

НОВЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ 5-АМИНО-3-(ЦИАНОМЕТИЛ)-1H-ПИРАЗОЛ- 4-КАРБОНИТРИЛА С НЕКОТОРЫМИ 1,3-ДИЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

© 2022 г. А. М. Семенова^а, Я. Р. Гаджихмедова^а, А. В. Беспалов^а, В. В. Доценко^{а,б,*},
Н. А. Аксенов^б, И. В. Аксенова^б

^а Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^б Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 7 декабря 2021 г.

После доработки 27 января 2022 г.

Принято к печати 28 января 2022 г.

5-Амино-3-(цианометил)-1H-пиразол-4-карбонитрил вступает в реакции конденсации с β-дикетонами и дибензальацетоном с образованием производных 2-(цианометил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила. Реакция с цианоганидином в кислой среде приводит к образованию 2,4-диамино-7-(цианометил)-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбонитрила. Строение полученных соединений подтверждено спектральными данными, а также результатами квантово-химического исследования возможных реакционных маршрутов для взаимодействия 5-амино-3-(цианометил)-1H-пиразол-4-карбонитрила с бензоилтрифторацетоном. Для полученных продуктов проведено предсказание параметров биодоступности *in silico*, методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени.

Ключевые слова: 3(5)-аминопиразолы, дициандиамид, пиразоло[1,5-а]пиримидины, расчетная биологическая активность, квантово-химические исследования

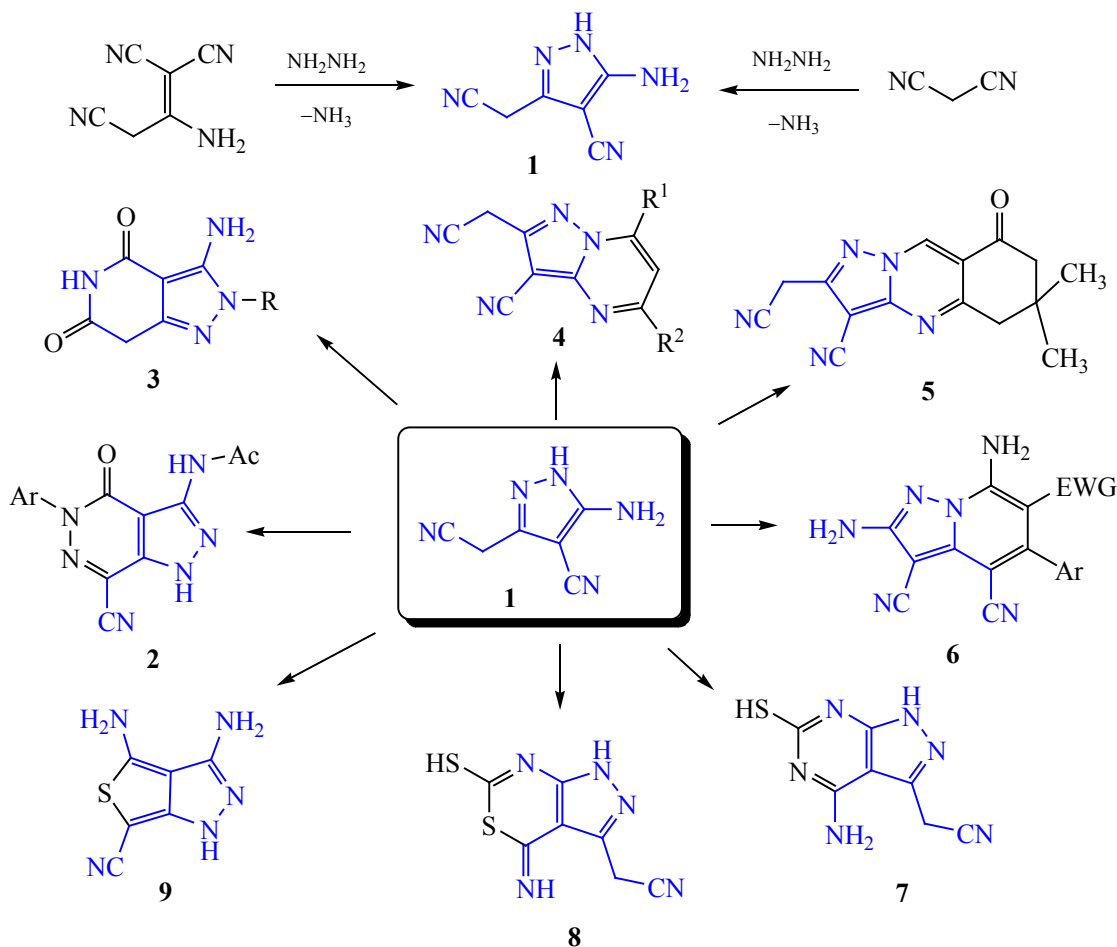
DOI: 10.31857/S0044460X22030052

3(5)-Аминопиразолы представляют значительный интерес ввиду их биологического действия; также они широко используются в качестве легкодоступных реагентов при разработке и создании разнообразных функциональных производных пиразола {обзорные работы по химии 3(5)-аминопиразолов см. [1–9]}. 5-Амино-3-(цианометил)-1H-пиразол-4-карбонитрил **1**, получаемый взаимодействием малонитрила [10] или димера малонитрила [10, 11] с гидразином, вследствие высокой функционализации может вступать в реакции конденсации с образованием различных полигетероциклических производных пиразола. Так, соединение **1** широко используется в синтезе для получения замещенных пиразоло[3,4-*d*]-

пиридазинов **2** [12], пиразоло[4,3-*c*]пиридинов **3** [13, 14], пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **4** [15–17], пиразоло[1,5-*a*]хиназолинов **5** [18], пиразоло[1,5-*a*]пиридинов **6** [19–21], пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **7** [22], пиразоло-1,3-тиазинов **8** [23], 3,4-диамино-1H-тиено[3,4-*c*]пиразол-6-карбонитрила **9** [24] и др. (схема 1).

Полученные гетероциклические соединения, в первую очередь производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **4**, привлекают внимание химиков благодаря доступности и интересному профилю биологической активности (недавние обзорные работы по химии и применению пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов см. [25–29]). Производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина широко представлены на рынке ле-

Схема 1.



EWG – электрооакцепторная группа (CN, CO_2R).

карственных средств; среди последних стоит отметить агонисты бензодиазепиновых рецепторов ГАМК_A – снотворные средства залеплон (Zaleplon, Sonata[®]), индиплон (Indiplon) и лоредиплон (Lorediplon), анксиолитик оцинаплон (Ocinaplon), ингибитор циклин-зависимых киназ с противоопухолевым действием динациклиб (Dinaciclib), ингибитор костных морфогенетических сигнальных белков (bone morphogenetic proteins, BMPs) дорсоморфин (Dorsomorphin), ингибиторы нейротрофных рецепторных тирозинкиназ (NTRK) ларотректиниб (Larotrectinib, Vitrakvi[®]), селитректиниб (Selitrectinib) и репотректиниб (Repotrectinib), ингибитор протекина MRP1 (multidrug resistance-associated protein 1) и P-гликопротеина (P-gp) реверсан (Reversan), антидиабетический препарат

анаглиптин (Anagliptin, Suiny[®]), противовирусный препарат пресатовир (Presatovir) (схема 2). Следует также упомянуть используемый против мучнистой росы фунгицид пиразофос (Pyrazophos).

Нужно отметить, что несмотря на доступность пиразола **1** как исходного реагента, в литературе описано ограниченное число циклизаций в производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина с его участием [15–18, 30–34]. В продолжение исследований в области реакций циклизации 3(5)-аминопиразолов [35–37], мы решили изучить взаимодействие 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1** с рядом 1,3-диэлектрофильных агентов.

Установлено, что аминопиразол **1** легко реагирует с 1,3-дикетонами (добензоилметаном и бензоилтрифторацетоном) в кипящей AcOH с образо-

Схема 2.

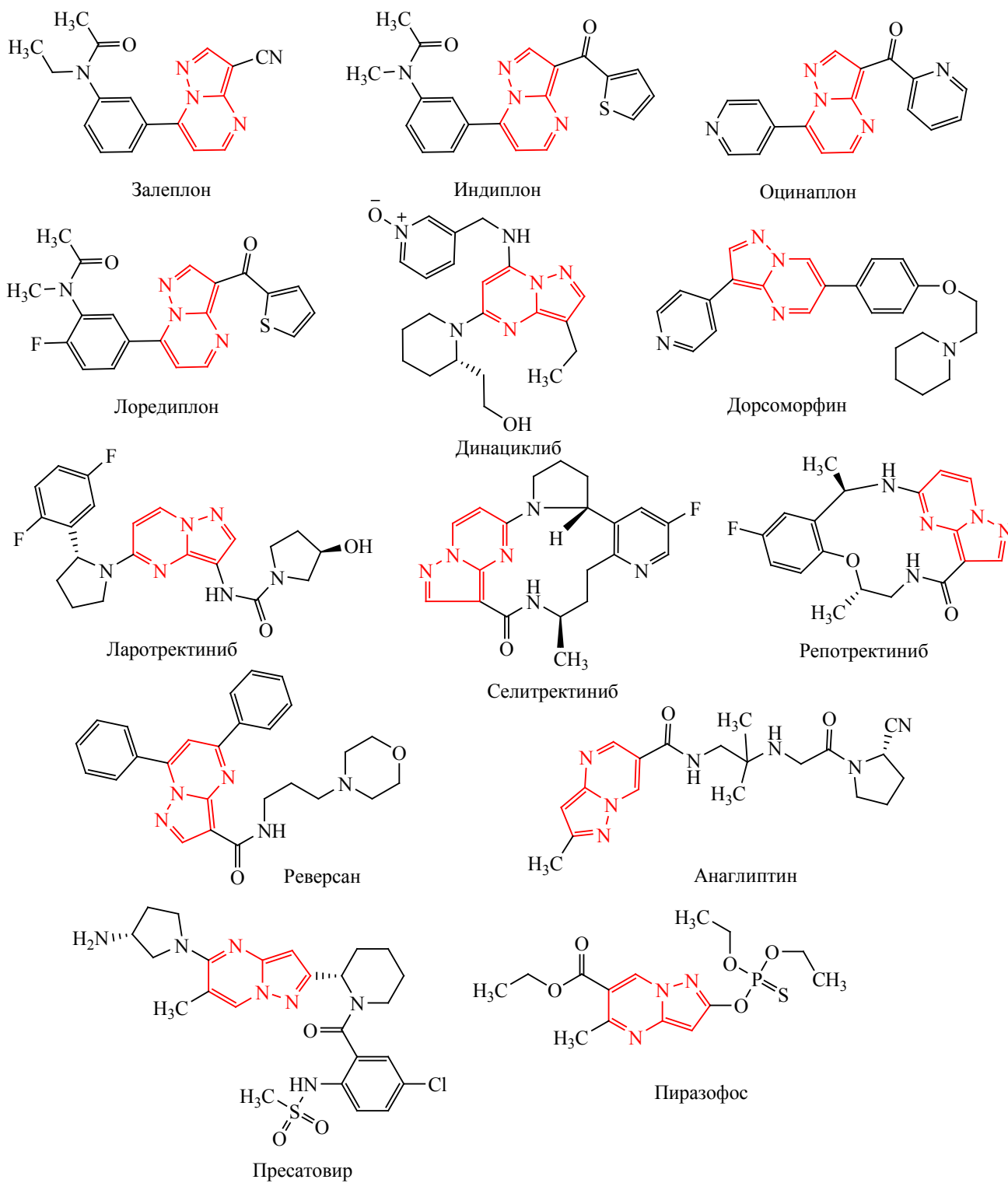
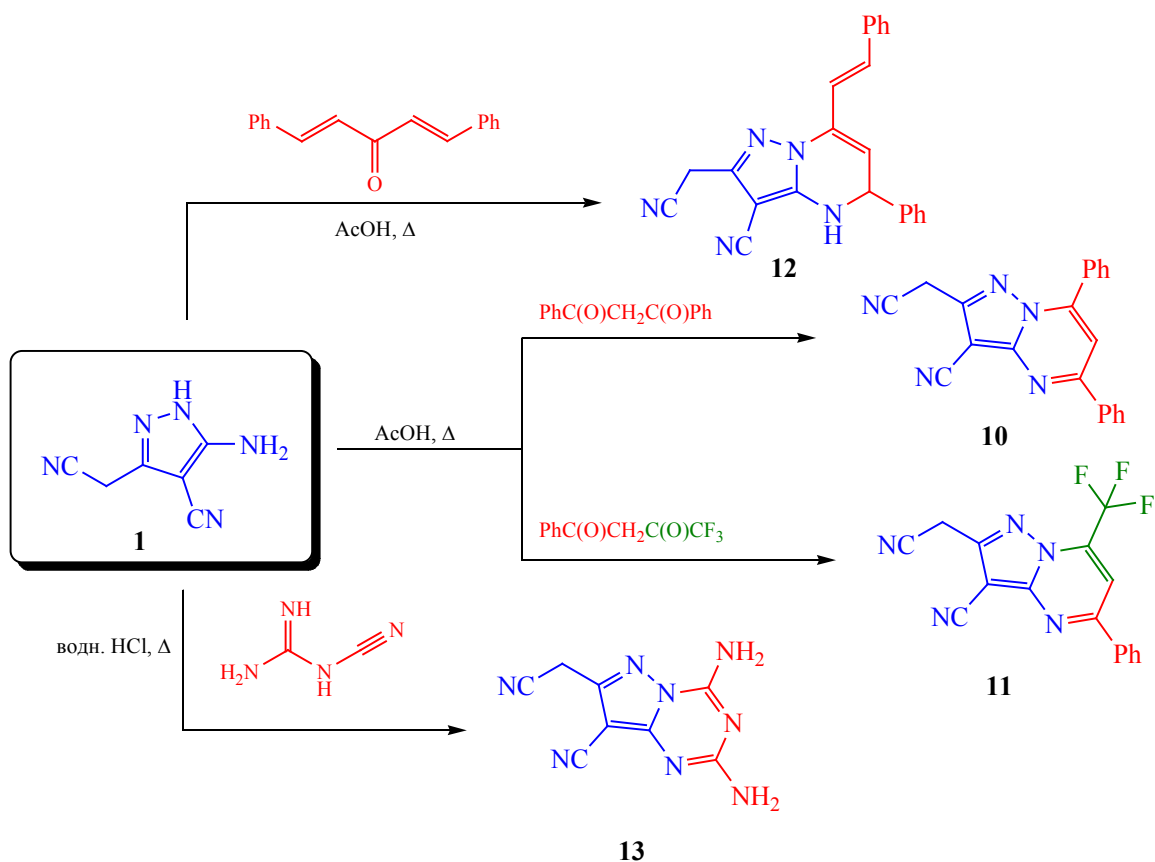


Схема 3.

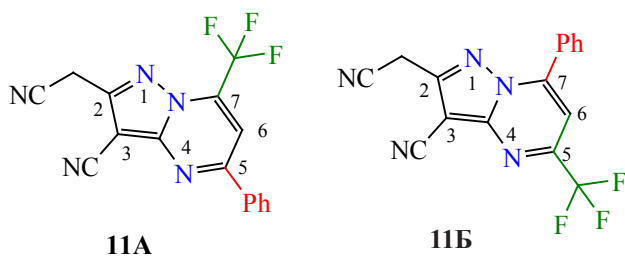


ванием производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **10** и **11** (выходы 63–66%). Следует указать, что получение соединения **10** было описано в недавней работе [30] путем взаимодействия халкона (либо дибензоилметана) с аминопиразолом **1** в кипящем ДМФА в присутствии основания (выход 70%, спектральные характеристики идентичны). Реакция дибензилиденацетона с пиразолом **1** приводит к образованию с умеренным выходом (39%) продукта конденсации 1:1, которому, по данным ЯМР, соответствует структура дигидропиразолопиримидина **12**. При использовании цианоганидина (дициандиамида) как диэлектрофильного реагента был получен азааналог соединений **10** и **11**, пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **13** с низким выходом 17% (схема 3). Низкий выход связан, вероятно, с частичным гидролизом цианогрупп в условиях реакции и хорошей растворимостью продуктов в водно-кислотном растворе. Будучи биоизостерами

пуриновых оснований, пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины представляют особый интерес и обнаруживают широкий спектр биологической активности (см. обзорные работы [38, 39]). Соединения **11–13** являются новыми и в литературе не описаны; близкие структурные аналоги соединения **11** и **13** представлены в патентных работах [40, 41] соответственно.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C DEPTQ спектроскопии. В ИК спектрах всех соединений обнаруживаются характерные полосы поглощения сопряженной ($2208\text{--}2241\text{ см}^{-1}$) и несопряженной ($2260\text{--}2264\text{ см}^{-1}$) цианогрупп, что указывает на неучастие этих функциональных фрагментов в реакции. В ИК спектре пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина **13** обнаруживаются интенсивные полосы поглощения, соответствующие наличию первичных NH_2 -групп. В спектрах ЯМР всех соединений

Схема 4.



обнаруживаются характерные сигналы протонов CH_2CN , атомов углерода цианогрупп и пиразольного цикла. В ИК спектре дигидропиразолопиримидина **12** обнаруживаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям N–H, в спектре ЯМР ^1H отсутствует характерный сигнал ароматического протона H^6 , проявляющийся для соединений **10** и **11** при 8.0–8.5 м. д., но присутствует мультиплетный сигнал при 6.92–6.93 м. д. (H^5). Выбор между изомерными 4,5-дигидро- и 4,7-дигидроструктурами сделан на основании отсутствия в области сильного поля сигнала H^7 ; кроме того, алкеновые протоны стирильного фрагмента $-\text{CH}=\text{CH}-$ обнаруживаются как пара дублетов без дополнительного расщепления, что указывает на связь стирильного фрагмента с четвертичным атомом углерода. Стирильный фрагмент находится в *транс*-конфигурации (исходя из значения $\text{KCCB } ^3J 16.1 \text{ Гц}$).

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C DEPTQ соединений **10** и **11** наблюдаются характерные сигналы аннелированного пиримидинового цикла – синглет ароматического протона H^6 и сигналы углеродных атомов C^5 – C^7 (C^6 при 108.0–108.2 м. д., C^5 и C^7 в области слабого поля 134–160 м. д.). Отдельный интерес представляет проблема региоселективности, наблюдаемой при взаимодействии 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1** с несимметричным 1,3-дикетоном – бензоилтрифторацетоном: из реакционной массы был выделен только один продукт, тогда как, в принципе, возможно образование двух региоизомерных пиразолопиримидинов – 7- CF_3 -изомера **11A** и 5- CF_3 -изомера **11B** (схема 4).

Выбор в пользу 7- CF_3 -региоизомера **11A** сделан на основании анализа литературных данных

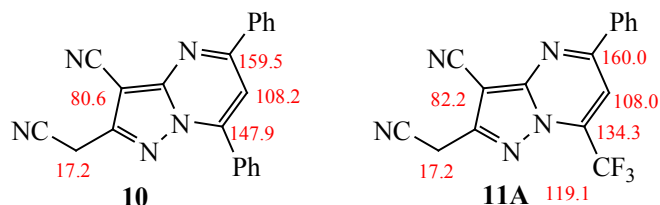
по аналогичным структурам и по реакционной способности несимметричных фторированных кетонов в аналогичных реакциях с 3(5)-аминопиразолами, а также на основании детального анализа спектральной картины. Кроме того, мы провели квантово-химические исследования строения исходных реагентов (пиразола **1** и бензоилтрифторацетона) в контексте возможных реакционных путей взаимодействия.

Анализ литературных данных о взаимодействии несимметричных кетонов общего строения $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ с различными 3(5)-аминопиразолами показывает, что в подавляющем большинстве случаев реакция протекает региоселективно с образованием 7- CF_3 -изомера [42–51]. При этом экзоциклическая аминогруппа взаимодействует с карбонильной группой $\text{C}(\text{O})\text{R}$, а эндоциклический NH пиразола атакует карбонильный атом углерода $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$. В то же время, описан ряд примеров образования 5- CF_3 -изомеров в аналогичных условиях [52–54]. В работе [55] проведен детальный сравнительный анализ картины в спектрах ЯМР ^{13}C для различных региоизомеров на примере 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Показано, что сигнал углеродов C^5 на ~10–13 м. д. сдвинут в область слабого поля относительно сигналов углеродов C^7 при одинаковых заместителях (схема 5); углерод C^5CF_3 резонирует при ~146 м. д., тогда как углерод C^7CF_3 – при ~133–135 м. д. Таким образом, квартет при 134.3 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{CF}}$ 38.0 Гц в спектре соединения **11** следует отнести к углероду C^7 (региоизомер **11A**).

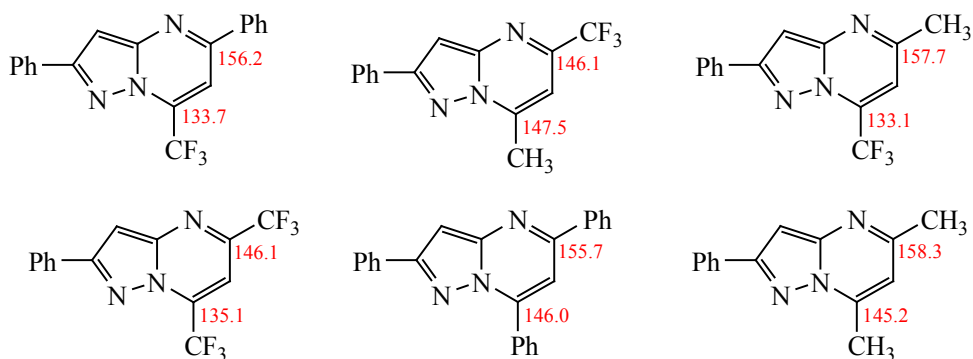
Квантово-химические расчеты осуществляли в программном пакете ORCA 5.0 [56, 57] с использованием гибридного функционала B3LYP [58, 59] с дисперсионной поправкой D3BJ [60] в базисном наборе def2-TZVPP [61]. Для визуализации молекулярной геометрии использовали программу ChemCraft 1.8. Для генерации Input-файлов применяли программу Gabedit 2.5 [62]. Все расчеты проводили с учетом неспецифической сольватации в рамках континуумной модели CPCM (растворитель – уксусная кислота) [63].

Молекула бензоилтрифторацетона (4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона) может существовать в виде трех таутомерных форм: дикетонной

Схема 5.



По данным работы [53]:



(А) и двух енольных (Б и В). Для оценки устойчивости данных форм 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона был произведен квантово-химический DFT-расчет энергии таутомеров как в вакууме, так и в среде уксусной кислоты (учет растворителя производили с помощью модели проводникового поляризуемого континуума СРСМ). Оптимизированные молекулярные структуры таутомеров представлены на рис. 1.

Результаты расчета энергии таутомеров 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона приведены на рис. 2. Как можно заметить, по расчетным данным дикетонная форма А является наименее устойчивой как в вакууме, так и в среде АсОН (разница в энергии с наиболее устойчивой енольной формой составляет более 25 кДж/моль). Из енольных форм несколько более устойчивой является Б, однако разница в энергии с формой В невелика и составляет всего 0.2 кДж/моль в вакууме и 7.7 кДж/моль в уксусной кислоте, что указывает на возможное существование таутомерного равновесия между енольными формами Б и В.

Аналогичным образом была оптимизирована молекулярная геометрия и определена устойчи-

вость таутомерных форм А1 и Б1 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1** (рис. 3). Расчет без учета сольватации показал несколько большую устойчивость таутомерной формы А1 (разница в энергии с таутомером Б1 составляет 5.1 кДж/моль), в то время как в среде уксусной кислоты более устойчивым оказывается уже таутомер Б1 (разница в энергии с оставляет 8.9 кДж/моль). Учитывая незначительную разницу в энергии между этими таутомерными формами, можно сделать вывод об их совместном присутствии в растворе. Для пиразола **1** теоретически возможно существование и других таутомеров, однако их разница в энергии с вышеуказанными таутомерными формами А1 и Б1 составляет более 90 кДж/моль как в вакууме, так и с учетом сольватации, поэтому далее они не рассматриваются.

С целью определения наиболее вероятных реакционных путей были рассчитаны частичные атомные заряды по Малликену для таутомерных форм как 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона, так и пиразола **1**. Результаты проведенных расчетов представлены в табл. 1. Результаты проведенных расчетов показали, что в двух енольных тау-

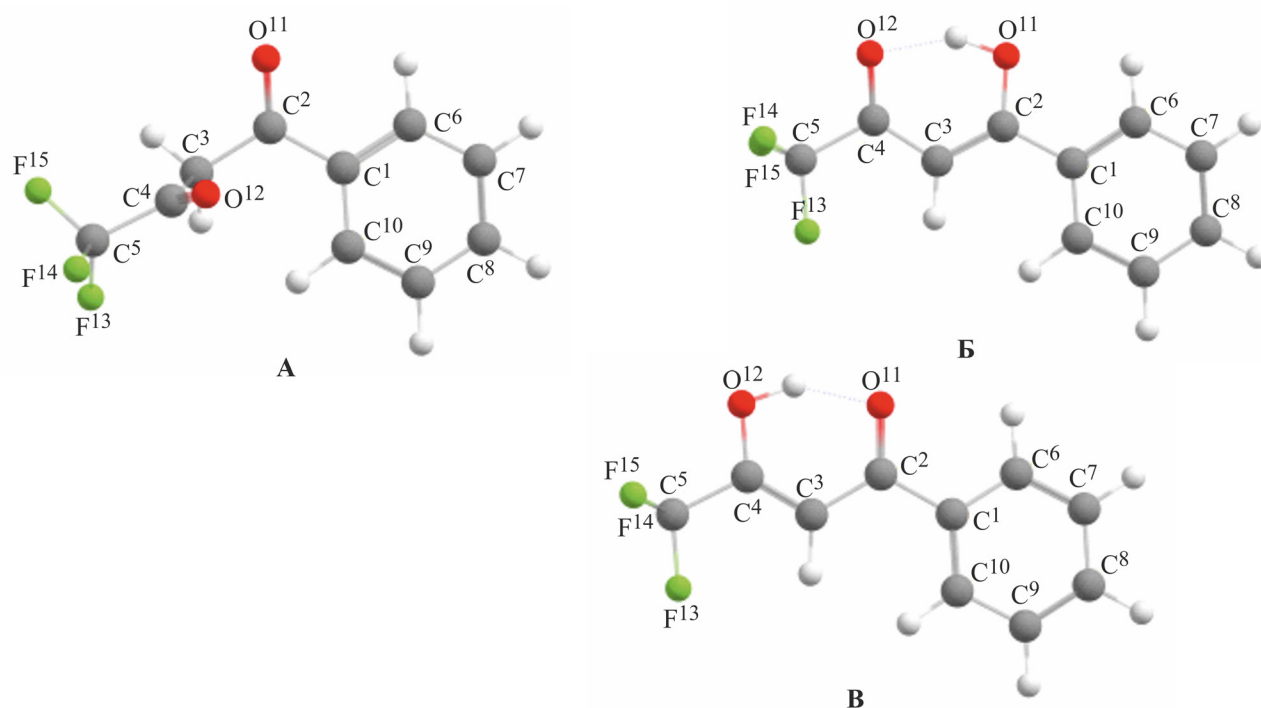


Рис. 1. Оптимизированные на уровне B3LYP-D3BJ/def2-TZVPP молекулярные структуры таутомерных форм 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона: А – дикетонная форма, Б, В – енольные формы.

томерах 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона (Б и В) атом углерода С² обладает более высоким частичным положительным зарядом по сравнению с атомом С⁴, а в таутомерных пиразолах А1 и Б1 атом азота экзоциклической аминогруппы N⁹ обладает более высоким частичным отрицательным зарядом, чем эндоциклический атом пиразола N⁵. Это позволяет сделать вывод о том, что на первом этапе реакции наиболее вероятно реализуется нуклеофильная атака атома N⁹ аминогруппы пиразола **1** на углеродный атом С² енольной формы бензоилтрифторацетона, что в итоге и обуславливает региоселективное образование С⁷-CF₃ изомера **11**.

Многие производные пиразоло[1,5-а]пиримидина [25–29] и пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина [38, 39, 41] обладают биологической активностью. В контексте перспективности изучения активности синтезированных соединений нами был проведен расчет параметров биодоступности для структур **10–13** *in silico*. Первичный анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [*cLogP* ≤ 5.0, молекулярная масса (MW) ≤ 500, TPSA ≤ 140 Å²,

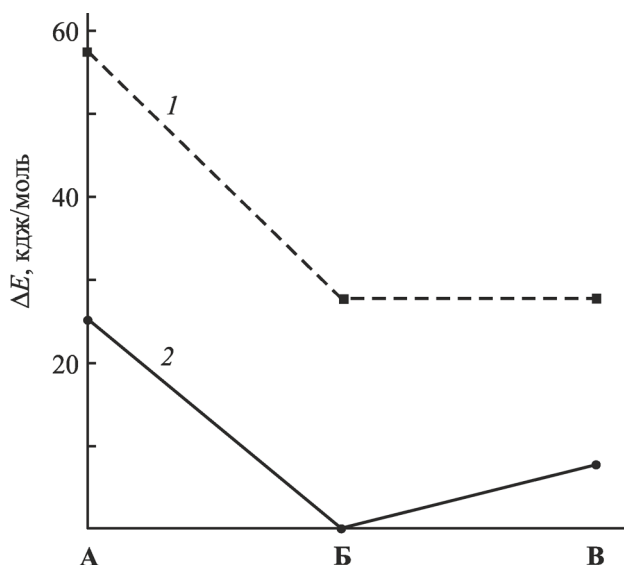


Рис. 2. Энергии таутомеров 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона, рассчитанные без учета влияния растворителя (1) и с учетом неспецифической сольватации в среде уксусной кислоты (2), относительно минимального значения – энергии енольной формы Б в среде уксусной кислоты.

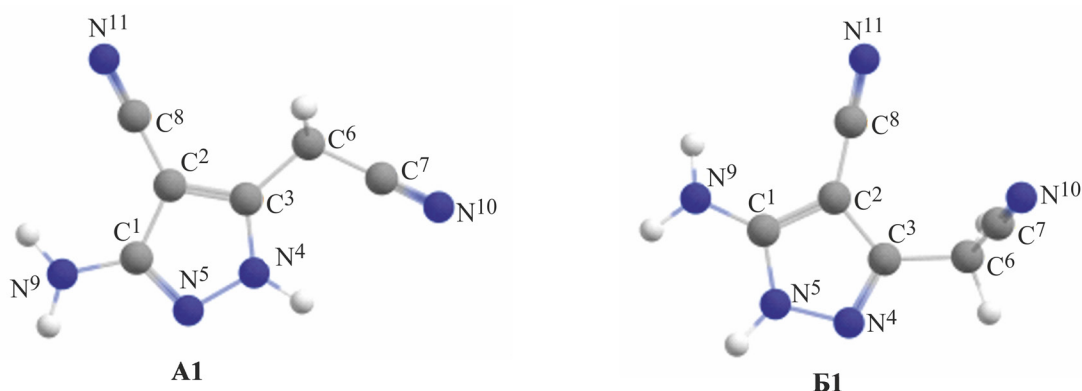


Рис. 3. Оптимизированные на уровне B3LYP-D3BJ/def2-TZVPP молекулярные структуры таутомерных форм **A1** и **B1** пиразола **1**.

число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5] [64–66] сделан с использованием расчетного сервиса OSIRIS Property Explorer [67]. Были оценены параметры $c\text{Log}P$ [вычисленный логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$], растворимости ($\log S$), площади топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), токсикологических параметров – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общей оценки фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные данные суммированы в табл. 2. В целом, все соединения показывают отсутствие рисков токсичности, достаточно благоприятное сочетание параметров биодоступности и высокие значения drug score (0.26–0.43). Значения показателей $c\text{Log}P \ll 5.0$, TPSA ($< 140 \text{ \AA}^2$, кроме соединения **13**) указывают на вероятную способность к проникновению через клеточную мем-

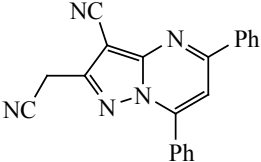
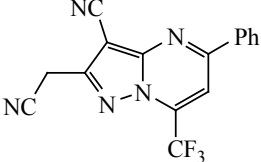
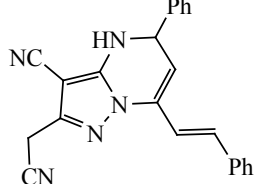
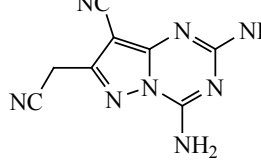
брану или гематоэнцефалический барьер. В то же время, значение $\log S < -4.0$ для соединений **10–12** указывает на невысокую растворимость (менее 1×10^{-4} моль/л). Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) использовали программные пакеты SwissADME [68], admetSAR [69], GUSAR [70, 71]. Оценка острой токсичности позволяет отнести все соединения к IV ($300 \text{ мг/кг} < \text{LD}_{50} < 2000 \text{ мг/кг}$) и V ($2000 \text{ мг/кг} < \text{LD}_{50} < 5000 \text{ мг/кг}$) классам опасности согласно критериям OECD [72]. Для всех соединений прогнозируется высокая гастро-энтеральная абсорбция и возможность прохождения через гематоэнцефалический барьер (табл. 3). Оценка возможного мутагенного действия в тесте Эймса указывает на вероятное отсутствие подобных эффектов (кроме соединения **12**).

Молекулярный докинг с целью поиска возможных протеиновых мишеней для полученных соединений **10–13** проведен с использованием нового протокола протеин-лигандного до-

Таблица 1. Малликовские заряды на атомах C² и C⁴ в енольных таутомерах бензоилтрифторацетона (4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона) и на атомах N⁵ и N⁹ в таутомерах 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1**, рассчитанные на уровне B3LYP-D3BJ/def2-TZVPP

| Параметр | 4,4,4-Трифтор-1-фенилбутан-1,3-дион | | | | 5-Амино-3-(цианометил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил 1 | | | |
|--------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|
| | Б | | В | | A1 | | B1 | |
| Атом | C ² | C ⁴ | C ² | C ⁴ | N ⁵ | N ⁹ | N ⁵ | N ⁹ |
| Заряд по Малликену | 0.299 | 0.139 | 0.250 | 0.089 | -0.251 | -0.298 | -0.017 | -0.288 |

Таблица 2. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **10–13**, спрогнозированные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer

| Соединение | Риск токсичности ^a | | | | Физико-химические параметры | | | | | |
|--|-------------------------------|---|---|---|-----------------------------|-------|-----|-------|---------------|------------|
| | A | B | C | D | cLogP | logS | MW | TPSA | drug-likeness | drug score |
|  <p>10</p> | – | – | – | – | 2.96 | –6.44 | 335 | 77.77 | –2.78 | 0.28 |
|  <p>11</p> | – | – | – | – | 2.11 | –5.47 | 327 | 77.77 | –10.14 | 0.32 |
|  <p>12</p> | – | – | – | – | 3.72 | –6.12 | 363 | 77.43 | –4.63 | 0.26 |
|  <p>13</p> | – | – | – | – | –1.28 | –3.96 | 214 | 142.7 | –4.18 | 0.43 |

^a Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «–» – отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

кинга GalaxySagittarius [73] на базе веб-сервера GalaxyWeb [74, 75]. Предварительно 3D-структуры соединений были оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг проводили в режимах Binding compatibility prediction и Re-ranking using docking. В табл. 4 представлены результаты докинга (лучшие 20 результатов) по каждому из соединений **10–13** с указанием комплексов мишень-лиганд с минимальной свободной энергией связывания ΔG_{bind} (ккал/моль) и наилучшей оценкой проте-

ин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. 4, общими протеиновыми мишенями со значениями скоринг-функций $\Delta G_{\text{bind}} = -18 \div -22$ ккал/моль для соединений **10** и **11** являются янус-киназа JAK2 (PDB ID 4hge, участвует в передаче сигналов цитокиновыми рецепторами типа II – рецепторами интерферона), бактериальная гликозил-гидролаза – α -N-ацетилгалактозаминидаза NagBb (PDB ID 5wzr), протеинкиназа VEGFR-2 (PDB ID 3wze,

аблица 3. Расчетные параметры ADMET^a для соединений 10–13

| № | Проникновение через ГЭБ | Гастроинтестинальная абсорбция | Ингибирование цитохромов P450 | | | | | Тест Эймса | Острая токсичность (крысы), LD50, log ₁₀ (ммоль/кг) мг/кг ^b | | | |
|----|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------|--------|--------|--------|------------|---|--------|--------|--------|
| | | | CYP1A2 | CYP2C19 | CYP2C9 | CYP2D6 | CYP3A4 | | IP | IV | Oral | SC |
| 10 | + | + | + | + | + | - | + | - | 0.002 | -0.383 | 0.692 | 0.352 |
| | 0.9564 | 1.0000 | 0.8965 | 0.6937 | 0.7532 | 0.9185 | 0.5000 | 0.6253 | 337.2 | 138.8 | 1652.0 | 754.5 |
| 11 | + | + | + | + | + | - | - | - | 0.059 | -0.307 | 0.105 | 0.220 |
| | 0.9621 | 1.0000 | 0.9036 | 0.8214 | 0.7772 | 0.7953 | 0.6795 | 0.5997 | 374.9 | 161.2 | 416.8 | 543.3 |
| 12 | + | + | + | + | + | - | + | + | 0.081 | -0.574 | 0.346 | 0.452 |
| | 0.9132 | 1.0000 | 0.8810 | 0.7140 | 0.7954 | 0.8449 | 0.7088 | 0.5640 | 437.5 | 96.87 | 805.3 | 1029.0 |
| 13 | + | + | + | - | - | - | - | - | 0.136 | -0.399 | 0.714 | 0.344 |
| | 0.8762 | 0.9974 | 0.8144 | 0.6805 | 0.8119 | 0.8557 | 0.7622 | 0.5606 | 293.0 | 85.44 | 1108.0 | 473.1 |

^a Знаком «+» или «-» показано наличие или отсутствие эффекта.

^b IP – внутрибрюшинный способ введения; IV – внутривенный путь введения; Oral – пероральный путь введения; SC – подкожный путь введения.

регулирует ангиогенез и развитие эндотелиальных клеток). Для соединения **12** приоритетными мишенями являются протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа Pim-1 (PDB ID 3bgq, $\Delta G_{\text{bind}} = -21.4$ ккал/моль), p38альфа митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK, PDB ID 3itz, $\Delta G_{\text{bind}} = -22.9$ ккал/моль), для пиразоло-1,3,5-триазина **13** – сериновая протеаза PLAU (PDB ID 1gj7, $\Delta G_{\text{bind}} = -15.2$ ккал/моль, активатор фибринолитической ферментной системы), циклофилин А (пептидилпролил-*цис-транс*-изомераза А, PDB ID 5nor, $\Delta G_{\text{bind}} = -14.2$ ккал/моль, участвует в патогенезе аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний) и др. Трехмерная визуализация результатов докинга реализована средствами программного комплекса UCSF Chimera [76, 77] и представлена на рис. 4.

Таким образом, взаимодействием 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила с рядом 1,3-диэлектрофильных реагентов были получены новые производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина и пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина. Реакция 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила с

бензоилтрифторацетоном протекает региоселективно с образованием только одного региоизомера, для которого данными спектроскопии ЯМР в совокупности со сравнительным анализом литературы и квантово-химическими расчетами подтверждено строение 7-(трифторметил)-5-фенил-2-(цианометил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрила. Результаты молекулярного докинга и экспериментов по оценке параметров ADMET и биодоступности *in silico* позволяют рассматривать полученные производные пиразола как перспективные объекты для дальнейшего скрининга с целью поиска антитромботических и противоопухолевых агентов. Взаимодействие 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила с другими 1,3-диэлектрофильными реагентами и оптимизация описанных способов получения конденсированных пиразолов составят предмет дальнейших исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на

Таблица 4. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений **10–13** с использованием протокола молекулярного докинга GalaxyWeb Sagittarius

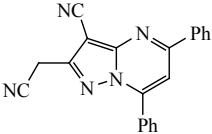
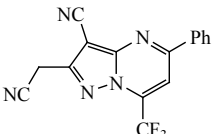
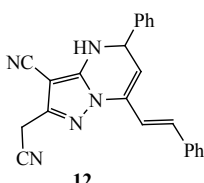
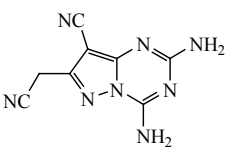
| Структура | Идентификатор протеина PDB ID | Идентификатор протеина UniProt ID | Пре-докинговая оценка протеин-лигандного взаимодействия (predock score) | Свободная энергия связывания ΔG_{bind} , ккал/моль (docking score) | Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|---|---|--|
|  <p>10</p> | 4hge | O60674 | 0.199 | -21.184 | 0.358 |
| | 2c3k | O14757 | 0.197 | -20.155 | 0.348 |
| | 4mbl | P11309 | 0.185 | -21.397 | 0.345 |
| | 4gj3 | P29597 | 0.191 | -20.303 | 0.343 |
| | 4hvh | P52333 | 0.173 | -20.981 | 0.330 |
| | 5up3 | Q99683 | 0.157 | -21.116 | 0.315 |
| | 5wrz | P09874 | 0.148 | -21.794 | 0.312 |
| | 3wze | P35968 | 0.162 | -19.627 | 0.309 |
| | 3zbx | P08581 | 0.154 | -20.590 | 0.308 |
| | 6cmm | Q99986 | 0.138 | -22.133 | 0.304 |
| | 5gjf | O43318 | 0.139 | -21.926 | 0.304 |
| | 3itz | Q16539 | 0.147 | -20.725 | 0.302 |
| | 4o7c | O60885 | 0.150 | -20.229 | 0.302 |
| | 6hzu | P23458 | 0.144 | -20.856 | 0.301 |
| | 6mom | Q9NWZ3 | 0.142 | -21.150 | 0.300 |
| | 4kwp | P68400 | 0.150 | -19.824 | 0.299 |
| | 6npu | P00519, P00519 | 0.110 | -24.626 | 0.295 |
| | 1unl | Q00535 | 0.140 | -19.873 | 0.289 |
| | 2c5n | P20248, P24941 | 0.132 | -20.879 | 0.289 |
| | 3tku | Q9Y5S2 | 0.119 | -21.596 | 0.281 |
| | 4hge | O60674 | 0.117 | -17.821 | 0.251 |
| | 5wrz | P09874 | 0.106 | -18.881 | 0.247 |
| | 4kao | Q05397 | 0.110 | -17.450 | 0.241 |
| | 3zc5 | P08581 | 0.097 | -18.925 | 0.239 |
| | 4li7 | O95271, O95271 | 0.078 | -21.168 | 0.237 |
| | 2ao6 | P10275, Q15596 | 0.074 | -20.670 | 0.229 |
| | 6npu | P00519, P00519 | 0.075 | -20.351 | 0.227 |
|  <p>11</p> | 4ft7 | O14757 | 0.096 | -17.553 | 0.227 |
| | 3q4u | Q04771 | 0.081 | -19.343 | 0.226 |
| | 4idv | Q99558 | 0.078 | -19.499 | 0.224 |
| | 6glb | P52333 | 0.081 | -18.848 | 0.222 |
| | 5hcl | O60885 | 0.094 | -16.997 | 0.222 |
| | 5c87 | P55201 | 0.081 | -18.770 | 0.222 |
| | 3sxs | P51813 | 0.067 | -20.636 | 0.222 |
| | 3piy | Q06187 | 0.079 | -18.944 | 0.221 |
| | 4l7o | Q9Y6F1 | 0.080 | -18.791 | 0.221 |
| | 5n4v | P11309 | 0.089 | -17.388 | 0.219 |
| | 3wze | P35968 | 0.076 | -19.098 | 0.219 |
| | 1q5k | P49841, P49841 | 0.085 | -17.803 | 0.219 |
| | 5flz | P29597 | 0.081 | -18.190 | 0.217 |

Таблица 4. (Продолжение)

| Структура | Идентификатор протеина PDB ID | Идентификатор протеина UniProt ID | Пре-докингвая оценка протеин-лигандного взаимодействия (predock score) | Свободная энергия связывания ΔG_{bind} , ккал/моль (docking score) | Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|---|--|
|  12 | 3bgq | P11309 | 0.301 | -21.402 | 0.461 |
| | 3itz | Q16539 | 0.217 | -22.891 | 0.388 |
| | 4ft7 | O14757 | 0.228 | -20.194 | 0.380 |
| | 4hvh | P52333 | 0.208 | -21.860 | 0.371 |
| | 4c61 | O60674 | 0.205 | -20.899 | 0.361 |
| | 4twp | P00519 | 0.211 | -19.459 | 0.357 |
| | 4gii | P29597 | 0.195 | -20.985 | 0.352 |
| | 4o7c | O60885 | 0.171 | -23.919 | 0.350 |
| | 5gif | O43318 | 0.172 | -23.679 | 0.349 |
| | 6gqo | P35968 | 0.192 | -20.664 | 0.347 |
| | 6mom | Q9NWZ3 | 0.172 | -22.486 | 0.341 |
| | 5hcx | P00533 | 0.181 | -21.201 | 0.340 |
| | 6e2n | Q99683, Q99683 | 0.171 | -20.908 | 0.328 |
| | 5jzn | O15075, O15075 | 0.172 | -20.608 | 0.326 |
| | 3piy | Q06187 | 0.147 | -23.196 | 0.321 |
| | 5d7v | Q13882 | 0.174 | -19.462 | 0.320 |
| | 1uwj | P15056, P15056 | 0.146 | -23.061 | 0.319 |
| | 3f88 | P49841 | 0.149 | -22.289 | 0.316 |
| | 3tku | Q9Y5S2 | 0.153 | -21.424 | 0.314 |
| | 4fr4 | Q8WU08 | 0.144 | -22.466 | 0.313 |
| | 1gj7 | P00749 | 0.160 | -15.147 | 0.274 |
| | 5nor | P62937 | 0.137 | -14.208 | 0.244 |
| | 4ear | P00491, P00491 | 0.111 | -14.180 | 0.217 |
| | 2j0f | P19971, P19971 | 0.081 | -15.592 | 0.198 |
| | 4mtl | Q5VZV1, Q5VZV1 | 0.066 | -16.812 | 0.192 |
|  13 | 2obf | P11086 | 0.074 | -15.713 | 0.192 |
| | 6o2y | O75874, O75874 | 0.084 | -14.351 | 0.191 |
| | 3fvo | P39086, P39086 | 0.079 | -14.211 | 0.185 |
| | 3bn9 | P01764, Q9Y5Y6 | 0.063 | -15.526 | 0.179 |
| | 2bzn | Q9P2T1, Q9P2T1 | 0.067 | -14.962 | 0.179 |
| | 4n7m | P55212, P55212 | 0.069 | -14.536 | 0.178 |
| | 4a6l | P20231 | 0.068 | -14.708 | 0.178 |
| | 5i9j | Q14849 | 0.080 | -13.005 | 0.178 |
| | 3euf | Q16831, Q16831 | 0.073 | -13.977 | 0.178 |
| | 3hme | Q9H8M2 | 0.072 | -14.026 | 0.178 |
| | 5w5o | O43353, O43353 | 0.066 | -14.565 | 0.175 |
| | 5qqz | P22557, P22557 | 0.073 | -13.562 | 0.175 |
| | 6qh9 | Q92876, Q92876 | 0.057 | -15.602 | 0.174 |
| | 5ou0 | P15121 | 0.063 | -14.736 | 0.173 |
| | 2a1u | P13804, P38117 | 0.075 | -13.087 | 0.173 |

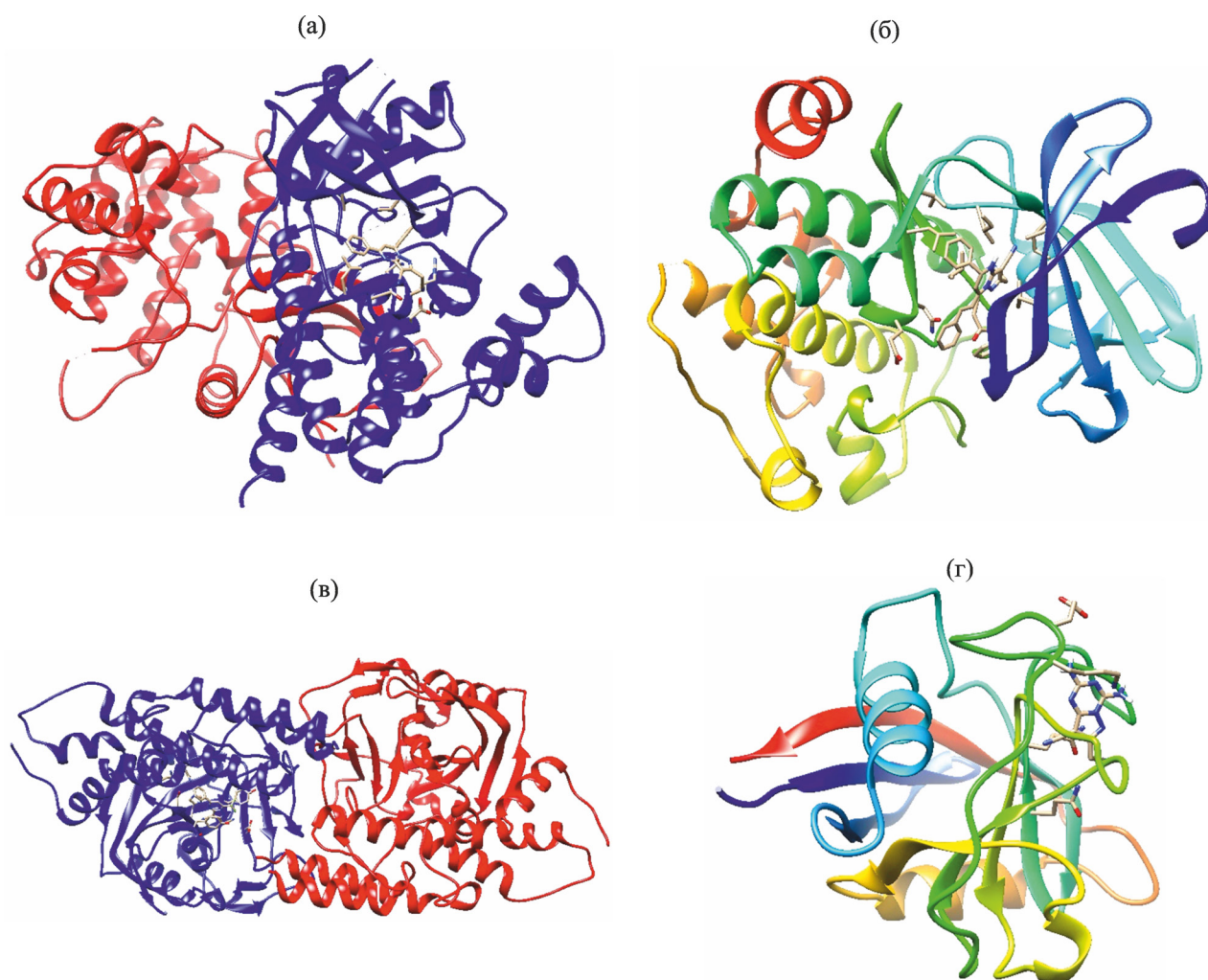


Рис. 4. Прогнозируемые структуры протеин-лигандных комплексов соединения **10** и киназы JAK2 (PDB ID 4hge) (а), соединения **12** и протеинкиназы Pim-1 (PDB ID 3bgq) (б), соединения **11** и бактериальной α -N-ацетилгалактозаминидазы (PDB ID 5wzr) (в), соединения **13** и пептидил-пролил-*цис-транс*-изомеразы А (PDB ID 5nor) (г).

кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц – ^{13}C) в растворе ДМСО- d_6 , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Elementar Vario Microcube. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО Имид, Краснодар), элюент – ацетон или этилацетат, проявитель – пары иода, УФ детектор.

5-Амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрил **1** получали реакцией димера малонитрила с гидразингидратом [10].

5,7-Дифенил-2-(цианометил)пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбонитрил (10). Смесь 0.5 г (3.4 ммоль) пиразола **1** и 0.76 г (3.4 ммоль) дибензоилметана в 4 мл ледяной АсОН кипятили 6 ч, затем охлаждали. Реакционную массу выдерживали 72 ч при 20°C, осадок отфильтровывали, промывали EtOH, петролейным эфиром и сушили при 60°C. Выход 63%, светло-коричневый мелкокристаллический порошок. Соединение **10** растворимо в ДМФА, ДМСО и умеренно – в горячем хлороформе. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2260 сл, 2222 с ($2\text{C}\equiv\text{N}$), 1614 с, 1599 с, 1551 с ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.55 с (2H, CH_2CN), 7.59–7.66 м (6H, H-Ph), 8.11 с (1H, H⁶), 8.15–8.17 м (2H, H-Ph),

8.38–8.40 м (2H, H-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 17.2 (CH_2), 80.6 (C^3), 108.2* (C^6H), 112.7 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 127.8* (2C, Ph), 128.6* (2C, Ph), 129.2* (2C, Ph), 129.6 (C^1 , Ph), 130.1* (2C, Ph), 131.75* (C^4 , Ph), 131.83* (C^4 , Ph), 135.4 (C^1 , Ph), 147.9 (C^7), 150.8 (C^2 или $\text{C}^{3\text{a}}$), 151.8 ($\text{C}^{3\text{a}}$ или C^2), 159.5 (C^5). Здесь и далее звездочкой отмечены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 75.15; H 4.08; N 20.76. $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 75.21; H 3.91; N 20.88. *M* 335.36.

7-(Трифторметил)-5-фенил-2-(цианометил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрил (11). Смесь 0.6 г (4.1 ммоль) пиразола **1** и 0.89 г (4.1 ммоль) бензоилтрифторацетона в 5 мл ледяной AcOH кипятили 10 ч, затем охлаждали. Реакционную массу выдерживали 72 ч при 20°C, осадок отфильтровывали, промывали EtOH , петролейным эфиром и сушили при 60°C. Получали соединение **11** в аналитически чистом виде, коричневый мелкокристаллический порошок, растворимый в ДМФА. Выход 66%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2262 сл, 2241 с (2 $\text{C}\equiv\text{N}$), 1632 с, 1576 с ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.66 с (2H, CH_2CN), 7.61–7.67 м (3H, $\text{H}^3\text{--H}^5$, Ph), 8.40 д. д (1H, H^2 , H^6 , Ph, 3J 7.8, 4J 1.7 Гц), 8.47 с (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 17.2 (CH_2), 82.2 (C^3), 108.0* к (C^6H , $^3J_{\text{CF}}$ 3.9 Гц), 111.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 119.1 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 275.0 Гц), 128.3* (2C, Ph), 129.4* (2C, Ph), 132.7* (C^4 , Ph), 134.3 к (C^7 , $^2J_{\text{CF}}$ 38.0 Гц), 134.5 (C^1 , Ph), 151.6 (C^2 или $\text{C}^{3\text{a}}$), 151.8 ($\text{C}^{3\text{a}}$ или C^2), 160.0 (C^5). Найдено, %: C 58.65; H 2.56; N 20.34. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5$. Вычислено, %: C 58.72; H 2.46; N 21.40. *M* 327.26.

7-(*E*)-Стирил-5-фенил-2-(цианометил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрил (12). Смесь 0.5 г (3.4 ммоль) пиразола **1** и 0.80 г (3.4 ммоль) дибензальацетона в 5 мл ледяной AcOH кипятили 15 ч. При этом наблюдалось образование осадка из кипящего раствора. Реакционную массу охлаждали и выдерживали 48 ч при 20°C. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH , петролейным эфиром и сушили при 60°C. Выход 39%, темно-оранжевый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3230 ср (N--H), 2260 сл, 2208 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1650 сл, 1603 с, 1591 с ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.16 с (2H, CH_2CN), 6.92–6.93 м (1H, H^5), 7.22 д (1H, Ph--CH=CH , 3J 16.1 Гц), 7.33–7.37 м (1H, H^4 , Ph), 7.40–7.43 м (2H, H^3 , H^5 , Ph), 7.50–7.58 м (7H, H^6 , NH, H-Ph), 7.63 д (2H, H^2 , H^6 , Ph, 3J 7.3 Гц),

7.72 д (1H, Ph--CH=CH , 3J 16.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 23.2 (CH_2), 71.9 (C^5), 80.1 (C^3), 112.3* (C^6H), 113.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 117.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 127.9* (2C, Ph), 128.8* ($\text{C}^4\text{H Ph}$), 129.0* (2C, Ph), 129.1* (2C, Ph), 129.4* (2C, Ph), 129.5* ($\text{C}^4\text{H Ph}$), 129.6* (CH=), 129.9* (CH=), 133.7 (C^1 Ph), 134.2 (C^1 Ph), 136.4 (C^7), 149.4 (C^2 или $\text{C}^{3\text{a}}$), 154.3 ($\text{C}^{3\text{a}}$ или C^2). Найдено, %: C 76.06; H 4.90; N 19.15. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 76.01; H 4.71; N 19.27. *M* 363.41.

2,4-Диамино-7-(цианометил)пиразоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-8-карбонитрил (13). Смесь 0.5 г (3.4 ммоль) пиразола **1** и 0.29 г (3.4 ммоль) дициандиамида в 5 мл воды кипятили 8.5 ч в присутствии 0.1 мл конц. раствора HCl . Смесь охлаждали, через 48 ч осадок отфильтровывали, промывали водой, перемешивали с водным раствором соды, отфильтровывали, промывали водой и сушили при 60°C. Выход 17%, коричневый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3331, 3146 уш. с (N--H), 2264 сл, 2226 с (2 $\text{C}\equiv\text{N}$), 1602 уш. с, 1573 уш. с ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.25 с (2H, CH_2CN), 7.12 и 7.29 уш. с (2H, NH_2), 8.05 и 8.43 уш. с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 16.8 (CH_2), 74.1 (C^3), 113.4 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 149.1 (C^5), 150.0 (C^2), 155.8 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 161.1 (C^7). Найдено, %: C 44.70; H 3.04; N 52.17. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_8$. Вычислено, %: C 44.86; H 2.82; N 52.32. *M* 214.19.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенова Аминат Манафовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-9916>

Гаджихмедова Ядигар Рамидиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8671-7608>

Беспалов Александр Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9674>

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Аналитические исследования выполнены с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Национального иссле-

довательского центра «Курчатовский институт» – ИРЕА при финансовой поддержке Министерства образования и науки России (соглашение № 075-11-2021-070 от 19.08.2021).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elnagdi M.H., Abdel-Galil F.M., Riad B.Y., Elgemeie G.E.H. // *Heterocycles*. 1983. Vol. 20. N 12. P. 2437. doi 10.3987/R-1983-12-2437
2. Abu Elmaati T.M., El-Taweel F.M. // *J. Heterocycl. Chem.* 2004. Vol. 41. N 2. P. 109. doi 10.1002/jhet.5570410201.
3. Fichez J., Busca P., Prestat G. In: *Targets in Heterocyclic Systems* / Eds O.A. Attanasi, P. Merino, D. Spinelli. Roma: Italian Society of Chemistry, 2017. Vol. 21. P. 322. doi 10.17374/targets.2018.21.322
4. Anwar H.F., Elnagdi M.H. // *Arkivoc*. 2009. Vol. i. P. 198. doi 10.3998/ark.5550190.0010.107
5. Aggarwal R., Kumar V., Kumar R., Singh S.P. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2011. Vol. 7. N 1. P. 179. doi 10.3762/bjoc.7.25
6. Aggarwal R., Kumar S. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2018. Vol. 14. N 1. P. 203. doi 10.3762/bjoc.14.15
7. Shaabani A., Nazeri M.T., Afshari R. // *Mol. Divers.* 2019. Vol. 23. N 3. P. 751. doi 10.1007/s11030-018-9902-8
8. Chebanov V.A., Gura K.A., Desenko S.M. In: *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I. Topics in Heterocyclic Chemistry book series* / Eds R.V.A. Orru, E. Ruijter. Heidelberg: Springer, 2010. Vol. 23. P. 41. doi 10.1007/7081_2009_21
9. Marinozzi M., Marcelli G., Carotti A. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2015. Vol. 15. N 4. P. 272. doi 10.2174/1389557515666150312154536
10. Taylor E.C., Hartke K.S. // *J. Am. Chem. Soc.* 1959. Vol. 81. N 10. P. 2452. doi 10.1021/ja01519a044
11. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // *ХГС*. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova A.M. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54. N. 11. P. 989. doi 10.1007/s10593-018-2383-y
12. Elkholy A., Al-Qalaf F., Elnagdi M.H. // *Arkivoc*. 2008. Vol. xiv. P. 124. doi 10.3998/ark.5550190.0009.e14
13. Kankanala J., Marchand C., Abdelmalak M., Aihara H., Pommier Y., Wang Z. // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. N 6. P. 2734. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01973
14. Metwally N.H., Deeb E.A. // *Synth. Commun.* 2018. Vol. 48. N 13. P. 1614. doi 10.1080/00397911.2018.1457162
15. Metwally N.H., Abdallah M.A., Almagbrook S.A. // *J. Heterocycl. Chem.* 2017. Vol. 54. N 1. P. 347. doi 10.1002/jhet.2590
16. Hassan M.I., Hassane A.M.A. // *Egypt. J. Chem.* 2019. Vol. 62, Part 1. P. 103. doi 10.21608/EJCHEM.2019.14725.1907
17. Golubev P., Karpova E.A., Pankova A.S., Sorokina M., Kuznetsov M.A. // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. N 22. P. 11268. doi 10.1021/acs.joc.6b02217
18. Ragab E.A., Metwally N.H., Mohamed M.S. // *Synth. Commun.* 2017. Vol. 47. N 2. P. 148. doi 10.1080/00397911.2016.1257722
19. Elghandour A.H.H., Elmoghayar M.R.H., Ramiz M.M.M. // *J. Prakt. Chem.* 1988. Vol. 330. N 4. P. 657. doi 10.1002/prac.19883300424
20. Naik N.S., Shastri L.A., Shastri S.L., Chougala B.M., Shaikh F., Madar J.M., Kulkarni R.C., Dodamani S., Jalalpure S., Joshi S.D., Sunagar V. // *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4. N 1. P. 285. doi 10.1002/slct.201802927
21. Abdelmoniem A.M., Ghozlan S.A., Abdelmoniem D.M., Elwahy A.H., Abdelhamid I.A. // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 12. P. 2792. doi 10.1002/jhet.3346
22. Elnagdi M.H., El-Moghayar M.R., Fleita D.H., Hafez E.A., Fahmy S.M. // *J. Org. Chem.* 1976. Vol. 41. N 24. P. 3781. doi 10.1021/jo00886a002
23. Bulychev Y.N., Korbukh I.A., Preobrazhenskaya M.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1981. Vol. 17. N 4. P. 392. doi 10.1007/BF00503346
24. Elnagdi M.H., Erian A.W. // *Lieb. Ann. Chem.* 1990. Vol. 1990. N 12. P. 1215. doi 10.1002/jlac.1990199001219
25. Al-Azmi A. // *Curr. Org. Chem.* 2019. Vol. 23. N 6. P. 721. doi 10.2174/1385272823666190410145238
26. Castillo J.C., Portilla J. In: *Targets in Heterocyclic Systems* / Eds O.A. Attanasi, P. Merino, D. Spinelli. Roma: Italian Society of Chemistry, 2018. Vol. 22. P. 194. doi 10.17374/targets.2019.22.194
27. Salem M.A., Helal M.H., Gouda M.A., Abd El-Gawad H.H., Shehab M.A.M., El-Khalafawy A. // *Synth. Commun.* 2019. Vol. 49. N 14. P. 1750. doi 10.1080/00397911.2019.1604967
28. Cherukupalli S., Karpoomath R., Chandrasekaran B., Hampannavar G.A., Thapliyal N., Palakollu V.N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 126. P. 298. doi 10.1016/j.ejmech.2016.11.019

29. *Arias-Gómez A., Godoy A., Portilla J.* // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 9. P. 2708. doi 10.3390/molecules26092708
30. *Metwally N.H., Mohamed M.S., Deeb, E.A.* // *Res. Chem. Intermed.* 2021. Vol. 47. P. 5027. doi 10.1007/s11164-021-04564-x
31. *Radini I.A.M., Ibrahim D.A., Khidre R.E.* // *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* 2019. Vol. 76. N 3. P. 453. doi 10.32383/appdr/102651
32. *Bondock S., Khalifa W., Fadda A.A.* // *Synth. Commun.* 2006. Vol. 36. N 11. P. 1601. doi 10.1080/00397910600591763
33. *Danagulyan G.G., Mkrtchyan A.D., Panosyan G.A.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2005. Vol. 41. N 4. P. 485. doi 10.1007/s10593-005-0176-6
34. *Metwally N.H., Mohamed M.S., Ragb E.A.* // *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 88. Paper N 102929. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102929
35. *Kolosov M.A., Beloborodov D.A., Orlov V.D., Dotsenko V.V.* // *New J. Chem.* 2016. Vol. 40. N 9. P. 7573. doi 10.1039/c6nj00336b
36. *Семенова А.М., Оганесян Р.В., Доценко В.В., Чигорина Е.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е.* // *ЖОХ*. 2019. Т. 89. № 1. С. 25; *Semenova A.M., Oganesyanyan R.V., Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 1. P. 19. doi 10.1134/S1070363219010043
37. *Ledenyova I.V., Didenko V.V., Dotsenko V.V., Shikhaliyev K.S.* // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. N 6. P. 1239. doi 10.1016/j.tetlet.2014.01.010
38. *Dolzhenko A.V., Dolzhenko A.V., Chu W.-K.* // *Heterocycles*. 2008. Vol. 75. P. 1575. doi 10.3987/REV-08-629
39. *Singh S., Mandal M.K., Masih A., Saha A., Ghosh S.K., Bhat H.R., Singh U.P.* // *Arch. Pharm.* 2021. Vol. 354. N 6. Paper N e2000363. doi 10.1002/ardp.202000363
40. *Wichmann J., Woltering T.J.* Pat. WO 2005040171 (2005).
41. *Cohen C.* Pat. DE 2900288 (1979). Germany // *C. A.* 1979. Vol. 91. 157770.
42. *Liu J., Ge H.-G., Lu J.-F.* // *J. Chem. Res.* 2015. Vol. 39. N 1. P. 4. doi 10.3184/174751915X14206280982837
43. *Aggarwal R., Masan E., Kaushik P., Kaushik D., Sharma C., Aneja K.R.* // *J. Fluor. Chem.* 2014. Vol. 168. P. 16. doi 10.1016/j.jfluchem.2014.08.017
44. *Kokorekin V.A., Neverov S.V., Kuzina V.N., Petrosyan V.A.* // *Molecules*. 2020. Vol. 25. N 18. Paper N 4169. doi 10.3390/molecules25184169
45. *Кокорекин В.А., Ходонов В.М., Неверов С.В., Грамматикова Н.Э., Петросян В.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. № 3. С. 600; *Kokorekin V.A., Khodonov V.M., Neverov S.V., Grammatikova N.E., Petrosyan V.A.* // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2021. Vol. 70. N 3. P. 600. doi 10.1007/s11172-021-3131-5
46. *Hauck S., Hiesinger K., Hosseini S.K., Achenbach J., Biondi R.M., Proschak E., Zörnig M., Odadzic D.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2016. Vol. 24. N 22. P. 5717. doi 10.1016/j.bmc.2016.09.015
47. *Yoshida M., Mori A., Inaba A., Oka M., Makino H., Yamaguchi M., Fujita H., Kawamoto T., Goto M., Kimura H., Baba A., Yasuma T.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. N 24. P. 8501. doi 10.1016/j.bmc.2010.10.035
48. *Abe M., Seto M., Gogliotti R.G., Loch M.T., Bollinger K.A., Chang S., Engelberg E.M., Luscombe V.B., Harp J.M., Bubser M., Engers D.W., Jones C.K., Rodriguez A.L., Blobaum A.L., Conn P.J., Niswender C.M., Linsley C.W.* // *ACS Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 8. N 10. P. 1110. doi 10.1021/acsmchemlett.7b00317
49. *Емелина Е.Е., Петров А.А., Фирсов А.В.* // *ЖОрХ*. 2003. Т. 39. № 2. С. 299; *Emelina E.E., Petrov A.A., Firsov A.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 39. N 2. P. 277. doi 10.1023/A:1025512924673
50. *Liu J., Zhao J., Lu J.-F.* // *J. Chem. Soc. Pak.* 2020. Vol. 42. N 4. P. 591. doi 10.52568/000663/JCSP/42.04.2020
51. *Ячевский Д.С., Чижов Д.Л., Чарушин В.Н.* // *ЖОрХ*. 2006. Т. 42. № 1. С. 148; *Yachevskii D.S., Chizhov D.L., Charushin, V.N.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2006. Vol. 42. N 1. P. 142. doi 10.1134/S1070428006010234
52. *Balicki R.* // *Pol. J. Chem.* 1981. Vol. 55. N 10. P. 1995.
53. *Ho Y.-W., Yao C.-T.* // *J. Chin. Chem. Soc.* 2003. Vol. 50. N 2. P. 283. doi 10.1002/jccs.200300043
54. *Ho Y.-W.* // *J. Chin. Chem. Soc.* 1999. Vol. 46. N 6. P. 955. doi 10.1002/jccs.199900131
55. *Емелина Е.Е., Петров А.А., Фирсов А.В.* // *ЖОрХ*. 2001. Т. 37. № 6. С. 899; *Emelina E.E., Petrov A.A., Firsov A.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2001. Vol. 37. N 6. P. 852. doi 10.1023/A:1012417816375
56. *Neese F.* // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012. Vol. 2. N 1. P. 73. doi 10.1002/wcms.81
57. *Neese F.* // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2018. Vol. 8. N 1. Paper N e1327. doi 10.1002/wcms.1327
58. *Becke A.D.* // *Phys. Rev. (A)*. 1988. Vol. 38. P. 3098. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
59. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // *Phys. Rev. (B)*. 1988. Vol. 37. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
60. *Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L.* // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. N 7. P. 1456. doi 10.1002/jcc.21759
61. *Weigend F., Ahlrichs R.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005. Vol. 7. P. 3297. doi 10.1039/B508541A
62. *Allouche A.-R.* // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. N 1. P. 174. doi 10.1002/jcc.21600
63. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R.* // *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105. N 8. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009

64. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997. Vol. 23. N 1-3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
65. *Lipinski C.A.* // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
66. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
67. *Sander T.* OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
68. *Daina A., Michielin O., Zoete V.* // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
69. *Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y.* // *J. Chem. Inf. Model.* 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
70. *Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V.* // *Mol. Informatics.* 2011. Vol. 30. N 2-3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
71. GUSAR Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.way2drug.com/gusar/references.html>
72. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No 24. Guidance Document on Acute oral Toxicity Testing. ENV/JM/MONO(2001)4. OECD, Paris. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono\(2001\)4&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono(2001)4&doclanguage=en)
73. *Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C.* // *J. Chem. Inf. Model.* 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
74. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
75. *Ko J., Park H., Heo L., Seok C.* // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. Iss. W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
76. *Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E.* // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
77. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>

New Heterocyclisation Reactions of 5-Amino-3-(cyanomethyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile with Some 1,3-Dielectrophilic Agents

A. M. Semenova^a, Ya. R. Gadzhiakhmedova^a, A. V. Bespalov^a, V. V. Dotsenko^{a,b,*},
N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

**e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru*

Received December 7, 2021; revised January 27, 2022; accepted January 28, 2022

5-Amino-3-(cyanomethyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile enters into condensation reactions with β -diketones and dibenzalacetone to form 2-(cyanomethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-3-carbonitrile derivatives. The reaction with cyanoguanidine in an acid medium leads to the formation of 2,4-diamino-7-(cyanomethyl)pyrazolo[1,5-*a*]-[1,3,5]triazine-8-carbonitrile. Structure of the obtained compounds was confirmed by spectral data, as well as the results of a quantum chemical study of possible reaction routes for the reaction of 5-amino-3-(cyanomethyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile with benzoyltrifluoroacetone. Bioavailability parameters were predicted for the obtained products *in silico*, and possible protein targets were predicted by protein-ligand docking.

Keywords: 3(5)-aminopyrazoles, dicyandiamide, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, calculated biological activity, quantum chemical studies