

# ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ КОНДЕНСАЦИИ 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ, МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3-(2-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ-4-МЕТИЛПИРИМИДИН- 5-ИЛ)-3-ОКСОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ И РЯДА $C_1$ СИНТОНОВ КАК УДОБНЫЙ ПОДХОД К ПИРИМИДИН- 5-ИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНАМ

© 2021 г. А. Ю. Потапов<sup>а, \*</sup>, В. А. Поликарчук<sup>а</sup>, Б. В. Папонов<sup>б</sup>, И. В. Леденева<sup>а</sup>,  
Н. В. Столповская<sup>а</sup>, Д. В. Крыльский<sup>с</sup>, Х. С. Шихалиев<sup>а</sup>

<sup>а</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Россия, 394018 Воронеж, Университетская пл., 1  
\*e-mail: pistones@mail.ru

<sup>б</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,  
Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85

<sup>с</sup> ФГУП «НИИ прикладной акустики», Россия, 141980 Дубна, ул. 9 Мая, 7А

Поступила в редакцию 02.12.2020.  
После доработки 11.12.2020 г.  
Принята к публикации 14.12.2020 г.

Разработан удобный синтетический подход к полизамещенным дигидро- или гетероароматическим 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинам, содержащим в положении 5 4-метилпиримидиновый фрагмент, замещенный в положение 2 циклическим амином и связанный с триазолопиримидиновым бициклом через свое положение 5. Подход основан на использовании оригинальных трехкомпонентных конденсаций 3-амино-1,2,4-триазолов, метиловых эфиров 3-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот и ряда  $C_1$  синтонов, синтетическими эквивалентами, которых являются ароматические альдегиды, триэтилортоформиат или ДМФДМА.

**Ключевые слова:** триазолопиримидин, 4-метилпиримидин, эфир 1,3-кетокاربонной кислоты, синтон  $C_1$ , трехкомпонентная конденсация, молекулярная гибридизация, региоселективность

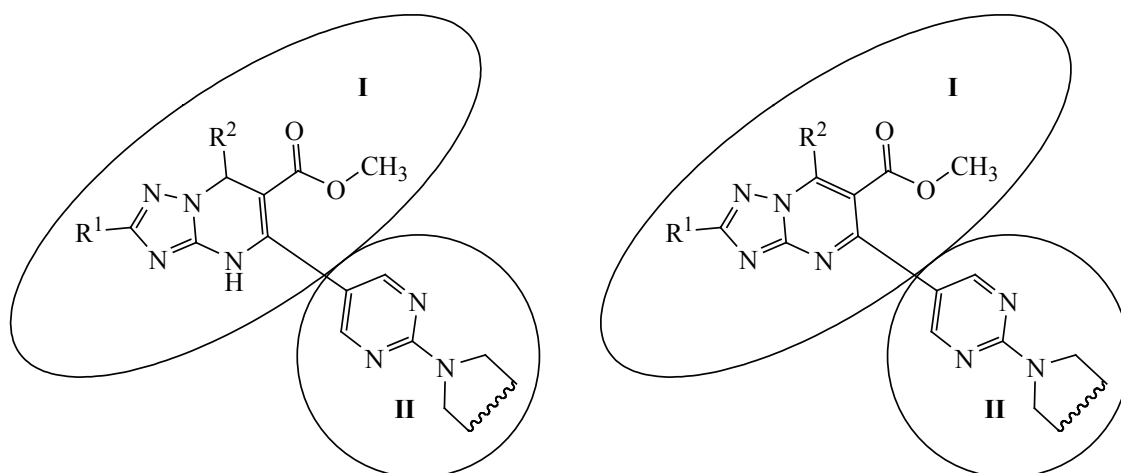
DOI: 10.31857/S0514749221020129

## ВВЕДЕНИЕ

В контексте поиска новых гибридных мульти-таргентных молекул [1], содержащих фрагменты, один из которых обладал бы антибактериальной, а другой антикоагулянтной активностью, нами предложено скомпилировать скаффолды 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина и 2-циклоалкиламинозамещенного пиримидина (рис. 1).

Первый компонент структуры – частично гидрированный или гетероароматический бицикл 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина **I** интересен, как

скаффолд, обладающий выраженными антибактериальными и противоопухолевыми свойствами [2]. Более того, в последние годы производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина рассматриваются как перспективные ингибиторы обратной транскриптазы ряда вирусов [3]. Вторым компонентом системы выступает 4-метилпиримидиновый фрагмент, замещенный в положение 2 циклическим амином и связанный с положением 5 триазолопиримидинового бицикла через свое положение 5 **II**. Такой скаффолд интересен, прежде всего как ингибитор эндотелин-превращающего фермента 1



**Рис 1.** Частично гидрированная и гетероароматическая гибридные молекулы 6-карбометокси-7-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]-пиримидинов

[4] и белка сосудистой адгезии [5] и, следовательно, может рассматриваться как перспективный для создания новых антикоагулянтов. Кроме того, 4-метилпиримидины, замещенные в положение 2 циклическими аминами могут выступать в качестве активаторов рецептора инсулиноподобного фактора роста [6] и ингибитора некоторых фосфодиэстераз [7].

Трехкомпонентные реакции 1,3-дикарбонильных соединений с 3-амино-1,2,4-триазиолами и альдегидами [8–12] или с ортоформиатами или диметилацеталем диметилформаида (ДМФДМА) [9, 13–15] описаны в литературе и являются удобными методами для формирования полизамещенных триазолопиримидиновых систем.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе мы распространили это взаимодействие на синтезированные нами ранее метиловые эфиры 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксипропионовых кислот **1a**, **b**, которые вводились в реакцию с ароматическими альдегидами **2a**, **b** и 5-R-3-амино-1,2,4-триазиолами **3a**, **b** (схема 1). Как оказалось, длительное кипячение эквимолярной смеси реагентов в изопропиловом спирте или диоксане приводит к образованию продуктов реакции **4a–d**, выделенных с выходами 48–64%. Существенного влияния природы растворителя на выходы продуктов и время реакции не наблюдалось.

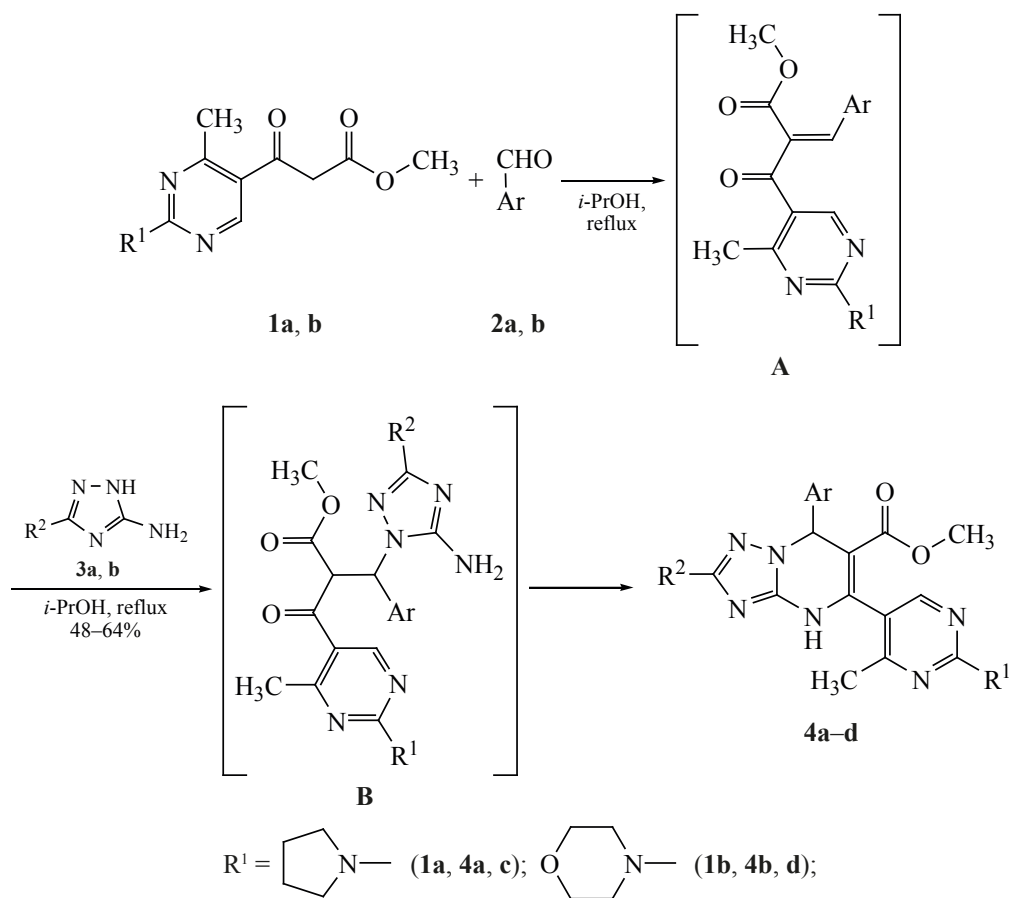
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4a–d** наблюдаются соответствующие сигналы ароматиче-

ских протонов арильных циклов в области 6.88–7.60 м.д. и характерные сигналы протонов карбометокси групп при ~3.70 м.д. Сигналы протонов NH- и CH-групп новообразованного пиримидинового цикла видны при ~12.00 и 5.45 м.д. соответственно. Сигналы протонов триазольного и пиримидинового циклов присутствуют в области 7.82 и 8.79 м.д., соответственно. В масс-спектрах веществ **4a–d** наблюдаются соответствующие пики протонированных молекулярных ионов. На основании этих данных синтезированным продуктам реакции можно приписать структуру метиловых эфиров 5-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновых кислот **4a–d**.

Предполагается, что данное взаимодействие начинается с конденсации эфиров **1** с альдегидами по типу реакции Кневенагеля с образованием промежуточных арилиденовых производных **A**. Дальнейшее присоединение эндокциклической NH группы аминотриазолов **3** по двойной C=C связи интермедиата **A** приводит к формированию промежуточного аддукта **B**. Последующая гетероциклизация аддукта **B** по экзоциклической аминогруппе аминотриазола приводит к конечным пиримидин-5-илтриазоло[1,5-*a*]пиримидинам **4**.

При попытке синтеза в этой трехкомпонентной конденсации 7-незамещенных эфиров 5-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновых кислот с использованием в качестве альдегидной компоненты

**Схема 1.** Трехкомпонентная конденсация эфиров 3-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с 5-R-3-амино-1,2,4-триазолами и ароматическими альдегидами



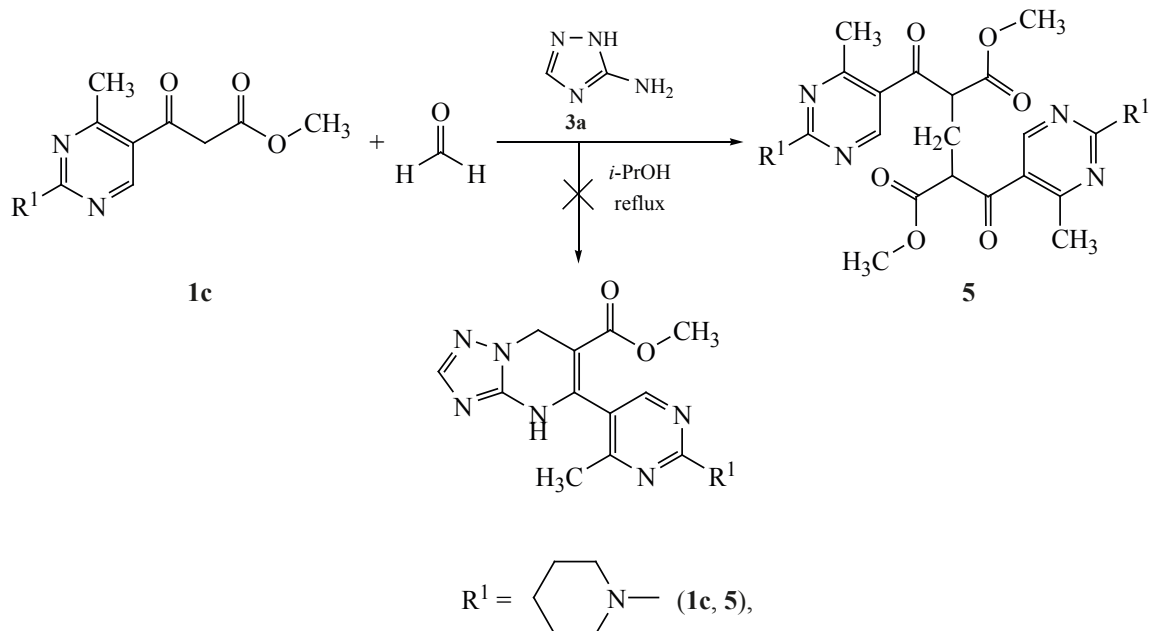
реакции формальдегида, целевые продукты получены не были. Установлено, что основным продуктом этого взаимодействия является соединение **5** – продукт взаимодействия формальдегида с двумя молекулами метил 3-(2-пиперидин-1-ил-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионата связанные метиленовой группой, сигнал протонов которой наблюдается в виде двух мультиплетов при 1.95–2.02 и 2.15–2.19 м.д. Результаты масс-спектроscopicкого исследования этого соединения также свидетельствуют в пользу диметилового эфира 2,4-бис[(4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-ил)карбонил]глутаровой кислоты **5** (рис. 2).

В спектре ЯМР  $^1H$  этого вещества присутствуют только характерные сигналы протонов метил 3-(2-пиперидин-1-ил-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионата связанные метиленовой группой, сигнал протонов которой наблюдается в виде двух мультиплетов при 1.95–2.02 и 2.15–2.19 м.д. Результаты масс-спектроscopicкого исследования этого соединения также свидетельствуют в пользу диметилового эфира 2,4-бис[(4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-ил)карбонил]глутаровой кислоты **5** (рис. 2).

При использовании в качестве аналога альдегидной компоненты реакции ДМФДМА, во взаимодействии с эфирами 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот **1a–c** и 5-амино-1,2,4-триазолами **3a–c** найдено, что результатом этой реакции является сложная трудно-разделимая смесь веществ. Однако при последовательном проведении процесса, удалось направить взаимодействие в сторону образования трехкомпонентных продуктов реакции – метиловых эфиров 7-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R<sup>1</sup>-[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **6a–e** (схема 3).

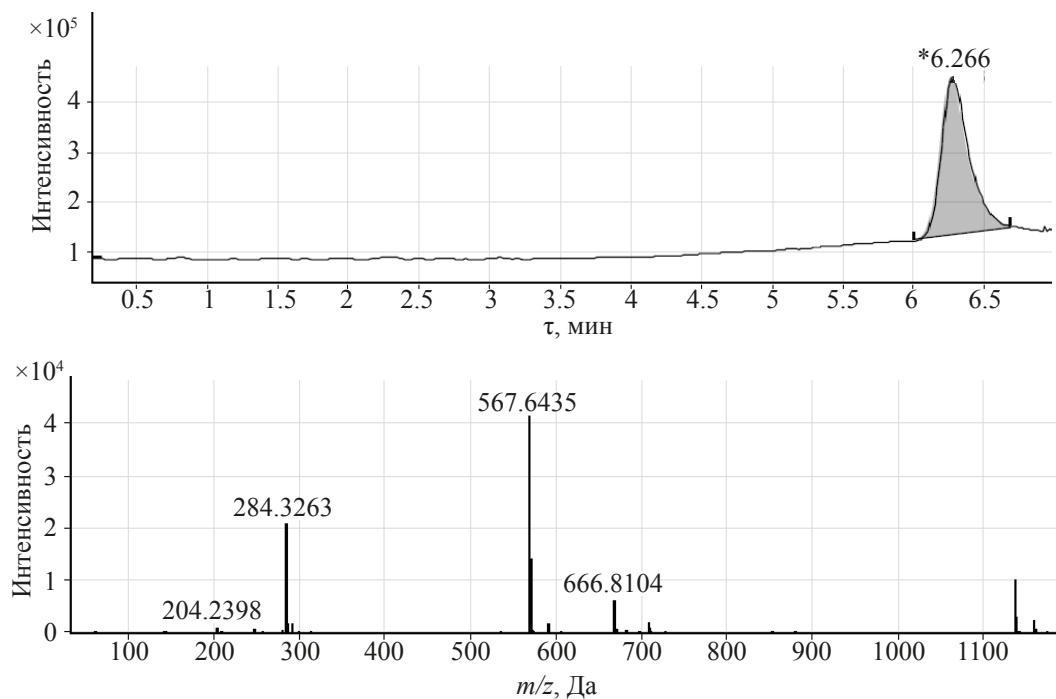
В спектрах ЯМР  $^1H$  полученных соединений **6** наблюдаются синглетные сигналы протонов карбометоксигруппы в области 3.65–3.78 м.д. и сигналы протонов новообразованного пиримидинового цикла при 8.82–9.39 м.д. Кроме того, в этих спек-

**Схема 2.** Синтез диметилового эфира 2,4-бис[(4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-ил)карбонил]глутаровой кислоты



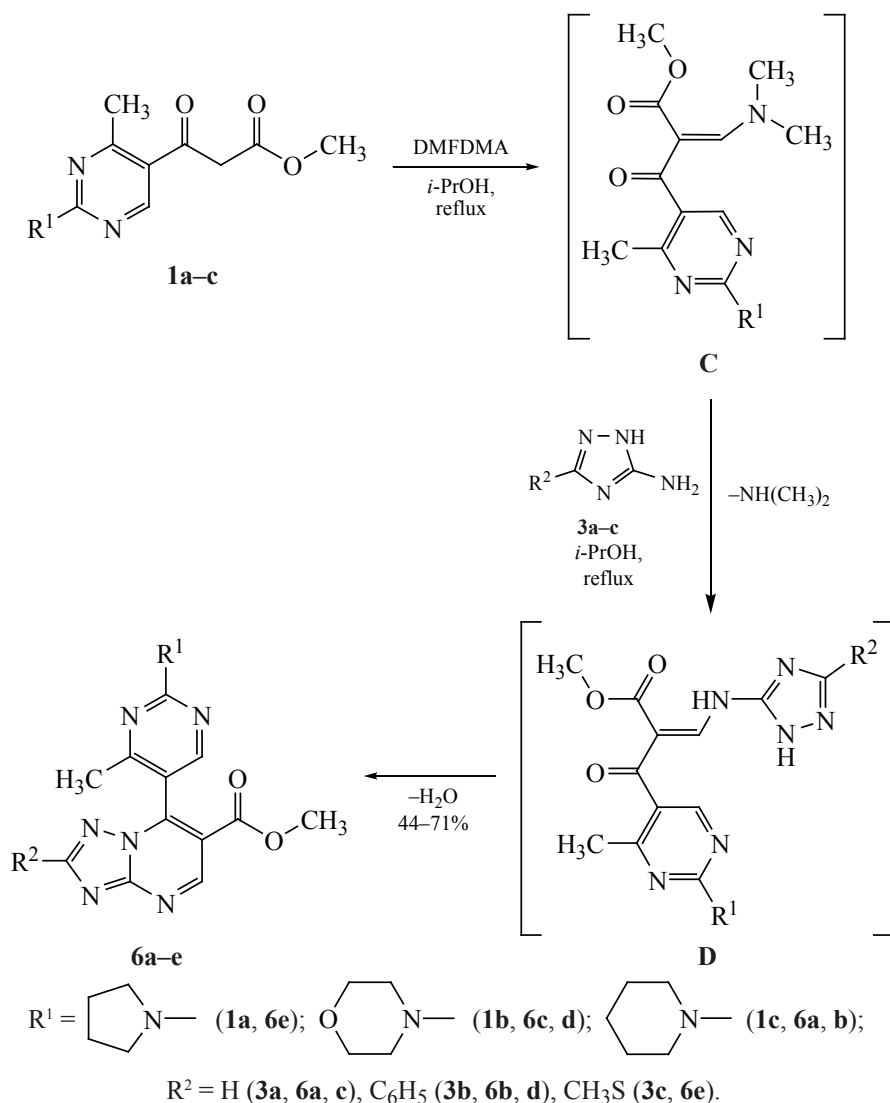
трах появляются сигналы протонов незамещенного триазольного цикла (для веществ **6a**, **c**) при 8.24 м.д., а для остальных производных наблюдаются сигналы протонов соответствующих триазольных заместителей.

Предполагается, что образовавшийся на первом этапе енамион **B**, взаимодействует с 5-аминотриазолом с отщеплением диметиламина, причем в этом взаимодействии участвует наиболее реакционно-способная экзоциклическая амино-



**Рис. 2.** ВЖХМС анализ соединения **5**

**Схема 3.** Синтез метиловых эфиров 7-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R<sup>1</sup>-[1,2,4]триазоло-[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты



группа аминотриазола. Реализовавшийся на этом этапе интермедиат **C**, претерпевает циклизацию в конечный продукт **6**, за счет взаимодействия эндоциклических амино- и карбонильной групп, с отщеплением молекулы воды.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений регистрировались на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Хроматографический анализ проводился на приборе Agilent Technologies 1260 infinity с масс-детектором Agilent 6230 TOF LC/MS (временнóй детектор масс высокого разрешения),

метод ионизации – двойное электрораспыление (dual-ESI). Запись и регистрация сигналов проводилась в положительной полярности; небулайзер (N<sub>2</sub>) 20 psig, газ-осушитель (N<sub>2</sub>) 6 мл/мин, 325°C; диапазон обнаружения масс составляет 50-2000 Дальтон. Напряжение на капилляре 4.0 кВ, фрагментаторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 мм, 2.7 мкм). Градиентное элюирование: ацетонитрил–вода (0.1% муравьиной кислоты), скорость потока 0.4 мл/мин. Программное обеспечение для обработки результатов исследований – MassHunter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Температуры плавления

определяли с помощью прибора «Stuart SMP30». Контроль за индивидуальностью реагентов и полученных веществ, а также за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> в системе CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1 (проявление хроматограмм в УФ свете).

Исходные 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовые кислоты **1a–c** были синтезированы по методике, описанной в нашей предыдущей работе [16].

**Метилловый эфир 5-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 4a–d** (общая методика). Смесь 4 ммоль эфира 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовой кислоты **1a, b**, 4 ммоль альдегида **2a, b**, и 4 ммоль 3-амино-1,2,4-триазола **3a, b** кипятили с обратным холодильником в 5 мл изопропилового спирта в течение 4 ч. Выпавший после охлаждения реакционной массы осадок фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт–диметилформамид.

**Метилловый эфир 5-(2-*N*-пирролидинил-4-метилпиримидин-5-ил)-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4a)**. Выход 1.07 г (64%), белые мелкие иголки, т.пл. 195–197°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.49–1.55 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>пирролид), 2.59 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.81–3.92 м (4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 5.45 с (1H, CH), 6.93 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.19–7.23 м (2H<sub>аром</sub>), 7.58–7.61 м (2H<sub>аром</sub>), 7.82 с (1H, H<sub>триаз</sub>), 8.79 с (1H, H<sub>пиримид</sub>), 11.98 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 418.1995 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. [M + H]<sup>+</sup> 418.1987.

**Метилловый эфир 2-метил-5-(2-*N*-морфолил-4-метилпиримидин-5-ил)-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4b)**. Выход 1.04 г (60%), белые мелкие иголки, т.пл. 184–186°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.06 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.59 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.82 т (4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>морф), *J* 8.2 Гц), 3.98 т (4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>морф), *J* 8.2 Гц), 5.45 с (1H, CH), 6.95 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.22–7.25 м (2H<sub>аром</sub>), 7.57–7.61 м (2H<sub>аром</sub>), 8.79 с (1H, H<sub>пиримид</sub>), 11.98 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 448.2098 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. [M + H]<sup>+</sup> 448.2093.

**Метилловый эфир 5-(2-*N*-пирролидинил-4-метилпиримидин-5-ил)-7-(4-метоксифенил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4c)**. Выход 0.86 г (48%), белые мелкие иголки, т.пл. 189–191°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.49–1.55 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>пирролид), 2.59 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.60 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.70 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.81–3.92 м (4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 5.45 с (1H, CH), 6.91 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.21 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.82 с (1H<sub>триаз</sub>), 8.79 с (1H, H<sub>пиримид</sub>), 11.98 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 448.2088 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. [M + H]<sup>+</sup> 448.2093.

**Метилловый эфир 2-метил-5-(2-*N*-морфолил-4-метилпиримидин-5-ил)-7-(4-метоксифенил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4d)**. Выход 1.03 г (54%), белые мелкие иголки, т.пл. 189–200°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.05 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.59 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.60 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.70 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.81 т (4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>морф), *J* 8.2 Гц), 3.97 т (4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>морф), *J* 8.2 Гц), 5.45 с (1H, CH), 6.90 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.20 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.8 Гц), 8.78 с (1H<sub>пиримид</sub>), 11.97 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 478.2194 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. [M + H]<sup>+</sup> 478.2199.

**Диметилловый эфир 2,4-бис[(2-*N*-пиперидинил-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]глутаровой кислоты (5)**. Смесь 4 ммоль эфира 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовой кислоты **1c**, 4 ммоль 40%-го раствора формалина, и 4 ммоль аминотриазола **3a** кипятили с обратным холодильником в 5 мл изопропилового спирта, в течение 2 ч. Выпавший из реакционной массы осадок фильтровали и промывали изопропиловым спиртом. Выход 1.03 г (54%), белое аморфное вещество, т.пл. 211–213°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.49–1.71 м (12H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>пиперид), 1.95–2.02 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.15–2.19 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.56 с (2H, 2CH<sub>3</sub>), 3.69 с (6H, 2CH<sub>3</sub>O), 3.80–3.94 м (8H, 2CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 5.14–5.16 м (2H, 2CH), 8.59 с (2H, H<sub>пиримид</sub>). Масс-спектр, *m/z*: 567.2936 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>. [M + H]<sup>+</sup> 567.2928.

**Метилловый эфир 7-[2-(*N*-пирролидинил)-4-метилпиримидин-5-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 6a–e** (общая методика). Смесь 6 ммоль эфира 3-(2-*R*-4-



метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовой кислоты **1a-c**, 6 ммоль диметилацеталя диметилформамида кипятили с обратным холодильником в 6 мл изопропилового спирта, в течение 2 ч. К охлажденной реакционной массе добавляли 5 ммоль соответствующего 5-амино-1,2,4-триазола **3a-c**. Выпавший после охлаждения реакционной массы осадок фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – диметилформамид.

**Метилловый эфир 7-[2-(N-пиперидил)-4-метилпиримидин-5-ил]-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6a)**. Выход 1.20 г (59%), белое аморфное вещество, т.пл. 182–185°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.51–1.56 м (6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.16 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.65 т (4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ,  $J$  5.0 Гц), 3.74 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 8.24 с (1H,  $\text{CH}_{\text{триаз}}$ ), 8.73 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ), 9.31 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 354.1670  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$ .  $[M + \text{H}]^+$  354.1674.

**Метилловый эфир 7-[2-(N-пиперидил)-4-метилпиримидин-5-ил]-2-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6b)**. Выход 1.53 г (69%), белое аморфное вещество, т.пл. 268–270°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.51–1.57 м (6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.16 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 т (4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ,  $J$  5.0 Гц), 3.73 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.02 т (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.4 Гц), 7.31 т (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.1 Гц), 7.73 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.1 Гц), 8.78 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ), 9.39 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 430.1995  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$ .  $[M + \text{H}]^+$  430.1987.

**Метилловый эфир 7-[2-(N-морфолил)-4-метилпиримидин-5-ил]-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6c)**. Выход 1.13 г (53%), белое аморфное вещество, т.пл. 268–270°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.14 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.72 т (4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ,  $J$  5.0 Гц), 3.78 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.84 т (4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ,  $J$  5.0 Гц), 8.24 с (1H,  $\text{CH}_{\text{триаз}}$ ), 8.75 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ), 8.82 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 356.1466  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$ .  $[M + \text{H}]^+$  356.1466.

**Метилловый эфир 7-[2-(N-морфолил)-4-метилпиримидин-5-ил]-2-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6d)**. Выход 1.53 г (71%), белое аморфное вещество, т.пл. 202–204°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),

$\delta$ , м.д.: 2.13 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 т (4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ,  $J$  5.0 Гц), 3.78 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.86 т (4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ,  $J$  5.5 Гц), 7.12 т (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.4 Гц), 7.40 т (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.1 Гц), 7.76 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.1 Гц), 8.21 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ), 8.84 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 432.1788  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$ .  $[M + \text{H}]^+$  432.1780.

**Метилловый эфир 7-[2-(N-пирролидинил)-4-метилпиримидин-5-ил]-2-метилмеркапто-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6e)**. Выход 1.01 г (44%), белое аморфное вещество, т.пл. 161–163°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.53–1.60 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.15 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ), 3.78 т (4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ,  $J$  5.8 Гц), 3.77 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 8.76 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ), 8.87 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пирим}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 386.1388  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ .  $[M + \text{H}]^+$  386.1395.

## ВЫВОДЫ

Был разработан удобный синтетический подход к полизамещенным дигидро- или гетероароматическим 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинам, содержащим в положении 5 4-метилпиримидиновый фрагмент, замещенный в положение 2 циклическим амином и связанный с триазолопиримидиновым бициклом через свое положение 5. Это позволяет создать целевую библиотеку новых гибридных молекул, содержащих в своей структуре два привилегированных скаффолда, один из которых обладал бы антибактериальной, а другой антикоагулянтной активностью.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-74-10097).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar H.M.S., Herrmann L., Tsogoeva S.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127514. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127514
2. Singh P.K., Choudhary S., Kashyap A., Verma H., Kapil S., Kumar M., Arora M., Silakari O. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102919. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102919
3. Desantis J., Massari S., Corona A., Astolfi A., Sabatini S., Manfroni G., Palazzotti D., Cecchetti V., Panne-

- couque Ch., Tramontano E., Tabarrini O. *Molecules*. **2020**, *25*, 1183. doi 10.3390/molecules25051183
4. Berger Y., Dehmlow H., Blum-Kaelin D., Kitas E.A., Löffler B.-M., Aebi J.D., Juillerat-Jeanneret L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 483–498. doi 10.1021/jm040857x
5. Yamaki S., Koga Y., Nagashima A., Kondo M., Shimada Y., Kadono K., Moritomo A., Yoshihara K. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4110–4122. doi 10.1016/j.bmc.2017.05.059
6. Kumar C.V., Kavitate S., Kumar S.S., Cornwall P., Ashok M., Bhagat S., Manjunatha S.G., Nambiar S. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1416–1421. doi 10.1021/op300120r
7. Sakamoto T., Koga Y., Hikota M., Matsuki K., Murakami M., Kikkawa K., Fujishige K., Kotera J., Omori K., Morimoto H., Yamada K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5460–5465. doi 10.1016/j.bmcl.2014.10.008
8. Липсон В.В., Десенко С.М., Широбокова М.Г., Бородина В.В. *ХГС*. **2003**, *39*, 1383–1387. [Lipson V.V., Desenko S.M., Shirobokova M.G., Borodina V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 1213–1217.] doi 10.1002/chin.200420157
9. Липсон В.В., Десенко С.М., Шишкина С.В., Широбокова М.Г., Шишкин О.В., Орлов В.Д. *ХГС*. **2003**, *39*, 1190–1196. [Lipson V.V., Desenko S.M., Shishkina S.V., Shirobokova M.G., Shishkin O.V., Orlov V.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 1041–1047.] doi 10.1023/B:СОНС.0000003522.71893.77
10. Липсон В.В., Орлов В.Д., Десенко С.М., Шишкина С.В., Шишкин О.В., Широбокова М.Г. *ХГС*. **2000**, *36*, 1190–1196. [Lipson V.V., Orlov V.D., Desenko S.M., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Shirobokova M.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1039–1043.] doi 10.1023/A:1002777714158
11. Липсон В.В., Бородина В.В., Широбокова М.Г. *Укр. хим. журн.* **2005**, *71*, 95–99.
12. Shaabani A., Rahmati A., Farhang E., Rezayan A.H. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 615–618. doi 10.1007/s00706-007-0641-2
13. Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю. *Изв. вузов. Хим. и хим. технол.* **2005**, *48*, 72–74.
14. Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В., Потапов А.Ю., Крысин М.Ю. *Изв. РАН. Серия хим.* **2005**, *54*, 2805–2806. [Shikhaliev Kh.S., Kryl'skii D.V., Potapov A.Yu., Krysin M.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 2903–2904.] doi 10.1007/s11172-006-0207-1
15. Титова Ю.А., Филатова Е.С., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 871–878. [Titova Yu.A., Filatova E.S., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 775–781.] doi 10.1134/S0514749219060065
16. Потапов А.Ю., Фалалеев А.В., Шихалиев Х.С., Шаталов Г.В. *Изв. РАН. Серия хим.* **2014**, *63*, 2198–2200. [Potapov A.Yu., Falaleev A.V., Shikhaliev Kh.S., Shatalov G.V. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2198–2200.] doi 10.1007/s11172-014-0720-6



# Three-Component Condensations of 3-Amino-1,2,4-triazoles, Methyl 3-(2-Amino-Substituted-4-methylpyrimidin-5-yl)-3-oxopropionates and a Serie of C<sub>1</sub>-Synthone Compounds as the Convenient Approach to Pyrimidin-5-yl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines

A. Yu. Potapov<sup>a, \*</sup>, V. A. Polikarchuk<sup>a</sup>, B. V. Paponov<sup>b</sup>, I. V. Ledenyova<sup>a</sup>,  
N. V. Stolpovskaya<sup>a</sup>, D. V. Kryl'skii<sup>c</sup>, and Kh. S. Shikhaliev<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Voronezh State University, Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394006 Russia

\*e-mail: piston@mail.ru

<sup>b</sup> Belgorod National Research University, ul. Pobedy, 85, Belgorod, 308015 Russia

<sup>c</sup> Research Institute of Applied Acoustics, ul. 9 Maya, 7A, Dubna, 141981 Russia

Received December 2, 2020; revised December 11, 2020; accepted December 14, 2020

A convenient synthetic approach to polysubstituted dihydro or heteroaromatic 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines derivatives containing at position 5 a 4-methylpyrimidine moiety substituted at position 2 with a cyclic amines and linked to the triazolopyrimidine bicycle through its position 5 was developed as a set of three-component condensations of 3-amino-1,2,4-triazoles, methyl ester of 3-(2-R-4-methylpyrimidin-5-yl)-3-oxopropionic acid and a series of C<sub>1</sub> synthons. A series of aromatic aldehydes, triethylorthoformate or DMFDMA were used as synthetic equivalents of C<sub>1</sub> synthons.

**Keywords:** triazolopyrimidine, 4-methylpyrimidine, 1,3-ketocarboxylic acid ester, synthon C<sub>1</sub>, three-component condensation, molecular hybridization, regioselectivity