

УДК 547.853.5 + 547.732.2

4-(ГЕТ)АРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ 4,7-ДИГИДРОАЗОЛОПИРИМИДИНЫ И ИХ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2019 г. Ю. А. Титова^{a, b, *}, Е. С. Филатова^a, О. В. Федорова^a,
Г. Л. Русинов^{a, b}, В. Н. Чарушин^{a, b}

^a ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,
620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20

^b ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19

*e-mail: titova@ios.uran.ru

Поступила в редакцию 12 апреля 2019 г.

После доработки 23 апреля 2019 г.

Принята к публикации 24 апреля 2019 г.

Синтезированы аналоги перспективного противотуберкулезного соединения 6-этоксикарбонил-7-(2-тиенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина. Осуществлено варьирование СН-активной, карбонильной и азольной компонент. Исследована туберкулостатическая активность полученных соединений и проанализирована зависимость «структура – активность».

Ключевые слова: дигидротриазолопиримидины, дигидропиразолопиримидин, мультикомпонентный синтез, туберкулостатическая активность.

DOI: 10.1134/S0514749219060065

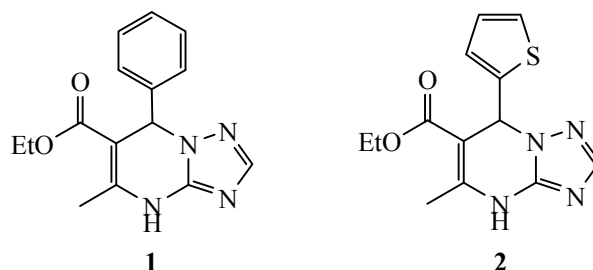
Туберкулез является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире. Из-за способности микобактерий туберкулеза быстро развивать резистентность к традиционным лекарственным препаратам изониазиду, рифампицину, офлоксацину и др. лечение туберкулеза значительно затрудняется [1–3]. Поэтому создание новых противотуберкулезных препаратов остается на сегодняшний день одной из важных задач органической и медицинской химии.

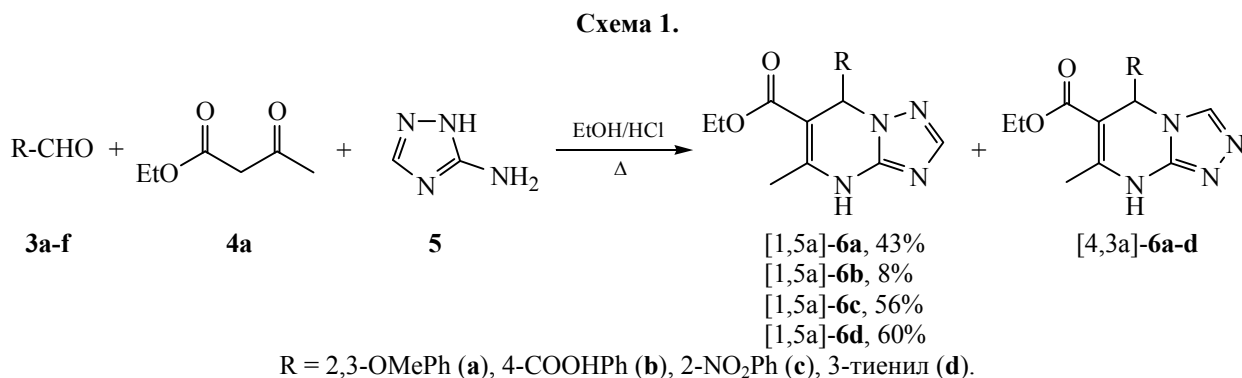
7-(Гет)арилзамещенные дигидроазолопиримидины представляют большой интерес в качестве фармакологически активных соединений. Представители этого класса проявляют широкий спектр биологической активности, в частности, антибактериальной [4], противовирусной [5], туберкулостатической [6].

Ранее нами было выявлено, что 6-этоксикарбонил-7-фенил-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин **1** и 6-этоксикарбонил-7-(2-тиенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин **2** являются перспективными малоток-

сичными, селективными противотуберкулезными агентами [7]. В настоящей работе с целью поиска новых соединений, обладающих туберкулостатической активностью, синтезирован ряд ближайших аналогов соединений **1** и **2**, и проанализирована зависимость «структура – туберкулостатическая активность» в ряду синтезированных соединений.

Работа была начата с получения дигидротриазолопиримидинов с различными арильными заместителями. Реакцию проводили по известной методике [8]: мультикомпонентно в этаноле при кипячении в присутствии каталитических количеств концентрированной соляной кислоты (схема 1). По





данным ^1H ЯМР-спектроскопии после 2–3 ч кипячения эквимольных количеств ацетоуксусного эфира **4a**, 3-амино-1,2,4-триазола **5** и соответствующего альдегида **3a–f** предсказуемо образовывалась смесь 6-этоксикарбонил-7-*R*-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазол[1,5-*a*]пиримидина и его изомера положения 6-этоксикарбонил-7-*R*-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазол[4,3-*a*]пиримидина в приблизительно равном соотношении [9]. Увеличение времени реакции до 8–10 ч способствовало значительному смещению равновесия в сторону [1,5-*a*]-изомеров **6a–f**, которые легко были выделены в индивидуальном виде путем перекристаллизации из этанола или ацетонитрила. [4,3-*a*]-Изомер был выделен только для соединения **6d**.

Ряд 2-тиофензамещенных дигидроазолопиримидинов **7b–d** был получен по той же методике с использованием эквимольных количеств 2-тиофенальдегида, 3-амино-1,2,4-триазола и метилацетоацетата **4b**, изобутилацетоацетата **4c** либо ацетоацетамида **4d** в качестве дикарбонильной компоненты (схема 2).

Путем взаимодействия бензилового спирта с диоксиноном **8** в толуоле при нагревании был синтезирован бензилацетоацетат **4e**, который далее

был использован в реакции Биджинелли для получения соединений **6e**, **7e**, **f** (схема 3). Для соединения **6e** помимо целевого [1,5-*a*]-изомера был выделен в индивидуальном виде [4,3-*a*]-изомер.

Путем окисления дигидропиримидинового цикла оксидом хрома(III) в среде уксусной кислоты были получены соединения **9**, **10** (схема 4).

При использовании 3-аминопиразола **11** в реакции конденсации с ацетоуксусным эфиром и 2-тиофенальдегидом вместо ожидаемого 4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина **12a** был получен 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(2-тиенил)-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин **12** (схема 5). Подобное течение реакции было установлено ранее на примере подобных пиразолопиридинов [10–12], структуры которых были однозначно подтверждены с помощью спектроскопии ^1H , ^{13}C ЯМР и рентгеноструктурного анализа.

Интересно отметить, что продукт **12** выпадает в осадок уже через 1 ч кипячения реакционной смеси. Дальнейшее нагревание осадка приводит к окислению продукта **12** до соединения **13** (схема 6).

Туберкулоstaticкая активность полученных соединений в опытах *in vitro* была изучена в

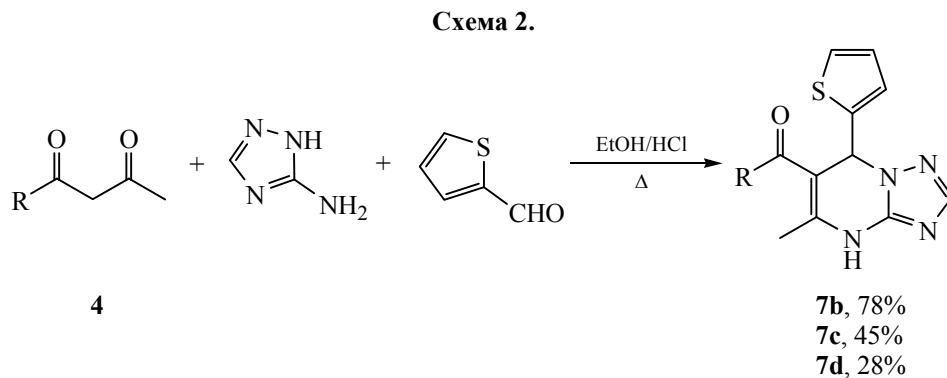


Схема 3.

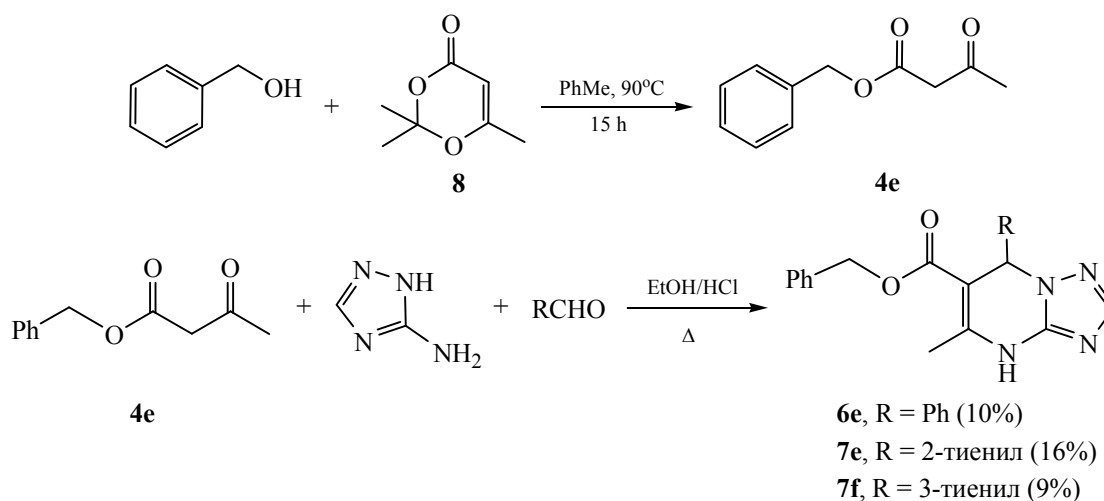
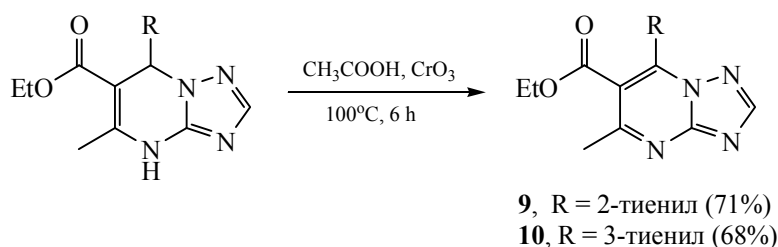


Схема 4.



отношении типичного лабораторного штамма *M. Tuberculosis* H₃₇Rv и приведена в табл. Из данных первичного скрининга следует, что даже минимальное изменение структуры соединений-лидеров **1** и **2** влияет на противотуберкулезную активность.

Так, если введение нитро группы в бензольное кольцо не повлияло на активность соединения **1**, то введение метокси-групп либо карбоксильной группы привело к полной потере активности (строки 2 и 4, таблица). Замена 2-тиенильного заместителя в положении 7 соединения **2** на 3-

Схема 5.

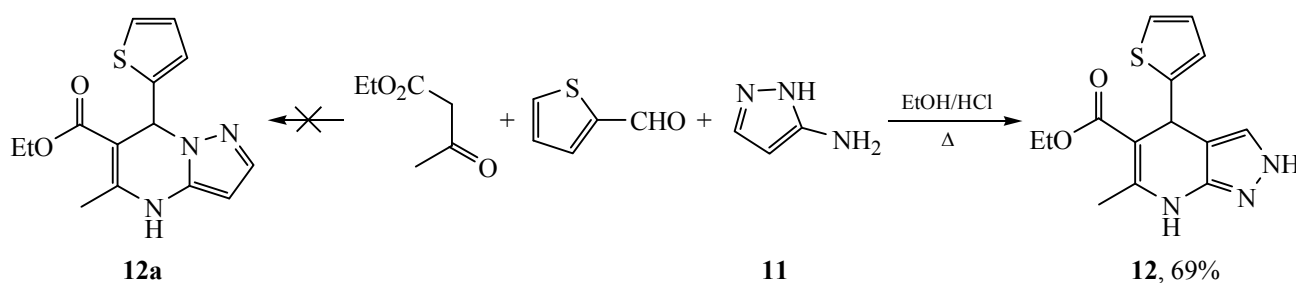
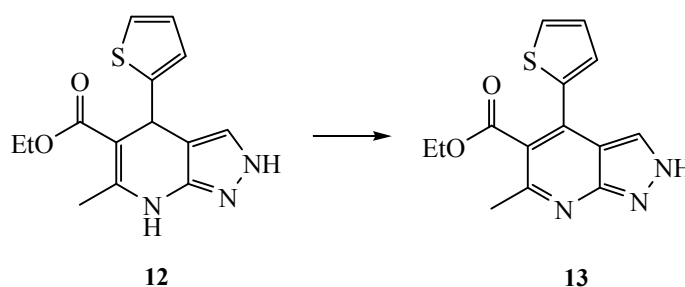
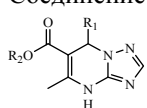
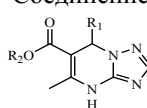
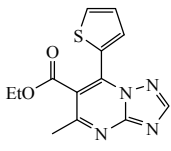
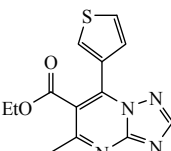
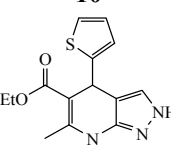


Схема 6.



Туберкулостатическая активность соединений **1**, **2**, **6a–d**, **7b–f**, **9**, **10**, **12** в отношении штамма *M. Tuberculosis* H₃₇Rv.

№	Соединение 	МИК, мкг/мл	№	Соединение 	МИК, мкг/мл
1	[1,5- <i>a</i>]- 1 , R ₁ = Ph, R ₂ = Et	1.5 [7]	10	[1,5- <i>a</i>]- 7b , R ₁ = 2-тиенил, R ₂ = Me	12.5
2	[1,5- <i>a</i>]- 6a , R ₁ = 2,3-MePh, R ₂ = Et	12.5	11	[1,5- <i>a</i>]- 7c , R ₁ = 2-тиенил, R ₂ = <i>i</i> -Bu	12.5
3	[1,5- <i>a</i>]- 6b , R ₁ = 4-COOPh, R ₂ = Et	12.5	12	[1,5- <i>a</i>]- 7d , R ₁ = 2-тиенил, R ₂ = NH ₂	12.5
4	[1,5- <i>a</i>]- 6c , R ₁ = 2-NO ₂ Ph, R ₂ = Et	1.5	13	[1,5- <i>a</i>]- 7e , R ₁ = 2-тиенил, R ₂ = PhCH ₂	12.5
5	[1,5- <i>a</i>]- 6e , R ₁ = Ph, R ₂ = PhCH ₂	6.1	14	[1,5- <i>a</i>]- 7f , R ₁ = 3-тиенил, R ₂ = PhCH ₂	12.5
6	[4,3- <i>a</i>]- 6e , R ₁ = Ph, R ₂ = PhCH ₂	3.1	15	 9	12.5
7	[1,5- <i>a</i>]- 2 , R ₁ = 2-тиенил, R ₂ = Et	0.7 [7]	16	 10	12.5
8	[1,5- <i>a</i>]- 6d , R ₁ = 3-тиенил, R ₂ = Et	3.1	17	 12	12.5
9	[4,3- <i>a</i>]- 6d , R ₁ = 3-тиенил, R ₂ = Et	12.5			

тиенил также привело к снижению активности (строки 7 и 8, таблица). Интересно отметить, что введение объемной бензоильной эфирной группы в структуру 7-фенилазолопиримидина привело к снижению активности с 1.5 до 6.1 мкг/мл (строки 1 и 5, таблица), в то время как введение этой же группы в 7-(2- или 3-тиенил)азолопиримидины привело к полной потере активности (строки 7 и 13, 8 и 14, таблица). Замена этокси-группы в соединении **2** на метокси-, изобутокси- либо амино-группу (строки

7 и 10-12, таблица), а также введение пиразольного цикла вместо триазольного (строки 7 и 17, таблица) привело к потере активности. Из таблицы видно, что [4,3-*a*]-изомер соединения **6e** более активен, чем [1,5-*a*]-изомер, а [4,3-*a*]-изомер соединения **6d** совсем не активен, в отличие от [1,5-*a*]-изомера (строки 5 и 6, 8 и 9, таблица). Окисление дигидропиримидинового цикла в соединениях **2** и **6d** отрицательно повлияло на их активность (строки 7 и 15, 8 и 16, таблица).

Таким образом, синтезирован ряд 7-(гет)арилзамещенных дигидроазолопиримидинов и выявлено, что даже минимальное изменение в структуре влияет на их туберкулостатическую активность. Наиболее перспективным оказалось соединение **6с**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре Spectrum One фирмы PerkinElmer в интервале 4000–400 см⁻¹ с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на анализаторе PerkinElmer 2400 II. Температуры плавления определены на комбинированном столике Voetius и не исправлены.

Дигидроазолопиримидины 6а–е, 7b–f (общая методика). К суспензии 3 ммоль соответствующего кетозфира, 0.25 г (3 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола и 3 ммоль соответствующего альдегида в 10 мл этанола добавляли 9 мкл (0.3 ммоль) концентрированной соляной кислоты и кипятили с обратным холодильником в течение 8–9 ч (16 ч для соединения **6b**). Образовавшийся после охлаждения твердый осадок [1,5-*a*]-изомера отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола (в случае соединений **6b** и **6е** осадок промывали горячим ацетонитрилом, в случае соединений **7е** и **7f** осадок промывали этанолом и перекристаллизовывали из ДМФА).

Индивидуальные [4,3-*a*]-изомеры соединений **6е** и **6d** были выделены путем упаривания маточных растворов и перекристаллизации полученного осадка из этанола.

6-Этоксикарбонил-7-(2,3-диметоксифенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин ([1,5-*a*]-6а). Выход 43%, желтый порошок, т.пл. 175–177°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3236 (NH), 3092 (C_{арил}H), 2929 (ОСН₃), 2906 (C_{алк}H), 1703 (C=O), 1652 плечо (C=N), 1585 (C=C), 1544, 1483 (C_{арил}H), 1261 (ОС_{алк}), 806 (аром). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.1 т (3H, ОСН₂СН₃, *J* 7.1 Гц), 2.39 с (3H, СН₃), 3.67 с (3H, ОСН₃), 3.77 с (3H, ОСН₃), 3.86–3.97 м (2H, ОСН₂СН₃), 6.48 с (1H, Н⁷), 6.78 д.д. (1H_{аром}, *J* 1.8, 7.4 Гц), 6.96 м (2H_{аром}), 7.59 с (1H, СН_{триазол}), 10.73 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.24; Н 5.73; N 15.39. С₁₇H₂₀N₄O₄. Вычислено, %: С 59.16; Н 5.62; N 15.33. *M* 344.15.

6-Этоксикарбонил-7-(4-карбоксифенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин ([1,5-*a*]-6b). Выход 8%, белый порошок, т.пл. 227–230°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3242 (NH), 3096 (C_{арил}H), 2905 (C_{алк}H), 2673 (СООН), 1692 (C=O), 1692 плечо (C=N), 1577 (C=C), 1554, 1447 (C_{арил}H), 1420 (СООН), 1276 (ОС_{алк}), 794 (аром). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.03 т (3H, ОСН₂СН₃, *J* 7.0 Гц), 2.43 с (3H, –СН₃), 3.94 м (2H, ОСН₂СН₃), 6.34 с (1H, Н⁷), 7.35 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.67 с (1H, СН_{триазол}), 7.88 м (2H_{аром}), 10.89 с (1H, NH), 12.97 уш.с (1H, СООН). Найдено, %: С 58.06; Н 4.97; N 16.32. С₁₆H₁₆N₄O₄. Вычислено, %: С 58.27; Н 5.00; N 16.39. *M* 328.12.

6-Этоксикарбонил-7-(2-нитрофенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин ([1,5-*a*]-6с). Выход 56%, желтые кристаллы, т.пл. 240–242°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.05 т (3H, ОСН₂СН₃, *J* 7.2 Гц), 1.63 с (3H, Me), 4.04 м (2H, СН₃СН₂), 7.51 с (1H, Н⁷), 7.75 м (4H_{аром}), 7.60 с (1H, СН_{триазол}), 10.83 с (1H, NH). Найдено, %: С 54.79; Н 4.58; N 21.31. С₁₅H₁₅N₅O₄. Вычислено, %: С 54.71; Н 4.59; N 21.27. *M* 329.32.

Бензилацетоацетат 4е. Смесь 1.31 г (9.2 ммоль) 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она (**8**) и 1 г (9.2 ммоль) бензилового спирта в 7 мл толуола перемешивали при 90°C в течение 15 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент – этилацетат–гексан, 7:1) толуол отгоняли. Полученную желтую жидкость очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента хлороформ–диэтиловый эфир (1:1), сушили на воздухе. Выход 80%, желтая жидкость. Спектроскопические характеристики соединения **4е** соответствуют приведенным в [13].

6-Бензилоксикарбонил-7-фенил-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин ([1,5-*a*]-6е). Выход 10%, белый порошок, т.пл. 250–251°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3138 (NH), 2989 (C_{алк}H), 1697 (C=N), 1649 (C=C), 1254, 1228 (CN), 1582, 1414 (COO), 1550, 1496, 745 (аром). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.43 с (3H, СН₃), 5.11 к (2H, СН₂, *J* 12.7 Гц), 6.30 с (2H, Н⁷), 7.07 м (2H_{аром}), 7.18 м (2H_{аром}), 7.27 м (6H_{аром}), 7.65 с (1H, СН_{триазол}); 10.88 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.54 (СН₃), 59.37 (С⁷), 64.95 (СН₂), 96.63 (С⁶), 127.01, 127.47, 127.64, 127.92, 128.19, 128.40, 136.28, 141.84 (С_{аром}), 146.76 (С⁵), 147.56 (С^{3а}), 150.13 (С²), 164.85 (C=O). Найдено, %: С 69.29; Н 5.23; N 16.23. С₂₀H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 69.35; Н 5.24; N 16.17. *M* 346.39.

6-Бензилоксикарбонил-7-фенил-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидин ([4,3-*a*]-6e). Выход 3%, белый порошок, т.пл. 203–204°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3136 (NH), 2858 ($\text{C}_{\text{алк}}\text{H}$), 1704 (C=O), 1649 (C=C), 1282, 1262 (CN), 1581, 1418 (COO), 1541, 1497, 758 (аром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.45 с (3H, CH_3), 5.00 к (2H, CH_2 , J 12.7 Гц), 6.40 с (1H, H^7), 7.07 м (2H_{аром}), 7.27 м (8H_{аром}), 8.17 с (1H, $\text{CH}_{\text{триазол}}$), 10.86 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.76 (CH_3), 55.69 (C^7), 64.89 (CH_2), 95.02 (C^6), 126.58 127.48, 127.66, 128.14, 128.20, 128.74 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.32 (C^1), 138.78, 142.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.53 (C^{3a}), 148.27 (C^5), 164.72 (C=O). Найдено, %: C 69.19; H 5.17; N 16.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.35; H 5.24; N 16.17. *M* 346.39.

6-Этоксикарбонил-7-(3-тиенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин ([1,5-*a*]-6d). Выход 60 %, белые кристаллы, т.пл. 196–199°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3135 (NH), 2870 ($\text{C}_{\text{алк}}\text{H}$), 1693 (C=O), 1655 (C=C), 1588, 1450 ($\text{C}_{\text{арил}}\text{H}$), 1423 (COO), 1295, 1256 (CN), 766 (аром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.08 т (3H, OCH_3CH_2 , J 7.08 Гц), 2.40 с (3H, CH_3), 4.01 м (2H, OCH_3CH_2), 6.47 с (1H, H^7), 6.97 м (1H_{тиенил}), 7.33 м (1H_{тиенил}), 7.46 м (1H_{тиенил}), 8.26 с (1H, $\text{CH}_{\text{триазол}}$), 10.71 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.97 (CH_3CH_2), 18.36 (CH_3), 54.47 (C^7), 59.36 (CH_3CH_2), 97.01 (C^6), 122.74, 126.23, 126.56, 142.84 ($\text{C}_{\text{тиенил}}$), 146.69 (C^5), 147.05 (C^{3a}), 150.07 (C^2), 165.12 (C=O). Найдено, %: C 53.71; H 4.80; N 19.43. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 53.79; H 4.83; N 19.31. *M* 290.08.

6-Метоксикарбонил-7-(2-тиенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин ([1,5-*a*]-7b). Выход 78%, желтые кристаллы, т.пл. 245–246°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3284 (NH), 3136 ($\text{C}_{\text{арил}}\text{H}$), 2795 ($\text{C}_{\text{алк}}\text{H}$), 1698 (C=O), 1650, 1784 (C=N), 1551, 1585 (C=C), 1296 ($\text{OC}_{\text{алк}}$), 979 (N–N), 735 (аром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.41 с (3H, CH_3), 3.58 с (3H, OCH_3), 6.59 с (1H, H^7), 6.93 м (2H_{тиенил}), 7.40 м (1H_{тиенил}), 7.73 с (1H, $\text{CH}_{\text{триазол}}$), 10.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.43 (CH_3), 51.03 (OCH_3), 54.16 (C^7), 96.93 (C^6), 125.30, 125.88, 126.84, 145.16 ($\text{C}_{\text{тиенил}}$), 146.94 (C^5), 147.33 (C^{3a}), 150.26 (C^2), 165.46 (C=O). Найдено, %: C 52.48; H 4.39; N 20.27; S 11.58. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 52.16; H 4.37; N 20.24; S 11.69. *M* 276.07.

6-Изобутоксикарбонил-7-(2-тиенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин ([1,5-*a*]-7c). Выход 45%, желтоватые кристаллы, т.пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , см^{-1} :

3368 (NH), 3119 ($\text{C}_{\text{арил}}\text{H}$), 2869, 2954 ($\text{C}_{\text{алк}}\text{H}$), 1692 (C=O), 1793 (C=N), 1583 (C=C), 1303 ($\text{OC}_{\text{алк}}$), 979 (N–N), 784 (аром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.75 д.д. (6H, $2(\text{CH}_3)_2\text{—CH}$, J 0.74, 7.44 Гц), 1.77 м (1H, $2(\text{CH}_3)_2\text{—CH}$), 2.44 с (3H, CH_3), 3.78 м (2H, CH_2), 6.59 с (1H, H^7), 6.93 д.д. (1H_{тиенил} J 5.02, 5.01 Гц), 6.96 м (1H_{тиенил}), 7.41 д.д. (1H_{тиенил}, J 5.02, 5.01 Гц), 7.72 с (1H, $\text{CH}_{\text{триазол}}$), 10.94 с (H, NH). Найдено, %: C 56.36; H 5.84; N 17.47. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 56.41; H 5.79; N 17.53. *M* 318.12.

7-(2-Тиенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамид ([1,5-*a*]-7d). Выход 28%, белый порошок, т.пл. 247–250°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2366 (CONH_2), 3262 (NH), 3165 ($\text{C}_{\text{арил}}\text{H}$), 2913 ($\text{C}_{\text{алк}}\text{H}$), 1665 (C=O), 1751 (C=N), 1594 (CONH_2), 1556 (C=C), 1300 ($\text{OC}_{\text{алк}}$), 808 (аром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.22 с (3H, CH_3), 6.72 с (1H, H^7), 6.93 м (1H_{тиенил}), 7.00 м (1H_{тиенил}), 7.26 уш.с (2H, NH_2), 7.43 д.д. (1H_{тиенил}, J 1.09, 5.04 Гц), 7.64 с (1H, $\text{CH}_{\text{триазол}}$), 10.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.46 (CH_3), 54.86 (C^7), 102.21 (C^6), 125.89, 126.32, 126.54, 137.68 ($\text{C}_{\text{тиенил}}$), 144.38 (C^5), 147.45 (C^{3a}), 149.86 (C^2), 167.61 (C=O). Найдено, %: C 50.70; H 4.32; N 26.75. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 50.59; H 4.36; N 26.70. *M* 261.07.

6-Бензилоксикарбонил-7-(2-тиенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин ([1,5-*a*]-7e). Выход 0.758 г (47%), белый порошок, т.пл. 207–209°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3140 (NH), 2865 ($\text{C}_{\text{алк}}\text{H}$), 1695 (C=N), 1650 (C=C), 1582 (COO), 1547, 1497 ($\text{C}_{\text{арил}}\text{H}$), 1412 (COO), 1298, 1253 (CN), 745 (аром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.43 с (3H, CH_3), 5.08 к (2H, CH_2 , J 12.8 Гц), 6.63 с (1H, H^7), 6.92 д (2H_{тиенил}), 7.15 м (2H_{аром}), 7.28 м (3H_{аром}), 6.92 т (1H_{тиенил}, J 3.2 Гц), 7.72 с (1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 10.99 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.46; H 4.67; N 15.89; S 9.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 61.35; H 4.58; N 15.90; S 9.10. *M* 354.42.

6-Бензилоксикарбонил-7-(3-тиенил)-5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин ([1,5-*a*]-7f). Выход 0.532 г (33%), белый порошок, т.пл. 232–233°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3139 (NH), 2869 ($\text{C}_{\text{алк}}\text{H}$), 1695 (C=N), 1645 (C=C), 1584 (COO), 1549, 1442 ($\text{C}_{\text{арил}}\text{H}$), 1421 (COO), 1294, 1252 (CN), 764 (аром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.41 с (3H, CH_3), 5.08 к (2H, CH_2 , J 12.8 Гц), 6.43 с (1H, H^7), 6.88 д.д. (1H_{тиенил}, J 5.0, 1.3 Гц), 7.14 м (2H_{тиенил}), 7.15 м (2H_{аром}), 7.28 м (4H_{аром}), 7.42 д.д. (1H_{аром}, J 5.0, 2.9 Гц), 6.92 т (1H_{тиенил}, J 3.2 Гц), 7.69 с (1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 10.86 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.:

18.51 (CH₃), 54.36 (C⁷), 64.92 (CH₂), 96.47 (C⁶), 122.95, 126.36, 126.67, 127.38, 127.65, 128.27, 136.44, 142.73 (C_{аром}, C_{тиенил}), 146.88 (C⁵), 147.58 (C^{3a}), 150.09 (C²), 164.88 (C=O). Найдено, %: C 61.45; H 4.58; N 15.89; S 9.00. C₁₈H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: C 61.35; H 4.58; N 15.90; S 9.10. M 354.42.

Азолопиримидины 9, 10 (общая методика). Раствор 0.3 г (1 ммоль) соединения **2** в 10 мл уксусной кислоты нагревали до 90–100°C. Далее к нему добавляли раствор 0.20 г (2 ммоль) оксида хрома(VI) в 4 мл смеси вода–уксусная кислота, 1:1. После нагревания и перемешивания в течение 8 ч, реакционную смесь выливали в воду, обрабатывали хлороформом (3 раза), экстракт упаривали.

6-Этоксикарбонил-7-(2-тиенил)-5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (9). Выход 71%, бежевый порошок, т.пл. 102–105°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3068 (C_{арил}H), 2981 (C_{алк}H), 1719 (C=O), 1271, 1189 (OC_{алк}), 1597, 860, 729 (аром). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.18 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.10 Гц), 2.64 с (3H, CH₃), 4.33 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.11 Гц), 7.35 д.д. (1H_{тиенил}, J 4.92, 3.94 Гц), 7.83 д.д. (1H_{тиенил}, J 3.81, 1.04 Гц), 8.17 д.д. (1H_{тиенил}, J 5.01, 1.01 Гц), 8.74 с (1H, CH_{пирозол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.49 (CH₃CH₂), 23.44 (CH₃), 62.56 (CH₃CH₂), 115.87 (C⁶), 127.39 (C⁷), 127.70, 133.71, 134.14, 139.06 (C_{тиенил}), 154.17 (C^{3a}), 161.13 (C⁵), 156.72 (C²), 165.75 (C=O). Найдено, %: C 54.22; H 4.39; N 19.22. C₁₃H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: C 54.16; H 4.20; N 19.43. M 288.07.

6-Этоксикарбонил-7-(3-тиенил)-5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (10). Выход 68%, бежевый порошок, т.пл. 157–159°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3085 (C_{арил}H), 2980 (C_{алк}H), 1716 (C=O), 1269, 1193 (OC_{алк}); 1602, 846, 727 (аром). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.09 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.10 Гц), 2.66 с (3H, CH₃), 4.24 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.10 Гц), 7.50 д.д. (1H_{тиенил}, J 5.07, 1.20 Гц), 7.81 д.д. (1H_{тиенил}, J 5.07, 2.92 Гц), 8.23 д.д. (1H_{тиенил}, J 2.86, 1.20 Гц), 8.68 с (1H, CH_{пирозол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.49 (CH₃CH₂), 23.50 (CH₃), 62.24 (CH₃CH₂), 116.58 (C⁶), 127.96 (C⁷), 127.17, 128.05, 131.57, 141.32 (C_{тиенил}), 154.26 (C^{3a}), 161.43 (C⁵), 156.34 (C²), 165.46 (C=O). Найдено, %: C 54.24; H 4.40; N 14.41. C₁₃H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: C 54.16; H 4.20; N 19.43. M 288.07.

5-Этоксикарбонил-6-метил-4-(2-тиенил)-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиримидин (12). К суспензии 0.47 г (4 ммоль) ацетоуксусного эфира, 0.30 г (4 ммоль) 3-аминопиразола и 0.40 г (4 ммоль) 2-тиофенальдегида в 10 мл этанола добавляли 12 мкл (0.4 ммоль) концентрированной соляной кислоты и

нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали холодным этанолом. Выход 69%, т.пл. 224–230°C, бежевый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3344 (N–H), 3207 (C_{арил}H), 2981 (C_{алк}H), 1662 (C=O), 1582 (C=C), 1621 (C=N), 1320 (OC_{алк}), 785 (аром). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.08 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.07 Гц), 2.31 с (3H, CH₃), 3.96 м (2H, OCH₂CH₃), 5.44 с (1H, H^d), 6.68 д (1H_{тиенил}, J 3.27 Гц), 6.82 д.д. (1H_{тиенил}, J 4.24, 4.89 Гц), 7.20 д (1H_{тиенил}, J 4.97 Гц), 7.40 с (1H, CH_{пирозол}), 9.54 с (1H, NH), 12.08 с (1H, NH_{пирозол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.15 (CH₃CH₂), 19.92 (CH₃), 32.90 (C^d), 58.35 (CH₃CH₂), 96.47 (C⁵), 105.15 (C^{3a}), 121.89 (C³), 123.01, 125.57, 126.30, 146.36 (C_{тиенил}), 148.92 (C⁶), 154.55 (C^{7a}), 167.27 (C=O). Найдено, %: C 58.34; H 5.20; N 14.29. C₁₄H₁₅N₃O₂S. Вычислено, %: C 58.11; H 5.23; N 14.52. M 289.09.

5-Этоксикарбонил-6-метил-4-(2-тиенил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиримидин (13). К 0.87 г (3 ммоль) соединения **12** в 20 мл этанола добавляли 9 мкл (0.3 ммоль) концентрированной соляной кислоты и кипятили с обратным холодильником 8 ч. После охлаждения выпавший осадок содержал смесь дигидро- и окисленной формы соединения **12**, которые разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – CHCl₃–EtOH–C₆H₆, 3:1:2). Выход 58%, сероватый порошок, т.пл. 160°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3444 (NH), 3192 (C_{арил}H), 2918 (C_{алк}H), 1727 (C=O), 1575 (C=C), 1305 (OC_{алк}), 784 (аром). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.16 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.13 Гц), 2.59 с (3H, CH₃), 4.25 к (2H, OCH₂CH₃, J 1.83 Гц), 7.47 д.д. (1H_{тиенил}, J 1.18, 3.68 Гц), 7.90 д.д. (1H_{тиенил}, J 1.16, 1.16 Гц), 8.22 д (1H_{тиенил}, J 1.36 Гц), 7.29 м (1H, CH_{пирозол}), 13.89 с (1H, NH_{пирозол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.61 (CH₃CH₂), 23.02 (CH₃), 61.51 (CH₃CH₂), 110.71 (C^{3a}), 121.35 (C⁵), 128.36, 129.17, 129.62, 135.77 (C_{тиенил}), 133.29 (C³), 133.57 (C^d), 151.18 (C^{7a}), 154.61 (C⁶), 168.66 (C=O). M 287.07.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Уральскому НИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург за проведение биологических исследований *in vitro*.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант № 15-13-00077-П).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar V., Patel S., Jain R. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 684. doi 10.1002/med.21454
2. Филатова Л.Ю., Клячко Н.Л., Кудряшова Е.В. *Усп. хим.* **2018**, *87*, 374. [Filatova L.Yu., Klyachko N.L., Kudryashova E.V. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 374.] doi 10.1070/RCR4740
3. Shakya N., Garg G., Agrawal B., Kumar R. *Pharmaceuticals.* **2012**, *5*, 690. doi 10.3390/ph5070690
4. Wang H., Lee M., Peng Zh., Blázquez B., Lastochkin E., Kumarasiri M., Bouley R., Chang M., Mobashery Sh. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4194. doi 10.1021/jm501831g
5. Yu W., Goddard C., Clearfield E., Mills C., Xiao T., Guo H., Morrey J.D., Motter N.E., Zhao K., Block T.M., Cuconati A., Xu X. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5660. doi 10.1021/jm200696v
6. Афонькина Е.С., Переяславская Е.С., Потемкин В.А., Гришина М.А., Русинов Г.Л., Федорова О.В. *ЖСХ*, **2009**, *50*, 1021. [Afonkina E.S., Pereyaslavskaya E.S., Potemkin V.A., Grishina M.A., Rusinov G.L., Fedorova O.V. *J. Struct. Chem.* **2009**, *50*, 982.] doi 10.1007/s10947-009-0146-4
7. Федорова О.В., Титова Ю.А., Кравченко М.А., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. Пат. 2654463 С1 (2017). РФ. **2018**, № 14.
8. Федорова О.В., Жидовинова М.С., Русинов Г.Л., Овчинникова И.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2003**, *8*, 1677. [Fedorova O.V., Zhidovinova M.S., Rusinov G.L., Ovchinnikova I.G. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 1768.] doi 10.1023/B:RUCB.0000012380.78140.26
9. Жидовинова М.С. Автореф. дис. канд. хим. наук. Екатеринбург. **2005**.
10. Svetlik J., Veizerová L., Mayer T., Catarinella M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4073. doi 10.1016/j.bmcl.2010.05.085
11. Chebanov V.A., Saraev V.E., Desenko S.M., Chernenko V.N., Knyazeva I.V., Groth U., Glasnov T.N., Kappe O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5110. doi 10.1021/jo800825c
12. Платонова А.Г., Мажукина О.А., Федотова О.В. *ЖСХ*, **2015**, *56*, 1260. [Platonova A.G., Mazhukina O.A., Fedotova O.V. *J. Struct. Chem.* **2015**, *56*, 1205.] doi 10.1134/S0022476615060311
13. Wisniewska C., Koszelewski D., Zysk M., Kłossowski S., Zadło A., Brodzka A., Ostaszewski R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *24*, 5432. doi 10.1002/ejoc.201500676

4-(Het)arylsubstituted 4,7-Dihydroazolopyrimidines and Their Tuberculostatic Activity

Yu. A. Titova^{a, b, *}, E. S. Filatova^a, O. V. Fedorova^a,
G. L. Rusinov^{a, b}, and V. N. Charushin^{a, b}

^a Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS, 620990, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi/Akademicheskaya 22/20

^b Ural Federal University named after the first president of Russia B.N. Yeltsin, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira 19

*e-mail: titova@ios.uran.ru

Received April 12, 2019; revised April 23, 2019; accepted April 24, 2019

The analogues of promising antitubercular compound 6-ethoxycarbonyl-7-(2-thienyl)-5-methyl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine were synthesized. Variation of the CH-active, carbonyl and azole components was carried out. Tuberculostatic activity of synthesized compounds was studied and “structure-activity” dependency was analyzed.

Keywords: dihydrotriazolopyrimidines, dihydropyrazolopyridine, multicomponent synthesis, tuberculostatic activity