japan), метод ионизации – электронный удар (EI, 70 эВ, 40–200°C). Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3 (Staffordshire, UK) при скорости нагрева 2.5°C мин<sup>-1</sup>. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV254 в элюенте AcOEt.

*Общая методика синтеза 7-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов 3a–w.* Смесь 0.01 моль соответствующего аминазола **1a–w**, 0.01 моль (1.22 г) (этоксиметилен)малонитрилла **2** и 25 мл пиридина кипятили (в случае синтеза **3l** реакцию вели при 70°C) в течение 1–7 ч (конкретное время указано отдельно для каждой реакции). Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, целевой продукт выделяли способом, указанным ниже.

*7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3a* [28]. Время реакции 5 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из воды. Выход 0.96 г (60%).  $T_{пл} = 362–363^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.5$  (AcOEt). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, *J*, Гц,  $\delta$ , м. д.): 8.46 (1H, с, C2H), 8.54 (1H, с, C5H), 9.24 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.): 76.9, 115.2, 150.7, 155.5, 155.8, 156.9. ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2221 (CN). GC-MS, *m/z* ( $I_{rel}$ , %): 53 (22), 77 (34), 95 (52), 133 (46), 160 [M<sup>+</sup>] (100). Найдено, %: С, 45.15; Н, 2.60; N, 52.36. Вычислено для C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>6</sub>, %: С, 45.00; Н, 2.52; N, 52.48.

*2-метил-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3b.* Время реакции 3 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 1.51 г (87%).  $T_{пл} = 302–303^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.5$  (AcOEt). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, *J*, Гц,  $\delta$ , м. д.): 2.46 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 8.55 (1H, с, C5H), 9.15 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР

(150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 14.7, 76.7, 115.2, 149.9, 156.1, 156.6, 167.8. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2229 (CN), 3358 ( $\text{NH}_2$ ). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 53 (22), 77 (45), 120 (60), 147 (18), 174 [M+] (100). Найдено, %: С, 48.17; Н, 3.49; N, 48.30. Вычислено для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_6$ , %: С, 48.28; Н, 3.47; N, 48.25.

*2-метилтио-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3c* [22]. Время реакции 3 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 1.59 г (77%).  $T_{\text{пл}} = 293\text{--}295^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 2.67 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 8.46 (H, с, C5H), 9.06 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.4, 77.2, 115.1, 149.3, 156.2, 156.8, 167.1. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2221 (CN), 3430 ( $\text{NH}_2$ ). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 53 (40), 77 (60), 94 (49), 120 (70), 161 (83), 206 [M+] (94). Найдено, %: С, 40.78; Н, 2.91; N, 40.92. Вычислено для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_6\text{S}$ , %: С, 40.77; Н, 2.93; N, 40.75.

*2-(проп-2-ин-1-илтио)-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3d*. Время реакции 3 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 1.96 г (85%).  $T_{\text{пл}} = 229\text{--}230^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 2.93 (1H, т,  $J$  2.4,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 4.08 (2H, д,  $J$  2.4,  $\text{CH}_2$ ), 8.48 (1H, с, C5H), 9.14 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц,  $\delta$ , м. д.): 19.1, 74.1, 77.5, 79.9, 115.0, 149.4, 156.2, 157.1, 164.9. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2226 (CN), 3291 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3392 ( $\text{NH}_2$ ). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 52 (58), 77 (32), 120 (30), 190 (4), 229 (12), 230 [M+] (37). Найдено, %: С, 47.01; Н, 2.55; N, 36.58. Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_6\text{S}$ , %: С, 46.95; Н, 2.63; N, 36.50.

*2-(бензилтио)-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3e*. Время реакции 2 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 2.45 г (87%).  $T_{\text{пл}} = 239\text{--}240^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 4.50 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.22 (1H, т,  $J$  7.2,  $\text{C}4'\text{H}$ ), 7.29 (2H, т,  $J$  7.8,  $\text{C}3'\text{H}$ ,  $\text{C}5'\text{H}$ ), 7.47 (2H, д,  $J$  7.2,  $\text{C}2'\text{H}$ ,  $\text{C}6'\text{H}$ ), 8.47 (H, с, C5H), 9.04 (H, с, NH), 9.21 (H, с, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 34.49, 77.31, 115.08, 127.33, 128.45, 129.04, 137.69, 149.32, 156.14, 156.92, 166.04. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2227 (CN), 3395 ( $\text{NH}_2$ ). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 52 (9), 77 (8), 122 (22), 282 [M+] (18). Найдено, %: С, 55.30; Н, 3.50; N, 29.82. Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}$ , %: С, 55.31; Н, 3.57; N, 29.77.

*2-этоксикарбонил-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3f*. Время реакции 7 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, про-

мывали водой, перекристаллизовали из смеси 400 мл воды и 40 мл этанола. Выход 0.79 г (34%).  $T_{\text{пл}} = 300\text{--}301^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.5$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 1.42 (3H, т,  $J$  7.2,  $\text{CH}_3$ ), 4.45 (2H, кв,  $J$  7.2,  $\text{CH}_2$ ), 8.62 (H, с, C5H), 9.50 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 14.1, 61.9, 78.1, 114.8, 151.1, 156.1, 156.2, 158.0, 159.6. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1736 (C(O)OEt), 2227 (CN). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 52 (9), 77 (12), 94 (12), 119 (15), 160 (100), 232 [M+] (9). Найдено, %: С, 46.59; Н, 3.55; N, 36.22. Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$ , %: С, 46.55; Н, 3.47; N, 36.19.

*2-(трифторметил)-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3g*. Время реакции 7 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, перекристаллизовали из 8 мл метанола. Выход 0.82 г (36%).  $T_{\text{пл}} = 234\text{--}235^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.7$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 8.67 (H, с, C5H), 9.58 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.):  $-65.09$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 48.6, 79.0, 114.6, 119.2 (кв), 151.2, 155.0 (кв), 156.4, 158.6. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2235 (CN). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 52 (59), 77 (100), 115 (37), 228 [M+] (79). Найдено, %: С, 36.93; Н, 1.19; N, 37.00. Вычислено для  $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_6\text{F}_3$ , %: С, 36.85; Н, 1.33; N, 36.84.

*2-(фуран-2-ил)-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3h* [20]. Время реакции 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, сушили. Выход 1.92 г (85%).  $T_{\text{пл}} = 343\text{--}344^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 6.67 (H, уш. м,  $\text{C}4'\text{H}$ ), 7.20 (H, д,  $J$  3.2,  $\text{C}3'\text{H}$ ), 7.86 (H, с,  $\text{C}5'\text{H}$ ), 8.54 (H, с, C5H), 9.25 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 77.4, 112.3, 112.9, 115.1, 145.3, 145.5, 150.3, 156.3, 157.2, 157.3. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2221 (CN), 3607 ( $\text{NH}_2$ ). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 52 (28), 77 (41), 226 [M+] (100). Найдено, %: С, 53.01; Н, 2.67; N, 37.03. Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_6\text{O}$ , %: С, 53.10; Н, 2.67; N, 37.15.

*2-(тиофен-2-ил)-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3i*. Время реакции 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, сушили. Выход 1.82 г (75%).  $T_{\text{пл}} = 378\text{--}379^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 7.20 (H, д.д.,  $J$  4.8,  $J$  3.6,  $\text{C}4'\text{H}$ ), 7.67 (H, д,  $J$  4.8,  $\text{C}3'\text{H}$ ), 7.85 (H, д,  $J$  3.6,  $\text{C}5'\text{H}$ ), 8.52 (H, с, C5H), 9.14 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 77.4, 115.1, 128.4, 128.7, 129.8, 132.7, 150.1, 156.3, 157.1, 160.4. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2215 (CN), 3382 ( $\text{NH}_2$ ). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 77 (4), 110 (58), 135 (2), 242 [M+] (100). Найдено, %: С, 49.42; Н, 2.64; N, 34.59. Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_6\text{S}$ , %: С, 49.58; Н, 2.50; N, 34.69.



*2-фенил-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3j*. Время реакции 3 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 2.12 г (90%).  $T_{пл} = 382-383^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0.7$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 7.53 (3H, с, С3'Н, С4'Н, С5'Н), 8.24 (2H, д,  $J$  5.2, С2'Н, С6'Н), 8.54 (H, с, С5Н), 9.16 (2H, уш, с, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 77.2, 115.2, 126.9, 128.9, 129.9, 130.8, 150.3, 156.5, 156.9, 164.0. ИК, ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2216 (CN), 3381 (NH<sub>2</sub>). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{rel}$ , %): 77 (100), 104 (83), 171 (3), 236 [M+] (59). Найдено, %: С, 60.97; Н, 3.40; N, 35.58. Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>, %: С, 61.01; Н, 3.41; N, 35.58.

*2-(пиридин-3-ил)-7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3k* [21]. Время реакции 7 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 120 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 0.71 г (30%).  $T_{пл} = 371-372^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0.4$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 7.54 (H, д.д,  $J$  4.8,  $J$  8.0, С5'Н), 8.51 (H, д. т,  $J$  1.6,  $J$  8.0, С4'Н), 8.57 (H, с, С5Н), 8.68 (H, д.д,  $J$  1.6,  $J$  4.8, С6'Н), 9.25 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 9.36 (H, д,  $J$  1.6, С2'Н).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 77.5, 115.2, 124.2, 125.9, 134.3, 147.9, 150.4, 151.5, 156.6, 157.3, 161.9. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 3292 (NH<sub>2</sub>). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{rel}$ , %): 77 (56), 104 (23), 119 (24), 160 (2), 236 (58), 237 [M+] (100). Найдено, %: С, 55.56; Н, 3.07; N, 41.48. Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>, %: С, 55.69; Н, 2.97; N, 41.33.

*2,7-диамино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3l*. Время реакции 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 0.67 г (38%).  $T_{пл} = 385-386^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0.3$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 6.26 (2H, с, С2NH<sub>2</sub>), 8.31 (H, с, С5Н), 8.51 (2H, уш. с, С7NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 76.2, 115.6, 147.9, 155.3, 155.3, 166.5. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2222 (CN), 3377 (NH<sub>2</sub>). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{rel}$ , %): 52 (22), 77 (25), 120 (88), 135 (3), 175 [M+] (100). Найдено, %: С, 41.05; Н, 2.89; N, 56.03. Вычислено для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>7</sub>, %: С, 41.14; Н, 2.88; N, 55.98.

*7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3m* [23]. Время реакции 2 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 1.43 г (90%).  $T_{пл} = 308-309^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 6.50 (H, д,  $J$  2.0, С3Н), 8.14 (H, д,  $J$  2.0, С2Н), 8.23 (H, с, С5Н), 8.80 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 73.1, 97.6, 116.1, 145.8, 148.6, 150.1, 151.1. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2214 (CN), 3349 (NH<sub>2</sub>). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{rel}$ , %): 52 (29), 77 (18), 119 (1), 133 (10), 159 [M+] (100). Найдено, %:

С, 52.83; Н, 3.19; N, 43.99. Вычислено для C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>, %: С, 52.83; Н, 3.17; N, 44.01.

*2-метил-7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3n*. Время реакции 1 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 1.63 г (94%).  $T_{пл} = 261-263^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 2.43 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 6.29 (H, с, С3Н), 8.14 (H, с, С5Н), 8.60 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 14.3, 72.7, 97.3, 116.2, 149.1, 149.4, 150.9, 155.4. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2217 (CN). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{rel}$ , %): 52 (42), 94 (5), 120 (44), 133 (4), 173 [M+] (100). Найдено, %: С, 55.51; Н, 4.13; N, 40.30. Вычислено для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>, %: С, 55.48; Н, 4.07; N, 40.44.

*2-метилтио-7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3o*. Время реакции 1 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 1.54 г (75%).  $T_{пл} = 246-247^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 2.61 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 6.41 (H, с, С3Н), 8.16 (H, с, С5Н), 8.67 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.8, 73.1, 95.6, 116.1, 148.8, 149.4, 151.6, 156.5. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2219 (CN), 3339 (NH<sub>2</sub>). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{rel}$ , %): 52 (43), 77 (29), 104 (33), 159 (100), 205 [M+] (70). Найдено, %: С, 46.89; Н, 3.49; N, 34.10. Вычислено для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S, %: С, 46.82; Н, 3.44; N, 34.12.

*2-фенил-7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3p*. Время реакции 1 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 2.19 г (93%).  $T_{пл} = 301-303^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 6.95 (H, с, С3Н), 7.40 (H, т,  $J$  7.2, С4'Н), 7.47 (2H, т,  $J$  7.6, С3'Н, С5'Н), 8.04 (2H, д,  $J$  8.0, С2'Н, С6'Н), 8.22 (H, с, С5Н), 8.75 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 73.3, 94.6, 116.1, 126.4, 128.8, 129.4, 131.9, 149.6, 149.7, 151.3, 155.8. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2214 (CN), 3306 (NH<sub>2</sub>). GC-MS,  $m/z$  ( $I_{rel}$ , %): 52 (6), 77 (100), 142 (24), 235 [M+] (67). Найдено, %: С, 66.21; Н, 3.98; N, 29.75. Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>, %: С, 66.37; Н, 3.86; N, 29.77.

*2-(тиофен-2-ил)-7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3q*. Время реакции 2 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 2.26 г (94%).  $T_{пл} = 283-284^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0.6$  (AcOEt).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $J$ , Гц,  $\delta$ , м. д.): 6.84 (H, с, С3Н), 7.14 (H, д.д,  $J$  4.0,  $J$  5.6, С4'Н), 7.54 (H, д,  $J$  5.6, С3'Н), 7.66 (H, д,  $J$  4.0, С5'Н), 8.21 (H, с, С5Н), 8.67 (2H, уш. с,

NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д.): 73.6, 94.4, 115.9, 127.4, 127.8, 128.0, 134.8, 149.5, 149.6, 151.5, 151.7. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 2221 (CN), 3340(NH<sub>2</sub>). GC-MS, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 52 (32), 77 (22), 122 (18), 148 (38) 208 (2), 241 [M<sup>+</sup>] (100). Найдено, %: С, 54.59; Н, 2.96; N, 29.09. Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S, %: С, 54.76; Н, 2.92; N, 29.03.

**3-бром-7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3г.** Время реакции 3 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 2.12 г (89%). *T*<sub>пл</sub> = 349–350°C. *R*<sub>f</sub> = 0.6 (AcOEt). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, *J*, Гц, δ, м. д.): 8.24 (Н, с, С2Н), 8.30 (Н, с, С5Н), 9.02 (2Н, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д.): 74.1, 84.4, 115.8, 145.3, 145.5, 150.1, 152.3. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 2223 (CN). GC-MS, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 52 (83), 77 (59), 131 (86), 158 (30), 237 [M<sup>+</sup>, изотоп Вг<sup>79</sup>] (100), 239 [M<sup>+</sup>, изотоп Вг<sup>81</sup>] (98). Найдено, %: С, 35.51; Н, 1.60; N, 29.29. Вычислено для, %: С, 35.32; Н, 1.69; N, 29.42.

**7-аминоприазоло[1,5-а]пиримидин-3,6-дикарбонитрил 3с** [19]. Время реакции 4 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 1.55 г (84%). *T*<sub>пл</sub> = 340–341°C. *R*<sub>f</sub> = 0.6 (AcOEt). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, *J*, Гц, δ, м. д.): 8.48 (Н, с, С2Н), 8.63 (Н, с, С5Н), 9.26 (Н, уш. с, NH), 9.45 (Н, уш. с, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д.): 77.3, 81.9, 113.2, 115.0, 147.6, 150.4, 151.3, 155.1. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 2227 (CN), 3374 (NH<sub>2</sub>). GC-MS, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 52 (27), 77 (24), 92 (15), 119 (53), 157 (7), 184 [M<sup>+</sup>] (100). Найдено, %: С, 52.18; Н, 2.11; N, 45.66. Вычислено для C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>6</sub>, %: С, 52.18; Н, 2.19; N, 45.63.

**3-этоксикарбонил-7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3т** [24]. Время реакции 3 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 1.96 г (85%). *T*<sub>пл</sub> = 300–301°C. *R*<sub>f</sub> = 0.6 (AcOEt). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, *J*, Г, δ, м. д.): 1.36 (3Н, т, *J* 7.2, CH<sub>3</sub>), 4.29 (2Н, кв, *J* 7.2, CH<sub>2</sub>), 8.45 (Н, с, С2Н), 8.48 (Н, с, С5Н), 9.10 (2Н, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д.): 14.4, 59.6, 102.8, 115.4, 147.4, 148.1, 150.1, 154.4, 161.6. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 1640 (C(O)OEt), 2222 (CN), 3388 (NH<sub>2</sub>). GC-MS, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 52 (44), 77 (26), 120 (11), 159 (100), 186 (82), 231 [M<sup>+</sup>] (25). Найдено, %: С, 53.12; Н, 2.67; N, 37.15; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, %: С, 53.10; Н, 2.67; N, 37.15.

**3-фенил-7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3и.** Время реакции 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 2.32 г (99%). *T*<sub>пл</sub> = 238–240°C. *R*<sub>f</sub> =

= 0.6 (AcOEt). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, *J*, Гц, δ, м. д.): 7.21 (Н, т, *J* 7.2, С4'Н), 7.38 (2Н, т, *J* 7.6, С3'Н, С5'Н), 8.06 (2Н, д, *J* 8.0, С2'Н, С6'Н), 8.34 (Н, с, С2Н), 8.65 (Н, с, С5Н), 8.89 (2Н, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д.): 73.7, 110.1, 116.0, 125.7, 126.16 128.6, 131.6, 143.8, 144.5, 150.2, 151.5. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 2222 (CN), 3310 (NH<sub>2</sub>). GC-MS, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 52 (16), 77 (25), 104 (50), 208 (8), 235 [M<sup>+</sup>] (100). Найдено, %: С, 66.26; Н, 4.15; N, 29.70. Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>, %: С, 66.37; Н, 3.86; N, 29.77.

**2-метилтио-3-этоксикарбонил-7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 3в.** Время реакции 4 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, перекристаллизовали из 130 мл *n*-бутанола. Выход 1.30 г (47%). *T*<sub>пл</sub> = 274–276°C. *R*<sub>f</sub> = 0.6 (AcOEt). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, *J*, Гц, δ, м. д.): 1.34 (3Н, т, *J* 7.2, CH<sub>3</sub>), 2.59 (3Н, с, SCH<sub>3</sub>), 4.28 (2Н, кв, *J* 7.2, CH<sub>2</sub>), 8.40 (Н, с, С5Н), 8.92 (2Н, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д.): 12.8, 14.4, 59.6, 76.3, 99.7, 115.4, 148.6, 149.3, 154.4, 158.9, 161.9. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 1650 (C(O)OEt), 2230 (CN), 3315 (NH<sub>2</sub>). GC-MS, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 47 (46), 104 (21), 119 (25), 231 (100), 277 [M<sup>+</sup>] (48). Найдено, %: С, 47.69; Н, 3.89; N, 25.35. Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, %: С, 47.65; Н, 4.00; N, 25.26.

**2-метилтио-7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-3,6-дикарбонитрил 3в.** Время реакции 4 ч. Пиридин упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, перекристаллизовывали из 175 мл *изо*-амилового спирта. Выход 1.08 г (47%). *T*<sub>пл</sub> = 304–305°C. *R*<sub>f</sub> = 0.6 (AcOEt). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д., *J*, Гц): 2.72 (3Н, с, CH<sub>3</sub>), 8.42 (Н, с, С5Н), 9.04 (Н, с, NH), 9.35 (Н, с, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д.): 13.1, 77.4, 80.4, 112.5, 114.9, 149.0, 152.2, 155.2, 157.7. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 2929 (CN), 3337 (NH<sub>2</sub>). GC-MS, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 47 (100), 77 (26), 104 (8), 119 (9), 184 (46), 230 [M<sup>+</sup>] (55). Найдено, %: С, 47.03; Н, 2.68; N, 36.55. Вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>S: С, 46.95; Н, 2.63; N, 36.50.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы развития Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина в соответствии с программой стратегического академического лидерства “Приоритет-2030”.



### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Bull. 2018. V. 67. № 4. P. 573–599. <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2113-8>
- Rusinov V.L., Ulomskii E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // Russ. Chem. Bull. 2008. V. 57. № 5. P. 985–1014. <https://doi.org/10.1007/s11172-008-0130-8>
- Savateev K.V., Ulomsky E.N., Fedotov V.V., Rusinov V.L., Sivak K.V., Lyubishin M.M., Kuzmich N.N., Aleksandrov A.G. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2017. V. 43. № 4. P. 421–428. <https://doi.org/10.1134/s1068162017040094>
- Savateev K.V., Fedotov V.V., Rusinov V.L., Kotovskaya S.K., Spasov A.A., Kucheryavenko A.F., Vasiliev P.M., Kosolapov V.A., Sirotenko V.S., Gaidukova K.A., Uskov G.M. // Molecules. 2022. V. 27. P. 274. <https://doi.org/10.3390/molecules27010274>
- Spasov A.A., Babkov D.A., Sysoeva V.A., Litvinov R.A., Shamshina D.D., Ulomsky E.N., Savateev K.V., Fedotov V.V., Slepukhin P.A., Chupakhin O.N., Charusin V.N., Rusinov V. L. // Arch. Pharm. 2017. V. 350. № 12. P. 1700226. <https://doi.org/10.1002/ardp.201700226>
- Spasov A., Kosolapov V., Babkov D., Klochkov V., Sokolova E., Miroshnikov M., Borisov A., Velikorodnaya Y., Smirnov A., Savateev K., Fedotov V., Kotovskaya S., Rusinov V. // Pharmaceuticals. 2022. V. 15. P. 537. <https://doi.org/10.3390/ph15050537>
- Savateev K.V., Ulomsky E.N., Butorin I.I., Charushin V.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Rev. 2018. V. 87. № 7. P. 636–669. <https://doi.org/10.1070/rcr4792>
- Sullivan S.K., Petroski R.E., Verge G., Gross R.S., Foster A.C., Grigoriadis D.E. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004. V. 311. P. 537–546. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.071282>
- Safari F., Bayat M., Nasri S., Karami S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2020. V. 30. P. 127111. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127111>
- Sapozhnikova I.M., Ulomsky E.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Stepanov A.V., Savateeva-Lyubimova T.N., Sivak K.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. V. 57. № 4. P. 467–472. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02925-3>
- Fleming F.F., Yao L., Ravikumar P.C., Funk L., Shook B.C. // J. Med. Chem. 2010. V. 53. P. 7902. <https://doi.org/10.1021/jm100762r>
- Malviya N., Mandal P., Das M., Ganguly R., Mukhopadhyay S. // J. Coord. Chem. 2016. V. 70. № 2. P. 261–278. <https://doi.org/10.1080/00958972.2016.1260121>
- Herath A., Cosford N.D.P. // J. Org. Chem. 2017. V. 13. P. 239–246. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.26>
- Maltsev O., Walter V., Brandl M., Hintermann L. // Synthesis. 2013. V. 45. № 19. P. 2763–2767. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1339492>
- Nagy M.A., Hilgraf R., Mortensen D.S., Elsner J., Norris S., Tikhe J., Yoon W., Paisner D., Delgado M., Erdman P., Haelewyn J., Khambatta G., Xu L., Romanow W.J., Condroski K., Bahmanyar S., McCarrick M., Benish M.M.B., Blease K., LeBrun L., Moghaddam M.F., Apuy J., Canan S. S., Bennett B. L., Satoh Y. // J. Med. Chem. 2021. V. 64. № 24. P. 18193–18208. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01716>
- Akhtar R., Zahoor A.F., Rasool N., Ahmad M., Ali K.G. // Mol. Divers. 2022. V. 26. P. 1837–1873. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10295-3>
- Utepova I.A., Trestsova M.A., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Rempel A.A. // Green Chem. 2015. V. 17. № 8. P. 4401–4410. <https://doi.org/10.1039/c5gc00753d>
- Podanyi B., Hermecz I., Horvath A. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 15. P. 2988–2994. <https://doi.org/10.1021/jo00365a026>
- Elnagdi M.H., Sadek K.U., Galil F.M.A., Hassan S.M.E. // Arch. Pharm. 1988. V. 321. № 12. P. 851–854. <https://doi.org/10.1002/ardp.19883211205>
- Srivastava R.P., Kumar V.V., Bhatia S., Sharma S. // Indian J. Chem., Sect B. 1995. V. 34. № 3. P. 209–214.
- Ram V.J., Kushwaha D.S., Mishra L. // Indian J. Chem., Sect B. 1989. V. 28. № 3. P. 242–246.
- Reiter J., Pongó L., Dvortsák P. // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. № 4. P. 1149–1154. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570240443>
- Podanyi B., Hermecz I., Horvath A. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 15. P. 2988–2994. <https://doi.org/10.1021/jo00365a026>
- Nagahara K., Kawano H., Sasaoka S., Ukawa C., Hiramata T., Takada A., Cottam H.B., Robins R.K. // J. Heterocycl. Chem. 1994. V. 31. № 1. P. 239–243. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570310140>
- Le Roux J., Leriche C., Chamiot-Clerc P., Feutrill J., Halley F., Papin D., Derimay N., Mugler C., Grepin C., Schio L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. V. 26. № 2. P. 454–459. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.11.093>
- Al-Afaleq E.I. // Synth. Commun. 2000. V. 30. № 11. P. 1985–1989. <https://doi.org/10.1080/00397910008087248>
- Wendt M.D., Kunzer A., Henry R.F., Cross J., Pagano T.G. // Tetrahedron Lett. 2007. V. 48. № 36. P. 6360–6363. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.07.039>
- Alnajjar A., Abdelkhalik M.M., Raslan M.A., Ibrahim S.M., Sadek K.U. // J. Heterocycl. Chem. 2018. V. 55. № 7. P. 1804–1808. <https://doi.org/10.1002/jhet.3222>
- Chatzopoulou M., Martínez R.F., Willis N.J., Claridge T.D.W., Wilson F.X., Wynne G.M., Davies S.G., Russell A.J. // Tetrahedron. 2018. V. 74. № 38. P. 5280–5288. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.06.033>

## A VERSATILE METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 7-AMINOAZOLO[1,5-*a*]PYRIMIDINE-6-CARBONITRILES

G. V. Urakov<sup>a</sup>, K. V. Savateev<sup>a,#</sup>, and Corresponding Member of the RAS V. L. Rusinov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, 620002 Yekaterinburg, Russian Federation*

<sup>#</sup>*E-mail: i-krafttt@yandex.ru*

Nitrile-containing azoloazines with a bridged nitrogen atom are of interest as molecules with potential anti-viral and antidiabetic effects. A few examples of the corresponding 7-aminoazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbonitriles have been described in the publications, but there is no versatile method for their synthesis to date, which limits the scope of structure optimization to obtain compounds with desired biological properties. In this work, different conditions of cyclocondensation of aminoazoles and ethoxymethylene malononitrile were investigated and it has been shown that the optimal method for the synthesis of 7-aminoazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbonitriles is heating the starting reactants in pyridine. A library of different azolopyrimidines containing both electron donating and electron withdrawing substituents in the azole fragment was obtained by this method.

*Keywords:* azolopyrimidines, cyclocondensation, nitriles, aminoazoles, reactivity