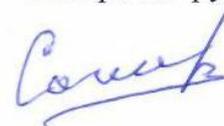


НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ТАДЖИКИСТАНА
ГНУ «ИНСТИТУТ ХИМИИ им. В.И. НИКИТИНА»

На правах рукописи



САФАРОВ САЙФИДИН ШАХОБИДИНОВИЧ

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ АЗОТ- И
СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СИСТЕМ И ИХ ИНГИБИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА В
ОТНОШЕНИИ h-TNAP и MAO**

1.4.3 – органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

доктора химических наук

Душанбе – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.	
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	
7- И 5-ОКСО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛО[3,2-а]ПИРИМИДИНОВ,	
ФЕНИЛИМИДАЗО[2,1-в]-[1,3,4]-ТИАДИАЗОЛОВ,	
БЕНЗО[4,5]ТИАЗОЛО[1,2-а]ПИРИМИДИНОВ И	
БЕНЗОТИАЗОЛО[3,2-в]ХИНАЗОЛИНОВ	14
1.1. Краткая историческая справка.....	14
1.1.1. Биологические свойства и методы синтеза 7-оксо- и 5-оксо-1,3,4- тиадиазоло-[3,2-а]пиримидинов.....	14
1.1.1.1. Биологическая активность 7-оксо- и 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2- а]пиримидинов.....	14
1.1.1.2. Методы синтеза 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов.....	16
1.1.2. Методы синтеза 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина.....	20
1.1.3. Методы синтеза бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов.....	24
1.1.4. Синтез фенилтиазоло[2,3- в]хиназолинов и их производных.....	29
1.1.5. Синтез имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов и их производных.....	35
1.1.6. Палладий каталитические реакции для синтеза новых производных гетероциклических систем и их механизмы.....	41
1.1.6.1. Реакция кросс-сочетания Сузуки.....	41
1.1.6.2. Реакции аминирования Бухвальд-Хартвига и их механизмы.....	42
1.1.6.3. Реакция кросс-сочетания Соногаширы.....	45
1.1.6.4. Механизм безмедьевого варианта реакции Соногаширы.....	47
1.1.6.5. Наиболее принимаемые палладий катализаторы, лиганды и основания при каталитических синтезах.....	48
1.1.7. Подготовка читателя к ознакомлению со следующим разделом по изучению биологической активности. Общая информация о нуклеотид- пирофосфатазе/фосфодиэстеразе (NPPs), щелочных фосфатазах (APs),	

моноаминовых оксидазах (MAO) (EC 1.4.3.4) А и В и их функциях, а также цитотоксической и проапоптотической активности.....	49
1.1.7.1. Нуклеотид-пирофосфатаза/фосфодиэстераза (NPPs).....	49
1.1.7.2. Щелочные фосфатазы (APs).....	52
1.1.7.3. Моноаминовые оксидазы (MAO) (EC 1.4.3.4) А и В.....	53
1.1.7.4. Цитотоксическая и проапоптотическая активность.....	54
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ, ВКЛЮЧАЮЩИХ КОЛЬЦЕВЫЕ СИСТЕМЫ ТИАДИАЗОЛА, ПИРИМИДИНА, ИМИДАЗОЛА, БЕНЗОТИАЗОЛА И ИНДОЛА, А ТАКЖЕ ИНГИБИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ИХ ПРОИЗВОДНЫХ.....	
2.1.1. Синтез 2- <i>R</i> -5-метил-5-оксо-7 <i>H</i> -1,3,4-тиадиазоло [3,2- <i>a</i>]пиримидина.....	57
2.1.2. Синтез и ингибирующие свойства 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидинов.....	64
2.1.2.1. Взаимоотношение структуры и биологической активности.....	70
2.1.3. Синтез и ингибирующие свойства 7-трифторметил-5-оксо-5 <i>H</i> -1,3,4-тиадиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидинов.....	74
2.1.3.1. Взаимоотношение структуры и биологической активности.....	80
2.1.4. Синтез и биологические свойства 8-замещенных-2-метил- бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидинов.....	84
2.1.4.1. Тест МТТ.....	99
2.1.4.2. Взаимосвязь «структура-активность».....	100
2.1.5. Синтез и биологические свойства 8-замещенных-3-фторо-2-метил- бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидинов.....	102
2.1.5.1. Синтез.....	102
2.1.5.2. Реакция Бухвальд-Хартвига для производных 31а.....	104
2.1.5.3. Биологическая активность.....	107
2.1.5.4. Прогноз физико-химических свойств полученных соединений,	

касающихся абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME).....	109
2.1.6. Синтез и биологические свойства 2-арил-, 2-алкинил- и 2-аминозамещенных-12Н- бензотиазоло[3,2- <i>b</i>]хиназолин-12-онов.....	110
2.1.6.1. Изучение <i>in vitro</i> ингибирования моноаминоксидазы соединения 41.....	114
2.1.7. Синтез 2-алкинил- и 2-аминозамещенных-12Н-бензотиазол[2,3- <i>b</i>] хиназолин-12-онов и их ингибирующие свойства в отношении моноаминоксидазы А и В Реакция Бухвальда-Хартвига для соединения 40.....	117
2.1.7.1. Реакция Бухвальд-Хартвига для соединения 40.....	117
2.1.7.2. Реакция Соногаширы.....	120
2.1.7.3. Изучение <i>in vitro</i> ингибирования MAO-A и -B и взаимосвязь «структура- активность» для 2-амино- и 2-арилалкинил-12Н-бензотиазоло[2,3- <i>b</i>]хиназолин-12- онов	124
2.1.8. Синтез 5-арил-тиадиазолоимидазоиндолы.....	127
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	133
ВЫВОДЫ.....	260
Список сокращений и условных обозначений.....	264
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	267
Публикации.....	291
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	295

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Процесс глобализации, интенсивно начавшийся около четверти века назад и сопровождающийся непрерывным ухудшением биосферы и массовыми миграционными процессами, привел к увеличению воздействий на человека неблагоприятных факторов физико-химического и биологического характера и стресса генных воздействий, что, в свою очередь, повлекло рост заболеваемости практически по всем нозологическим группам: от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний до психических расстройств и масштабных эпидемий. На этом фоне резко возрастает потребность в новых эффективных, избирательно действующих и малотоксичных лекарственных препаратах природного и синтетического происхождения для фармакотерапии и химико-лабораторной диагностики различных заболеваний, а также в разработке оригинальных и усовершенствовании известных синтетических подходов для их получения.

В настоящее время более 90% новых лекарственных препаратов являются гетероциклическими соединениями, причём изучение механизмов действия различных препаратов, в свою очередь, позволяет выяснять тонкие механизмы конкретных биохимических процессов, что делает связь между органической химией гетероциклов, биоорганической химией и биохимией взаимонаправленной. В последние 10-15 лет методами высокопроизводительного скрининга (HTS) и комбинаторной химии, различными исследовательскими группами и фармацевтическими фирмами среди серо- и азотсодержащих гетероциклов были отобраны структуры – лидеры, на основе которых в медицинскую практику был введён ряд новых лекарственных препаратов.

Таким образом, химия серо- и азотсодержащих гетероциклических соединений (пиримидинов, синтетических аналогов пуринов, бензимидазолов, бензотиазолов, хиназолинов и др.) и их конденсированных систем является одним из наиболее динамично развивающихся разделов современной органической и биоорганической химии. Среди большого числа серо- и азотсодержащих гетероциклов с различным размером циклов и числом

гетероатомов, тиазолы, имидазолы, пиримидины и их конденсированные производные наиболее распространены в природе и представлены в биомолекулах: 1) Пурины (имидазопиримидины) являются обязательными компонентами всех живых организмов в качестве оснований нуклеиновых кислот, коферментов, медиаторов внутриклеточных сигналов, накопителей и переносчиков высокоэнергетических фосфатов и др.; 2) Индольный фрагмент входит в состав ряда природных соединений, среди которых следует упомянуть триптофан, гетероауксин, различные триптамины, многочисленные индольные алкалоиды и индолсодержащие антибиотики. Хорошо известны лекарственные препараты на основе индола (индометацин, пиндолол, арбидол); 3) Ядро тиазола входит в состав многих природных соединений. Расщепление витамина В₁ дает производное тиазола, пенициллин является производным тиазолидина, фермент карбоксилаза также содержит тиазольный цикл. Ряд производных тиазола образует группу лекарственных препаратов – сульфатиазолов; 4) Известно значительное количество как природных, так и синтетических производных хиназолина, обладающих высокой биологической активностью. Среди природных соединений, содержащих хиназолиновое гетероциклическое ядро, наиболее известным является пеганин (вазицин) - алкалоид, содержащийся в семенах гармалы (могильника). Его гидрохлорид применяется в качестве антихолинэстеразного средства при миопатии и миостении. Ценным хиназолиновым алкалоидом является также фебрифугин, противомаларийное действие которого в 100 раз сильнее, чем у хинина. Применяемые в клинической практике синтетические производные хиназолина обладают высокой психотропной (метаквалон), диуретической (хинетазон), сердечно-сосудистой (празозин) и противовирусной (хиназолиновые аналоги эфавиренца) активностью.

Особое значение приобретают их синтетические и конденсированные производные, представляющие структурные аналоги природных соединений с широким спектром биологической активности и рассматривающиеся, как привилегированные структуры в синтезе физиологически активных соединений. Более того, аннелирование различных гетероциклов с другими гетероциклами

приводит к поликонденсированным соединениям с планарным строением и уникальным электронным контуром, которые объединяют в одной молекуле структурные мотивы различных фармакофоров, что позволяет ожидать от полициклических соединений новых интересных физико-химических и биологических свойств, не свойственных исходным гетероциклическим системам.

В настоящей работе обобщены систематические исследования по синтезу, функционализация и предварительному изучению биологической активности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на основе тиadiaзола, тиазола, имидазола, пиримидина, индола, а также их би-, три- и тетрациклических производных **на тему:** «Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении h-TNAP и MAO », и актуальность данного исследования не вызывает сомнений.

Работа проводилась в соответствии с планом НИР Института химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан «Синтез, выделение и исследование стереохимии и фармакологических свойств производных ацетилена, тиadiолидинтионов, тиadiaзолпиримидинов, а также природных растительных масел, являющихся перспективными для создания новых лекарственных средств» (ГР №0106ТД4__ от 16 марта 2006 г., «Синтез и исследование физико-химических свойств производных тиadiзолпиримидинов содержащих атом фтора в шестом положении, являющихся перспективными для создания новых лекарственных средств» (ГР 0102ТД9__ от 11 февраля 2011 г.) и «Синтез, исследование физико-химических и биологических свойств производных имидазотиadiaзолов, бензотиофенов и выделение их аналогов из сернистой нефти Республики Таджикистан» (ГР 0116ТJ 005__ от 30 марта 2016 г.).

Цель работы. Поиск и разработка эффективных и универсальных методов синтеза новых производных 1,3,4-тиadiaзола, 5- и 7-оксо-1,3,4-тиadiaзоло[3,2-a]пиримидина, фенилимидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиadiaзола, бензо[4,5]тиазоло[1,2-a]пиримидина, бензотиазоло[3,2-b]хиназолина и 2-этил-5-(замещённого)-5H-[1,3,4]тиadiaзоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-b]индола, включающих кольцевые

системы тиадиазола, пиримидина, имидазола, бензотиазола и индола, а также поиск новых биологически активных веществ в ряду их производных. В соответствии с этой целью в настоящей диссертационной работе были поставлены следующие **задачи**:

1. проведение предварительного молекулярного докинга отдельных структур с ферментами для прогнозирования наиболее выгодных для образования устойчивого комплекса ориентаций и положений синтезируемой молекулы по отношению к ферменту (мишени);
2. разработка новых и оптимизация известных синтетических методов получения малоизученных тиадиазоловых, имидазоловых, пиримидиновых и других гетероциклических скаффолдов;
3. адаптация известных и разработка принципиально новых и удобных методов синтеза производных би-, три- и тетрагетероциклов, объединяющих в структуре комбинации различных пяти- и шестичленных гетероциклических систем с атомами O, S, N;
4. изучение биологических свойств синтезированных соединений и установление связей между их строением и биологической активностью с целью получения новых активных препаратов биомедицинского применения;
5. систематизация и обобщение результатов проведённых исследований, выяснение границ применимости обнаруженных новых синтетических подходов, создание научно-практических основ для выявления перспективных направлений в области синтеза и биологического изучения новых полициклических гетероциклических соединений потенциального медицинского применения.

Научная новизна.

- Синтезированы 173 ранее неизвестных производных 1,3,4-тиадиазола, 5- и 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, фенилимидазо[2,1-б]-[1,3,4]-тиадиазола, бензо[4,5]тиазаоло[1,2-а]пиримидина, бензотиазола[3,2-б]хиназолина и 2-этил-5-(замещённого)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]

имидазо[4,5-b]индола. Взаимодействие 2-R-5-бром-1,3,4-тиадиазола с дикетеном приводит к образованию N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетоацетамида, который при циклизации образует 2-R-5-метил-7Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-b]пиримидин, (где R= Br, H, C₂H₅S). Первичные, вторичные амины, а также ароматические и гетероциклические тиолы замещаются бромом по положению 2 и образуют соответствующие амины и тиоляты. Замещение хлора и брома может протекать по углероду 6-С, при его взаимодействии с NBC, NCS. 2-Бром-6-хлоро-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-он при аминировании диметиламином показал хемоселективность с образованием 2-диметиламино-6-хлор-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-она. Окисление 2-этилтио-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-она мета-хлорнадбензойной кислотой наблюдалось селективное образование сульфона-2-этилсульфонил-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-она;

- разработана новая стратегия конструирования стандартного блока для синтеза 2-арилзамещенных тиадиазолпиримидинов с использованием реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Подобранные условия реакции позволяют получить целевые продукты с очень хорошими выходами - три разных производных тиадиазолпиримидина: 2-бром-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он, 2-бром-6-фтор-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он и 2-бром-7-трифторметил-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин, приводят к соответствующим 2-арилзамещенным -7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-ону, 2-арилзамещенных-6-фтор-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-ону, 2-арилзамещенных-7-трифтор-метил-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-a]пиримидину. Исходя из 2-бром-7-трифторметил-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-a]пиримидина по реакции S_NAr были получены соответствующие амины с очень хорошими выходами;
- изучена функционализация легко доступных 8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-a]пиримидин-4-она и 8-хлоро-3-фторзамещенных- 2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-a]пиримидин-4-она с применением палладий каталитической реакции кросс-сочетания Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы. Все реакции были полностью оптимизированы и привели к соответствующим продуктам с хорошими и превосходными выходами. Эти

реакции позволяют синтезировать множество производных бензотиазолопиримидин-4-онов;

- экстенсивно изучено применение в палладий каталитической реакции Сузуки-Мияуры легко доступного 2-бромзамещенного-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она. При оптимизированных условиях реакции 2-бromo-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он показал широкую функциональную толерантность группы, соответствующие продукты кросс-сочетания были получены с выходами от умеренных до высоких. Был изучен синтез 2-амино- и 2-алкинилпроизводных-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов с применением палладиевых катализаторов в условиях реакции Бухвальд-Хартвига и Соногаширы;

- впервые были синтезированы 5-арил-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индолы с применением палладий каталитической двойной реакции Бухвальд-Хартвига, как заключительный шаг циклизации. При оптимизации условий реакции все продукты реакции были получены с хорошими и очень хорошими выходами.

Строение и состав синтезированных соединений доказаны современными физико-химическими методами, включая масс-спектрометрию, ИК- и ЯМР-спектроскопию (ЯМР ^1H и ^{13}C , ^{19}F , методами двойного резонанса, DEPT, НМВС).

Практическая значимость работы. Все синтезированные в работе соединения ряда 2-замещенных-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-она и 2-замещенных-6-фтор-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-она являются селективными ингибиторами *h*-NPPs, проявляя существенно меньший ингибирующий эффект в отношении *h*-NTPDase1, *h*-NTPDase2, *h*-NTPDase3 и *h*-NTPDase8. Показано, что большинство соединений, представленных в работе, являются более эффективными ингибиторами *h*-NPP1, чем *h*-NPP3. Почти все производные серии 2-бром-7-трифторметил-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина, описанные в данной работе, являются мощными, но

неселективными ингибиторами обоих изозимов щелочной фосфатазы (h-TNAP, h-IAP) со значением IC_{50} в микромолярном диапазоне. Выявлены наиболее перспективные для фармацевтической химии ингибиторы APs: 2-н-пропиламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он и 2-(4-метилфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он. Проведение докинга способствовало пониманию возможного типа связывания соединений в активных сайтах фермента.

Три из испытанных производных 8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она, а именно: 8-(4-метокси)фенилэтинил-2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он, 8-(2-метокси-5-фторфенил)-2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он и 8-(4-толил)-2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он, показали многообещающий антипролиферативный потенциал против линии клеток HeLa, с относительно меньшим ингибированием нормальных фибробластов (индекс селективности >3). Анализ гибели клеток подтвердил индукцию апоптоза S-фазы в клетках HeLa.

Для серии синтезированных производные 8-хлоро-3-фторзамещенных-2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она изучена взаимосвязь «структура ингибирующая активность» в отношении моноаминоксидазам А и В. Большинство соединений проявили ингибирующие свойства в низких микромолярных концентрациях к изозимам MAO-A и MAO-B. Результаты *in vitro* теста были подтверждены данными молекулярного моделирования. В серии синтезированных производных 2-арилзамещенного-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-б]хиназолин-12-она были выявлены как селективные ингибиторы моноаминоксидазы А, так и моноаминоксидазы В. Исследования *in vitro* и *in silico* производных также выявили потенциал 2-амино- и 2-алкинилпроизводных-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-б]хиназолин-12-онов в качестве ингибиторов моноаминоксидаз А и В.

Основные положения, выносимые на защиту.

- Разработка методов синтеза 1,3,4-тиадиазолов, 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов. Физико-химические исследования синтезированных соединений с привлечением широкого круга современных методов: спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C (2D, НМВС).
- Разработка методов синтеза 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов и их производных, включая катализируемые палладием C–C кросс-сочетания (реакция Сузуки-Мияуры) и изучение ингибирующих свойств синтезированных соединений.
- Синтез и ингибирующая активность производных 8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она, 8-хлоро-3-фторозамещенных-2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она и 2-арилзамещенного-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-б]хиназолин-12-она с применением катализируемых палладием C–C и C–N кросс-сочетаний Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы.
- Разработка методов синтеза 5-арил-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-б]индолов с применением палладий каталитической двойной реакции C–N кросс-сочетания Бухвальд-Хартвига, как заключительный шаг циклизации.

Публикации. По тематике диссертационной работы опубликовано 22 научных работы, из них 16 статей в местных и международных журналах и рецензируемых в базе данных Web of Science, а также 7 публикаций в материалах и тезисах международных и республиканских конференций.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы обсуждались на: Международной конференции «Комплексный подход к использованию и переработке угля» (Душанбе, 2013), XIV Нумановских чтениях «Вклад молодых учёных в развитие химической науки», посвящённых «Году молодежи» (Душанбе, 2017), Республиканской конференции «Фармация – неотъемлемая часть социальной политики государства» (Душанбе, 2019), XV

Нумановских чтениях «Современное состояние химической науки и использование её достижений в народном хозяйстве Республики Таджикистан» (Душанбе, 2019), Международной научно-практической конференции «Роль женщин-учёных в развитии науки, инноваций и технологий» (Душанбе, 2020), Республиканской научно-практической конференции «Инновационное развитие науки» (Душанбе, 2020), Республиканской научно-практической конференции «Роль лекарственных средств в охране здоровья населения» (Душанбе, 2020), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы химии, применение и их перспективы» (Душанбе, 2021).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 321 странице компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (208 библиографических ссылок) и приложения. Содержит 17 таблиц, 29 рисунков.

**ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
7- И 5-ОКСО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛО[3,2-а]ПИРИМИДИНОВ,
ФЕНИЛИМИДАЗО[2,1-в]-[1,3,4]-ТИАДИАЗОЛОВ,
БЕНЗО[4,5]ТИАЗОЛО[1,2-а]ПИРИМИДИНОВ И
БЕНЗОТИАЗОЛО[3,2-в]ХИНАЗОЛИНОВ**

1.1. Краткая историческая справка

Химия 7- и 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов, фенилимидазо[2,1-в]-[1,3,4]-тиадиазолов, бензо[4,5]тиазоло[1,2-а]пиримидинов и бензотиазоло[3,2-в]хиназолинов получила широкое развитие в связи с тем, что среди синтезированных производных этих азот- и серосодержащих гетероциклов были найдены вещества с различной биологической активностью. Были опубликованы по химии и биологической активности указанных соединений различные обзоры и целый ряд великолепных монографий, написанных в разное время ведущими специалистами в данной области [1-10]. В связи с этим, в рамках данного литературного обзора представляется уместным лишь краткое рассмотрение общих принципов строения, реакционной способности и синтеза этих гетероциклов, а также отдельных аспектов, которые непосредственно связаны с обсуждаемыми далее исследованиями. Краткие литературные обзоры в отношении нескольких конкретных рядов этих гетероциклов, включая их получение и свойства, предопределяют обсуждение результатов собственных работ в контексте обоснования рационального дизайна, синтеза и изучения новых синтезированных производных этих азот- и серосодержащих гетероциклов.

1.1.1. Биологические свойства и методы синтеза 7-оксо- и

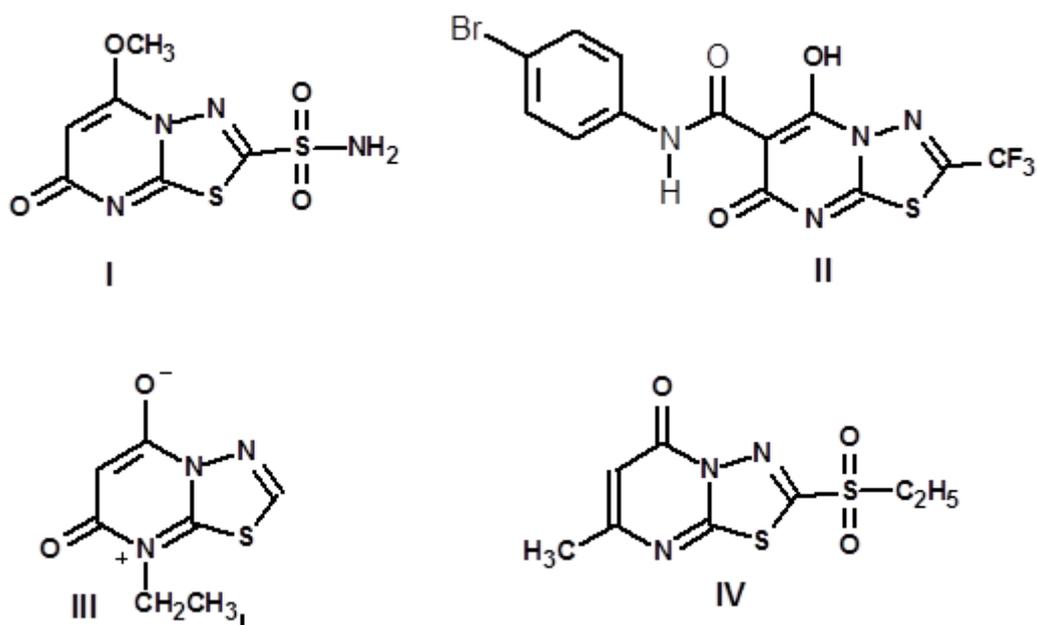
5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов

1.1.1.1. Биологическая активность 7-оксо- и

5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов

Одной из основных задач современной органической химии, в частности химии гетероциклических соединений, является разработка новых лекарственных препаратов, средств защиты растений и регуляторов роста растений. Более 90%

новых лекарственных препаратов на сегодняшний день являются гетероциклическими соединениями. 7-Оксо- и 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины являются значимыми представителями химии гетероциклических соединений и обладают широким спектром биологической активности [10-21]. Вещество I было одобрено в качестве кандидата для разработки ингибиторов карбоангидразы, как терапевтическая цель, используемая для лечения глаукомы [10-12], а соединения II [13] и III [14] имели эффективные свойства, как герметик и бактериальные ингибиторы, соответственно. Соединение IV проявляло высокую противораковую активность на опухолевой клетке асцитной карциномы (E-cells) (другое название - рак молочной железы у мышей), ингибирование составляло 99% при 10 м.д.; против фибробластов из легкого плода крысы (RFL) составляло 98% при 10 м.д. [16-19]. С целью выявления природы высокой противораковой активности IV, были исследованы взаимодействия IV со спиртами, аминами, L-цистеином, а также с ДНК и РНК. Так, взаимодействие IV с L-цистеином приводит к замещению $-SO_2C_2H_5$ -группы IV на $HOOC(CHNH_2)CH_2S-$, а в случае его взаимодействия со спиртами на $-OR$ ($R=CH_3, C_2H_5$).

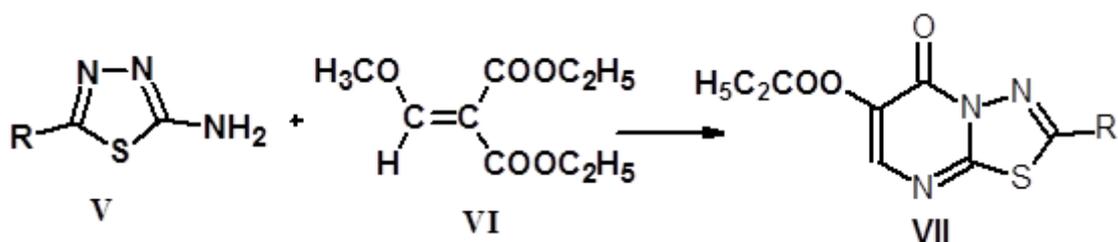


Таким образом, зависящая от ДНК полимеразы РНК, полученная из клеток, была полностью ингибирована с LC VI даже после диализа и при избытке нуклеозидтрифосфата (НТФ, NTPs). Поэтому IV, вероятно, атакует

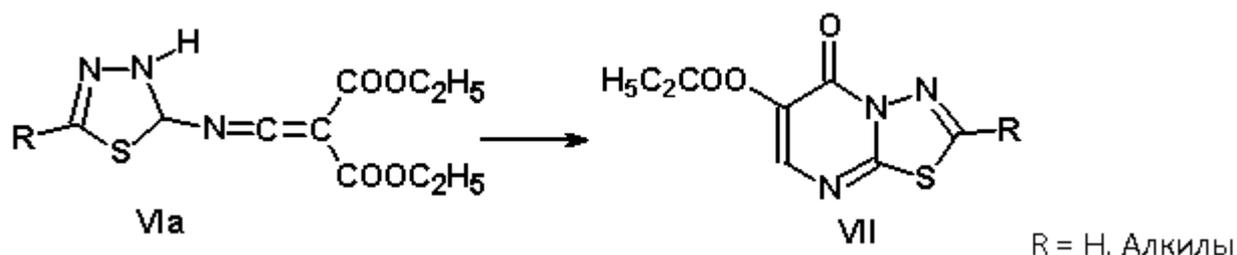
непосредственно фермент, но не действует, как антагонист НТФ. Можно предполагать, что реакционная активность 2-го положения соединения IV является ответственной за проявление биологической активности, а его реакционная активность может произойти из-за уменьшения электронной плотности на углероде во 2-ом положении IV [16-19].

1.1.1.2. Методы синтеза 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов

Основу синтеза 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина разработали Аллен с соавторами в 1959 г., исходя из производных 2-амино-5R-1,3,4-тиадиазола и этоксиметилмалонового эфира [20].

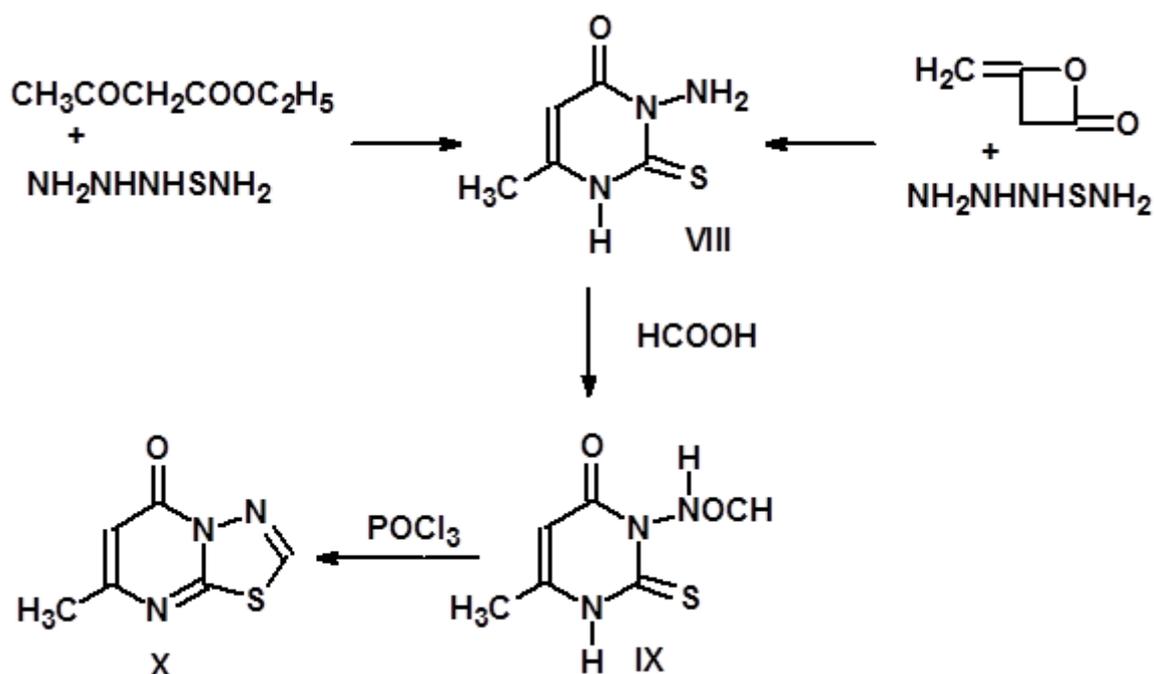


При повторной попытке синтеза соединения VII по методу, предложенному Левиным и соавторами [20] в 1964 г., удалось выделить промежуточное соединение VIa, которое после циклизации приводит к соединению VII, и авторы показали, что получение конденсированных производных требует более жёстких условий [21]. Исследованием этой реакции также занимались и другие авторы [22, 23].

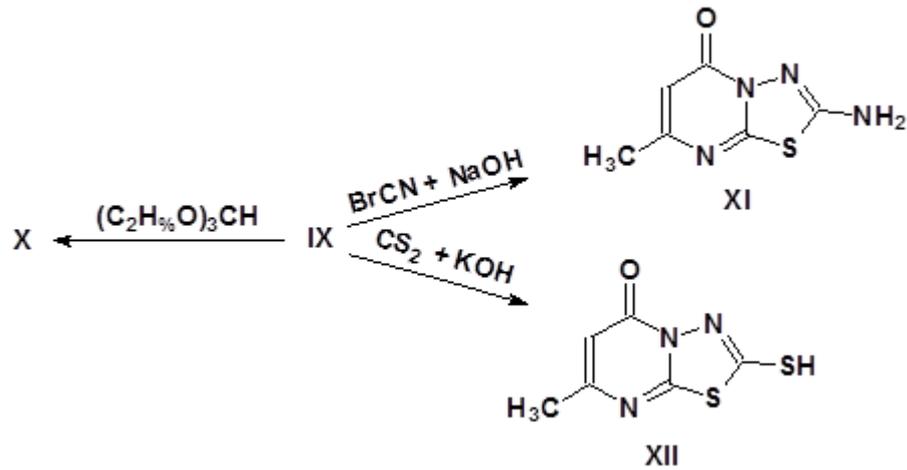


Очень доступным исходным сырьём для синтеза 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов X в те годы был 3-амино-6-метил-4(3H)-оксо-2(1H)-пиримидинтион(3-амино-6-метил-2-тиоурацил) (VIII), который исследовали Тсуи с соавторами. Ими были получены 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины из 3-амино-6-метил-2-тиоурацила при различных условиях [24-26], 3-амино-6-метил-

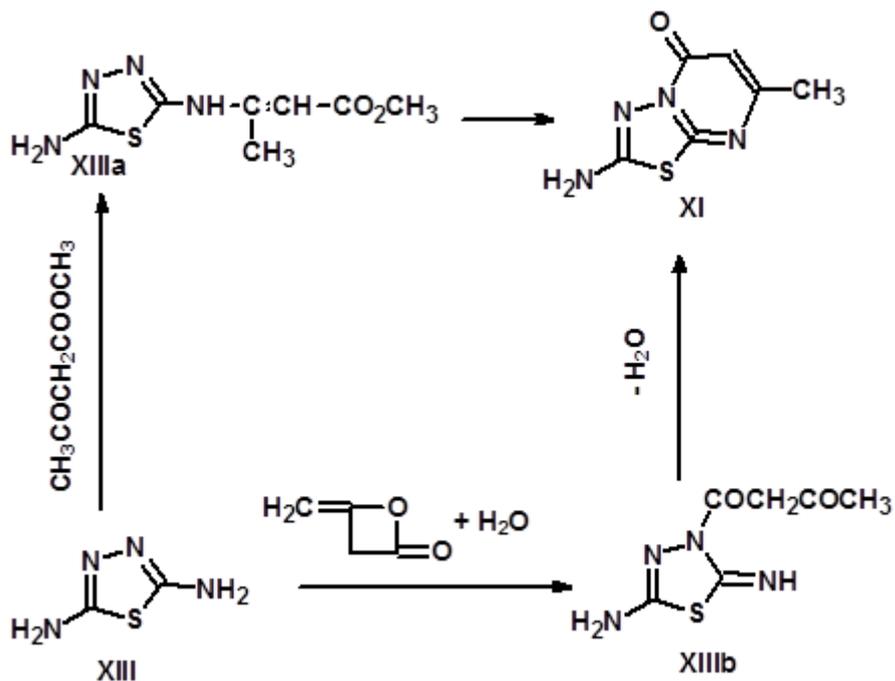
2-тиоурацил с производными пиразола были получены конденсацией тиосемикарбазином с ацетоуксусным эфиром в присутствии двукратного эквивалента алкоголята натрия или еще более легким способом - конденсацией тиосемикарбазонацетона с дикетеном в уксусной кислоте с последующим гидролизом. Дальнейшее кипячение 3-амино-6-метил-2-тиоурацила с муравьиной кислотой приводит к получению её формилпроизводных, а последующая обработка её с оксихлоридом фосфора приводит к образованию 7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадизоло[3,2-а]пиримидина [24, 25].



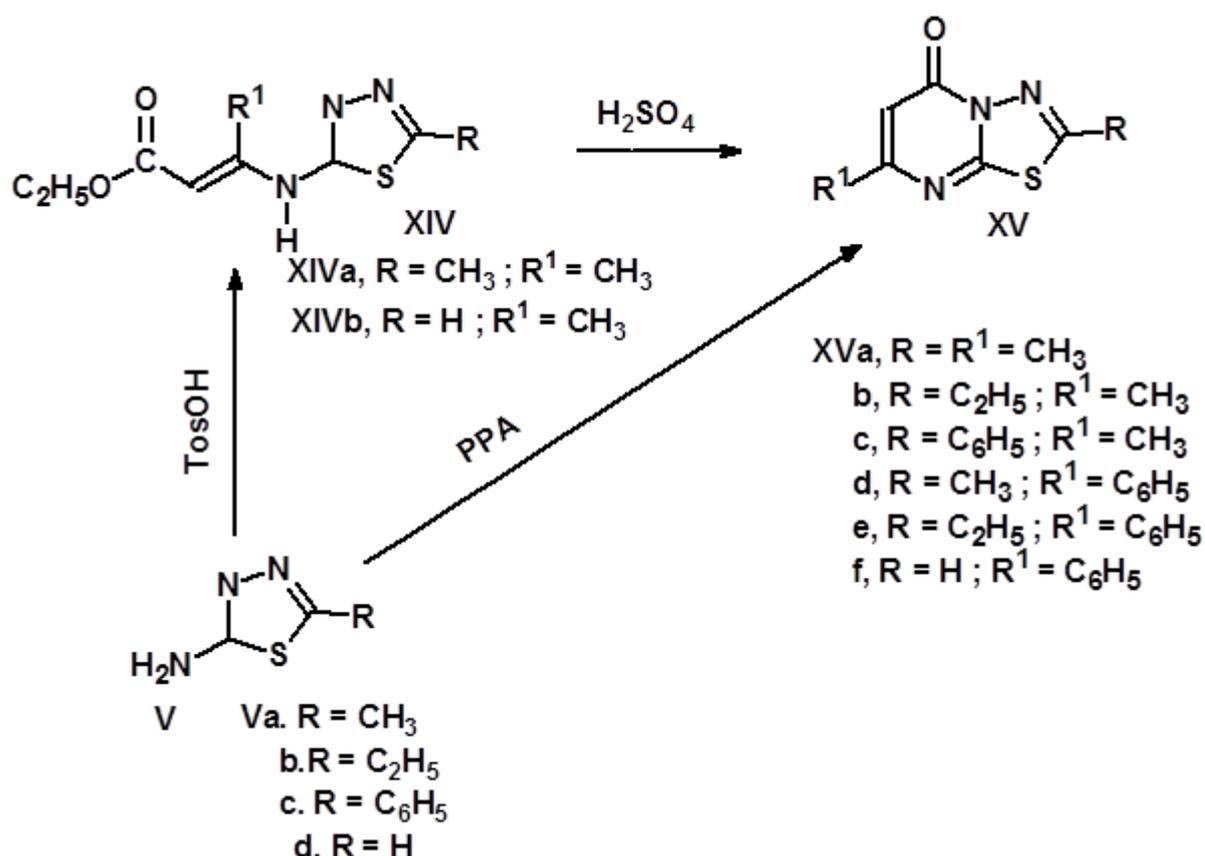
Позднее этими авторами было показано, что 7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадизоло[3,2-а]пиримидин можно получать при кипячении 3-формимидо-6-метил-2-тиоурацила с этил-ортоформиатом или из натриевой соли 3-формимидо-6-метил-2-тиоурацила (IX) с цианоген-бромидом, что приводит к образованию 2-амино-7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадизоло[3,2-а]пиримидина (XI), или обработкой 3-формимидо-6-метил-2-тиоурацила с дисульфидом углерода и гидроксидом калия, в результате чего образуется 2-меркапто-7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадизоло[3,2-а]пиримидин (XII).



Авторы [27] исследовали реакцию 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола (XIII) с ацетоуксусным эфиром и дикетеном. В случае взаимодействия XIII с ацетоуксусным эфиром в кипящем этаноле выход конечного продукта составил 19%, при отстаивании XIII и ацетоуксусного эфира в метаноле в течение несколько месяцев было получено соединение XI с выходом 54%, а в случае нагревания их без растворителя выход 2-амино-7-метил-5H-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (XI) составил 90%. Обработка эквимольного количества XIII с дикетеном в воде при комнатной температуре приводит к образованию 5-амино-2-имино-3-ацетоацетил-1,3,4-тиадиазола XIIIб, который при нагревании в воде или смеси ДМФ:вода при кипячении в течение 30 мин приводит к образованию XI с количественным выходом.

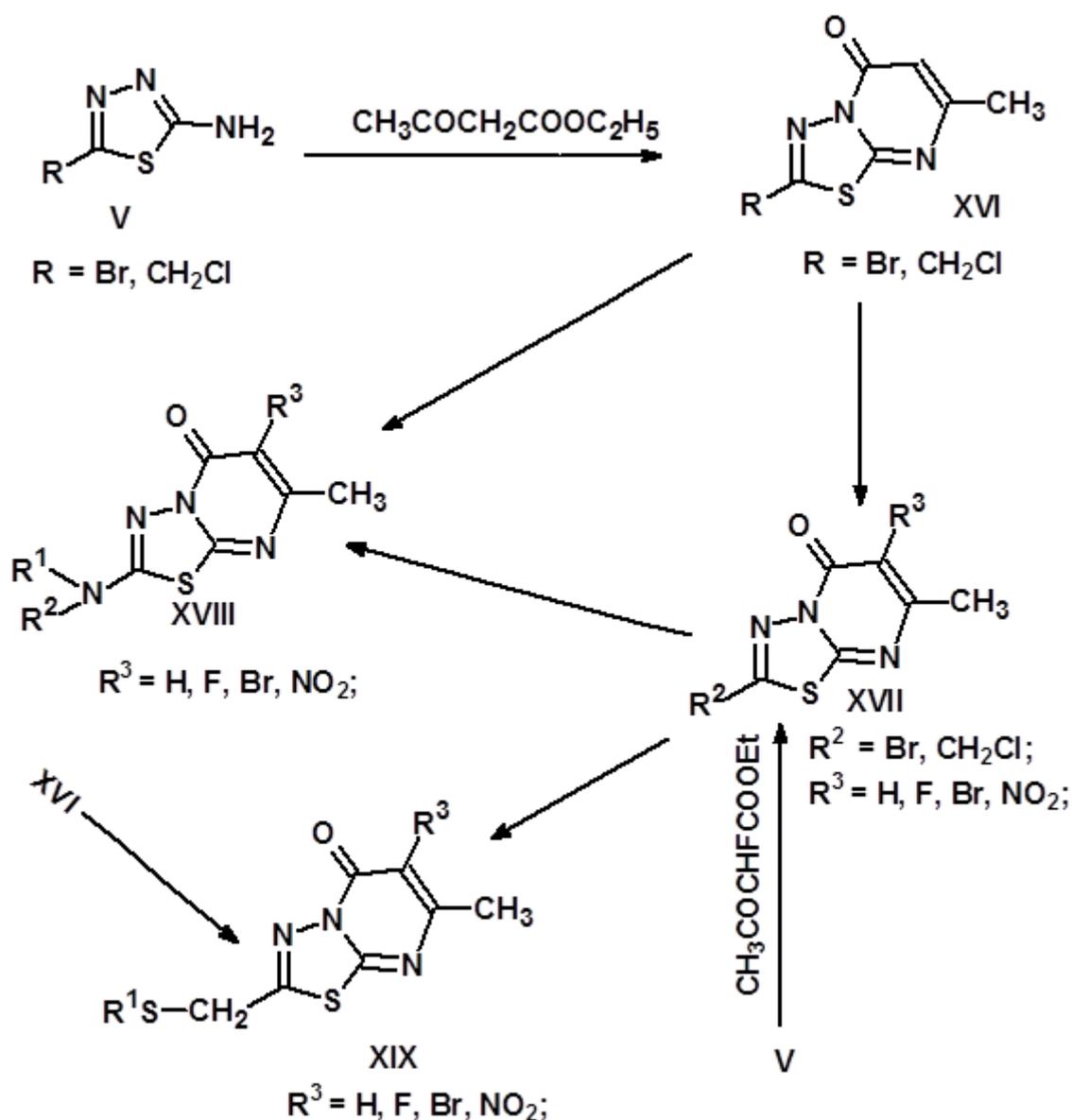


Реакция 2-амино-5-замещенного 1,3,4-тиадиазола (V) с бета-кетоефирами была изучена авторами [28]. Они показали, что 2-, 7-замещение -5Н-5-оксо-1,3,4-тиадизоло[3,2-а]пиримидина (XV) можно получить из 2-амино-5-замещенных 1,3,4-тиадиазола и бета-кетоефиров в среде полифосфорной кислоты (ПФК или PPA). Реакция V с ацетоуксусным эфиром в толуоле и каталитическое количество моногидрата паратолуолсульфоновой кислоты приводит к смеси этилового эфира и 3[(1,3,4-тиадиазола-2-иламино)]-2-бутеновой кислоты (XIVb и XVf).



Исследовательская группа Шукурова и Куканиева [1, 30-32], изучая реакцию 2-R-5-амино-1,3,4-тиадизола с ацетоуксусным эфиром в среде полифосфорной кислоты при нагревании при температуре 120-130°C, получили производные 2- R¹-7-оксо-1,3,4-тиадизоло[3,2-а]пиримидина с 80-85% выходом целевого продукта XVI. Полученный продукт XVI [1] значительно расширил возможности получения новых производных 2-замещенных-5-оксо-1,3,4-тиадизоло[3,2-а]пиримидинов. Для функционализации 6-го положения 2-замещенных-5-оксо-1,3,4-тиадизоло[3,2-а]пиримидинов использовали реакцию электрофильного замещения: бромирования XVI молекулярным бромом в среде

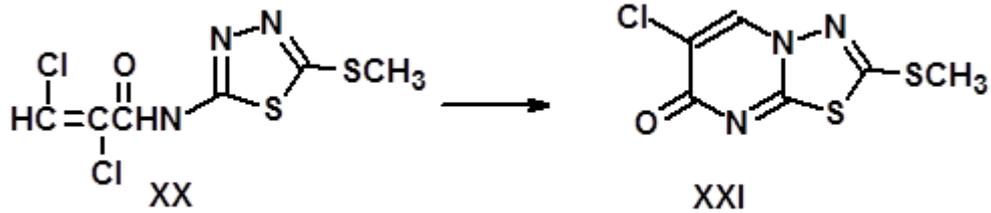
уксусной кислоты, нитрованием XVI концентрированной азотной кислотой в присутствии 20% олеума, а в случае фторзамещенного XVI→XVII, они пользовались подходящим кетоэфиром. Атом брома или хлора в хлорметильной группе, находящийся во втором положении XVI→XIX ($R^1=H$, алкил, арил, гетерил; $R^2=H$, алкил, арил, гетерил;) или XVII→XIX ($R^1=H$, алкил, арил, гетерил) легко замещается нуклеофильными агентами, в то время как галоген или нитрогруппа, находящиеся в шестом положении цикла, остаются незатронутыми.



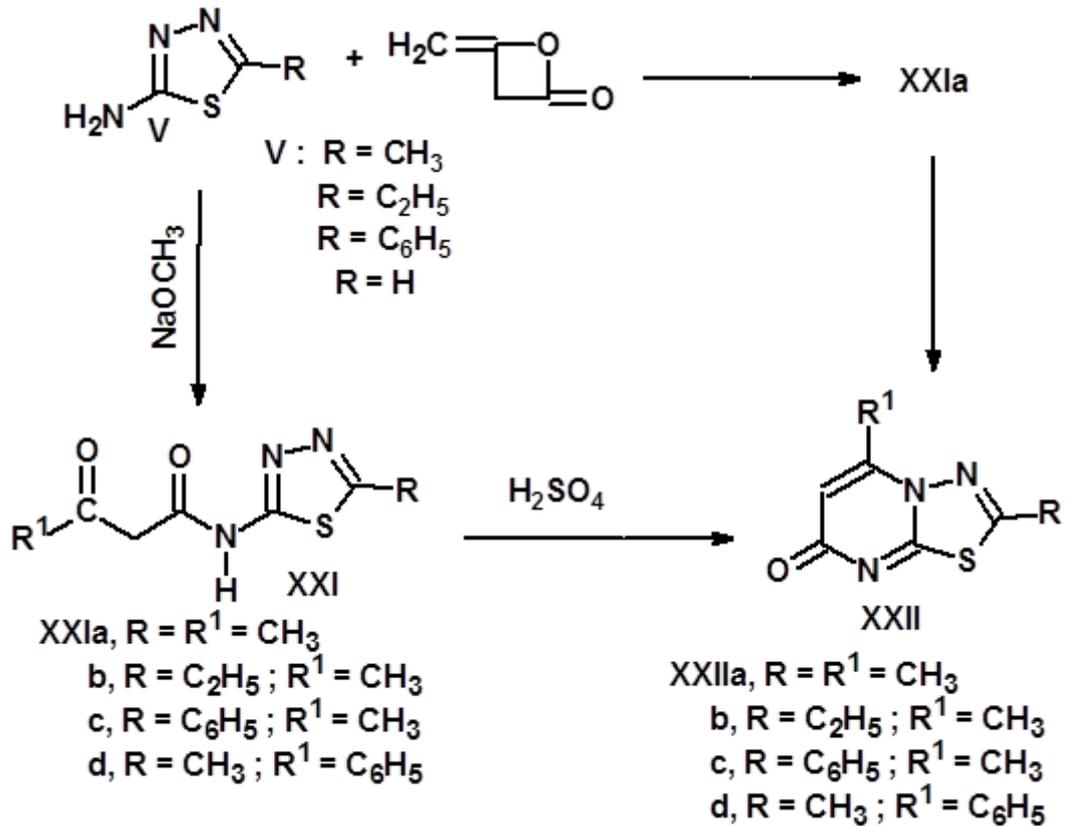
1.1.2. Методы синтеза 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина

Впервые в 1971 г. Пилграм с соавторами [33] сообщили, что реакция циклоконденсации 2,3-дихлоро-N-5[5-(метилтио)1,3,4-тиадиазоло-2-ил]-

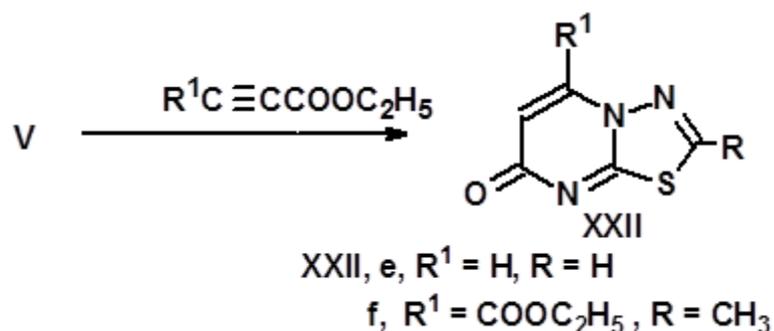
ацетиламида (XX) в кипящем тетрагидрофуране приводит к образованию желаемого продукта 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (XXI).



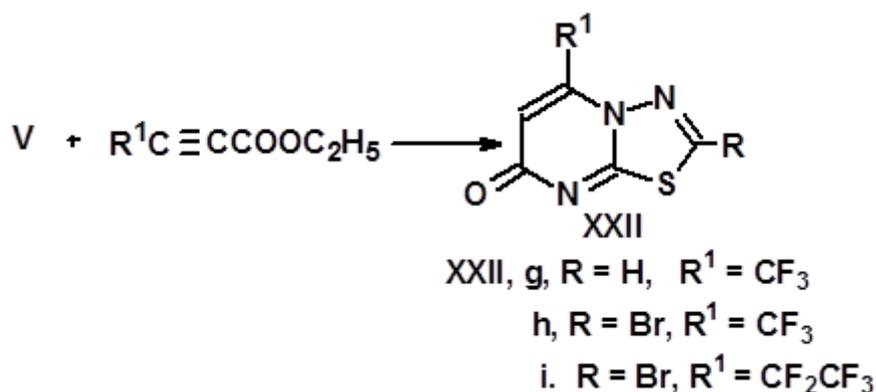
В то же время Окабе и др. [28, 34] развили метод синтеза 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, исходя из дикетена или ацетоацетата с 2-амино-1,3,4-тиадиазолом. Реакция присоединения V с дикетеном была проведена в кипящем бензоле. Взаимодействие V с ацетоуксусным эфиром было проведено в присутствии метилата натрия в кипящем безводном метаноле. В обоих случаях с хорошим выходом был получен XXI 2-ацетоацетиламино-1,3,4-тиадиазол. Дальнейшая циклизация XXI в серной или полифосфорной кислоте дает с хорошим выходом желаемый продукт 2R-5-метил-7-оксо-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин XXII.



Вскоре после этого Шафеи [35] с соавторами показал, что соединение XXII может быть получено взаимодействием 2-амино-1,3,4-тиадиазола с производными пропионовой кислоты ($R^1=H$) или дикарбоксилатом ацетилена ($R^1=COOCH_3$). Данная реакция была проведена в метаноле, и с хорошим выходом было получено соединение XXII.

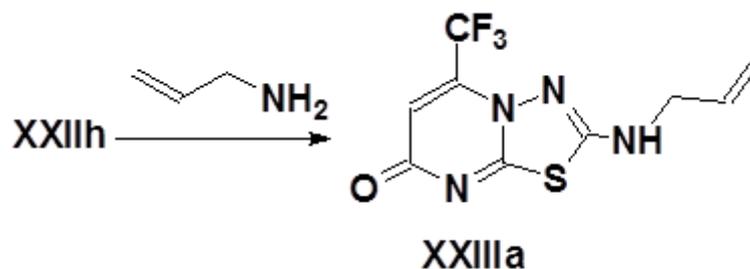


С целью нахождения более доступного способа к получению XXII, авторы [36] изучили реакцию конденсации этилового эфира 4,4,4-трифторбутиновой кислоты или этилового эфира, 4,4,5,5,5-пентафтор-2-пентиновой кислоты и 2- R^1 -5-амино-1,3,4-тиадиазола ($R=H, Br$) в зависимости от температуры и растворителя (метанол, этанол, диметилсульфоксид и диметилформамид). Они показали, что наиболее хороший выход XXII ($R=H, Br, R^1=CF_2CF_3, CF_3$) 40-60% можно получить при отстаивании в спиртах при комнатной температуре, при нагревании выход XXII снижается до 10-12%. А в случае проведения реакции в диметилсульфоксиде или диметилформамиде не было получено целевого продукта XXII.

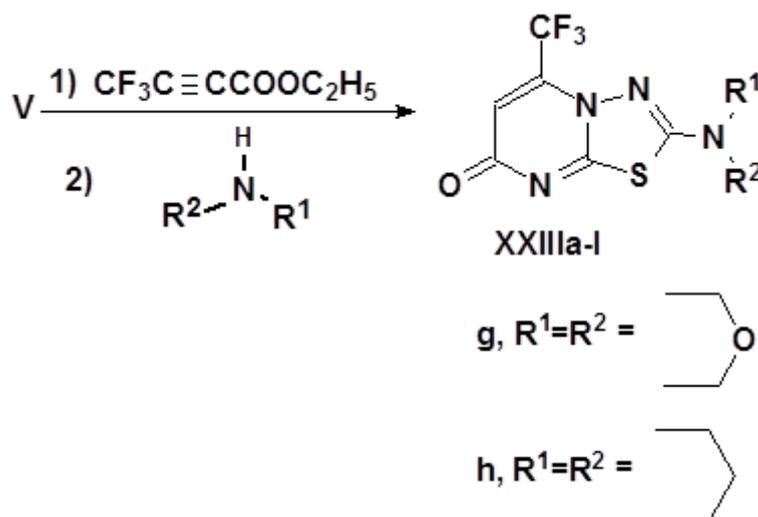


Здесь ими была показана реакция нуклеофильного замещения 2-бром-5-трифторметил-7-оксо-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина с аллиламином в

метаноле и они получили при комнатной температуре в течение 5 мин целевой продукт XXII с выходом 62%.

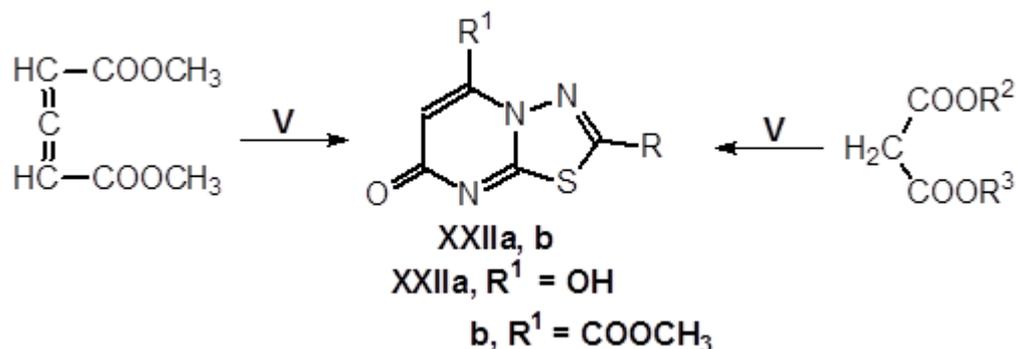


Также они показали синтез серии соединений XXIII, которые можно получить в одном реакторе, исходя из 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола (V), этилового эфира 4,4,4-трифторбутиновой кислоты или из соответствующего амина в следующих условиях: соединение V и этиловый эфир 4,4,4-трифторбутиновой кислоты в метаноле оставляют при комнатной температуре на 40 часов, затем добавляют соответствующий амин и при перемешивании от 5 мин до 3 часов были извлечены соединения XXIIIa-k (XXIIIa, $R^1=H$, $R^2=CH_2CHCH_2$; XXIIIb, $R^1=H$, $R^2=CH_2CCH$; XXIIIc, $R^1=H$, $R^2=CH_2(CH_2)_2CH_3$; XXIIIд, $R^1=H$, $R^2=CH_2CHCH_2$; tertбутиловый радикал; XXIIIe, $R^1=H$, $R^2=бензил$; XXIIIf, $R^1=H$, $R^2=CH_2CH_2OH$; XXIIIg, $R^1=H$, $R^2=CH_2CH_2CH_2OH$; XXIIIh, $R^1=CH_2CHCH_2$, $R^2=CH_2CHCH_2$; XXIIIk, $R^1=H$, $R^2=фенил$) от 13 до 36%.



Разработкой методов получения новых производных 2-R-7-оксо-1,3,4-тиадизоло[3,2-а]пиримидина (XXII), ($R=H$, алкил, арил, тиол) также занимались другие исследователи, авторы [36] нашли доступ к синтезу цикла, исходя из

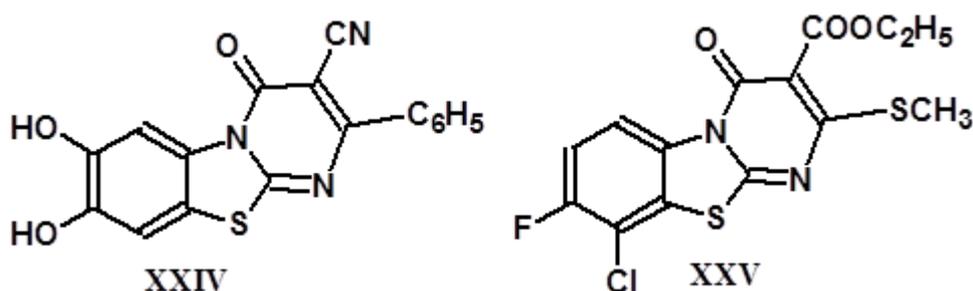
конденсации 2-R- 5-амино-1,3,4-тиадизола (V) с диэфиром малоновой кислоты, авторы [37] использовали реакцию конденсации V и аллен-1,3-дикарбоксилата.



1.1.3. Методы синтеза бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов

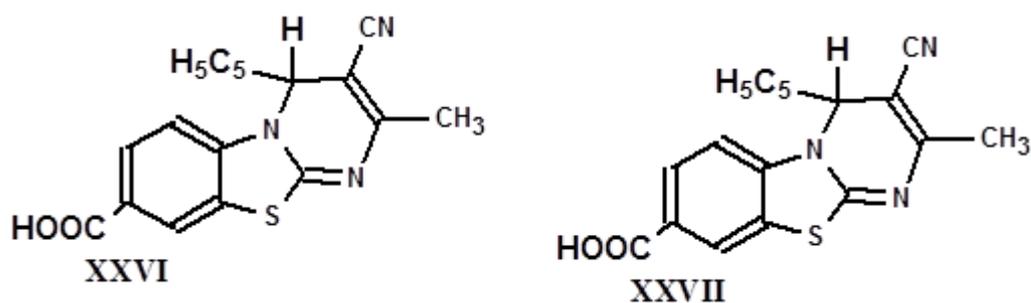
За последние годы были опубликованы многочисленные работы по новым синтезированным производным бензотиазоло[3,2-а]пиримидинов с важными биологическими активностями, например, антибактериальными [38, 39], антиаллергическими [40], противоопухолевыми [41, 42], фунгицидными [43] и противолейшманиозными, успокоительными, противогрибковыми [44-49]. Кроме того, о цитотоксическом, проапоптозном и ингибирующем эффектах на моноаминоксидазы (ИМАО) этих производных не было сообщений до сих пор, которые будут обсуждаться следующей главе.

Наиболее значимые соединения этой серии XXIV и XXV показали умеренную противораковую активность [41].

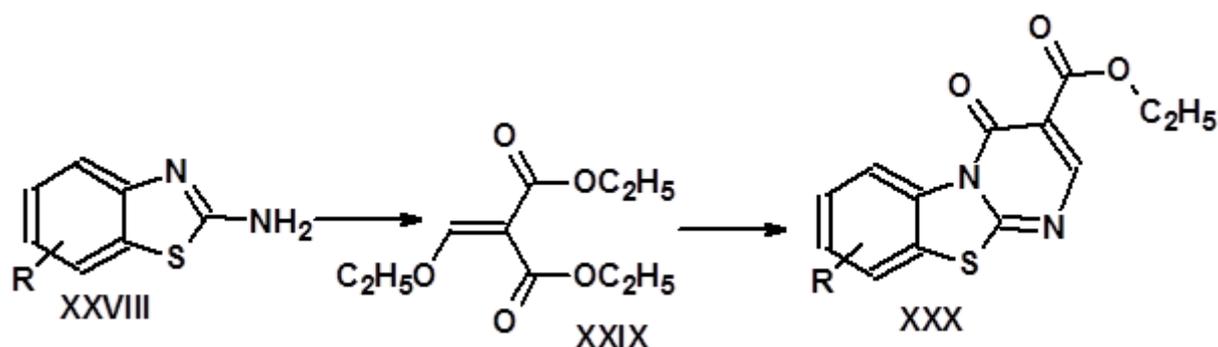


Соединение XXVI показало прекрасную противовоспалительную активность [45]. Тест был выполнен методом отека лапы белой крысы, и результат исследования показал, что XXVI значительно ингибирует карагинин, вызванный отеком лапы крысы вплоть до 95,73% по сравнению со стандартным

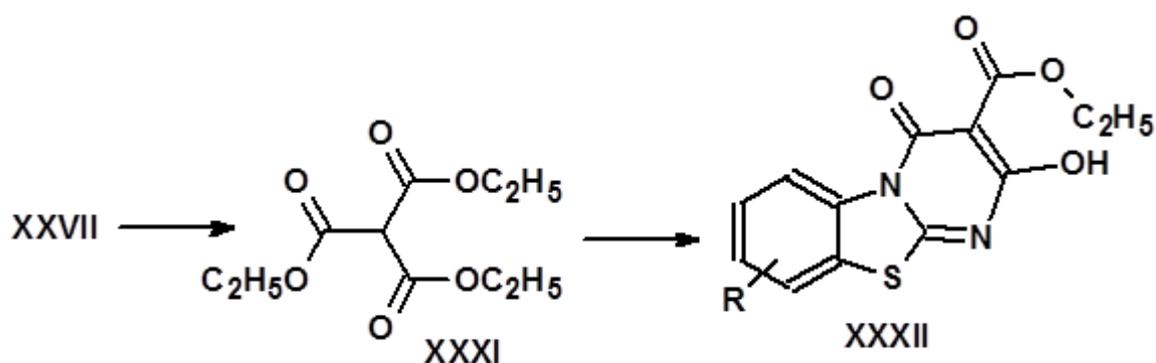
препаратом (82,56%). Также были проведены исследования *in vitro* антибактериальной активности соединений XXVI и XXVII методом распространения, против культур золотистого стафилококка, микрококков шигел, кишечной палочки и синегнойной палочки. Эти соединения также показали высокую противогрибковую активность против чёрной и желтой аспергилл [45].



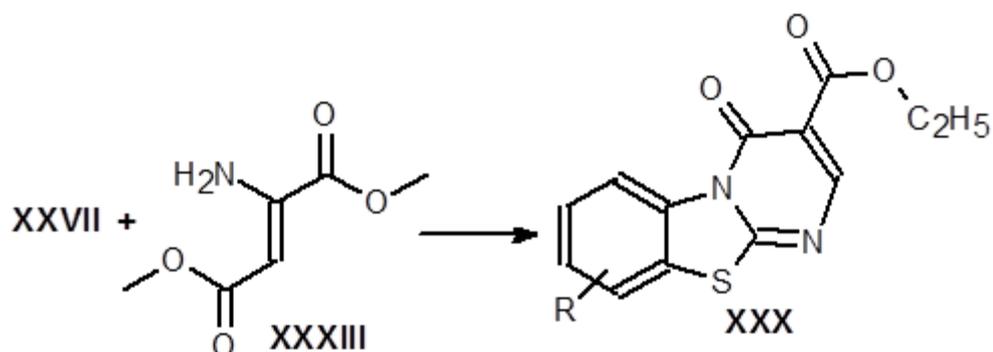
Универсальными исходными соединениями для синтеза бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов (XXX) являются замещенные 2-амино-1,3-бензотиазолы (XXVIII), из которых циклоконденсацией с 1,3-дизлектрофилами, например, с этоксиметиленмалоновым эфиром (XXIX), (совместным нагреванием реагентов или в среде даутерма А) [50, 51],



или метантрикарбоксилатами XXXI (нагреванием реагентов в бромбензоле) [52],

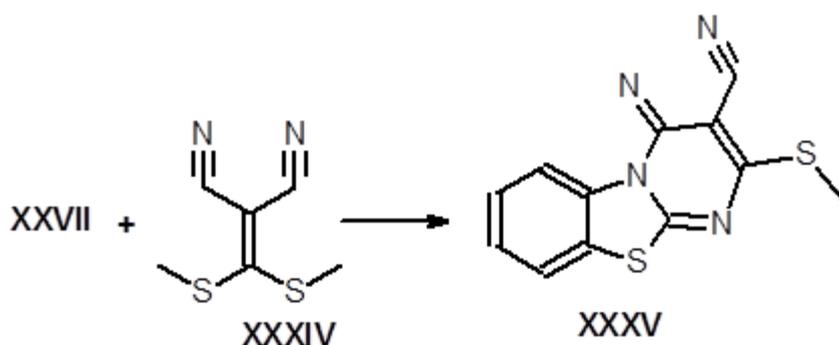


диметилловым эфиром аминифумаровой кислоты XXXIII (совместным нагреванием) [53], посредством замыкания пиримидинового кольца приводит к целевым соединениям XXVII, XXX.

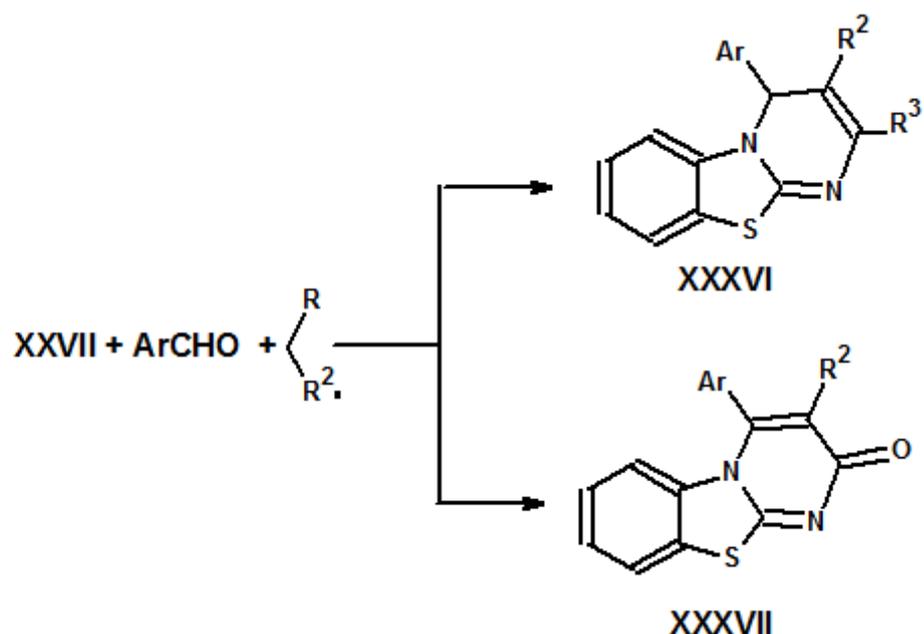


XXVII, XXX, XXXII, R=H, CH₃, OCH₃, CH₃, SCH₃, Br.

В основе другого альтернативного подхода [54, 55] лежит взаимодействие 2-амино-1,3-бензотиазолов (XXVII) с бис(метилтио)метиленамалонитрилом (XXXIV) в ДМФА в присутствии каталитического количества K₂CO₃ с получением 4-иминопроизводных XXXV.

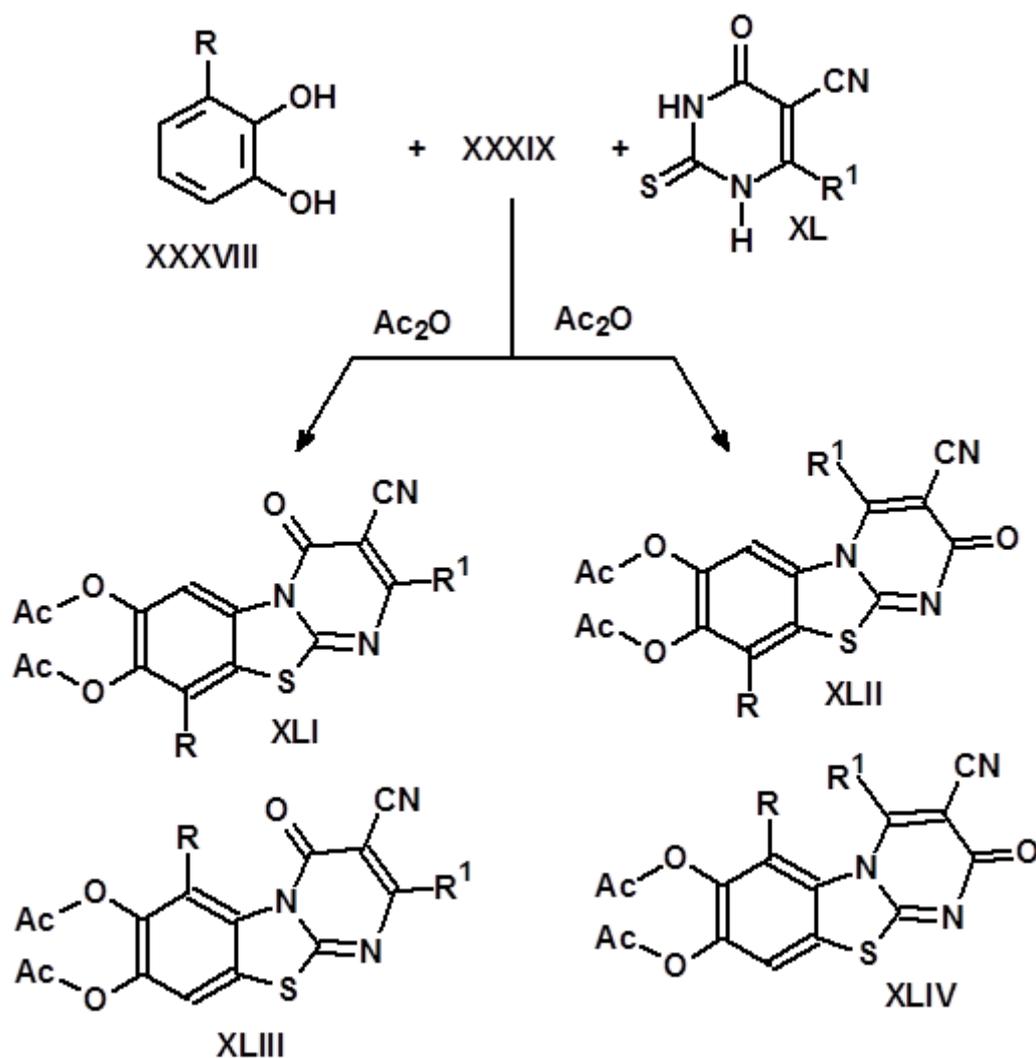


В последние годы разработаны новые подходы к синтезу замещенных бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов (XXXVI, XXXVII), основанные на одnoreакторных трехкомпонентных каталитических реакциях конденсации между 2-амино-1,3-бензотиазолами (XXVII), β-кетозэфирами и ароматическими и гетероциклическими альдегидами, причем в качестве катализаторов основного или кислотного характера использованы N,N-дихлорбис(2,4,6-трихлорфенил)мочевина [56], гидроталцит [57], AlCl₃ [58], FeF₃ [59], Zn(ClO₄)₂·6H₂O [60], тетрабутиламмонийгидросульфат [61], каолин [62] и другие соединения, а также в отсутствие катализаторов [63], по общим схемам:



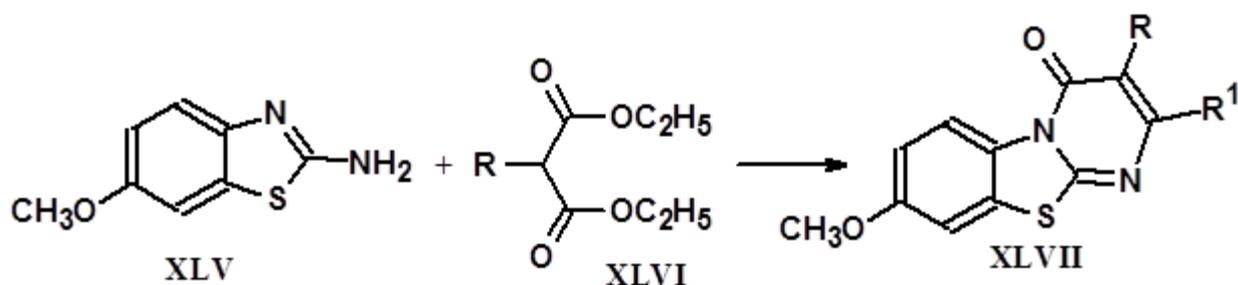
$\text{R}, \text{R}^1 = \text{COOR}, \text{COCH}_3, \text{CN}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{CN}, \text{COOCH}_3; \text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{NH}_2.$

Также недавно описана новая домино-реакция между пирокатехинами (XXXVIII) и 6-замещенными 1,2,3,4-тетрагидро-4-оксо-2-тиоксо-5-пиримидинкарбонитрилами (XL), катализируемыми ферментом лакказой (XXXIX), в результате которой были синтезированы и выделены изомерные замещенные 3-циано-7,8-диацетилоксипиримидо[2,1-b]бензотиазолы (XLI-XLIV) в виде диацетильных производных [64].



XLI-XLIV: R=H, CH₃, R¹=алкил, арил.

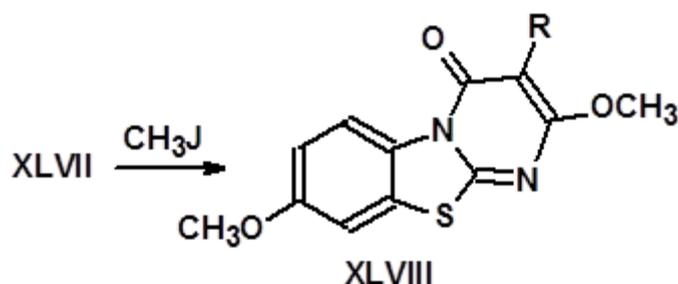
Примечательную работу провел автор [2] по синтезу и изучению полициклических конденсированных пиримидинов. Им синтезированы новые производные трициклической гетероциклической системы бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидина (XLVII) совместным нагреванием 2-амино-6-метокси-1,3-бензотиазола (XLV) с малоновыми эфирами (XLVIa-g), а также синтезированы 3-замещенные-2-гидрокси-8-метокси-4H-бензо[4,5][1,3]тиазоло-[3,2-а]пиримидин-4-оны (XLIIIa-g),



XLVIa-g: R=H (a), $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (b), $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ (c), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (d), $\text{CH}_2(4'\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)$ (e), $\text{CH}_2(4'\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4)$ (f), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (g).

XLVIIa-g: $\text{R}^1=\text{OH}$.

два из которых XLVII d,e метилированы CH_3I в растворе NaOH с образованием O-метилированных производных XLVIII a,b.

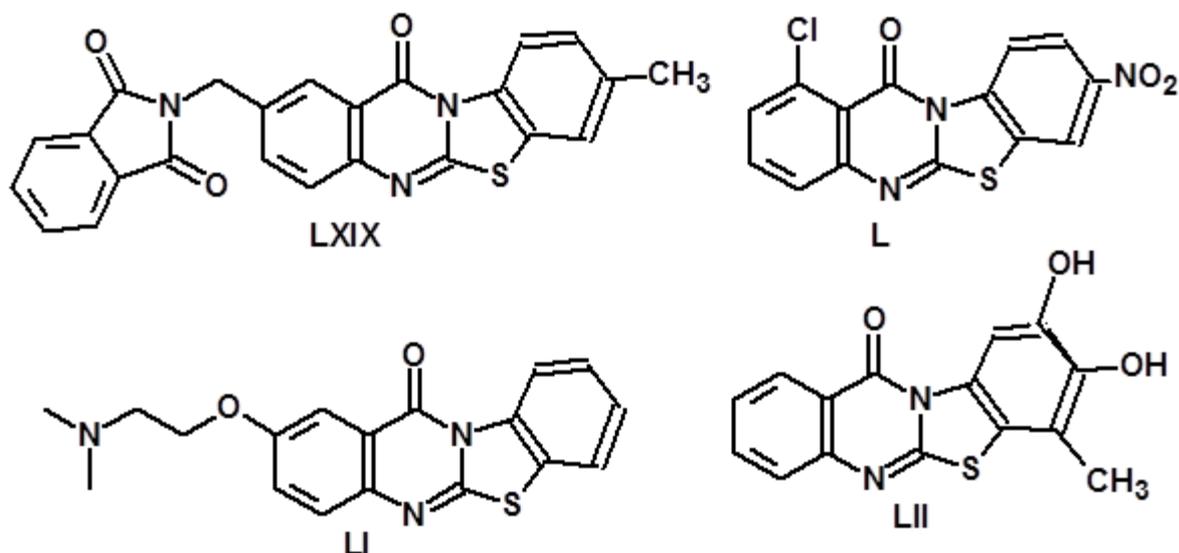


XLVIII, R= $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (d), $\text{CH}_2(4'\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)$ (e).

1.1.4. Синтез фенилтиазоло[2,3- b]хиназолинов и их производных

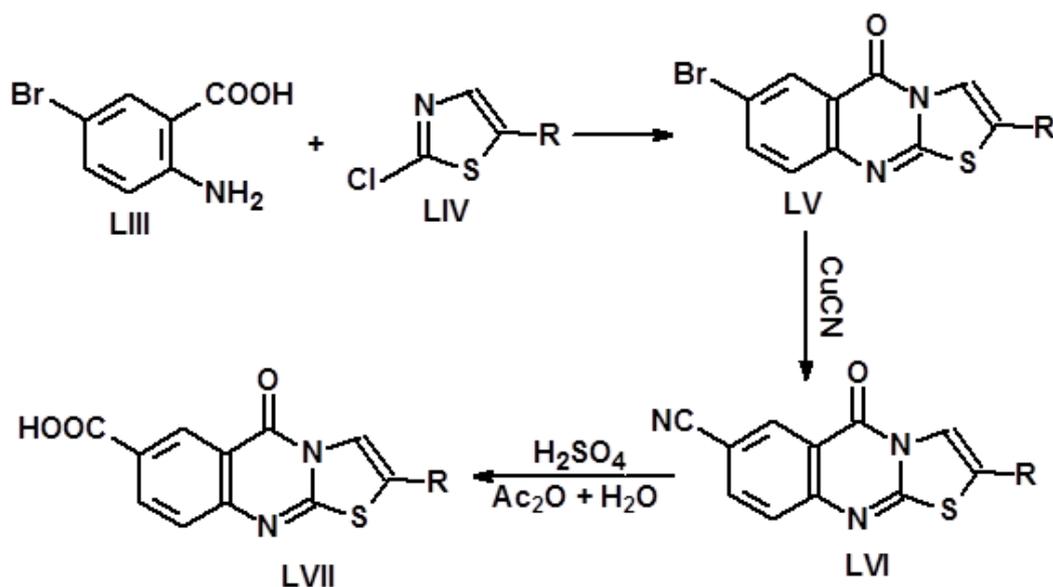
Другой полициклический гетероцикл бензотиазоло[2,3-b]хиназолина является очень значимым гидроциклом, поскольку в последние годы соединения, имеющие в своем строении бензотиазоло[2,3- b]хиназолины в качестве скаффолдов, являются важными структурными основами различных веществ с биологической активностью. Они показали широкий диапазон биологической активности, включая цитотоксичность против HL-60 LI [65] (клеточная линия лейкемии человека), ингибирующую активность против EGFR (трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста, трансформирующим факторы роста α -амфирегулином) XLIX [48], антибактериальную, противовирусную и антиопухолевую активности L [40, 48, 66]. Более того, благодаря своим особым электрохимическим свойствам, 8,9-дигидрокси-7-метил-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он может быть

применен в электрохимических датчиках для глутатиона, амоксициллина или L-цистеина LII [66, 67].

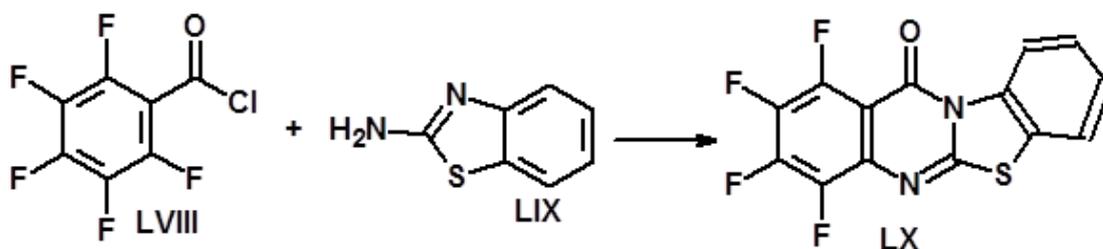


Традиционно, молекулы с такими скаффолдами синтезировались, исходя из 2-аминобензойной кислоты (LII) и 2-голобензойной кислоты (или их производных LVIII) с 2-хлор- или 2-аминобензотиазолами (LIV, LIX), используя нуклеофильное ароматическое замещение с последующим ацелированием [68, 69].

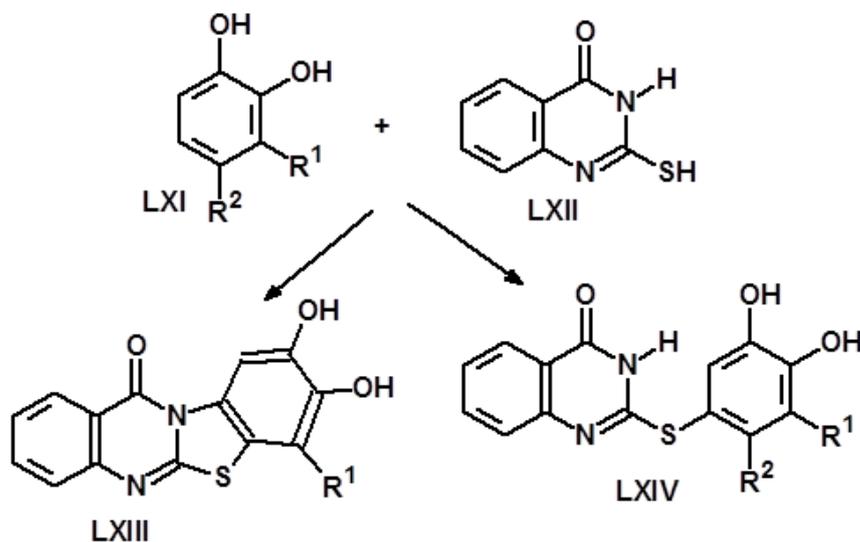
Одними из первых авторы работы [65] представили получение 5-оксо-5H-тиазоло[2,3-b]хиназолина (LV) конденсацией 5-бromoантраниловой кислоты (LIII) с 2-хлорбензотиазолом (LIV), в присутствии йодида калия при 160°C. Соединение LV при обработке с CuCN в кипящем диметилформамиде образует нитрилпроизводные LVI, LVI при гидролизе в кипящем H₂SO₄:H₂O; CH₃COOH (1:1:1) приводит к образованию 5-оксо-5H-тиазоло[2,3-b]хиназолин-7-карбоновой кислоты (LVII).



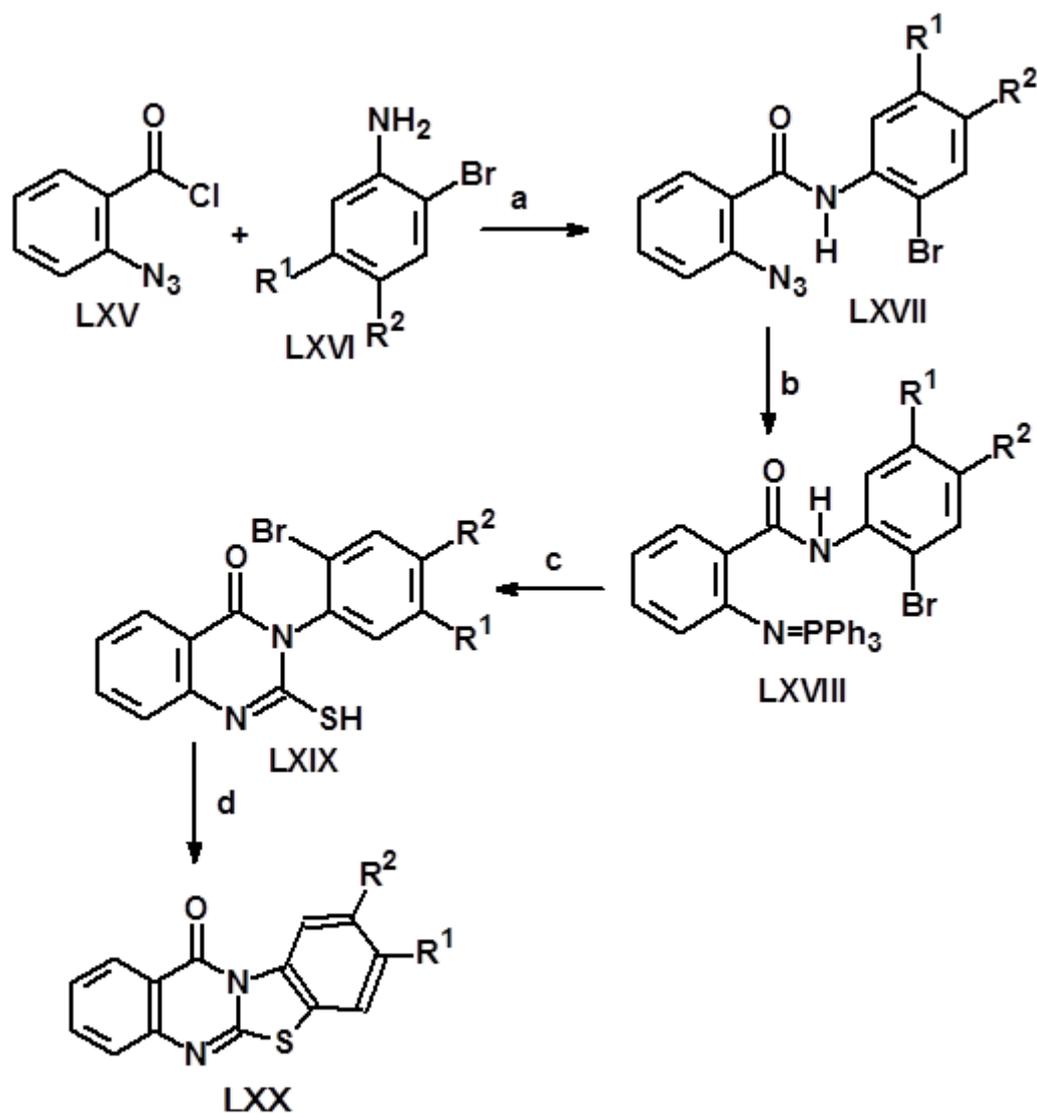
Или получение LX из производных хлорангирида галобензойной кислоты (LVIII) и 2-аминобензотиазола (LIX) в среде дихлорметана в присутствии N,N-диизопропилэтиламина при комнатной температуре [69].



Были разработаны и другие методы получения бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолинов, но у этих методов имеются некоторые ограничения, такие, как многоступенчатость, сложные условия протекания реакции или ограничения объема субстрата [70-72].

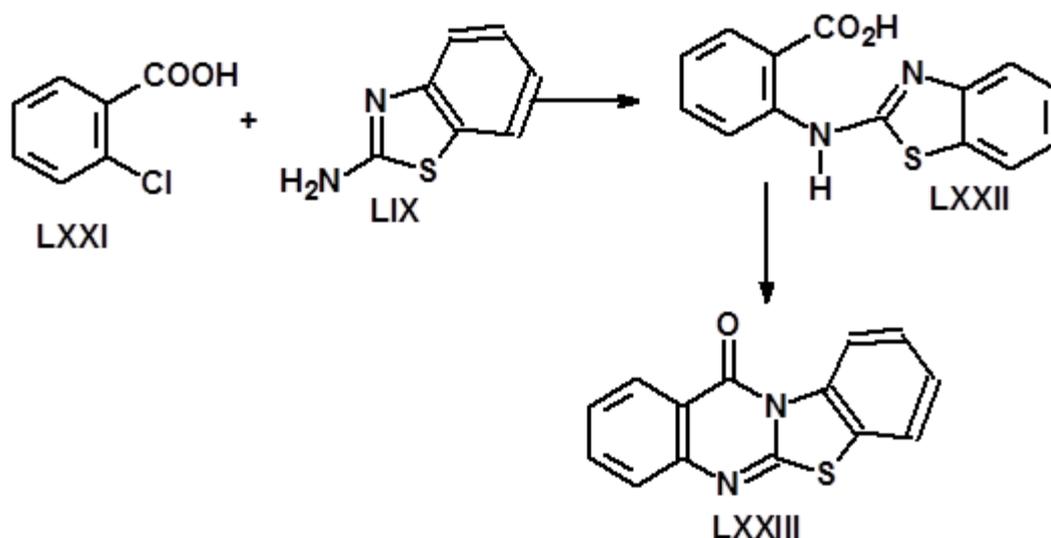


Или

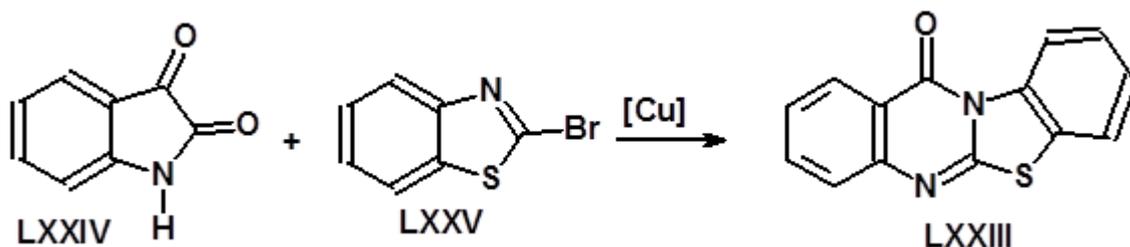


Условия реакции: а) CH_2Cl_2 в безводном пиридине при 0°C ; б) Ph_3P , CH_2Cl_2 при 0°C ; в) толуол, насыщенный CS_2 , в герметичной трубе при нагревании при температуре 100°C , (выход 60-74%); г) CuI , NaN , диглим или бис-эфир, при 150°C (выход 72-80%). LXX: а) $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$; б) $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Br}$; в) $\text{R}^1=\text{F}$, $\text{R}^2=\text{H}$; г) $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{NO}_2$.

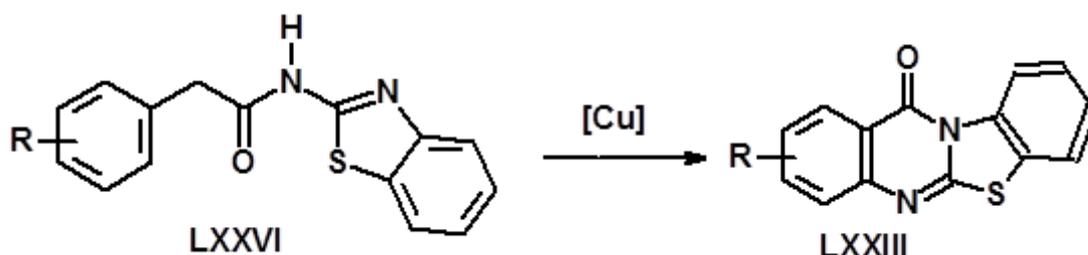
Или LXXIII можно получить из LXXI и LIX под воздействием ультразвукового излучения в среде диметилформаида в течение 15 мин при комнатной температуре, с очень хорошим выходом по сравнению с их взаимодействием в кипящем диметилформаиде без излучения [73].



Авторы [74] сообщают об оригинальной каталитической реакции - сочетание домино с медью для синтеза бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолина (LXXIII, R= H), вызванного сочетанием по Уллману. Реакция проходит при участии $\text{Cu}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 в среде диметилформада в течение 10 ч, при 120°C , где выход целевого продукта составил 90%.

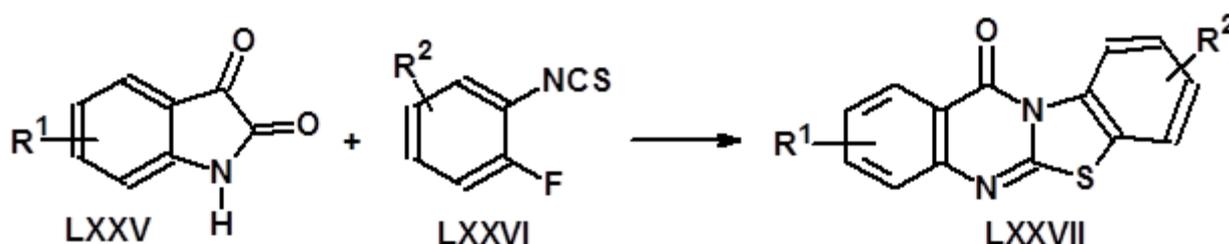


Также авторы [75] продемонстрировали, что бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолины (LXXIII) с очень хорошими выходами могут быть получены с помощью эффективной каталитической реакции медью в последовательности (окисление/аминирование/декарбонилирование) с предварительно синтезированными арилацетамидами LXXVI.



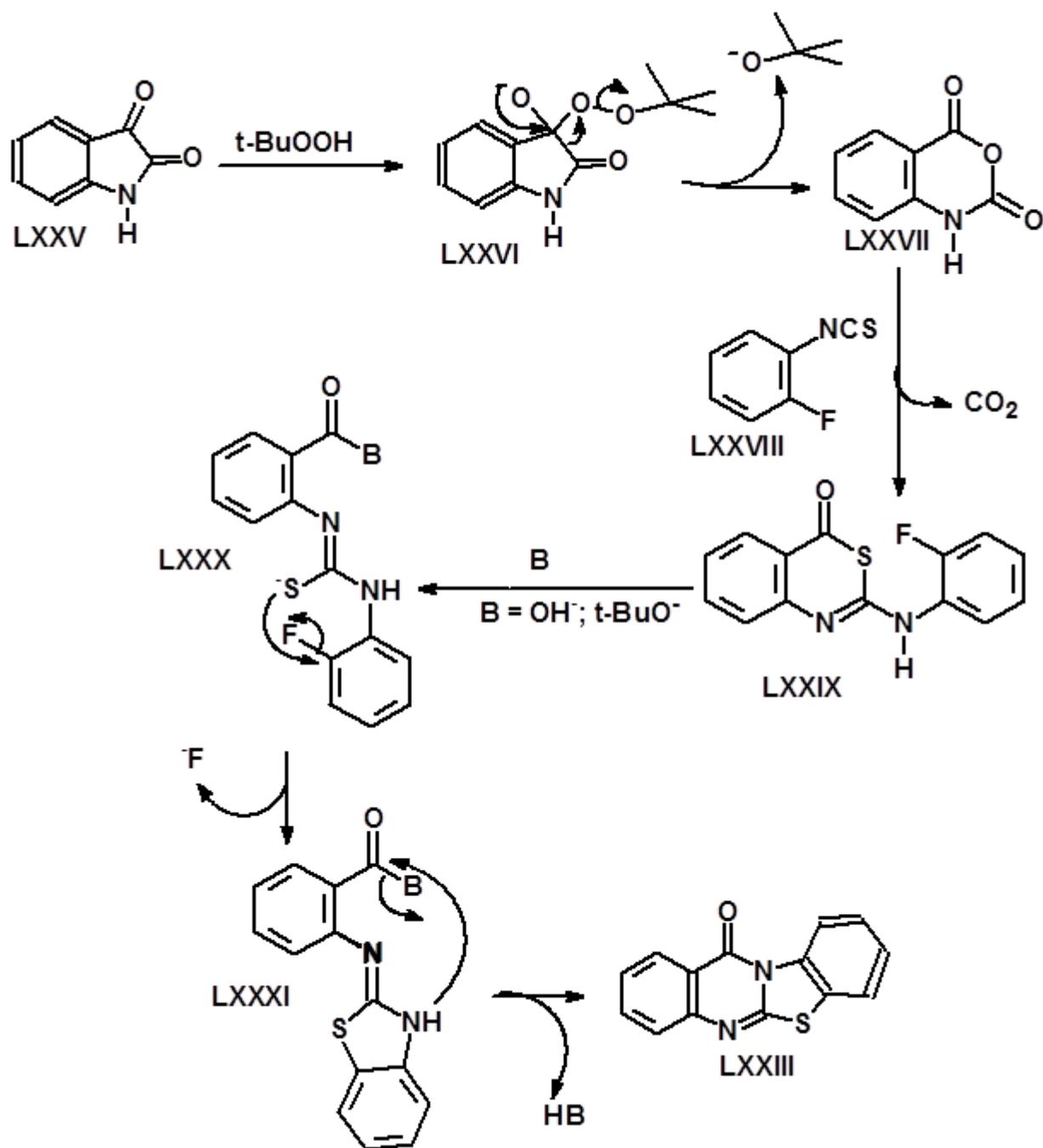
Несмотря на эти методы, разработанные в последние годы, разработка упрощённых методов для получения бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолинов, в особенности при условии отсутствия металла (катализатора), все ещё является очень актуальной с точки зрения экономического подхода, эффективности реакции и доступности исходных реагентов.

Инсатин (LXXV), имеющий уникальную структуру, включающий в своем составе γ -лактам и кетон, имеет потенциал, чтобы стать нуклеофилом и электрофилом. Используя изатин, как исходный реагент, авторами [76] был разработан метод без использования металла - каскадная окислительная циклизация получения бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолинов (LXXVII).



Реакции протекают в одном реакторе в присутствии окислителя трет-бутилгидропероксида (ТВНР, *t*-BuOOH), основание - K_3PO_4 или Na_2CO_3 в среде диметилсульфоксида при 100°C . Выход LXXVII составляет 30-80%.

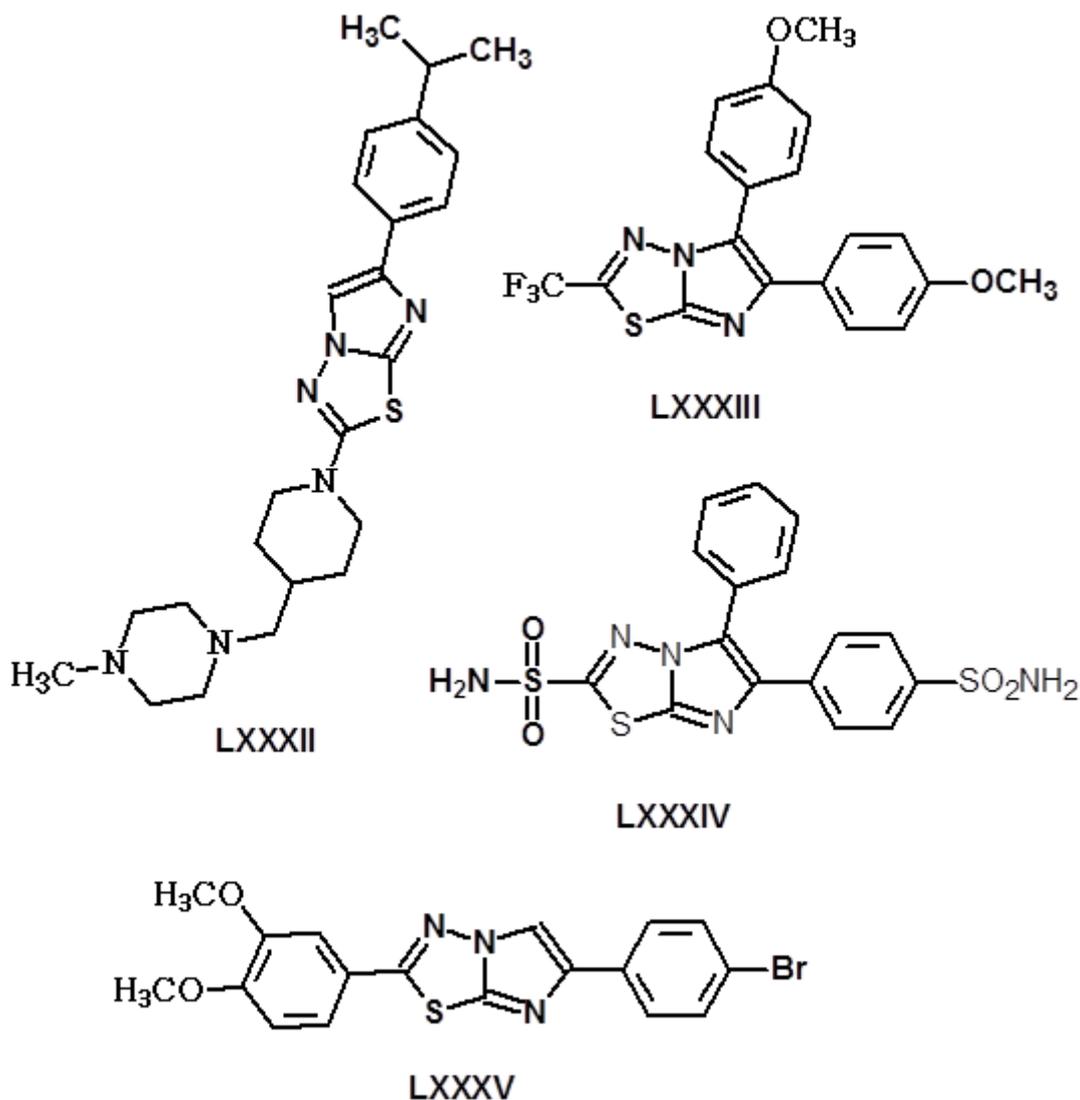
Наиболее вероятный механизм при использовании изатина и 1-фтор-2-изотиоизоцианата бензола, как исходных веществ можно предположить следующим образом: сначала изатин (LXXV) превращается в интермедиат LXXIV при нуклеофильной атаке ТВНР/ Na_2CO_3 , сопровождаемой внутримолекулярной перегруппировкой для образования изатоевого ангидрида (LXXVII) - продукта окисления типа Байер Виллигет [76, 77]. Декарбоксилатная циклизация между изатоевым ангидридом и 1-фтор-2-изотиоизоцианатбензолом (LXXVIII) дает промежуточное соединение бензотиазинон LXXIX. Вследствие перегруппировки Димрота, внутримолекулярное нуклеофильное замещение LXXIX, прерывается с образованием интермедиата LXXXI. Наконец, после внутримолекулярного аминирования LXXXI образуется целевой продукт LXXIII.



1.1.5. Синтез имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов и их производных

Имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолы известны своими биологическими активностями против различных болезней. Они проявляют антибактериальное [78, 96], противогрибковое [79], антитуберкулезное [80, 97, 99], противовоспалительное свойства, анальгетическую [81, 98] и противораковую активности [82, 83, 98]. Примерами имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов с биологической активностью являются: противораковая активность - LXXXII,

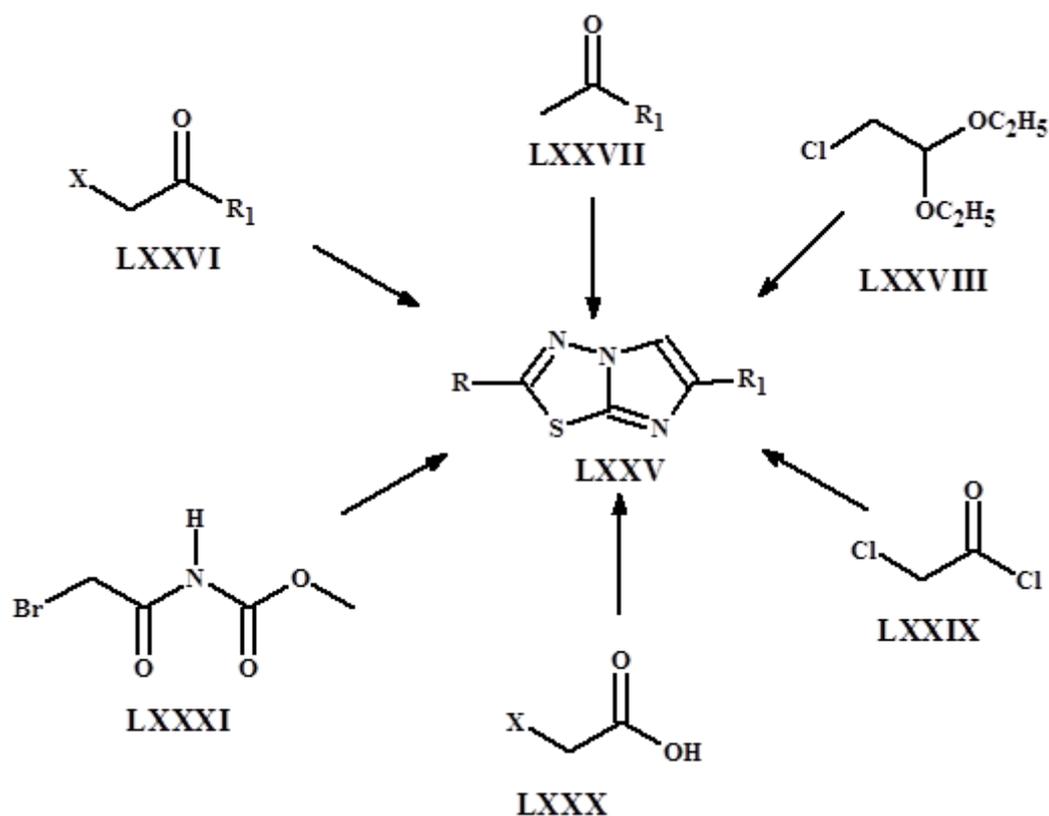
противотуберкулёзная - LXXXIII, противовоспалительная - LXXXIV, противогрибковая - LXXXV.



Из-за их биологических свойств, существуют несколько методологий для синтеза и функционализации имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов [3, 84-111].

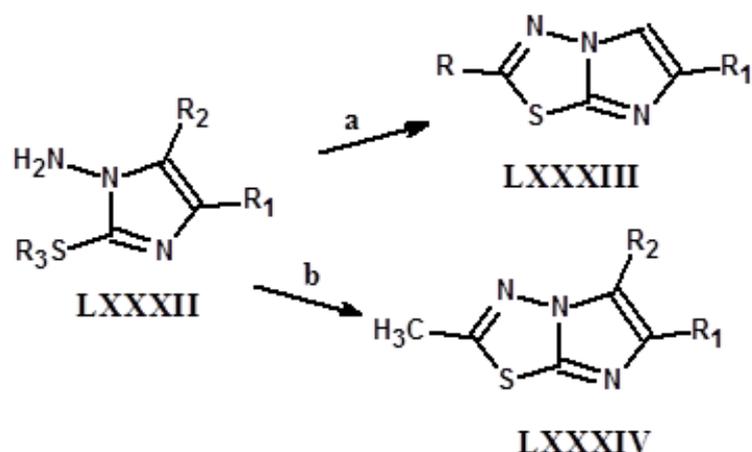
Самый универсальный метод синтеза 2,6-замещенных-имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов LXXXV включает кипячение 2-амино-5-замещенных-[1,3,4]тиадиазолов I с соответствующими α -галокетонами (LXXVI) [106]. Эта реакция была также достигнута в присутствии таких растворителей, как: ацетон, диметилформамид, этанол, метанол, пропанол и вода. Реакция конденсации ацетонов LXXVI с I в присутствии N-бромсукцинимиды или [гидроксил(тозилокси)йодо]бензола привела к образованию соединения LXXXV [107, 108]. Синтез соединения LXXXV был достигнут с помощью промежуточного

звена основания Шиффа и его реакцией внутримолекулярной циклизации I с диэтилхлорацеталом (LXXVIII) в присутствии триэтиламина в ацетонитриле [109]. Реакция хлорангидрида хлорида уксусной кислоты (LXXIX) с I привела к образованию имидазо[2,1-a][1,3,4]тиадиазол-6-онов через промежуточное звено 2-хлорацетамид [110]. Точно так же реакция галоуксусной кислоты (LXXX) с I привела к образованию 2-имино[1,3,4]thiadiazol-3-ил]уксусной кислоты (промежуточные звенья), которые после внутримолекулярной циклизации привели к образованию 6-галоимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола [111].



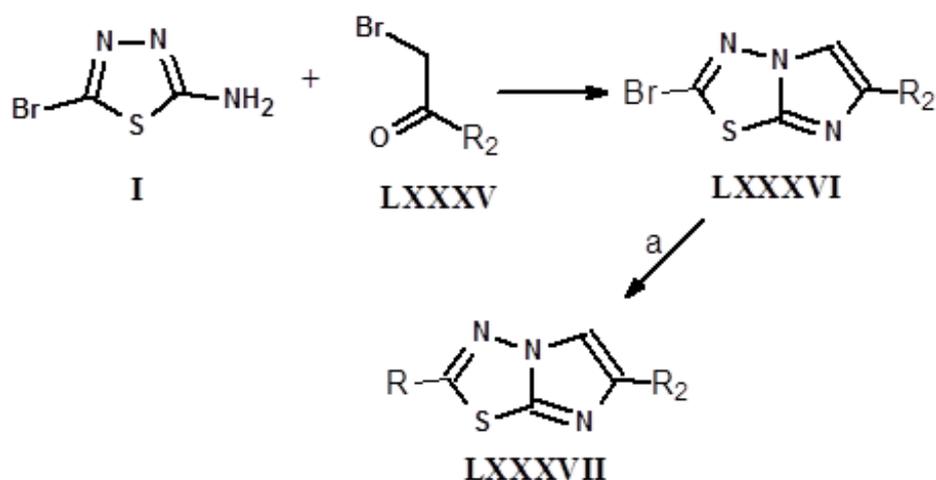
(X=Cl, Br). R=H, алкил, арил, тиол, сульфонамид; R₁=галоген, OH, алкил, арил).

Синтез 2,5- и 2,6-замещенных-имидазо[2,1-a][1,3,4]тиадиазолов (LXXIII, LXXXIV) был достигнут реакцией взаимодействия 1-амино-2-имидазол-метилтио (LXXXII) с различными реагентами, такими как N,N-диметилформамид, диметилацеталь, BrCH₂COAr, уксусный ангидрид, хлорангидрид хлоруксусной кислоты, после ряда реакций [94, 112]. Данный метод не получил широкого применения из-за ряда сложностей при проведении синтеза.



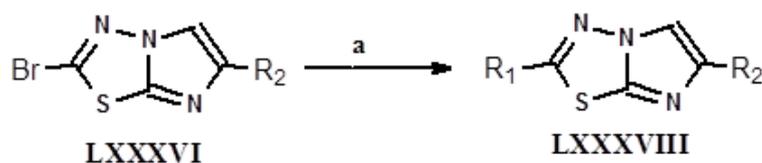
a) $\text{BrCH}_2\text{COR}_2$, диметилформаид, диметиламин, $\text{R}=\text{алкил}$; $\text{R}_1=\text{алкилы}$, арилы; $\text{R}_2=\text{алкил}$ b). $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; POCl_3 .

Недавно группа Куканиева исследовала синтез 2,6-дизамещенных-имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов (LXXXVII), исходя из взаимодействия 2-бром-6- R_2 -имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов (LXXXVI) с различными аминами и тиолами, используя реакции нуклеофильного замещения [4, 113, 114]. Соединение LXXXVII было получено реакцией конденсации 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола с 1-бром-2-пропаноном или бромацетофеноном при кипячении в спиртах.



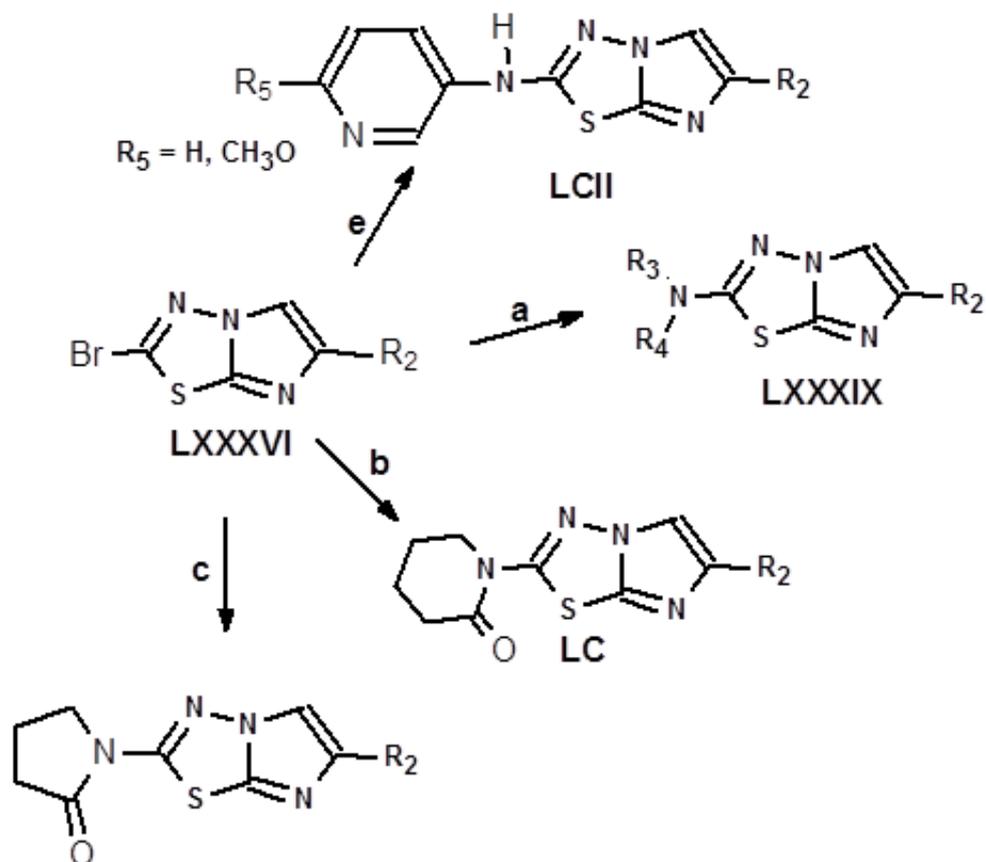
$\text{R}=\text{радикалы}$ различных аминов и тиолов; $\text{R}_2=\text{CH}_3$, C_6H_5 ; a) различные амины и тиолы.

Группа Рутiera сообщила о получении 2,6-дизамещенных-имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов (LXXXVII) палладий каталитическим методом. Эта новаторская работа, основывающаяся на реакции Сузуки-Мияуры и реакции Бухвальд-Хартвига [115-118].



$\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_2 = 4\text{-CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $3\text{-CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $2\text{-CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $2\text{-NO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $3\text{-NO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-NO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, C_6H_5 , $4\text{-CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-F}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-NCC}_6\text{H}_4$, $3\text{-HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 4-пиридил; а) $\text{R}_2\text{B}(\text{OH})_2$ (1.1 эквивалент), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 моль%), Xantphos (20 моль%), K_2CO_3 (2.0 эквивалент), 150°C , микроволновой обогрев, 30 мин.

Ими было проведено исследование с различными палладиевыми катализаторами, лигандами и основаниями и были найдены наиболее подходящие условия (оптимизация) для получения LXXXVIII с использованием катализатора - ацетата палладия(II)- $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 моль%), лиганда - (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметоксиксантин) (20 моль%), основания - K_2CO_3 (2.0 эквивалент) в диоксане при 150°C , с микроволновым обогревом в течение 30 мин. Реакции протекают согласно механизма одной из предполагаемых реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияуры [120-122].



R₁=C₆H₅; R₂=4-FC₆H₄, C₆H₅, 2-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-HOC₆H₄, 4-пиридил.
 R₃=H; R₄=4-CH₃OC₆H₅, 2-CH₃OC₆H₅, 4-F₃CC₆H₅, C₆H₅; R₅= 4-HOC₆H₄, 4- пиридил.
 а) различные амины, б) 2-пиперидион, с) 2-оксопирролидин, е) 3-аминопири-
 дины (1.5 эквивалент), R₂B(OH)₂ (1.1 эквивалент), Pd₂dba₃ (трис(дибензилиден-
 ацетон)дипалладий) (0.05 эквивалент) (10 моль%), Xantphos (0.1 эквивалент),
 K₂CO₃ (2.0 эквивалент), 130°C, микроволновой обогрев в диоксане 15 мин.

Также этими авторами была изучена реакция 2-бром-имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов (LXXXVI) с различными аминами в условиях без палладиевого катализатора и с применением его в условиях реакции Бухвальд-Хартвига [118, 119, 123-126]. Ими был получен с хорошим выходом целевой продукт 2-аминопроизводные-имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолы (LXXXVI) без катализатора, за исключением 2-(2-пиперидион)-, 2-(4-пиридил)-, 2-фениламинпроизводные-имидазо[2,1-а][1,3,4]тиадиазолов, выход которых составляет 0% , а в случае применя катализатора выход этих продуктов составил

87, 96 и 97 процентов, соответственно. Также выход других аминопроизводных LXXXIX был значительно выше по сравнению с бескаталитическим методом.

1.1.6. Палладий каталитические реакции для синтеза новых производных гетероциклических систем и их механизмы

1.1.6.1. Реакция кросс-сочетания Сузуки

Реакция кросс-сочетания Сузуки, названная в честь японского исследователя Акиры Сузуки, является реакцией органогиалида с органоборатом, для получения продукта присоединения с использованием палладиевого катализатора и основания. Первый успешный протокол кросс-присоединения (C-C-связи) по Сузуки был опубликован в 1979 г. [126]. Авторам удалось получить продукт присоединения между алкенилборонами с алкенилгиалидами или алкинилгиалидами в присутствии палладиевого катализатора и основания, были получены конъюгированные диены или енины. Эти же авторы сообщили о новаторском методе получения биариллов по методу Сузуки [127]. Метод быстро получил распространение и был использован для получения новых производных (на основе C-C-связи) ариллов [127], алкилов [128-130] и гетероариллов [131, 132].

Общий механизм реакции кросс-сочетания Сузуки включает в себя каталитический цикл, состоящий из последовательных стадий: 1) окислительного присоединения, 2) трансметалляции и 3) восстановительного элиминирования (рисунок 1.1).

Механизм реакции начинается с окислительного присоединения органогиалида к Pd^0L_n с образованием комплекса $R^1Pd^{II}L_nX$. $R^1Pd^{II}L_nX$ при взаимодействии с основаниями (NaOH или др.) заменяет галоген на OH-группу или другой остаток основания и приводит к образованию $R^1Pd^{II}L_nOH$, в то время другая молекула основания присоединяется к молекуле органобората, делая группу- R^1 более нуклеофильной. При трансметалляции группа- R^2 от органобората заменяет анион гидроксила палладиевого комплекса и приводит к образованию $R^1Pd^{II}L_nR^2$. В результате восстановительной элиминации образуется целевой

продукт(R^1-R^2), а восстановленный палладиевый катализатор возвращается снова в цикл [125, 127].

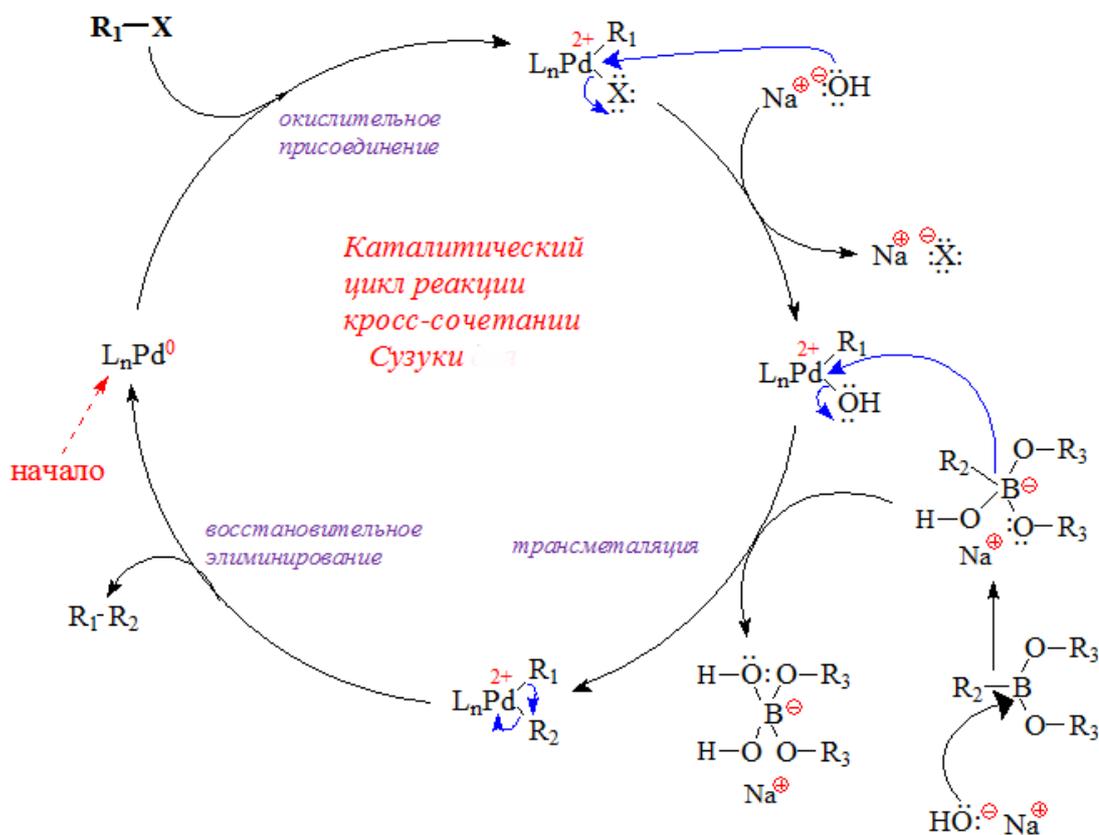


Рисунок 1.1 - Каталитический цикл реакции кросс-сочетания Сузуки.

1.1.6.2. Реакции аминирования Бухвальда-Хартвига и их механизмы

В 1983 г. Мигита с соавторами разработал палладий(0) каталитический метод аминирования бромаренов при помощи оловосодержащих амидов, как нуклеофилов. Хотя этот метод не смог получить широкого применения из-за токсичности соединения амида олова и ограничения эффективности в синтезе различных ариламидов, этот метод способствовал дальнейшим исследованиям в этой области [133].

Позднее, в 1990-х гг. Бухвальд и Хартвиг в отдельности открыли новую палладий(0) каталитическую реакцию, в которой амины использовались непосредственно в качестве нуклеофилов в присутствии оснований, для синтеза аминов, которая проходит без использования оловосодержащих амидов. Эта

палладий каталитическая реакция аминирования стала известной, как реакция аминирования Бухвальд-Хартвига, названная в честь американских исследователей Стивена Бухвальда и Джона Хартвига [133-135], примененная в синтетической органической химии для формирования C-N-связей посредством реакции кросс-сочетания палладия между аминами и арилзамещенными галидами [136].

Общий механизм реакции аминирования Бухвальд-Хартвига включает в себя каталитический цикл, состоящий из последовательных стадий 1) окислительного присоединения, 2) образования амина, 3) депротонирования амина и 4) восстановительного элиминирования.

Механизм реакции начинается с окислительного присоединения органогиалида к Pd^0L_n для образования комплекса $R^1Pd^{II}L_nX$. Полученный арилпалладиевый (II) комплекс ($R^1Pd^{II}L_nX$) реагирует с амином и основанием, приводя к формированию связи металл-азот [136]. Этот процесс может проходить через несколько различных механизмов. Когда используется очень сильное основание, которое может депротонировать амин, конъюгатное основание амина может замещать галогенид в центре металла; однако использование такого сильного основания не распространено в реакциях Бухвальда-Хартвига (рисунок 1.2). Когда галогенид арилпалладия (II) содержит открытый координационный центр, амин может координироваться с палладием до переноса протона на основание. Наконец, когда галогенид арилпалладия (II) не имеет открытой координационной площадки, восстановительная элиминация создает C-N-связь и восстанавливает палладий (0). Этот этап обычно ограничивает оборот и сильно влияет на объем реакции. Как правило, чем выше плотность электронов в азоте, тем выше скорость восстановительного элиминирования. Кроме того, трехкоординатные комплексы (генерируемые с использованием стерически объемных фосфинов) подвергаются восстановительной элиминации с большей скоростью, чем четырехкоординатные комплексы. В результате палладиевые комплексы стерически объемистых трет-бутил- или адамантилфосфинов обычно

сопряжены с относительно слабыми нуклеофилами азота, такими, как сульфонамиды [137].

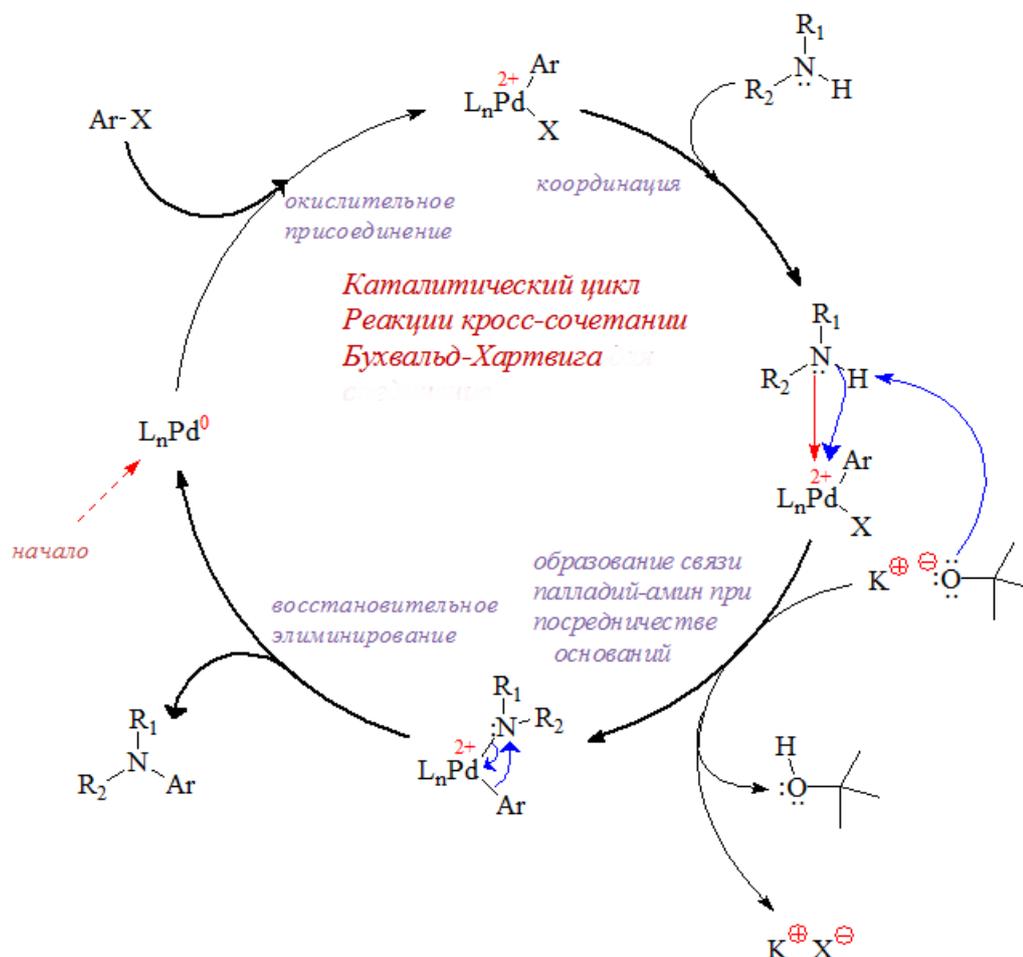


Рисунок 1.2 - Каталитический цикл реакции кросс-сочетания Бухвальда Хартвига.

1.1.6.3. Реакция кросс-сочетания Соногаширы

Реакция кросс-сочетания Соногаширы, названная в честь японского химика Кенкичи Соногаширы, является реакцией кросс-сочетания, используемой в органическом синтезе для образования углерод-углеродных связей. В ней используется палладиевый катализатор, а также медный сокатализатор для образования углерод-углеродной связи между концевым алкином и арилом или винилгалогенидом [138], а также гало-гетерилах, которые мы будем обсуждать в следующей главе. Реакция кросс-сочетания Соногаширы использовалась в самых разных областях благодаря её полезности для образования углерод-углеродных

связей. Реакция может быть проведена в мягких условиях - при комнатной температуре, в водной среде и с мягким основанием, что позволило использовать реакцию перекрестного сочетания Соногаширы в синтезе сложных молекул. Её применение включает синтез фармацевтических препаратов, натуральных продуктов, органических материалов и наноматериалов [139]. Явными примерами её использования является синтез тазаротена [140], который является средством от псориаза и угрей, и в синтезе препарате SIB-1508Y, также известного под названием алтиниклин [3] - агонист никотинового рецептора. Принято считать, что реакция Соногаширы протекает по двойному каталитическому циклу. Каталитический цикл палладия (цикл А) похож на каталитические циклы в реакциях Сузуки и Хека, а вспомогательный каталитический цикл меди (цикл Б) способствует переносу ацетиленовой группы к атому палладия. Несмотря на то, что однозначно подтвердить протекание того или иного каталитического цикла трудно экспериментально, основной цикл представляется в виде трёх стадий: 1) окислительное присоединение галогенида к каталитической частице, 2) переметаллирование, 3) восстановительное элиминирование продукта реакции [141].

Механизм реакции не до конца изучен, но механизм, описанный в литературе, основан на цикле палладия, что согласуется с «классическим» механизмом кросс-сочетания и цикла меди [142].

Цикл палладия

Палладий в виде предварительного катализатора активируется в условиях реакции с образованием реакционного Pd^0 соединения А. Точная идентичность каталитических частиц сильно зависит от условий реакции. С простыми фосфинами, такими, как PPh_3 ($n=2$), и в случае громоздких фосфинов (то есть $P(o-Tol)_3$) было продемонстрировано, что образуются монолигированные частицы ($n=1$) [143]. Кроме того, некоторые результаты указывают на образование анионных частиц палладия $[L_2Pd^0Cl]^-$, которые могут быть реальными катализаторами в присутствии анионов и галогенидов [144]. Активный катализатор Pd^0 будет привлечен в стадию окислительного присоединения с

арильной или винилгалогенидной группами для образования частиц Pd^{II} (комплекс **B**). Его структура зависит от использованных лигандов. Эта стадия считается лимитирующей стадией реакции. Комплекс **B** реагирует с ацетилом меди (комплексом **F**) на стадии трансметалляции, образуя комплекс **C** и восстанавливая медный катализатор. Структура комплекса **C** зависит от свойств лигандов. Для гладкого прохождения восстановительного элиминирования, мотивы (motifs) субстрата должны находиться в непосредственной близости, то есть в цис-ориентации, так что может происходить транс-цис-изомеризация. При восстановительном элиминировании целевой продукт выводится из комплекса, и регулированный L_nPd выходит из комплекса **C** и возвращается в цикл (рисунок 1.3).

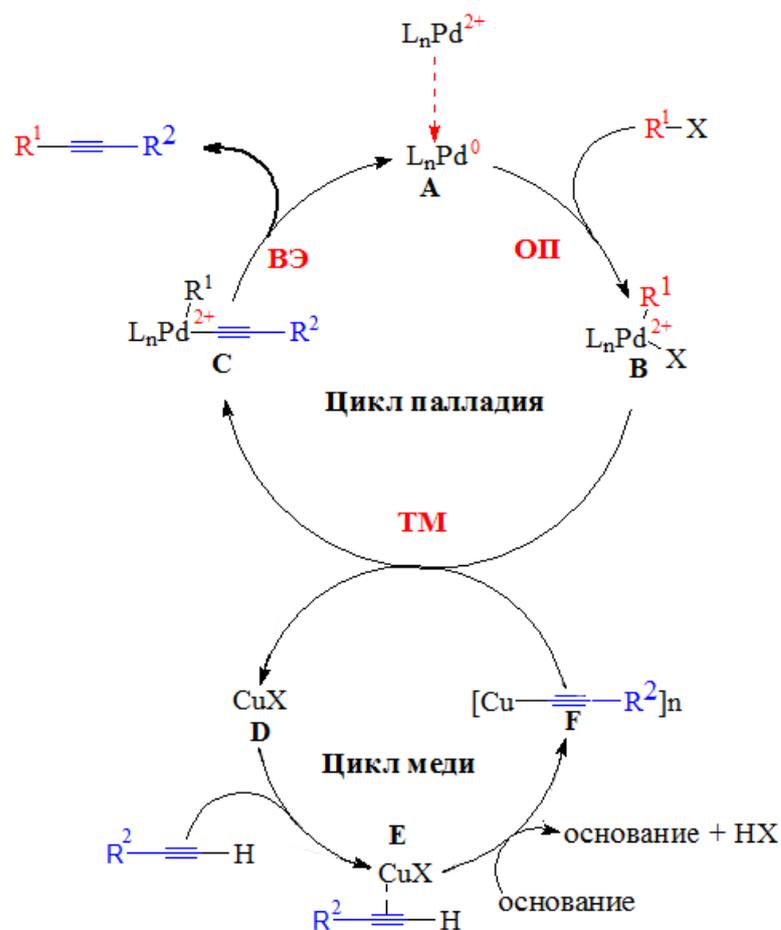


Рисунок 1.3 - Каталитический цикл реакции кросс-сочетания Соногаширы. **ОП** - окислительное присоединение, **ТМ** - трансметаллирование, **ВО** - восстановительное элиминирование.

Цикл меди

Медный цикл не совсем хорошо описан в литературе. Предполагается, что присутствие основания приводит к образованию π -алкинового комплекса **E**. Это повышает кислотность концевго протона и приводит к образованию ацетилида меди, комплекса **F** при депротонировании. Ацетирид **F** затем участвует в реакции трансметалляции в промежуточном комплексе палладия **B** [145-147].

1.1.6.4. Механизм безмедьевого варианта реакции Соногаширы

Для исключения меди из реакции Соногаширы было потрачено много усилий в развитии реакции Соногаширы [146-148]. До недавнего времени точный механизм, с помощью которого происходила реакция без содержания меди, обсуждается, а критикующие механистические вопросы остались без ответа [149]. В 2018 г. Мартином с соавторами было доказано, что реакция протекает по двум взаимосвязанным каталитическим циклам Pd^0/Pd^{II} (рисунок 1.4) [150].

Подобно исходному механизму, цикл Pd^0 начинается с окислительного присоединения арилгалогенида или трифлата к катализатору Pd^0 , образуя комплекс **B** и активируя арилгалогенидный субстрат для реакции. Ацетилен активируется во втором Pd^{II} цикле. Доказано, что фенилацетилен образует моноацетилидный комплекс **D**, а также бисацетилидный комплекс **F** при мягких условиях реакции. Оба вида активированных комплексов **B** и **F** участвуют в стадии трансметалляции, образуя комплекс **C** и регенерируя **D**.

Полученные продукты восстановительного элиминирования, дизамещенный алкиновый продукт, а также регенерированные каталитические частицы Pd^0 завершают каталитический цикл Pd^0 . Также было продемонстрировано, что амины являются конкурентоспособными по отношению к фосфинам и могут также участвовать в качестве лигандов **L** в описанных типах реакций. В зависимости от степени конкуренции между амином и фосфинами, при использовании различных координационных основ ожидается динамическое и сложное взаимодействие [150-152].

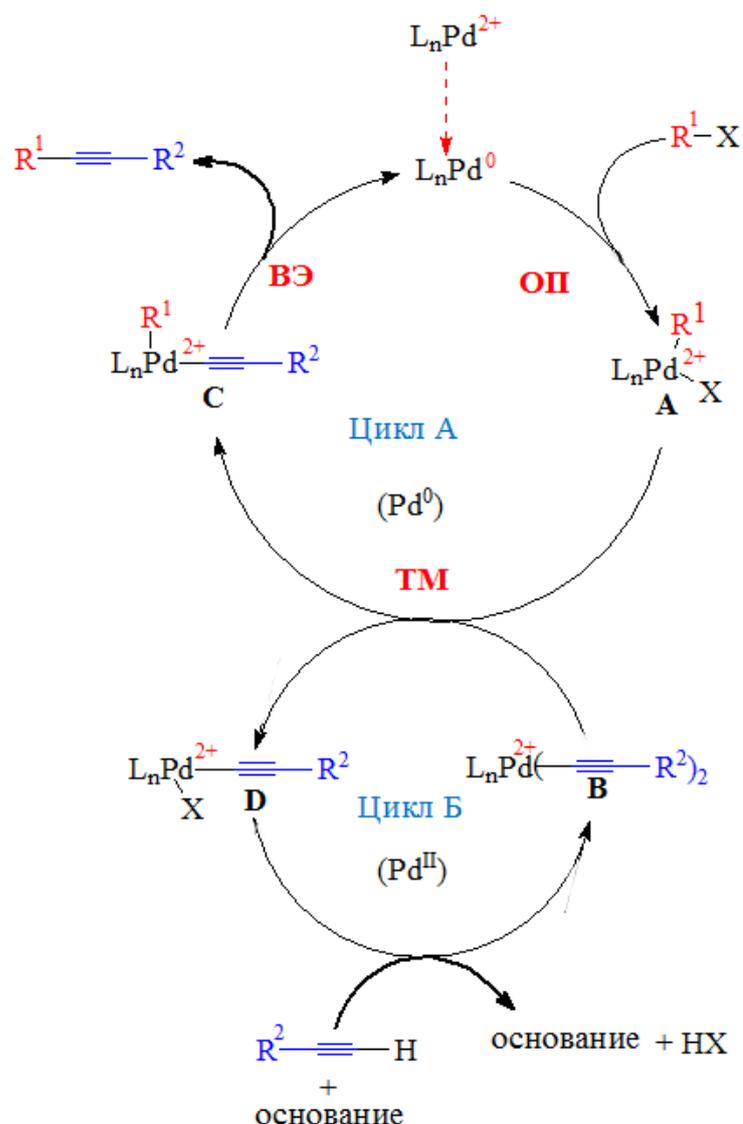


Рисунок 1.4 - Механизм реакции Соногаширы в отсутствии меди. **ОП** – окислительное присоединение, **ТМ** – трансметаллирование, **ВЭ** – восстановительное элиминирование.

1.1.6.5. Наиболее принимаемые палладий катализаторы, лиганды и основания при каталитических синтезах

При синтезах в условиях кросс-сочетания Сузуки, Соногаширы и Бухвальд-Хартвига важными реагентами являются палладий катализаторы, лиганды и основания. При синтезах в условиях кросс-сочетания Сузуки наиболее универсальными палладий катализаторами являются: $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd_2(dba)_3$ (трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)), $Pd(dppf)(OAc)_2$ (комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)феросин диацетат палладия (II)] [153]; лиганды:

XantPhos(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантин) [154], DavePhos (2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил [155], BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)) [156]; основания: K_2CO_3 , CS_2CO_3 , K_3PO_4 , Tl_2CO_3 , NaOH, KOH, TlOH [153]. Для синтеза в условиях кросс-сочетания Бухвальд-Хартвига наиболее часто используют палладий катализаторы: $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd_2(dba)_3$ в сочетании с лигандами BINAP, Xantphos, dppf, t-ButXPhos, а также основания: K_2CO_3 , CS_2CO_3 , K_3PO_4 , Na-O-tBu, K-O-tBu, NaOH, KOH [136]. Для проведения реакции в условиях кросс-сочетания Соногаширы наиболее принятыми палладий катализаторами являются: $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$ и $Pd_2(dba)_3$; лигандами являются: BINAP, Xantphos, t-ButXPhos; основаниями: K_2CO_3 , CS_2CO_3 , $(C_2H_5)_3NH$.

1.1.7. Подготовка читателя к ознакомлению со следующим разделом по изучению биологической активности. Общая информация о нуклеотид-пирофосфатазе/фосфодиэстеразе (NPPs), щелочных фосфатазах (APs), моноаминовых оксидазах (MAO) (EC 1.4.3.4.) А и В и их функциях, а также цитотоксической и проапоптотической активности

1.1.7.1. Нуклеотид-пирофосфатаза/фосфодиэстераза (NPPs)

Внеклеточные нуклеотиды и нуклеозиды – важный класс сигнальных молекул, которые присутствуют, как в периферической нервной системе (ПНС), так и в центральной нервной системе (ЦНС) [157]. Обычно нуклеотиды отделяются от клетки селективным транспортом через плазматическую мембрану. Но нуклеотиды могут быть произведены также внеклеточными киназами, аденилатом и нуклеозидом дифосфокиназы [158]. Внеклеточные нуклеотиды проявляют свои эффекты через рецепторы двух главных подсемейств P2X и P2Y. Рецепторы P2X являются лигандами, прикрывающими ионные каналы, которые состоят из семьи семи рецепторов и, в основном, связаны с АТФ. Они являются ответственными за множество вопросов, включая быструю передачу сигналов на центральные синапсы, активацию макрофага, сокращение клеток гладкой мускулатуры, скопление тромбоцитов и апоптоз [159, 160]. Кроме того, эти

рецепторы также играют роль в нейродегенерации, воспалительных процессах рака. С другой стороны рецепторы P2Y - дополняющие рецепторы G-белка большой восьмерки, которые, главным образом, связывают пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды и ассоциируются с цитотоксичностью клетки, дифференцированием, миграцией и механизмами пролиферации клеток [161]. Эктонуклеотидазы участвуют во внутриклеточной передаче сигналов, поддержании внеклеточного уровня нуклеотидов и плотной поддержке при различном расположении ферментов на поверхности клеток [162]. Трифосфат нуклеозида дифосфогидролазы (NTPDase) и пирофосфатаза нуклеотида (NPPs) в этом отношении особенно интересны, поскольку регулируют передачу сигналов нуклеотидов для управления скоростью, с расчётом количеств деградации нуклеотида [163, 164]. NTPDases является представителем большой семьи эктонуклеотидаз, которая включает восемь членов, и обозначается как NTPDase. Они являются дефосфорированными разнообразными нуклеозидами трифосфатов (например, АТФ и UTP) и дифосфатов (например, АДФ и UDP) с различными способностями и исключительно в присутствии двухвалентных катионов (Ca^{2+} или Mg^{2+}) [165]. Каждый член NTPDase обладает различными ферментативными свойствами и отдельными клеточными экспрессиями. Они ответственны за регулирование разнообразных биологических процессов, таких, как передачу нервного импульса, сердечной функции, метаболизм гликогена печени и воспалительные процессы [166]. Четыре члена этой семьи, а именно, NTPDase1, NTPDase2, NTPDase3 и NTPDase8 расположены на поверхности плазменной мембраны и ответственны за управление передачи сигналов нуклеотидов при активации рецепторов P2, один из которых - NTPDase1 гидролизует АТФ и АДФ в равной мере. Напротив, NTPDase2 является предпочтительной трифосфонуклеотидазой, тогда как NTPDase3 и NTPDase8 – являются функциональными промежуточными звеньями между NTPDase1 и 2 [167, 168]. Другой член этой семьи - нуклеотид пирофосфатаза (NPPs) также вовлечен в гидролиз нуклеотидов. Эта семья состоит из семи тесно связанных членов, которые перечислены согласно их номерам открытия [169, 170]. Они широко

распространены в тканях и существуют, как в трансмембранных белках, так и в скрытых белках на внеклеточном пространстве. До настоящего времени только три члена, то есть NPP1, NPP2 и NPP3 были изучены в деталях [171]. Эти члены обладают широким спектром субстратных особенностей, и ответственны за гидролиз пирофосфата и фосфодиэфира, связанных с различными комплексами [172]. Например, NPP1 и NPP3 катализируют гидролиз нуклеозида три/ди фосфата, олигонуклеотидов, полифосфата диаденозина, флавинаденин динуклеотида, никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺), и урацил дифосфата (UDP) сахаров [173]. Поскольку эти ферменты играют важную роль в поддержании уровня балансов нуклеотидов, они являются жизненно-важными при переработке нуклеотидов, стимуляции подвижности клетки, регулировании внеклеточных уровней пирофосфата и модуляции пуринергической передачи сигналов рецептора. Кроме того, они также могут быть вовлечены в регулирование рецепторов инсулина и деятельности эктокиназ [174]. Присутствие NPP1 было отмечено в различных тканях, где избыточная их экспрессия может привести ко многим расстройствам, в частности, такой, как хондрокальциноз или гипофосфатазия [175]. Аналогично, различные другие болезни, такие, как ангиогенез, диабет 2 типа, нейродегенеративные расстройства, дисфункция минерализации кости, подвижность клетки и миграция, захват опухолевой клетки были связаны с ненормальными экспрессиями NPPs [176]. Многочисленные исследования основаны на важности NPPs, как потенциальных целей (target) для лечения различных болезней, включая гипофосфатазию, хондрокальциноз и устойчивость к инсулину. Точно также ингибиторы NPP3 могут найти полезное применение при лечении нейродегенеративных заболеваний и аллергий, а также в предотвращении метастаз рака [175]. До настоящего времени многие ингибиторы NPPs были идентифицированы, но показали неселективное влияние на другие эктонуклеотидазы. Поэтому, появилась необходимость создания более мощных и селективных ингибиторов NPPs, которые были бы полезны при лечении различных релевантных патологических требований.

1.1.7.2. Щелочные фосфатазы (APs)

Щелочные фосфатазы (APs), члены эктонуклеотидазы, широко присутствуют в тканях различных видов животных, включая бактерии или млекопитающих, где они управляют фосфорилированием и дефосфорилированием широкого спектра субстратов [177]. В организме человека щелочные фосфатазы закодированы четырьмя различными генетическими кодами для различных изозимов, которые могут быть тканью определённых или неопределённых щелочных фосфатаз [178, 179]. Ткани определённых изозимов найдены в плаценте (PLAP), кишечнике (IAP) и зародышевых клетках (GCAP), в то время как TNAP в изобилии найдены в костях, почечной и центральной нервной системе [180]. Все три ткани определённых изозимов на 90% соответствуют друг другу, в то время как доля соответствия изозима TNAP с тканью определённых изозимов - только на 50% [181]. TNAP главным образом принимает участие в гидролизе неорганического пирофосфата (PPi) внутри неорганического фосфата (Pi), тем самым поддерживая уровень неорганического фосфата и регулируя запас минералов в зубах и костях [182]. У TNAP есть важная роль в кристаллизации гидроксиапатита. Митогенное исследование TNAP показывает накопление PPi на костях, которое приводит к гипофосфатазии у взрослых и к рахиту у детей [183]. Однако избыточная экспрессия TNAP в теле приводит к избыточной кальцийфикации васкулярных клеток сосудов гладкой мускулатуры [184]. Щелочные фосфатазы кишечника (IAP) присутствуют на границе щётки кишечника, как сурфактанты, похожие на частицы. Они ответственны за регулирование поглощения липида, секреции бикарбоната и обеспечение уровня pH двенадцатиперстной кишки, и управляют воспалением, вызываемым бактериальными эндотоксинами [185]. Таким образом, они вовлечены в детоксификацию липополисахарида кишечника и гомеостаза кишечника [186]. Поскольку TNAP и IAP имеют 50% структурное сходство, известно очень мало селективных ингибиторов против их избыточной экспрессии [187]. Кроме того, константы ингибирования (K_i) известных ингибиторов довольно высоки и лежат в миллимолярном диапазоне [188].

1.1.7.3. Моноаминовые оксидазы (МАО) (ЕС 1.4.3.4) А и В

Моноаминовые оксидазы (МАОs, ЕС 1.4.3.4) принадлежат к семье внешних митохондриальных флавобелков, которые катализируют биогенный нейромедиатор амина к соответствующим альдегидам. Эти ферменты существуют в двух изоформах МАО-А и МАО-В, имеющих подобие последовательности ~72% [189, 190]. Однако оба изоформа различаются по специфике субстрата, селективности распределения ткани и ингибиторам [191]. Ингибиторы моноаминных оксидаз вовлечены в блокировку каталитической деятельности и завершения окислительного удаления аминогруппы нейромедиаторов, поэтому приводят к увеличенным уровням нейромедиаторов в пузырьках нерва [192-194]. Следовательно, ингибиторы МАО могут действовать, как терапевтические агенты, уравнивая экспрессии фермента и катализа [195, 196]. Отборные ингибиторы для подавления моноаминных ферментов оксидазы, более того рассматриваются, в качестве значимого выбора лечения, для управления нейродегенеративными расстройствами [197-198].

Безотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-оны были экстенсивно исследованы для их многообещающих биологических свойств. В частности, многие синтетические соединения проявили высокую активность против различных линий раковых клеток, сопровождаемых антибактериальными и противовирусными свойствами [48, 65]. Кроме того, они действовали, как электрохимический датчик для биомолекул, в частности таких, как глутатион, амоксициллин или L-цистеин [66, 67]. На основе нашего дальнейшего интереса к синтезу и функционализации новых тиадиазолпиримидонов, мы заинтересовались синтезом 2-функционализированных 12Н-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов, 8-функционализированных-3-фторо-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-онов при использовании реакций Бухвальд-Хартвига, Сузуки-Мияуры и Соногаширы, и изучили их ингибирующую активность и селективность против обоих изоформ МАО, которые будут обсуждаться в следующей главе.

1.1.7.4. Цитотоксическая и проапоптотическая активность

В целом, антибактериальные агенты проявляют цитолитические эффекты, нацеленные на биомолекулы, которые исключительно имеют отношение к микробам. Например, амфотерицин противогрибкового препарата Б предназначен для эргостеролов в грибковых клеточных мембранах [199]. Также, пенициллины и цефалоспорины показывают бактерицидные свойства, блокируя синтез пептидогликанов в бактериальной клеточной стенке. Так как эргостеролы и пептидогликаны отсутствуют в человеческой плазмемной мембране, лекарства, которые выборочно предназначены для этих биомолекул, не проявляют потенциальную токсичность к нормальным клеткам человека. Опухоли не различаются от бактерий, вторгающихся в ткани, в том смысле, что оба действуют, как оппортунистические обитатели живых тканей [200]. Однако для клиницистов никогда не было настолько легко сражаться с раковыми клетками. Последствия использования цитотоксических препаратов в химиотерапии рака могли быть гораздо более опасными в силу того факта, что эти отклонения в раковые клетки самостоятельно произведены нормальными клетками человека. Сохранённые небольшие группы недоброкачественных преобразованных клеток, которые скрыты миллиардами совершенно нормальных клеток человека, действительно, представляют очень огромный комплекс затруднений с чрезвычайно узкими вариантами лечения [201]. При нормальных физиологических условиях клетки подвергаются временному аресту клеточного цикла, если им не предоставляют растущее пространство, питательные вещества и факторы роста. Однако преобразованные раковые клетки учатся выживать при этих чрезвычайно неблагоприятных условиях. Во-первых, неконтролируемое клеточное деление (девизия) в этих клетках вызывает гипоксические и ишемические условия в микроокружающей среде опухоли, которые далее побуждают ангиогенез опухоли и аутофагию, поддерживающую экспрессию раковой клетки [202, 203]. Во-вторых, истощение питательных веществ, таких, как глюкоза из внеклеточной жидкости (ишемия) далее нарушает механизм восстановления ДНК в раковых клетках [204]. Следовательно, эти экстенсивно

разделившиеся клетки, которые уже уязвимы к повреждениям ДНК, постепенно приобретают способность освобождаться от встроенных апоптотических регуляторов. Аномальный ангиогенез и аутофагия наряду с ДНК, которые ослабляются, коллективно усиливают состояние опухоли и выживание раковой клетки. Интересно, что механизму экспрессии клетки в этих отклоняющихся клетках можно эффективно противостоять, блокируя ангиогенез опухоли и аутофагию [205, 206]. С другой стороны, эти самовторгающиеся клетки можно выборочно заставить замолчать, стимулируя в них апоптоз. За последние годы было выявлено очень большое количество новых синтетических соединений с потенциальной цитотоксичностью против линий человеческих раковых клеток. Однако клинический успех не может быть гарантирован для всех этих цитотоксических препаратов из-за их узкого терапевтического окна. Среди всех таких лекарственных препаратов проапоптотические соединения играют особую роль из-за своей способности выборочно вызывать апоптоз в раковых клетках, не вредя нормальным клеткам. На сегодняшний день бензотиазолы среди многих таких синтетических производных были представлены с проапоптотическими свойствами. Для случаев производных имидазо[2,1-b]бензотиазола, как ранее сообщалось, они вызывали апоптоз в раковых клетках, регулируя p53 функцию [207]. Кроме того, производные 2-ацетил-3-(6-метоксибензотиазо)-2-ил-аминоакрилонитрила, как ранее сообщалось, вызывают апоптоз в человеческих лейкозных клетках посредством активации путей митоген-активированной протеинкиназы P38 (MAPK) [208].

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ, ВКЛЮЧАЮЩИХ КОЛЬЦЕВЫЕ СИСТЕМЫ ТИАДИАЗОЛА, ПИРИМИДИНА, ИМИДАЗОЛА, БЕНЗОТИАЗОЛА И ИНДОЛА, А ТАКЖЕ ИНГИБИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Гетероциклические соединения – основная структурная платформа в разработке новых препаратов биомедицинского назначения. Уникальные свойства гетероциклических соединений, связанные с их геометрией и электронным строением и вытекающей из этого тенденцией к образованию ковалентных и водородных связей, а также гидрофобным взаимодействиям и способностью к комплексообразованию, делают их особенно ценными в исследованиях по целенаправленному изысканию различных биологически активных соединений, включая лекарственные препараты.

В этом плане весьма актуальны исследования в области синтеза пиримидинтиазолов, имидазотиазолов, бензотиазолопиримидинов и бензотиазоло[3,2-*b*]хиназолинов, и их производных ввиду повсеместной распространенности различных имидазолов и пиримидинов в живой природе, проявляемой ими разносторонней биологической активности и, что немаловажно, возможностью функционализации их производных. Кроме того, разработка принципиально новых методов синтеза пиримидинконденсированных полиазагетероциклов со структурными мотивами других фармакофорных гетероциклов (пиридина, имидазола, тиазола, тиадiazола и их химических модификаций), доказательства строения новых гетероциклов весьма актуальны, как для дальнейшего развития химии гетероциклических соединений, так и поиска новых биологически активных соединений. Настоящая диссертационная работа является продолжением целенаправленных исследований в области биологически активных гетероциклов, и посвящена получению новых замещенных 1,3,4-тиадiazоло[3,2-*a*]пиримидина, 2-метилбензотиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она, 12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она, 5Н-[1,3,4]-тиадiazоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индола, используя каталитические и не

каталитические методы синтеза, доказательству их структуры и изучению их некоторых биологических свойств.

2.1.1. Синтез 2-R-5-метил-5-оксо-7Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидина

С целью изучения различных функциональных соединений 2-замещенных тиадиазолпиримидинового цикла был синтезирован 2-R-5-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (где R= Br, H, C₂H₅S), исходя из присоединения 2-R-5-амино-1,3,4-тиадиазола с дикетеном и дальнейшей циклизацией образующегося продукта.

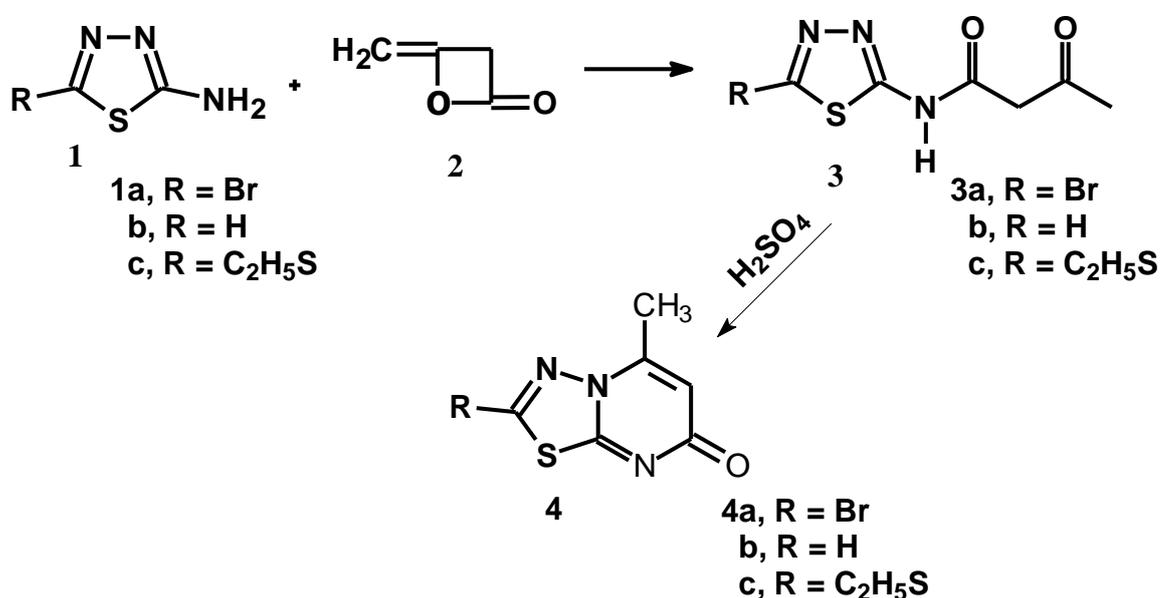


Схема 1.

Реакция 2-R-5-амино-1,3,4-тиадиазола **1a-c** с дикетеном приводит выборочно к образованию **3a-c** с хорошим выходом (схема 1). Из-за аминотаутомерии ацилирование соединения **1** может протекать по экзоциклическому атому нитрогена N-3 (схема 2), но в отличие от литературного источника [27], мы обнаружили атаку только по аминогруппе. Последующая циклоконденсация **3** концентрированной серной кислотой приводит к селективному образованию **4**, при этом 1,3-арильной перегруппировки

соединения **3** [29] не наблюдалось. В твёрдом образующемся продукте реакции не были обнаружены следы соединений **3'** и **4'** на спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C .

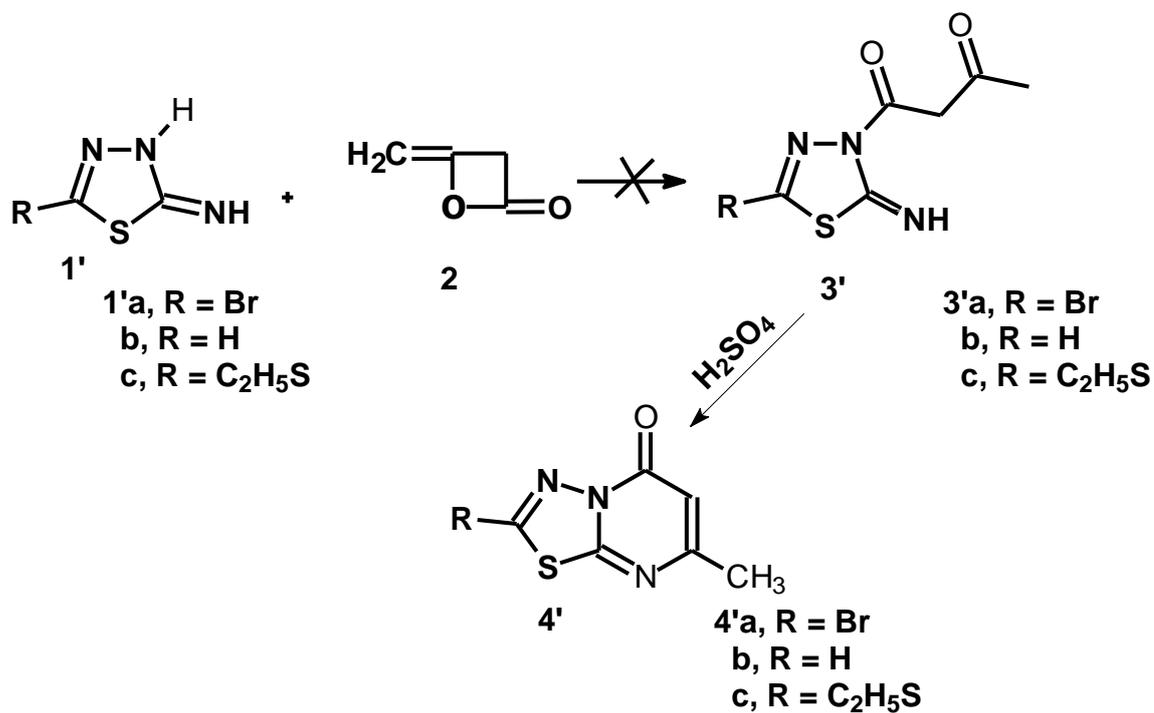


Схема 2.

Соединение **4a** может вступать в реакцию с различными аминами и тиолами, образуя соединение **6** (схема 3).

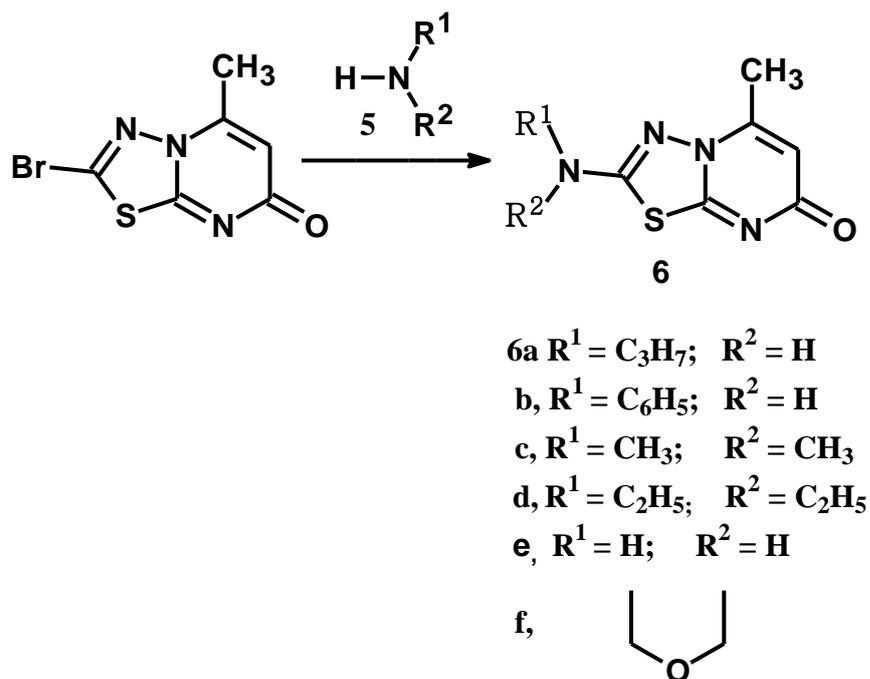


Схема 3.

Хлорирование **4a,c** N-хлорсукцинимидом соединения **7** и бромирование **4a** N-бромсукцинимидом соединения **8** приводит к образованию соответствующих производных **9a-c** в уксусной кислоте, при этом они не атакуют метильную или этильную группу. **9b** вступает в реакцию с диметиламином и хемо-селективно образует соединение **10**, не затрагивая хлор, находящийся в шестом положении **9b**. Поведение **9b** в этой реакции было похоже на **4a** (схема 4), но менее однообразно и в результате продукт **10** был получен с выходом 50%, а в случае **4a**→**6c** выход составил более 80%.

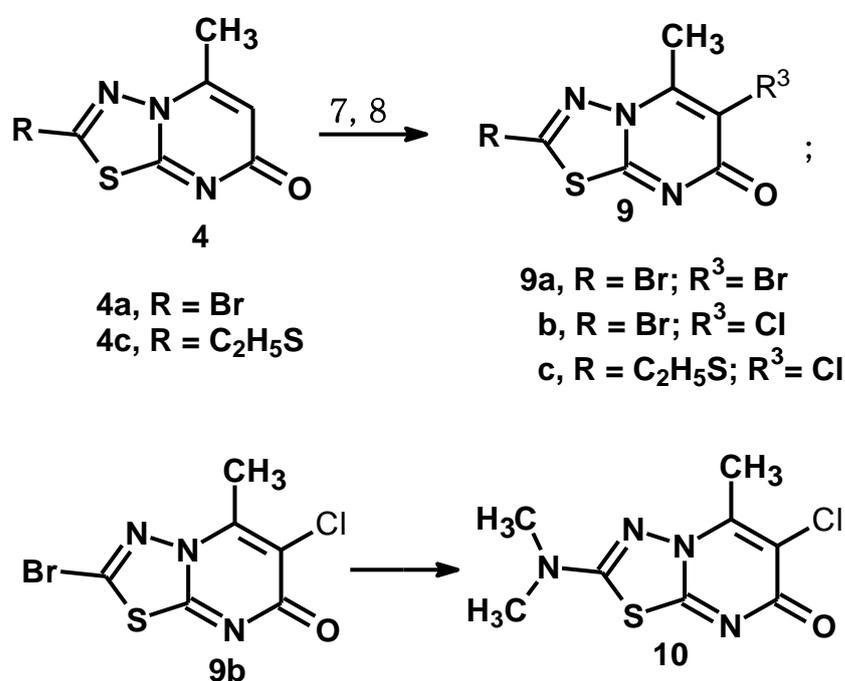


Схема 4.

Отсутствует последовательное получение 2-тиопродуктов-5-метил-5-оксо-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, исходя из 2-бromo-5-метил-5-оксо-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина и соответствующего тиолята. Попытка получения **4c** из **4a** и этилмеркаптана в щелочной среде (**4a** + HSC₂H₅ + NaOH → **4c**) привело к образованию только следов соединения **4c**. Более доступным способом получения **4c** была реакция присоединения 2-этилмеркапто-амино-1,3,4-тиадиазола с дикетеном с дальнейшей циклоконденсацией образующегося

продукта **3c** ($1c + 2 \rightarrow 3c \rightarrow 4c$). Окисление **4c** **e** мета-хлорнадбензойной кислотой приводит к селективному образованию сульфона **12**, с хорошим выходом, не затрагивая S-1 внутри цикла. Поскольку у тиофенола **13** достаточно высокая нуклеофильность, он может вступать в реакцию с соединением **4a** в присутствии водно-спиртового раствора NaOH с образованием **14a** ($4a + \text{HSC}_6\text{H}_6 + \text{NaOH} \rightarrow 14b$), точно так же выборочно реагирует с **9b** с образованием **14b**, не затрагивая хлор, находящийся в шестом положении **9b** ($9b + \text{HSC}_6\text{H}_6 + \text{NaOH} \rightarrow 14a$) (схема 5).

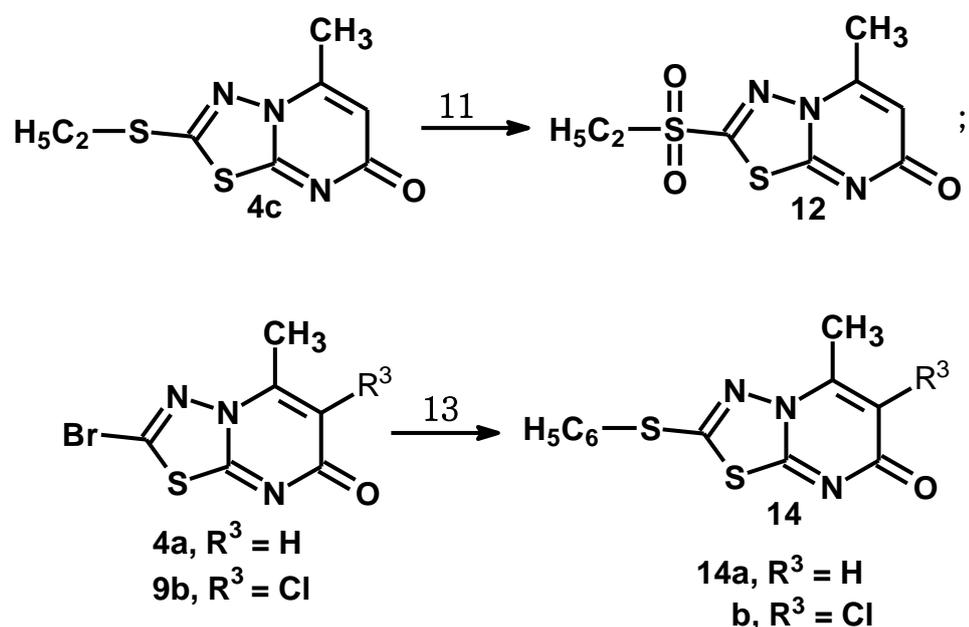


Схема 5.

Дополнительно мы изучили реакцию **4a** с амбидентным S/N-нуклеофилом - 2-меркапто-4,5-дигидро-1,3-тиазолом **15**, который существует полностью в тионной форме **15b**. При его депротонировании образуется соединение **16** (схема 6).

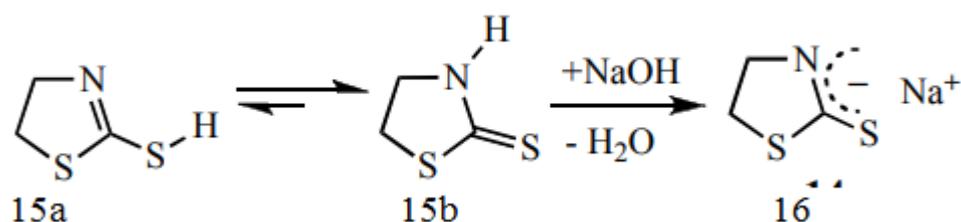


Схема 6.

Анализ спектра ЯМР-исследование продукта реакции соединения **4a** и **16** показывают, что структура продукта реакции соответствует соединению **18**. Является ли **18** первичным или вторичным продуктом, образующимся при 1,3-перегруппировке соединения **17**, остается открытым вопросом. Также не была отражена миграция тиазолпиримидинового радикала между S и N. Чистое соединение **18** было получено перекристаллизацией из смеси ДМФА/Н₂O (4:1) без обнаружения следов равновесия с соединением **17** (схема 7).

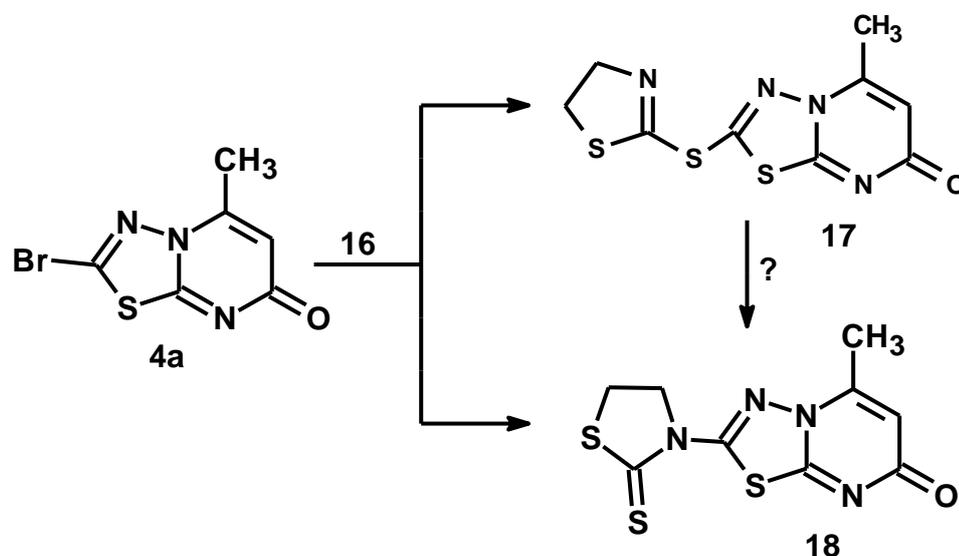


Схема 7 - Синтез соединения **18**.

Структурные отнесения соединений **3**, **4**, **6**, **9**, **10**, **12**, **14**, **16** и **18** обоснованы на данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C, включая двумерные (2D, НМВС), и регистрацию гетеро-ядерного эффекта Оверхаузера (NOE). На рисунке 1a, показан NOE - резонансный спектр соединения **4a**, который был получен при облучении сигнала 6-Н ($\delta=6.07$). Проявляется высокое возрастание интенсивности сигналов соседних атомов углерода С-5 и С-7. При этом, сигнал С-5 ($\delta=147.5$) – широкий из-за существующего взаимодействия, в то время как сигнал С-7 ($\delta=166.1$) - узкий. На рисунке 1b показан двумерный спектр ЯМР соединения **4a**, который позволил провести отнесение других атомов углерода бициклического скелета. Группа 5-СН₃ [δ (¹H) = 2.48] имеет кросс-пик на δ (¹³C) = 109.2 и 147.5

м.д. с C-5 и C-7 соответственно. Согласно взаимодействия 4J , небольшой кросс-пик можно видеть для C-8a. Протон 6-H может образовать кросс-пик с сигналом 109.2 (1J) для C-6, 147.5 (2J) для C-5 и 166.1 (1J) для C-7, и кросс-пик для отдалённого сигнала в области $\delta(^{13}\text{C}) = 146.7$ м.д., для C-2 кросс-пиков не было спровоцировано. На основе этого распределения данных были определены химические сдвиги в спектрах ^{13}C ЯМР других производных 5-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина.

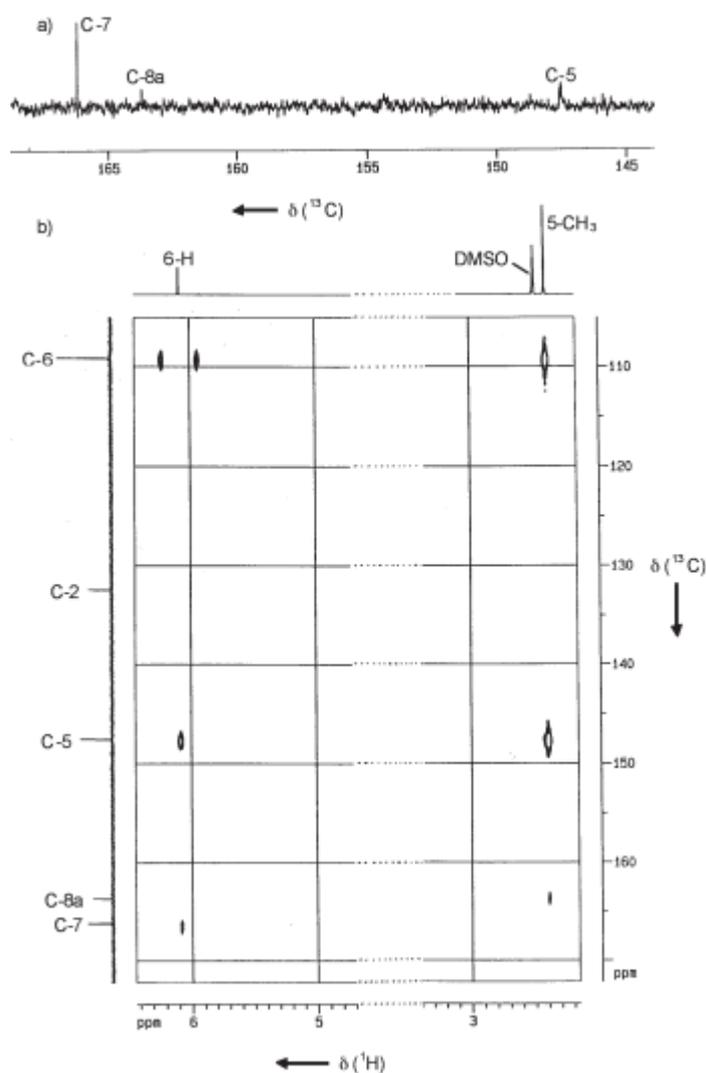


Рисунок 2.1 - Эффект Оверхаузера (а), двухмерный ^1H и ^{13}C ЯМР-спектр 2-бром-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-она (**4a**).

Все полученные 2-аминозамещенные-5-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина хорошо растворимы в полярных растворителях, в

частности, метаноле или ДМСО, но слабо растворимы в хлороформе. Очень важна их основность для растворения их в трифторуксусной кислоте ($\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CF}_3\text{COOD}$). Изменение химических сдвигов в спектре ЯМР ^{13}C на схеме 8 показывает, что протонирование или дейтерирование N-3 или N-4 (**4a** \rightarrow **19**) более вероятно, чем возможная ароматическая структура **20**, которая могла быть получена при O-протонировании.

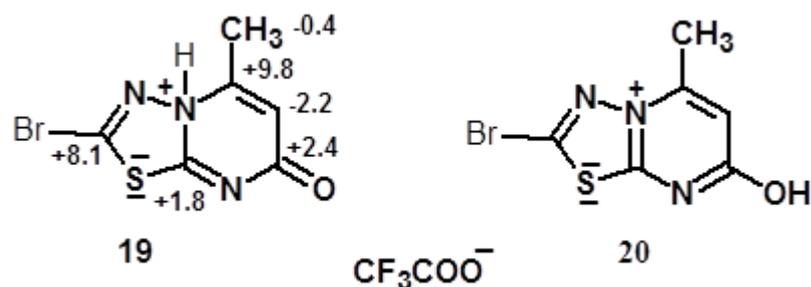


Схема 8.

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C 2-тиозамещенных-5-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина особо не отличаются в таковых в 2-аминопроизводных гетероциклического скаффолда. Введение атома хлора по шестому С-6 **14a** провоцирует на сдвиги С-6 в сторону слабого поля и на сдвиги в сторону сильного поля соседних четвертичных углеродных атомов С-5 и С-7. Превращение сульфида **4c** в сульфон **12** сильно повлияло на величину δ этильной группы, но незначительно повлияло на величину δ атомов углерода гетероциклического скаффолда (рисунок 2.2).

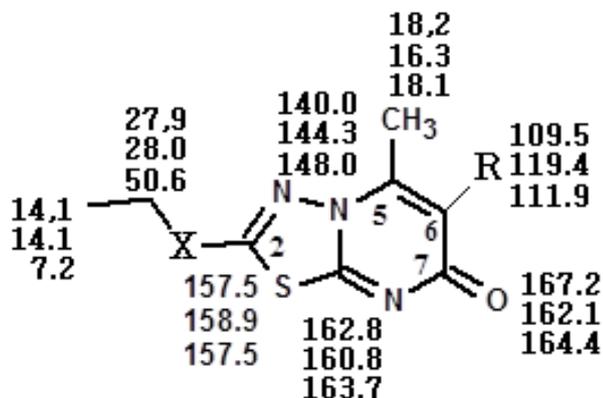


Рисунок 2.2 - Сравнение данных ^{13}C ЯМР 2-замещенных-5-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина **4a** (X=S, R=H (верхние)), **14a** (X=S, R=Cl (средние)) и **12a** (X=SO₂, R=H (нижние значения, измеренные в CDCl₃ **4a**, **14a** и CD₃SOCD₃ **12a**)).

2.1.2. Синтез и ингибирующие свойства

5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов

Мы выбрали тиадизолпиримидины, как скаффолды для нашего исследования, так как этот тип гетероциклической ключевой структуры был представлен, как важный *scaffold* в фармацевтическом исследовании, который проявил широкий спектр биологической активности, в частности такой, как противораковая активность, скопление тромбоцитов, ксантиноксидазная активность для лечения подагры, а также для лечения болезней, имеющих отношение к центральной нервной системе. Кроме того, подобные соединения проявляют антибактериальную, антиаллергическую активности или являются противовоспалительными агентами.

С точки зрения синтеза, мы понимали, что использование каталитической реакции кросс-сочетания переходного металла значительно улучшает доступность получения новых производных тиадизолпиримидина из обычного стартового материала без необходимости утомительного синтеза стартовых материалов. Исходя из фармакологической активности (см. выше), и на основе первичного докинга (см. приложение), мы предположили, что ингибиторы пирофосфатазы нуклеотида (NPPs) могут быть арилзамещёнными тиадизолпиримидина. Карбонильная группа и атомы азота в ядре гетероциклической структуры расположены идеально, чтобы взаимодействовать с ферментом. Дополнительным важным моментом была доступность серии фторзамещённых и не фторзамещённых соединений, лежащих в основе нашего синтеза с этим типом молекул. Фтор, присутствующий в основе гетероциклических структур, может иметь важное воздействие на биологическую активность из-за метаболической стабильности C-F-связи, а также из-за

изменения электронной окружении в сочетании с повышенной липофильностью. Поэтому основная структура тиадиазолпиримидина позволила нам исследовать фторзамещенные и не фторзамещенные основные структуры, помимо присутствия фтора в отобранных арилбороновых кислотах, использованных нами. Тиадиазолпиримидины легко доступны простой реакцией конденсации коммерчески доступного 2-аминотиадиазола с соответствующими β -кетоефирами в кислой реакционной среде. Таким образом, функционализация положения 6 тиадиазолпиримидина была легко достигнута выбором соответствующего β -кетоефира. Однако функционализация положения 2 была более сложной и требовала соответствующего аминотиадиазола (схема 9).

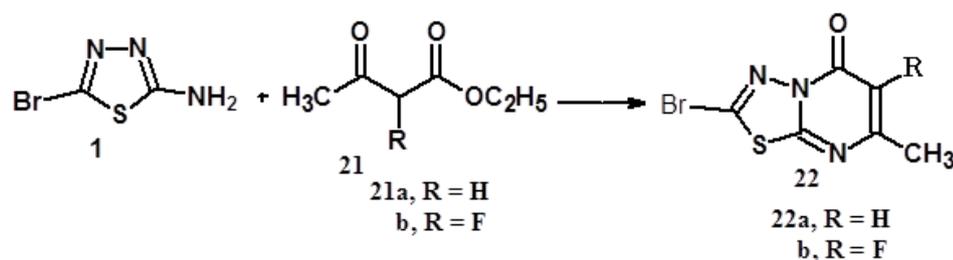


Схема 9.

Мы решили изучить функционализацию 2-бромтиадиазолпиримидина в условиях реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Эта стратегия строительного блока предоставила доступ к широкому спектру 2-арилзамещенных тиадиазолпиримидинов. Для нашего исследования мы выбрали 2-бром-7-метил-5H-5-оксо-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]-тиадиазол **22a**, а также 2-бром-7-метил-6-фтор-5H-5-оксо-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]-тиадиазол **22b**, из-за важности фтора в биологически активных комплексах, и за их образцовое поведение (схема 10).

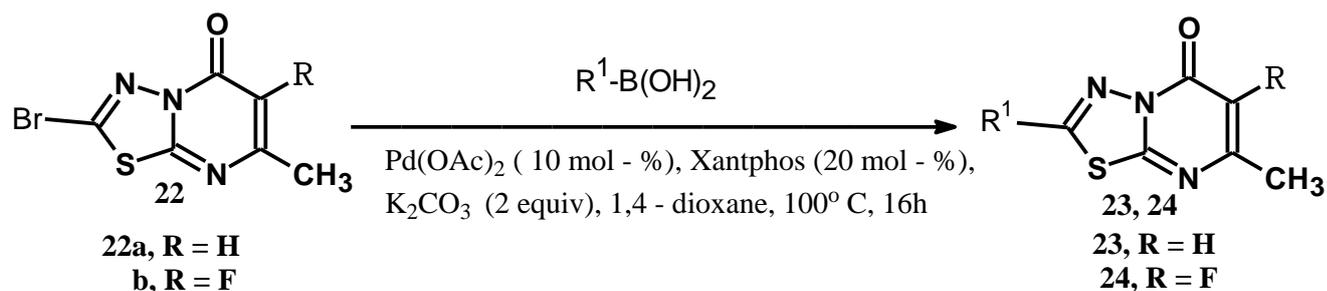


Схема 10 - Получение целевого продукта **23** и **24** из **22**. **23**: R = H; R¹ = 2-MeC₆H₄ (**a**) (88%); 3-MeC₆H₄ (**b**) (75%); 4-EtC₆H₄ (**c**) (80%); 4-MeOC₆H₄ (**d**) (75%); 4-EtOC₆H₄ (**e**) (70%); 4-3,5-(MeO)₂C₆H₃ (**f**) (81%); 3,5-(Me)₂C₆H₃ (**g**) (77%); 3,4-(Me)₂C₆H₃ (**h**) (79%); 4-ClC₆H₄ (**i**) (65%). **24**: R = F; R¹ = C₆H₅ (**a**) (92%); 4-MeC₆H₄ (**b**) (80%); 2-MeC₆H₄ (**c**) (72%); 3,4-(Me)₂C₆H₃ (**d**) (92%); 3,4-(Me)₂C₆H₃ (**e**) (85%); 3-O₂NC₆H₃ (**f**) (84%); 4-MeOC₆H₄ (**g**) (88%); 4-EtOC₆H₄ (**h**) (75%); 3-MeOC₆H₄ (**i**) (70%); 3,5-(MeO)₂C₆H₃ (**j**) (85%); 4-C₆H₅C₆H₄ (**k**) (62%); 4-ClC₆H₄ (**l**) (72%); 3-FC₆H₄ (**m**) (88%); 2-FC₆H₄ (**n**) (88%); 3-F₃CC₆H₄ (**o**) (72%); 4-F₃COCC₆H₄ (**p**) (50%); 3-NCC₆H₄ (**q**) (77%).

Синтезировав соединения 2-бромтиадиазолпиримидин **22a** и **22b**, мы начали проверять его арилирование, согласно реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Кроме того, мы использовали *o*-толилбороновую кислоту, как нуклеофил. Используя эти условия, нам удалось получить желаемый продукт **23a** с превосходным выходом 88%. Таким образом, дальнейшая оптимизация условий реакции не требовалась, и мы начали осуществлять синтез целой серии целевых продуктов в этих условиях реакции, исходя из **22a** и орто-, мета- или паразамещенных арилбороновых кислот. При этом все продукты были получены с очень хорошими выходами. Использование парахлорфенилбороновой кислоты привело к немного уменьшенному выходу целевого продукта - до 65%, которое могло бы быть результатом реакции кросс-сочетания на углерод-хлорную связь, как побочную реакцию. Затем мы проанализировали стартовый материал **22b** в этой реакции. Этот фторзамещенный стартовый материал работал хорошо в реакции кросс-сочетания, и дал соответствующие продукты с очень хорошими выходами **24** в пределах 50-92%. Электронно-богатые и электронно-бедные арилбороновые кислоты дали хорошие выходы продуктов реакции. В то же время 4-фторметоксифенилборбороновая кислота приводила к снижению выхода продукта реакции, что связано с проблемами во время процесса её очистки на хроматографической колонке. Более того, сравнительный анализ стартовых материалов **22a** и **22b** показывает, что результаты у **22b** чуть лучше относительного выхода продуктов реакции кросс-сочетания. Это можно объяснить электронно-акцепторной природой фторзамещенных стартовых материалов и соответствием с активацией галидзамещенного арила.

При этом множество арилзамещенных заместителей были успешно введены в названные соединения. Мы выбрали семнадцать арил-заместителей на основе их электронных и стерических аспектов, где были использованы разные электронные и стерические группы. Дополнительно, мы изменили положение заместителей в группе фенила, имеющие алкил-, алкил-кислород-содержащие заместители, а также были успешно использованы электронно-акцепторные группы, такие как нитро-группа и циано-группа. Из-за значительной фармакологической важности фторированных арилзамещенных производных, мы также использовали три различных заместителя, содержащих фтор.

Механизм реакции в соответствии с одной из схем Сузуки, включает три основных стадии: окислительное присоединение, трансметаллирование и восстановительное элиминирование (рисунок 2.3).

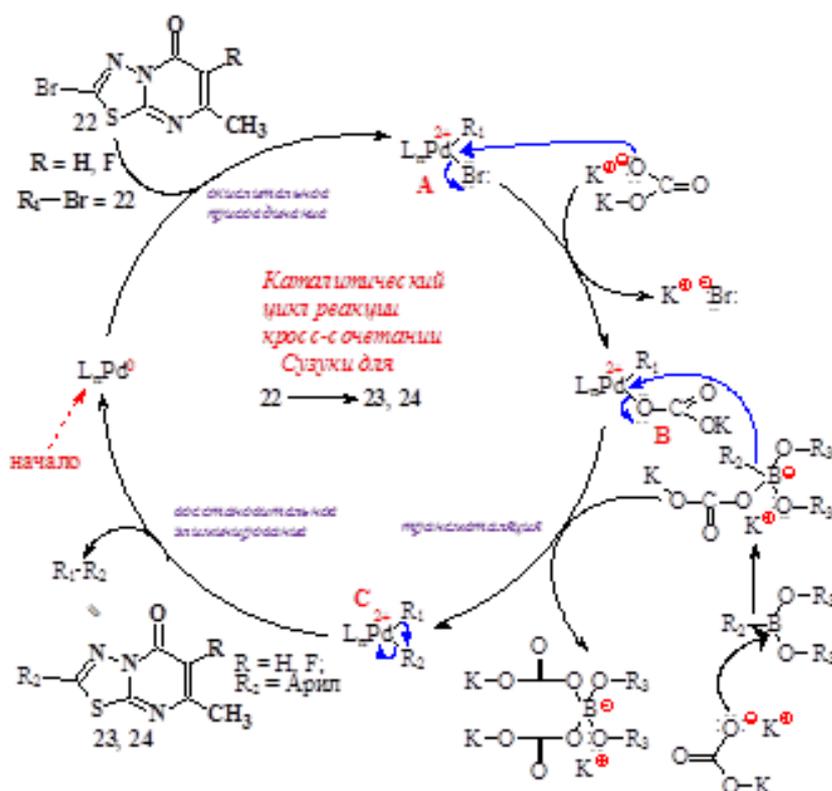


Рисунок 2.3 - Каталитический цикл реакции кросс-сочетания Сузуки для получения соединений **23, 24** из **22**.

После прекаталитического процесса ($Xantphos(L) + Pd(OAc)_2 \rightarrow L_nPd^0$) - превращения катализатора до L_nPd^0 , происходит окислительное присоединение

галогенида **22** к палладию, приводящее к металлоорганическому соединению **A**. При взаимодействии **A** с карбонатом калия образуется интермедиат **B**, который путём переметаллирования (трансметалляции) с боратным комплексом образует палладий-органическое соединение **C**. Последней реакцией каталитического цикла является восстановительное элиминирование, приводящее к образованию целевого продукта **R₁-R₂** и регенерации катализатора L_nPd^0 .

Структуры всех синтезированных соединений были подтверждены данными ЯМР 1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии. На спектре ЯМР 1H соединения **23a** в $CDCl_3$, δ , м.д., Гц (рисунок 2.4) были обнаружены следующие характерные полосы поглощения: 7.60-7.63 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.41-7.47 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.28-7.36 (м, 2H, CH_{Ar}); 6.32 (д, $^4J=0.60$, 1H, CH_{Het-Ar}); 2.64 (с, 3H, CH_3); 2.38 (с, 3H, CH_3).

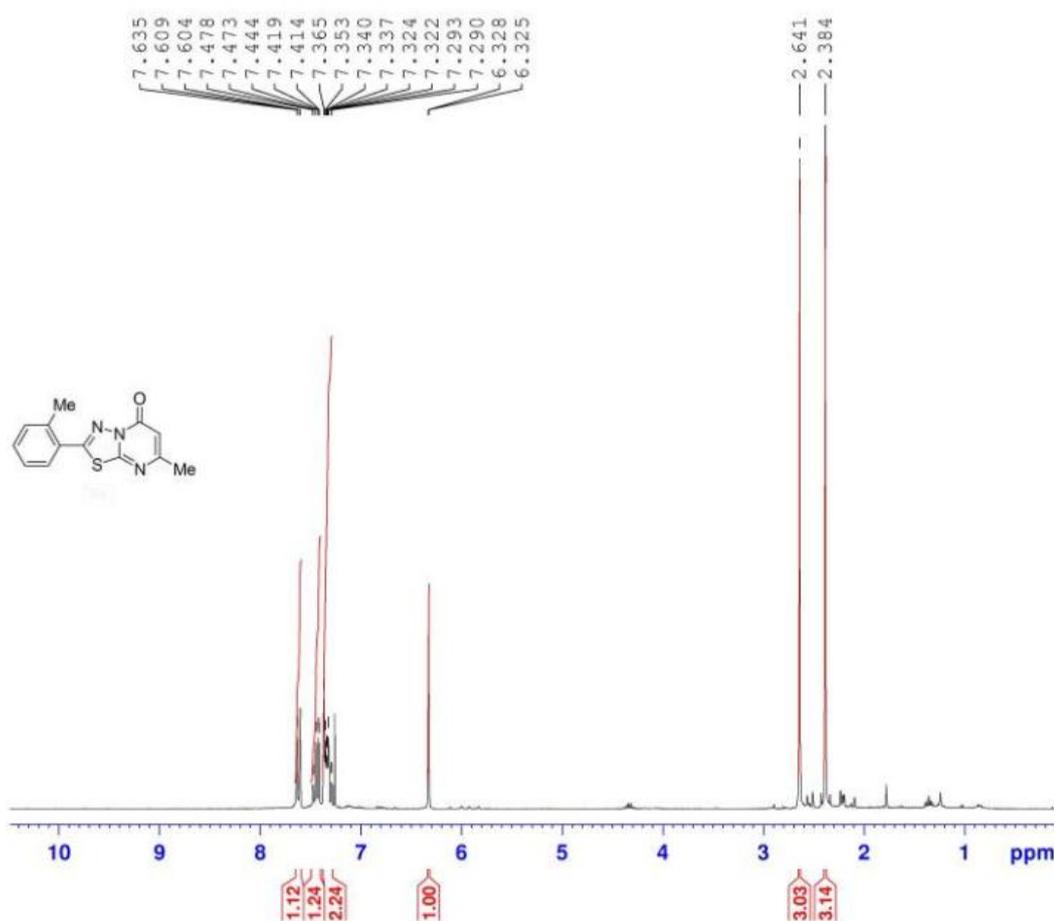


Рисунок 2.4 - Спектр ЯМР 1H 7-метил-2-(2-метилфенил)-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она **23a** в $CDCl_3$.

На спектре ЯМР ^{13}C соединения **23a** в CDCl_3 , δ , м.д., Гц (рисунок 2.5) были обнаружены следующие характерные полосы поглощения: 163.40 (C_{Ar}); 161.34 (C_{Ar}); 158.78 (C_{Ar}); 157.09 (C_{Ar}); 137.99 (C_{Ar}); 132.07 (C_{Ar}); 131.94 (CH_{Ar}); 130.48 (CH_{Ar}); 127.54 (CH_{Ar}); 126.63 (CH_{Ar}); 107.73 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 23.96 (CH_3); 21.56 (CH_3). Полученные данные по ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектрам для других соединений приведены в разделе экспериментальной части. Их спектры, как рисунки, приведены в приложении в опубликованных статьях.

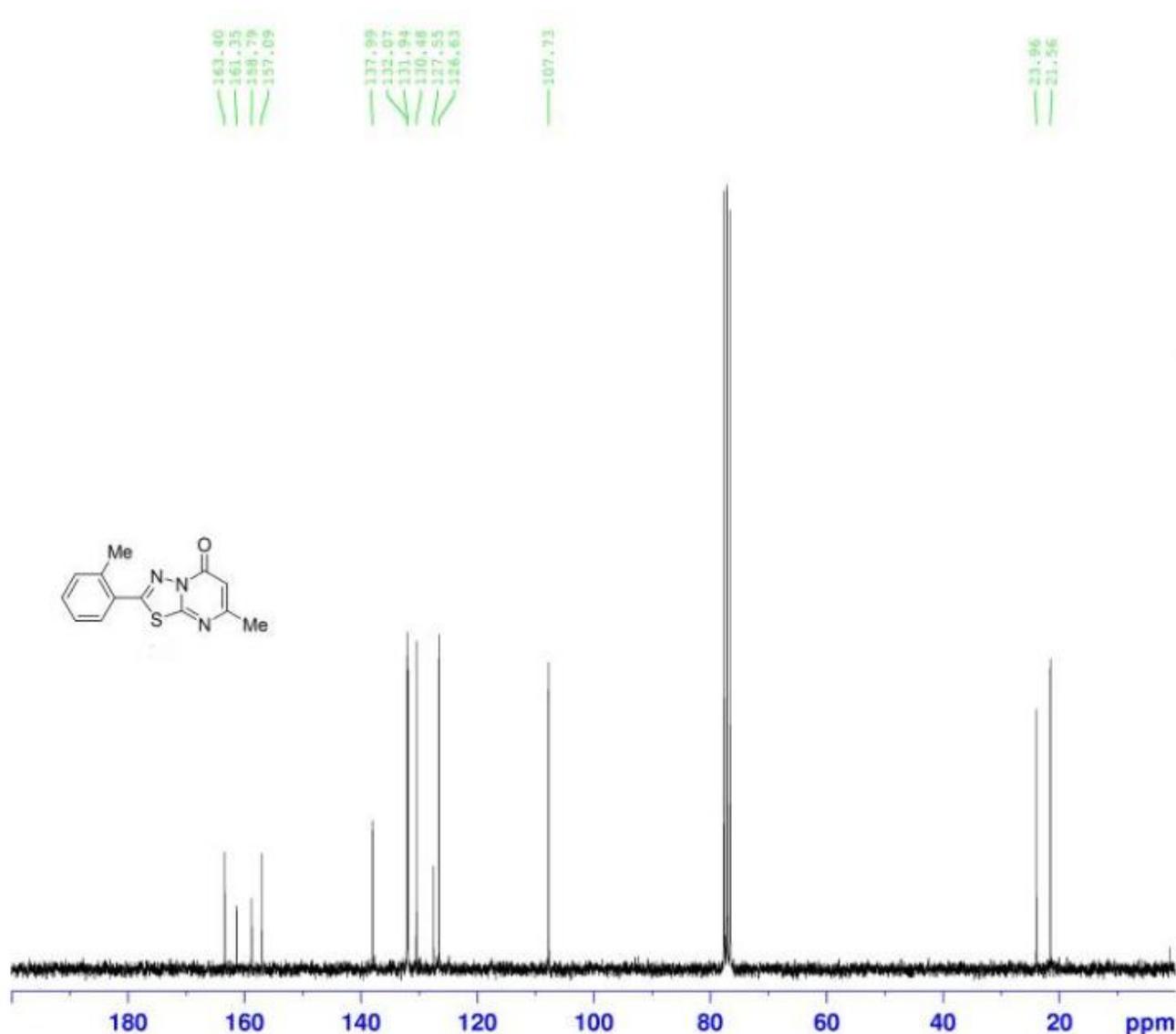


Рисунок 2.5 - Спектр ЯМР ^{13}C 7-метил-2-(2-метилфенил)-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она **23a** в CDCl_3 .

Мы исследовали эти производные, как потенциальные ингибиторы пиррофосфатазы нуклеотида фосфодиэстеразы h-NPP1 и h-NPP3. Эффекты этих молекул были также протестированы на четырех других человеческих эктонуклеотидазах, трифосфат нуклеозида дифосфогидролаз (NTPDase), то есть h-NTPDase1, h-NTPDase2, h-NTPDase3 и h-NTPDase8.

2.1.2.1. Взаимоотношение структуры и биологической активности

Сурамин является известным полианионным соединением, который связывается почти со всеми эктонуклеотидазами, но ингибирует не селективно, как NTPDases и как NPPs. Он ингибирует h-NTPDase1, 2, 3,.. 8 с ингибирующими эффективностями 16.1 ± 1.02 ; 24.1 ± 3.01 ; 4.31 ± 0.41 ,.. $> 100 \mu\text{M}$, соответственно, в то время, как он ингибирует h-NPP1 и -3 с эффективностью 8.67 ± 1.3 и $1.27 \pm 0.08 \mu\text{M}$, соответственно. Наши недавно синтезированные производные 2-бром-7-метил-5H-оксо[1,3,4]тиадизоло[3,2-а]пиримидина **22a**, то есть **23a-4i** и 2-бром-6-фтор-7-метил-5H-оксо[1,3,4]тиадизоло[3,2-а]пиримидин **22b**, то есть **24a-q** прошли испытания для оценки их ингибирующих потенциалов на h-NTPDases и h-NPPs. Было определено, что эти соединения сравнительно были выделены, как селективные ингибиторы h-NPPs, даже при более низких концентрациях, то есть 100 мкл., чем NTPDases (таблица 2.1). Эти составы показали низкий уровень ингибирующей реакции, то есть ниже 50% на четыре изозима h-NTPDase. Кроме соединения **23a**, все производные **22a** и **22b** показали двойное ингибирование двух изозимов h-NPPs, но более селективное ингибирование проявили на h-NPP1. Подобное влияние структуры на ингибирующую активность арилзамещённых продуктов произошло с 2-бром-6-фтор-7-метил-5H-оксо[1,3,4]тиадизоло[3,2-а]пиримидина **22a**, где выяснилось, что введение 4-хлорфенила во второе положение **3a** приводит к мощному ингибитору **23i**. Было найдено, что этот состав **23i** может стать очень мощным ингибитором h-NPP1 ($IC_{50} \pm SEM = 0.39 \pm 0.01 \mu\text{M}$), который в 23 раза превосходит контрольное стандартное вещество – сурамин ($IC_{50} \pm SEM = 8.67 \pm 1.3 \mu\text{M}$) по ингибирующим свойствам. Можно предположить, что такое высокое ингибирующее свойство этого состава

могло бы произойти из-за присутствия менее подвижных заместителей, то есть 4-хлорфенила во втором положении **22a**, которое способствует устойчивости кольца. Далее это было подтверждено при сравнении активности этого состава с другими производными, имеющими более подвижные заместители. Для примера, введение группы метила в о-, m- или p-положение **23g**, **23h** и **23a** приводило к снижению активности по сравнению с **23i**. В этом случае, диметильная группа **23g** и **23h** показала лучший ингибирующий потенциал по сравнению с монометилзамещенным составом **24a**.

Таблица 2.1 - Ингибирование эктонуклеотидаз (включая пирофосфатазы нуклеотида фосфодиэстеразы h-NPP1 и h-NPP3)

IC ₅₀ ± SEM (µM)							
номер	соединение	h-NTPDase1	h-NTPDase2	h-NTPDase3	h-NTPDase8	h-NPP1	h-NPP3
1.	22a	-	-	-	-	-	2.19±0.22
2.	22c	-	-	-	-	2.26±0.13	15.1±1.89
3.	22d	-	-	-	-	1.39±0.13	7.37±0.96
4.	22e	-	-	-	-	0.69±0.02	10.3±1.09
5.	22g	-	-	-	-	0.41±0.01	6.28±0.79
6.	22h	-	-	-	-	0.43±0.02	1.02±0.05
7.	22i	-	-	-	-	0.39±0.01	4.18±0.41
8.	23a	-	-	-	-	0.83±0.04	2.79±0.31
9.	23b	-	-	-	-	1.31±0.05	2.01±0.16
10.	23c	-	-	-	-	0.85±0.02	15.5±1.56
11.	23d	-	-	-	-	1.56±0.16	2.89±0.15
12.	23e	-	-	-	-	0.31±0.01	4.63±0.62
13.	23f	-	-	-	-	0.63±0.03	4.39±0.61

14.	23g	-	-	-	-	1.24±0.02	4.57±0.86
15.	23i	-	-	-	-	0.79±0.02	2.87±0.78
16.	23j	-	-	-	-	2.01±0.16	0.92±0.02
17.	23k	-	-	-	-	1.04±0.14	2.21±0.13
18.	23l	-	-	-	-	1.11±0.11	1.79±0.03
19.	23m	-	-	-	-	0.94±0.07	0.94±0.05
20.	23n	-	-	-	-	0.37±0.02	8.95±1.08
21.	23o	-	-	-	-	1.32±0.32	4.67±0.56
22.	23p	-	-	-	-	0.39±0.03	5.34±0.71
23.	23q	-	-	-	-	1.02±0.11	12.2±1.34
контроль	сурамин	16.1±1.02	24.1±3.01	4.31±0.41	>100	8.67±1.3	1.27±0.08
Значения выражены, как среднее значение - SEM и n=3.							
IC ₅₀ - концентрация, при которой ингибируется 50% фермента.							

Было отмечено, что диметилзамещение в *m*-положении показало высокий ингибирующий потенциал, то есть IC₅₀ ± SEM = 0.41±0.01 μM, однако эта активность была умеренно понижена, когда одна группа *m*-метила была перемещена в *p*-положение **23h** кольца фенила, то есть IC₅₀ ± SEM = 0.43±0.02 μM. Такое перемещение метильной группы с *m*- к *p*-положению привело к тому, что этот состав смог стать основным ингибитором h-NPP3. Аналогичная замена местоположения двух замещённых метильной группы на монометилзамещение, с *m*- и *p*- на *o*-положение **23a** показало, что ингибирующий потенциал против h-NPP1 уменьшается или почти утрачивается. Отмечено, что потенция против h-NPP1 была значительно уменьшена, когда 4-хлорфенил был заменен на 4-этоксифенил **23e**, или на 4-метоксифенил **23d**, или на этилфенил **23c**. Этот эффект произошел из-за присутствия этокси- и метокси-групп, которые являются электронно-донорными, менее подвижными, чем метил-группы, и умеренно активируют бензольное кольцо. В результате этого увеличивается электронное облако и появляется много стерических препятствий, а комплекс становится

менее подвижным и, в конечном счете, уменьшаются показания ингибирующего потенциала.

Набор фторзамещенных 5Н-оксо[1,3,4]тиадиоло[3,2-а]пиримидинов, полученных из **22b**, то есть **24a–24q**, показали более значительные ингибирующие результаты по сравнению с продуктами не фторзамещенных соединений, полученных из **22a**. Полученные результаты показывают, что наличие фтора в 6 положении цикла является ответственным за улучшение ингибирующего потенциала. Поскольку присутствие электроотрицательного фтора повышает электронную плотность на тиадиолопиримидиновом кольце, таким образом, замена менее подвижной группы на кольцо фенила, которое присоединяют во втором положении, приводит к улучшению ингибирующего потенциала в обоих изозимах. Интересное поведение наблюдалось в случае с 4-хлорфенилзамещенным составом, то есть производным **24i**. Этот состав показал меньший ингибирующий потенциал на h-NPP1 по сравнению с **24i** из-за присутствия двух электроотрицательных атомов, то есть F и Cl, которые уменьшают электронную плотность на действующем тиадиолопиримидиновом кольце и делают кольцо нестабильным. Было установлено, что введение более подвижных групп, например, метила, как в виде 3,5-диметилфенила во втором положении **22b** приводит к мощному ингибитору **24e**. Было найдено, что этот состав мог бы стать мощным ингибитором h-NPP1 с ингибирующим потенциалом $0,31 \pm 0,01 \mu\text{M}$ против h-NPP1, который улучшал ингибирующий потенциал в 28 раз, чем ранее известное стандартное контрольное вещество, то есть сурамин ($\text{IC}_{50} \pm \text{SEM} = 8,67 \pm 1,3 \text{ мМ}$). Перемещение метильной группы с *m*-положения к *p*-положению **24d** или введение одной группы метила в *p*-положение **24a** приводило к уменьшению активности в 4 раза по сравнению с **24e**. Введение в *m*-положение фенильного кольца электронно-акцепторных заместителей, например 3-нитрофенила **24f**, значительно снижало ингибирующий потенциал против обеих h-NPPs. Этот эффект возникал из-за присутствия нитро-группы в *m*-положении кольца, где она сильно дезактивировала фенильное кольцо. Подобным образом введение метокси- (электронно-донорной) группы в *m*- и *p*-

положение фенильного кольца указывает на интересное поведение. Например: *p*-замещённые составы на фенильном кольце, то есть в случае 3-метоксифенила **24i** приводят к улучшению ингибирующего потенциала в 4 раза против h-NPPs1 по сравнению с h-NPPs3. Был отмечен противоположный эффект, когда фенильное кольцо было замещено дважды в *m*-положении, то есть 3,5-диметоксифенил в случае **22j**. Это соединение позволило уменьшить свой ингибирующий потенциал против h-NPPs1, но в то же время в 2 раза улучшило свои показатели против h-NPPs3. Введение галогенов (хлора или фтора) в *m*- и *p*-положение фенильного кольца **24l** и **24m** показало повышенную равносильную ингибирующую активность против обоих h-NPPs, то есть h-NPPs1 и h-NPPs3.

Из полученных результатов можно сделать выводы, что в случае производных **22a**, замена электронно-акцепторных групп, то есть Cl приводит к улучшению ингибирующего потенциала против h-NPP1. В то время как в случае производных **22b**, замена электронно-отрицательного атома приводила к ухудшению ингибирующего потенциала против h-NPP1. Кроме того, при замене на двухзамещённые составы фенильного кольца (*m*-замещённые производные **22a** и **22b**), когда заместители являлись электронно-донорными группами, наблюдалось улучшение ингибирования против обоих изозимов. Выполнена молекулярная стыковка (докинг), что позволило исследовать предполагаемое взаимодействие фармацевтически активного ингредиента – ингибитора **24e,j** внутри активного центра соответствующей цели: h-NPP1 и h-NPP3 (приложение 1e, рисунки П1 и П2).

2.1.3. Синтез и ингибирующие свойства

7-трифторметил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов

Наше исследование начали с синтеза 2-бromo-7-трифторметил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина **26**, исходя из коммерчески доступных 5-бромзамещённых-2-амино-1,3,4-тиадиазолов **1** и трифторметилацетоуксусного эфира **25** (схема 11). Синтез был выполнен согласно известным процедурам синтеза 5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина.

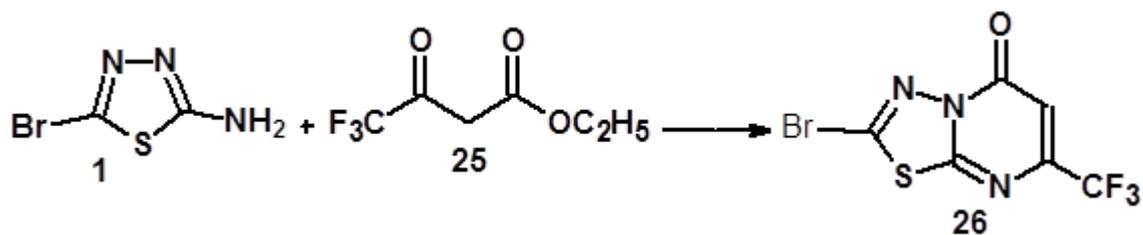


Схема 11 - Реакция циклоконденсации соединения **1** и **25**.

Атом брома, находящийся во втором положении, предоставляет доступ к широкому спектру возможных реакций функционализации. Таким образом, мы изучили реакцию ароматического нуклеофильного замещения **26** с различными аминами, а также палладий каталитическую реакцию Сузуки-Мияуры. Соединение **26** охотно реагирует с анилинами или алкиламинами без необходимости дополнительных оснований. Важно отметить, что продукты могут быть легко изолированы и очищены из реакционной смеси простой фильтрацией. В общем, анилины привели к соответствующим продуктам с очень хорошими выходами, в то время как использование алкиламинов, метилгидразина или N-замещенных анилинов ведёт к снижению выхода продуктов реакции. Увеличение числа углерода в алифатической цепи аминов решительно улучшило выход продуктов реакции **28h-j** (схема 12).

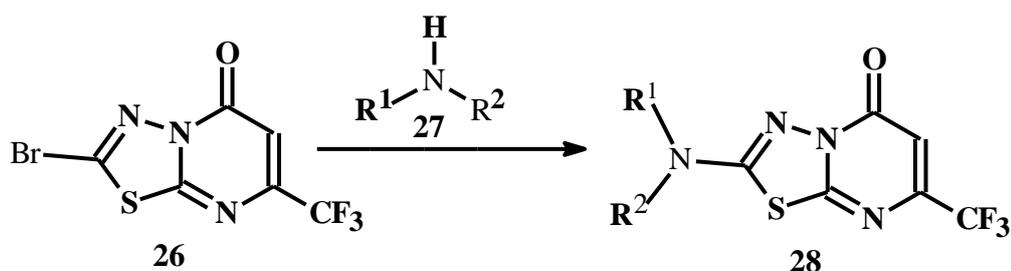


Схема 12 - Получение соединения **28** из **26** и **27**. Условия: амин (2 эквивалент), MeOH (растворитель), температура 20°C, 5 ч. **28** (выход): **a**) R¹=H, R²=C₆H₅ (91%); **b**) R¹=H, R²=4-FC₆H₄ (90%); **c**) R¹=H, R²=3-MeOC₆H₄ (60%); **d**) R¹=H, R²=4-EtOC₆H₄ (90%); **e**) R¹=H, R²=4-*i*PrC₆H₄ (87%); **f**) R¹=H, R²=4-H₂NC₆H₄ (65%); **g**) R¹=H, R²=аллил (75%); **h**) R¹=H, R²=*n*Pr (30%); **i**) R¹=H, R²=*n*Bu (66%); **j**) R¹=H, R²=*n*Pent (72%); **k**) R¹=H, R²=(Me)₂NCH₂CH₂ (45%); **l**) R¹=Me, R²=NH₂ (51%); **m**) R¹=*n*Bu, R²=*n*Bu (67%); **n**) R¹=Me, R²=C₆H₅ (50%).

Структуры всех синтезированных соединений были подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии. На спектре ЯМР ^1H соединения **28a** в CD_3SOCD_3 , δ , м.д., Гц (Рисунок 2.6) в следующих областях были обнаружены характерные полосы поглощения: 10.85 (с, 1H, NH); 7.62 (дд, $^3\text{J}=8.75$, $^4\text{J}=1.12$, 2H, CH_{Ar}); 7.43 (т, $^3\text{J}=7.81$, 2H, CH_{Ar}); 7.12 (т, $^3\text{J}=7.36$, 1H, CH_{Ar}); 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$).

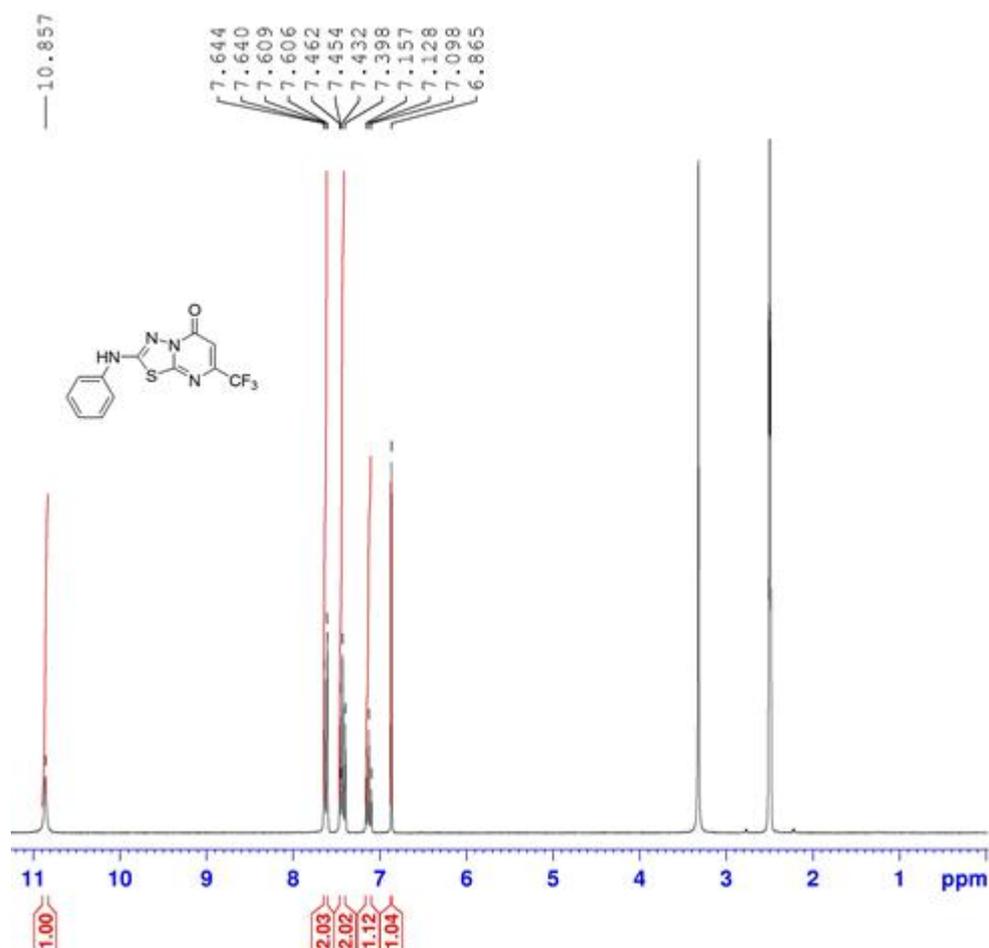


Рисунок 2.6 - Спектр ЯМР ^1H 2-фениламино-7-трифторметил-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-онов **28a** в CD_3SOCD_3 .

На спектре ЯМР соединения ^{13}C **28a** в CD_3SOCD_3 , δ , м.д. (рисунок 2.7) в следующих областях были обнаружены характерные полосы поглощения: 161.18 (C_{Ar}); 154.87 (C_{Ar}); 154.18 (C_{Ar}); 148.11 (к, $^2\text{J}=34.78$, C- CF_3); 138.97 (C_{Ar}); 129.43 (CH_{Ar}); 123.62 (CH_{Ar}); 120.78 (к, $^1\text{J}=274.68$, CF_3); 118.43 (CH_{Ar}); 107.03 (к, $^3\text{J}=3.37$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$).

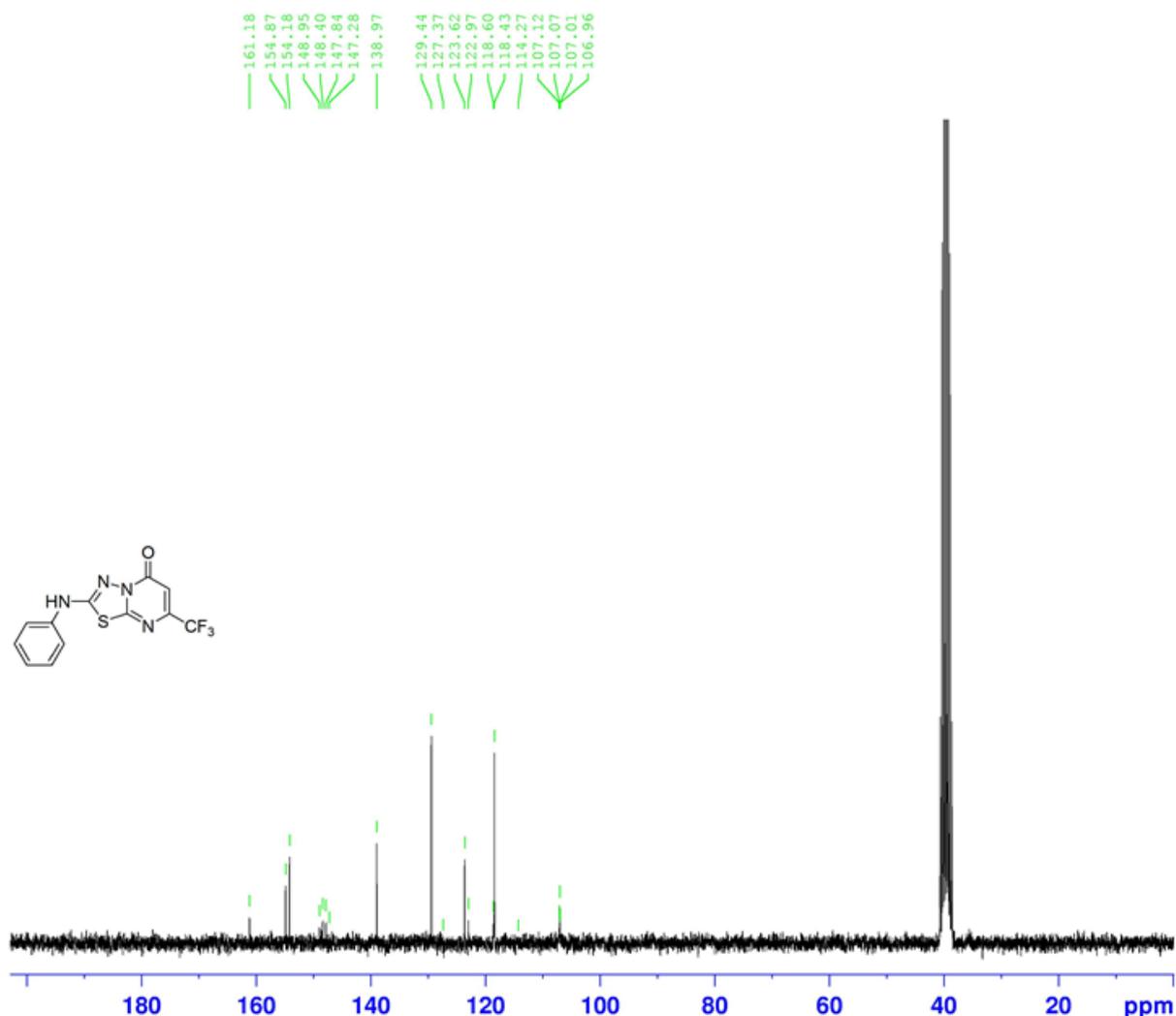


Рисунок 2.7 - Спектр ЯМР ^{13}C 2-фениламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-онов **28a** в CD_3SOCD_3 .

Как следующий шаг, мы вовлекли соединение **26** в реакцию Сузуки-Мияуры, используя $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в присутствии бидентального лиганда Xantphos. При этом различные арилбороновые кислоты реагировали с **26**, давая от умеренных до превосходных выходов продуктов сочетания **29** (схема 13). В общем, из-за стерических ограничений страдает реакционная способность, которая приводит к уменьшению выхода продукта реакции относительно арилбороновой кислоты, если она замещена в орто-положений. Кроме того, электронно-богатые арилбороновые кислоты приводили к более высоким выходам продуктов реакции из-за их высокой нуклеофильности в реакциях кросс-сочетаний.

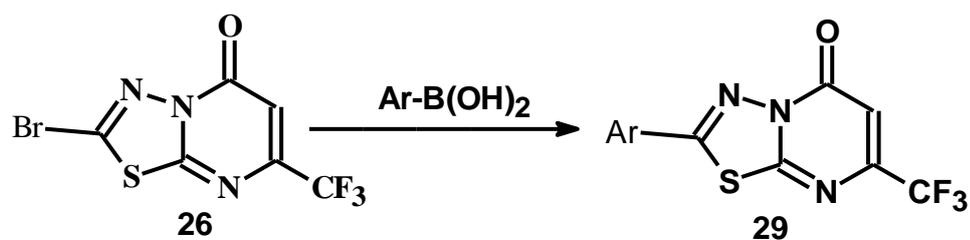


Схема 13 - Условия: Ar-B(OH)_2 (1.1 эквивалент), Pd(OAc)_2 (10 моль%), Хантфос (2.0 эквивалент), K_2CO_3 (2.0 эквивалент), 1,4-диоксан (растворитель), 100°C , 16 ч. **29** (выход): **a**) C_6H_5 (90%); **b**) $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (81%); **c**) $2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (75%); **d**) $4\text{-EtC}_6\text{H}_4$ (66%); **e**) $3,5\text{-(Me)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (60%); **f**) $3,4\text{-(Me)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (63%); **g**) $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (78%); **h**) $3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (65%); **i**) $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (45%); **j**) $3,5\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (88%); **k**) $2,3\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (35%); **l**) $4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (90%); **m**) $2\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (40%); **n**) $2\text{-FC}_6\text{H}_4$ (51%); **o**) $3\text{-FC}_6\text{H}_4$ (65%); **p**) $3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ (55%); **q**) $4\text{-F}_3\text{COC}_6\text{H}_4$ (60%); **r**) $3\text{-NCC}_6\text{H}_4$ (55%); **s**) $3\text{-N}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ (65%); **t**) $3\text{-H}_5\text{C}_6\text{C}_6\text{H}_4$ (70%).

Структура всех синтезированных соединений серии **29** была подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии. На спектре ЯМР ^1H соединения **29a** в CDCl_3 , δ , м.д., Гц (рисунок 2.8) в следующих областях были обнаружены характерные полосы поглощения: 7.98 (д, $^3\text{J}=7.85$, 2H, CH_{Ar}); 7.53-7.67 (м, 3H, CH_{Ar}); 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц.: 163.42 (C_{Ar}); 160.84 (C_{Ar}); 156.17 (C_{Ar}); 151.10 (к, $^2\text{J}=36.30$, C-CF_3); 130.69 (C_{Ar}); 129.75 (CH_{Ar}); 128.04 (CH_{Ar}); 127.91 (CH_{Ar}); 120.41 (к, $^1\text{J}=275.10$, CF_3); 107.79 (к, $^3\text{J}=3.05$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$).

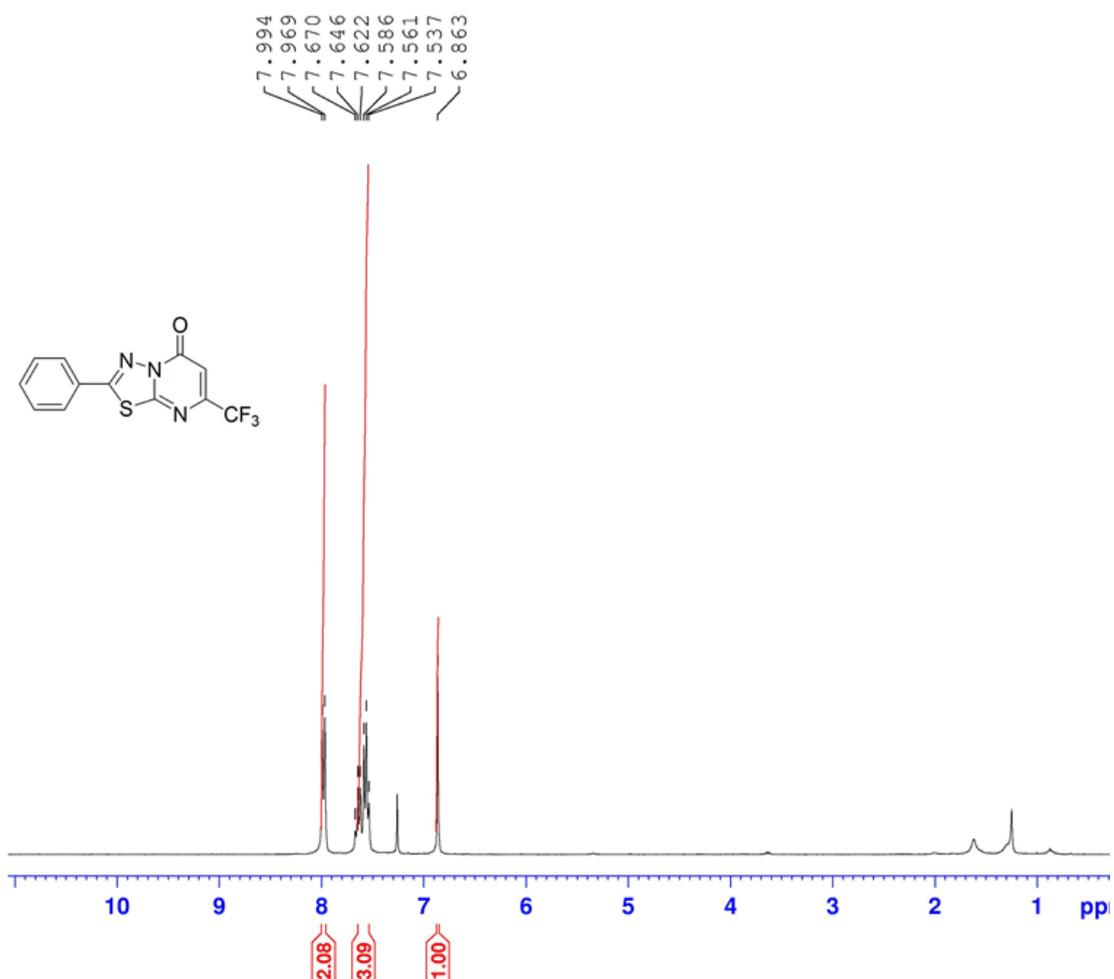


Рисунок 2.8 - Спектр ЯМР ^1H 2-фенил-7-трифторметил-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она **29a** в CDCl_3 .

На спектре ЯМР ^{13}C соединения **29a** в CDCl_3 , δ , м.д., Гц (рисунок 2.9) в следующих областях были обнаружены характерные полосы поглощения: 163.42 (C_{Ar}); 160.84 (C_{Ar}); 156.17 (C_{Ar}); 151.10 (к, $^2\text{J}=36.30$, C- CF_3); 130.69 (C_{Ar}); 129.75 (CH_{Ar}); 128.04 (CH_{Ar}); 127.91 (CH_{Ar}); 120.41 (к, $^1\text{J}=275.10$, CF_3); 107.79 (к, $^3\text{J}=3.05$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$).

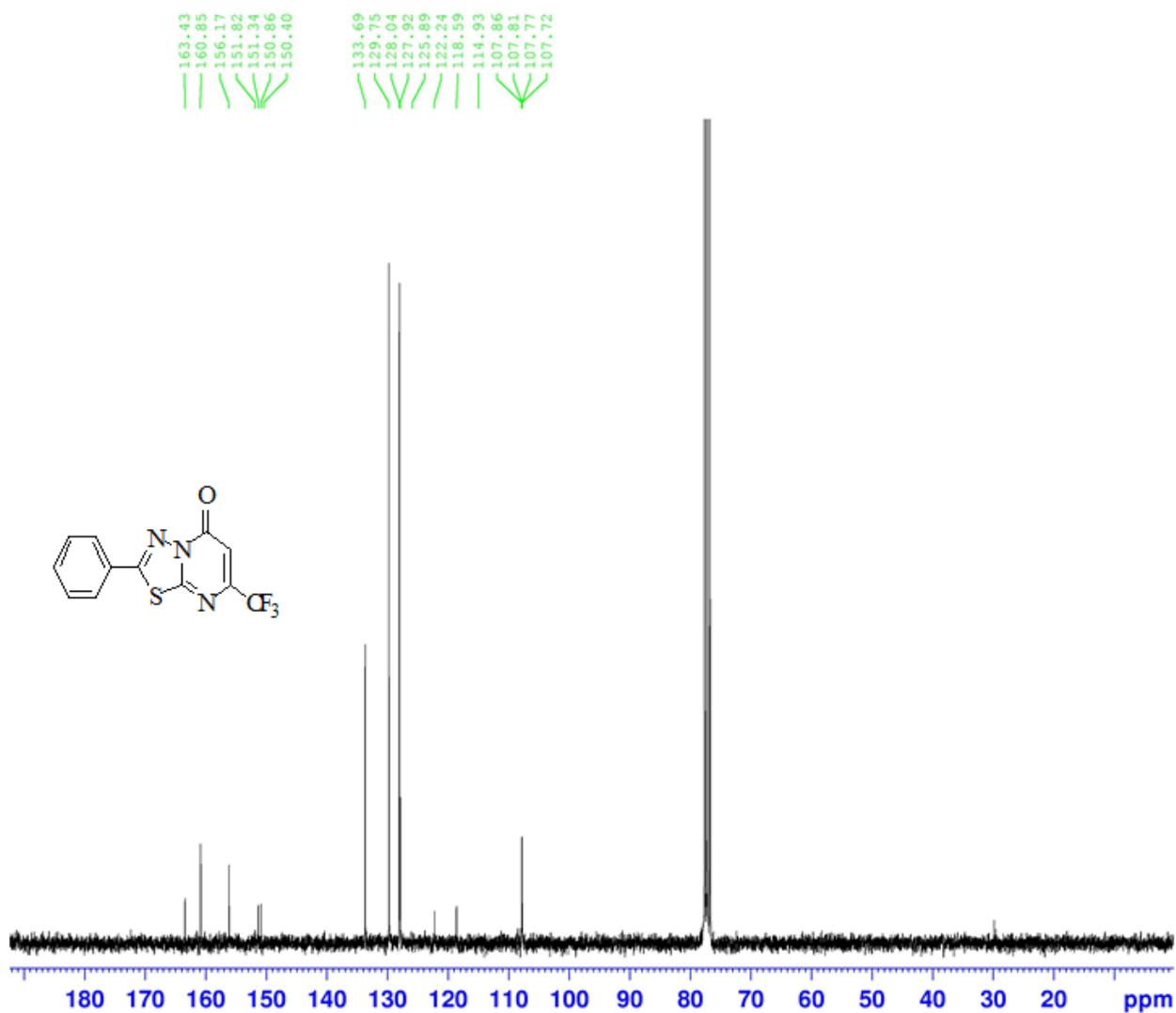


Рисунок 2.9 - Спектр ЯМР ^{13}C 2-фенил-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она **29a** в CDCl_3 .

2.1.3.1. Взаимоотношение структуры и биологической активности

Были изучены ингибирующая активность против энзимов обеих серий 7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов (таблица 2.2). Соединения **28a-n** содержат аминогруппу во 2-ом положении, в то время как производные **29a-t** являются 2-арилзамещенными производными **26**. В случае соединения **28g**, в которой аминогруппа содержит аллиловый заместитель, было отмечено сильное ингибирование против человеческой тканеспецифической щелочной фосфатазы (h-TNAP) сравнительно против щелочной фосфатазы человеческого кишечника (h-IAP).

Таблица 2.2 - Ингибирование щелочных фосфатаз (*h*-TNAP и *h*-IAP)

Сер.номер IC ₅₀ ±SEM(μM)	Соединение	h-TNAP	h-IAP
1	28c	0,38±0,06	0,44±0,07
2	28d	1,58±0,11	0,02±0,16
3	28e	1,98±0,12	31,5±3,67
4	28e	1,98±0,12	31,5±3,67
5	28g	0,29±0,03	0,89±0,07
6	28h	1,44±0,14	0,31±0,01
7	28i	0,88±0,09	0,71 ±0,07
8	28j	0,61±0,05	0,76±0,06
9	28k	0,45±0,04	3,75±102
10	28l	2,02±0,17	2,22±0,06
11	28m	1,53±0,13	4,63±1,16
12	29a	0,21±0,02	0,43±0,07
13	29b	1,06±0,05	0,36±0,04
14	29d	>100	4,55±1,08
15	29e	0,52±0,08	0,46±0,05
16	29f	0,54±0,11	1,75±0,14
17	29g	0,28±0,02	0,48±0,02
18	29i	3,48±0,25	>100
19	29g	1,15±0,16	0,76±0,12
20	29l	0,93±0,12	0,79±0,15
21	29m	4,52±0,91	>100
22	29n	>100	>100
23	29o	1,39±0,1	0,74±0,09
24	29p	0,52±0,08	0,68±0,03
25	29q	>100	0,24±0,02
26	29r	0,56±0,04	1,12±0,26
27	29s	0,62±0,02	0,48±0,04
28	29t	1,12±0,25	1,67±0,25
Левамизол		19,2±0,1	-
L-Фенилаланин		-	80,02±1,1

Примечание: Значения выражены, как среднее значение - SEM и n = 3.
IC₅₀ - концентрация, при которой ингибируется 50% фермента.

Введение заместителя в кольцо фенила не улучшило ингибирующее свойство по сравнению с незамененным **28a**. Когда мы сравнили активность **28c**, **28d** и **28f** против h-TNAP, обнадеживающее увеличение ингибирующего эффекта было замечено для **28f**, когда в кольцо фенила вводилась аминогруппа, по сравнению с **28c**, **28d**, когда в кольцо фенила вводились метокси- и этокси-группы. Последние соединения показали почти равный потенциал против обоих изозимов, и в этих случаях фенильные заместители, содержащие -OCH₃ в *m*-положении **28c** показали лучшую ингибирующую чувствительность по сравнению с присутствием -OCH₂CH₃ в *p*-положении **28d**. Другой эффект заместителя с кольцом фенила был замечен, когда оно имело алкильный заместитель, то есть пропил в *para*-положении **28e**. Введение алкильных заместителей в другие положения (в амин-) было также изучено для **28h**, **28i**, **28j**, но это не приводило к более высоким ингибирующим потенциалам. Среди этих алкил-замещенных производных заместители с менее стерическими затруднениями не улучшили ингибирующего потенциала у соединений **28i**, **28j**, проявляющих улучшенную чувствительность. Противоположное поведение этих производных наблюдалось против h-IAP. Производные с меньшими (короткими) алкильными заместителями показали улучшенную чувствительность против h-IAP, и в этом случае соединение **28h** было идентифицировано, как более мощный ингибитор, в то время как соединение **28j** показало меньшую ингибирующую чувствительность. Точно так же введение *n*-бутил-группы **28m** приводило к сильному снижению ингибирующего потенциала против обоих изозимов. Соединение **28l** проявило равный потенциал ингибирования к обоим изозимам, но когда структура **28l** была сравнена с **28f**, было замечено, что присоединение метил-группы и введение амино-групп было бесполезным против обоих изозимов. Среди серии производных 2-арилзамещенных-7-трифторметил-5H-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов **29a-t**; кроме **29c**, **29h**, **29k**, соединения **29i** и **29m** были идентифицированы, как селективные ингибиторы против h-TNAP, в то время как соединения **29d** и **29q** показали селективное ингибирование против h-IAP. Соединение **29a** (h-TNAP, 0.21±0.02 μM; h-IAP, 0.43±0.07 μM) и

29g (h-TNAP, $0.28 \pm 0.02 \mu\text{M}$; h-IAP, $0.48 \pm 0.02 \mu\text{M}$) показали почти равный потенциал ингибирующего эффекта против обоих APs. Детальное отношение между химической структурой молекулы этих двух производных и их биологической активностью указывают, что производные, которые не имеют заместителя в ариловом заместителе **29a** показали более высокий эффект, чем 4-метоксипроизводное **29g** и были идентифицированы, как самые эффективные ингибиторы h-TNAP. Соединения, имеющие в качестве заместителя диметильные группы **29e** и **29f**, показали высокое улучшение потенциала ингибирующего эффекта по сравнению с монометилзамещенными **29b** ($IC_{50} \pm SEM \frac{1}{4} 1.06 \pm 0.05 \mu\text{M}$). Необходимо отметить, что присутствие 3,5-диметил-группы (в ариле) положительно повлияло на потенциал ингибирования, то есть $IC_{50} \pm SEM \frac{1}{4} 0.52 \pm 0.08 \mu\text{M}$. Кроме того, эффект ингибирования был умеренно уменьшен с перемещением одной группы *мета*-метила к *пара*-положению кольца фенила **29f**, то есть $IC_{50} \pm SEM \frac{1}{4} 0.54 \pm 0.09 \mu\text{M}$. Введение метильной группы в *мета*-положение является важным для h-TNAP активности. Противоположные активности были названы в случае h-IAP: производное метила, которое монозамещено в соединении **29b**, привело к улучшению величины ингибирования против h-IAP. Введение метокси-группы привело к значительному ингибированию обоих изозимов, но менее чем для соединения **29a**. Введение метокси-группы, расположенной в *пара*-положении кольца фенила, было благоприятным для ингибирования h-TNAP и h-IAP, но более селективным против h-TNAP. Перемещение метокси-группы с *пара*- к *орто*-положению привело к более низким величинам ингибирования h-TNAP и полной потере ингибирования против h-IAP. Также, для соединения **29e** присутствие метильной группы в *мета*-положении оказалось более благоприятным для величины ингибирования по сравнению с другими положениями (кроме соединения **28c**).

Когда кольцо фенила содержит атом фтора, позиция заместителя играет важную роль. В случае комплекса **29n**, где атом фтора расположен в *орто*-положении, была замечена потеря активности к обоим изозимам. Напротив,

соединение **29o**, содержащее атом фтора в *мета*-положении фенильного кольца, привело к значительному ингибированию обоих изозимов. При сравнении соединений **29o** и **29p** было отмечено присутствие трифторметокси-группы (F_3CO), расположенной в *пара*-положении **29q**. Это соединение, как было определено, было самым мощным селективным ингибитором h-IAP. Присутствие F_3CO делает это соединение более липофильным и более селективным для h-IAP. Соединения **29r**, **29s** и **29t**, имеющие NO_2 - и NC -группы на фенильном кольце, соответственно, также оказали влияние на ингибирование h-IAP, но активность их была ниже по сравнению с **29q**. Эти результаты показывают, что у большинства производных от обоих рядов было IC_{50} к обоим APs в низком микромолярном диапазоне. Кроме того, селективные ингибиторы производных 2-арил-7-(трифторметил)-5H-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина являются важной исходной точкой для развития некоторых более мощных и отборных ингибиторов APs.

Исследование молекулярной докинга позволило найти наиболее выгодную ориентацию и конформацию для образования комплекса: с лигандами (соединения **29a** и **29q**) в моделях обоих изозимов (приложение 2, рисунки ПЗ и П4).

2.1.4. Синтез и биологические свойства

8-замещенных-2-метил- бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов

Для нашего исследования мы выбрали хлорзамещенный бензотиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он **31**, как легко доступный стартовый материал. Соединение **31** было синтезировано по реакции коммерчески доступных 2-амино-6-хлорбензотиазола и ацетоуксусного эфира **21a** (схема 14).

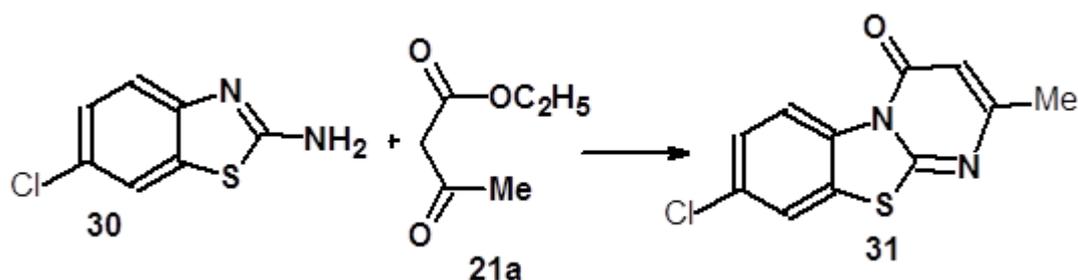


Схема 14 - Синтез исходного соединения **31**. Условие: нагревание в полифосфорной кислоте.

Мы начали наше исследование, оптимизировав синтез соединения **32a** в условиях реакции Сузуки-Мияуры (схема 15). Были проверены различные катализаторы, лиганды, основания и растворители (таблица 2.3)

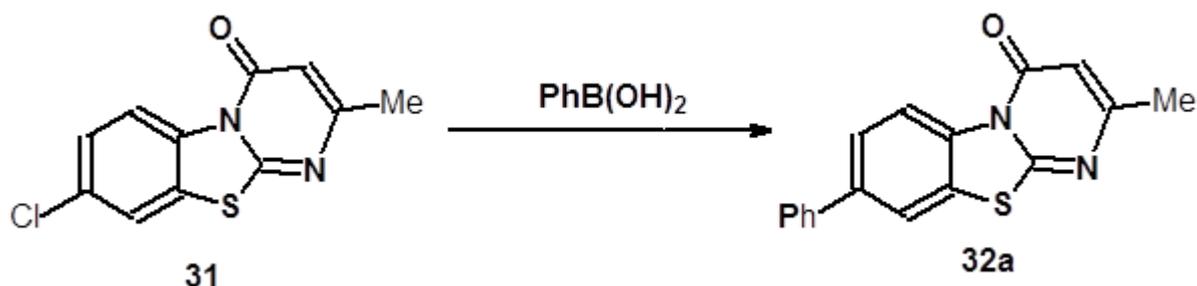


Схема 15 - Реакция кросс-сочетания Сузуки для соединения **31** (**31** → **32a**, Ph=C₆H₅).

Стало очевидно, что выбор растворителя и основания оказывает огромное влияние на результат реакции. В то время как K₃PO₄, примененный в алкогольном растворителе, не дал продукта, применение смеси растворителей на основе 1,4-диоксана и воды привело к очень хорошему выходу продукта реакции, при использовании XPhos в качестве лиганда. Уменьшение количества катализатора и лиганда значительно уменьшило выход продукта реакции.

Достоверности структуры полученных соединений были подтверждены данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии.

На спектрах ЯМР ¹H соединения **32a** в CD₃SOCD₃ (рисунок 2.10) были обнаружены характерные полосы поглощения в следующих областях: δ, м.д., Гц: 8.75 (д, ³J=8.8, 1H, CH_{Ar}); 8.39 (д, ⁴J=1.7, 1H, CH_{Ar}); 7.89 (дд, ³J=8.8, ⁴J=2.0, 1H, CH_{Ar}); 7.74-7.77 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.49-7.55 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.39-7.45 (м, 1H, CH_{Ar}); 6.31 (д, ⁴J=0.8, 1H, CH_{Гет-Ар}); 2.32 (д, ⁴J=0.5, 3H, CH₃).

Таблица 2.3 - Оптимизация синтеза соединения **32a** из **31**: (Ph=C₆H₅)

№ реакции	Катализатор, моль%	Лиганд, моль%	Основание, экв.	Растворитель, мл	[%] ^a – выход продукта, в %
1	Pd ₂ (dba) ₃ , 1	XPhos, 4	K ₃ PO ₄ , 2	<i>n</i> -бутанол, 2	0
2	Pd ₂ (dba) ₃ , 1	XPhos, 4	K ₃ PO ₄ , 2	этанол, 2	0
3	Pd(PPh ₃) ₄ , 1	XPhos, 4	K ₃ PO ₄ , 2	<i>n</i> -бутанол, 2	0
4	Pd(PPh ₃) ₄ , 4	DavePhos, 8	Na ₂ CO ₃ , 2.4	диоксан/H ₂ O, 4:1	47
5	Pd(PPh ₃) ₄ , 4	XPhos, 8	Na ₂ CO ₃ , 2.4	диоксан/H ₂ O, 4:1	34
6	Pd ₂ (dba) ₃ , 1	DavePhos, 8	Na ₂ CO ₃ , 2.4	диоксан/H ₂ O, 4:1	52
7	Pd ₂ (dba) ₃ , 1	XPhos, 8	Na ₂ CO ₃ , 2.4	диоксан/H ₂ O, 4:1	85
8	Pd ₂ (dba) ₃ , 4	XPhos, 4	Na ₂ CO ₃ , 2.4	диоксан/H ₂ O, 4:1	42

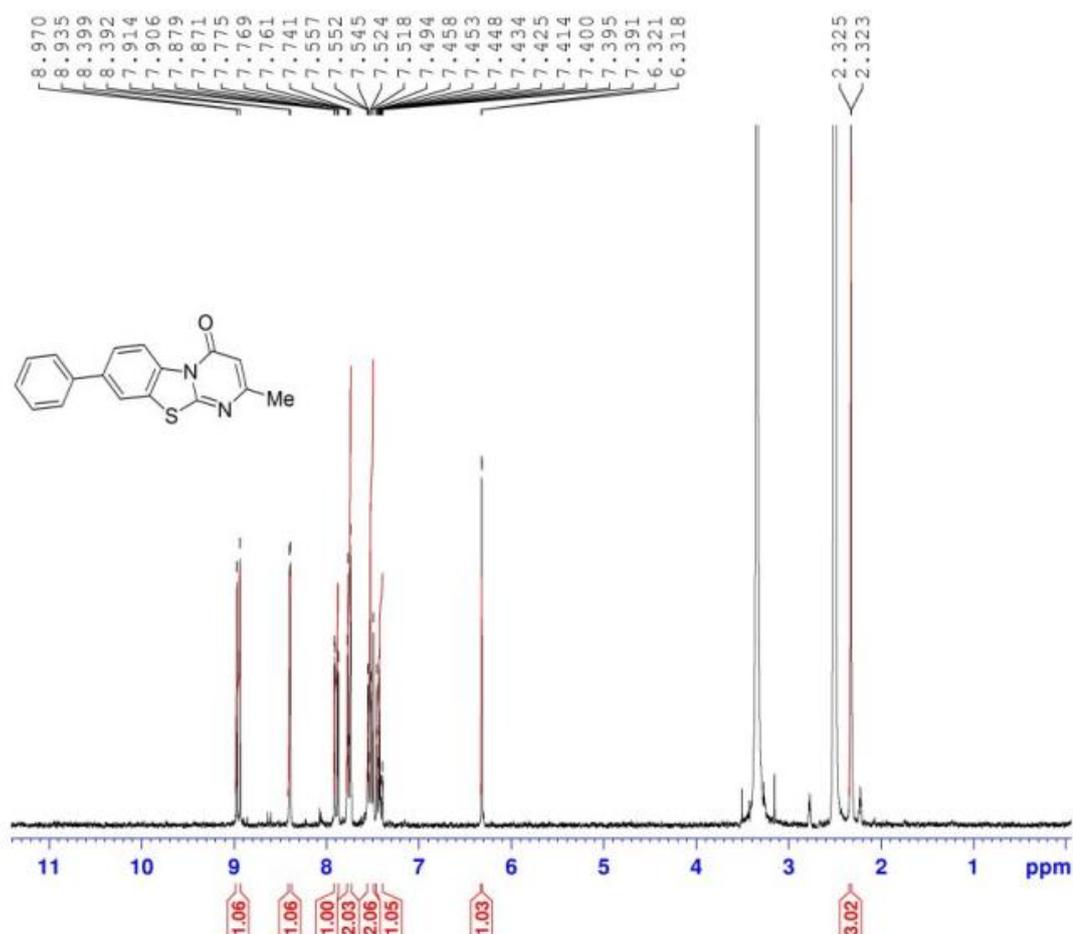


Рисунок 2.10 - Спектр ЯМР ^1H 8-фенил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она **32a** в CD_3SOCD_3 .

На спектрах ЯМР ^{13}C соединения **32a** в CD_3SOCD_3 (рисунок 2.11) были обнаружены характерные полосы поглощения в следующих областях: δ , м.д.: 162.64 (C_{Ar}); 161.54 (C_{Ar}); 161.02 (C_{Ar}); 140.71 (C_{Ar}); 139.55 (C_{Ar}); 135.27 (C_{Ar}); 129.20 (CH_{Ar}); 128.26 (CH_{Ar}); 127.37 (CH_{Ar}); 126.26 (CH_{Ar}); 124.94 (C_{Ar}); 120.28 (CH_{Ar}); 120.14 (CH_{Ar}); 107.32 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 23.68 (CH_3).

После отборки соответствующих условий для реакции Сузуки-Мияуры, мы оценили применимость этой реакции для кросс-сочетания с различными бороновыми кислотами. Оптимизированные условия оказались применимы для реакции с борными кислотами, содержащими некоторые функциональные группы, включая N- и S-гетероциклы, а также формильную и сложноэфирную. Использование в реакции арилборных кислот, содержащих как электронно-

донорные, так и электронно-акцепторные группы, привело к одинаково хорошим выходам продукта реакции.

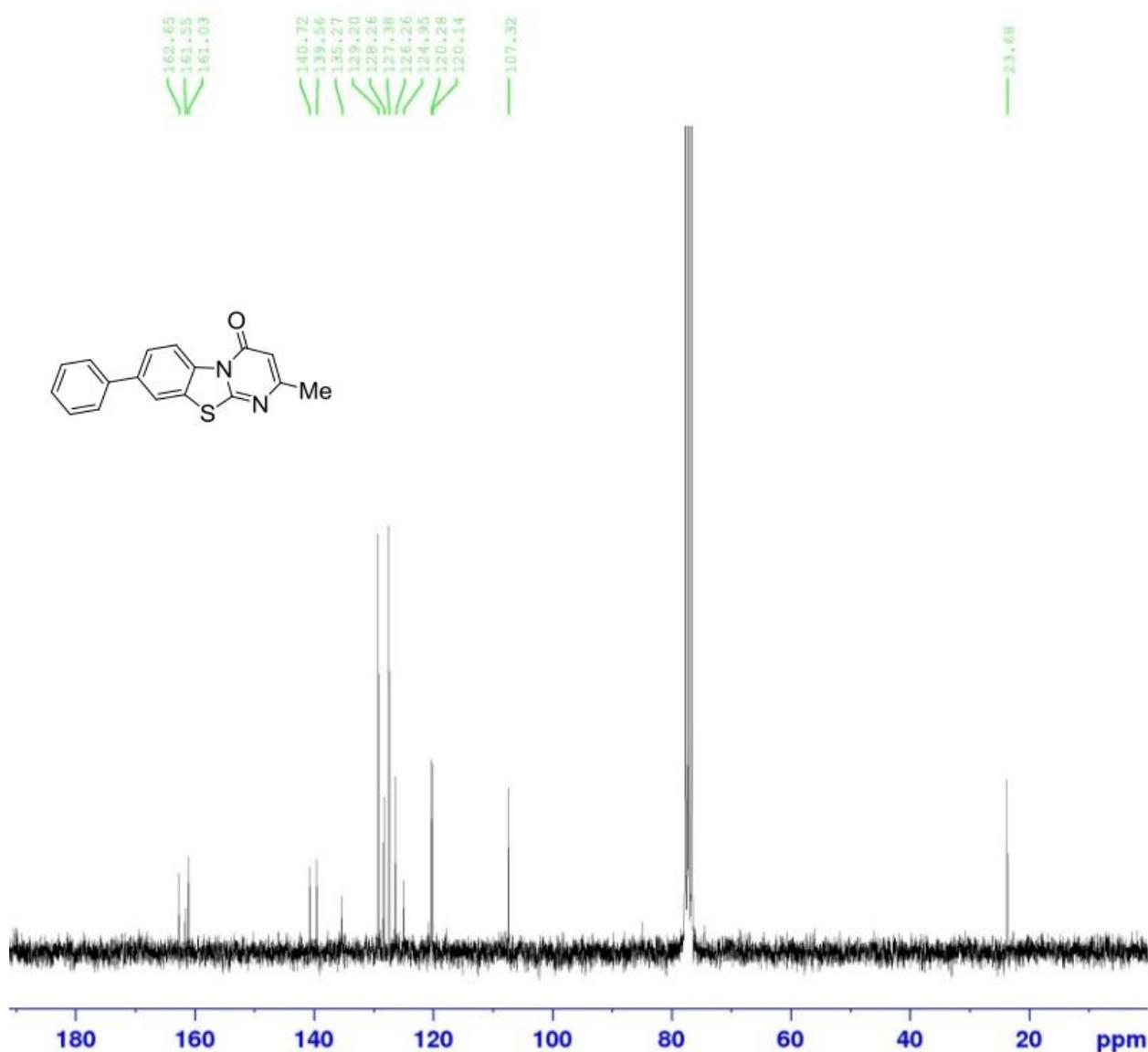


Рисунок 2.11 - Спектр ЯМР ^{13}C 8-фенил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она **32a** в CDCl_3 .

Однако, арилборные кислоты, содержащие объёмные стерические орто-заместители, реагируют с образованием продукта реакции с более низкими выходами, чем производные с пара-заместителями (сравнение выхода продукта реакции у производных **32b**, **32c** и **32d**, а также **32m** с **32l**) (схема 16).

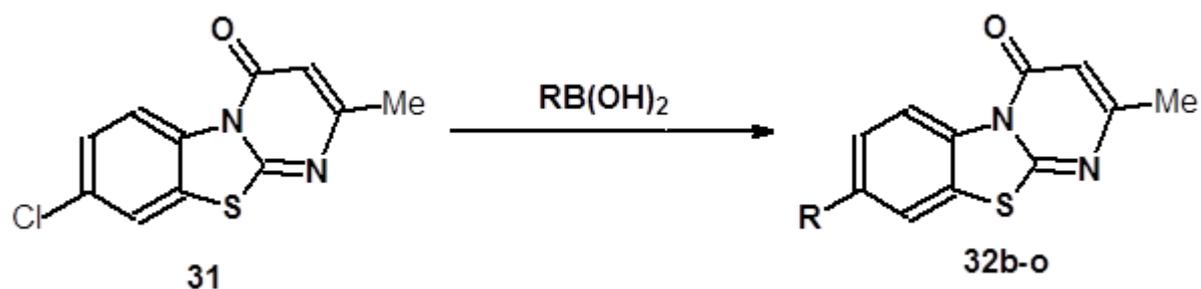


Схема 16 - Синтез целевых продуктов **32b-o**: R = **b**) 4-MeC₆H₄; **c**) 2-MeC₆H₄; **d**) 2-MeC₆H₄; **e**) 3,3-(Me)₂C₆H₃; **f**) 4-FC₆H₄; **g**) 4-F₃CC₆H₄; **h**) хинолил-3; **i**) H₅C₆C₆H₄; **j**) 4-MeOC₆H₄; **k**) 2-MeO,3-FC₆H₃; **l**) 2-ОНСС₆H₄; **m**) 2-EtO₂СС₆H₄; **n**) Me; **o**) тиенил-3. Условия: фенолбороновая кислота (1.5 эквивалент), Pd₂(dba)₃ (0.04 эквивалент), XPhos (0.08 эквивалент), K₂CO₃ (2.4 эквивалент), диоксан : вода (4:1, растворитель), 100°C, 16 ч.

Другая часть нашего исследования была посвящена аминированию соединения **31** с использованием реакции Бухвальда-Хартвига, актуальность чего обусловлена важностью аминов в медицинской химии и фармакологии. При оптимизации данной реакции лучшие результаты были получены с использованием Pd₂(dba)₃·CHCl₃ - как катализатора, XPhos - как лиганда и NaOtBu - как основания в толуоле. Нужно отметить, что реакция **31** с морфолином дала желаемый продукт **32a** с выходом 85% (схема 17, таблица 4).

Реакция кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига для соединений **31** приведена на схеме 17.

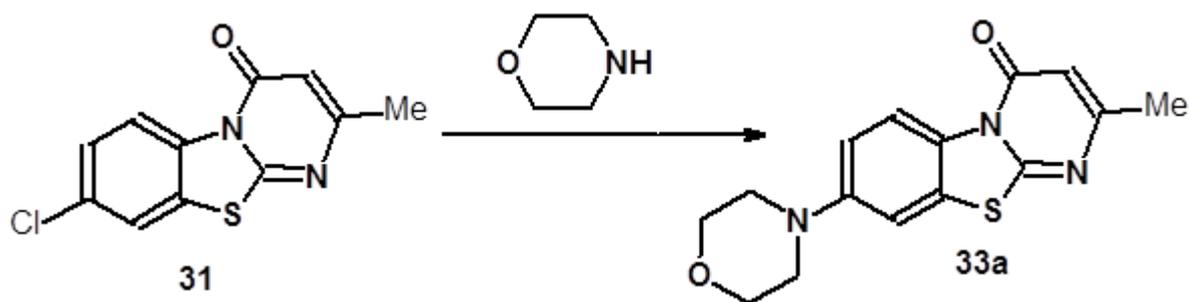


Схема 17 - Реакция кросс-сочетания Бухвальд-Хартвига для соединений **31**.

Важно отметить, что простое нуклеофильное ароматическое замещение (S_NAr) в отсутствие палладиевого катализатора не привело к желаемому продукту (таблица 4, строка 8).

Реакция **31** с различными анилинами позволила получить продукты **33b-e** с хорошими выходами (схема 18, таблица 4). Причём, успешно были использованы анилины, содержащие электронно-донорные и электронно-акцепторные заместители.

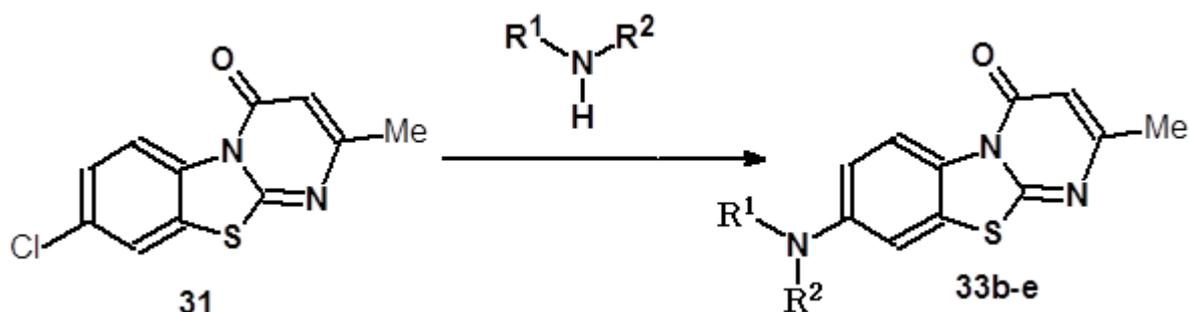


Схема 18 - Получение целевых продуктов **33b-e**: **b)** $R^1=Me$, $R^2=C_6H_5$; **c)** $R^1=H$, $R^2=4-FC_6H_4$; **d)** $R^1=H$, $R^2=3-F_3CC_6H_4$; **e)** $R^1=H$, $R^2=3,3-(MeO)_2C_6H_3$.
Условия: амин (1.1 эквивалент), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (0.04, 0.08 эквивалент), $NaOtBu$ (1.4 эквивалент), толуол (растворитель), $100^\circ C$, 16 ч.

Таблица 2.4 - Оптимизация синтеза соединения **33a**

№ реак-ции	Катализатор, моль%	Лиганд, моль%	Основание, экв.	Растворитель, мл	[%] ^a – выход продукта, в %
1	$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, 2	XPhos, 8	$NaOtBu$, 1.4	толуол, 2	45
2	$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, 2	DavePhos, 1.5	$NaOtBu$, 1.4	толуол, 3	0
3	$Pd(PPh_3)_4$, 1	DavePhos, 8	$NaOtBu$, 1.4	толуол, 3	0
4	$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, 2	XPhos, 8	$NaOtBu$, 1.4	толуол, 2	30
5	$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, 4	XPhos, 8	$NaOtBu$, 1.4	толуол, 2	85
6	$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, 1	XPhos, 2	$NaOtBu$, 1.4	толуол, 2	0
7	$Pd_2(dba)_3$, 1	XPhos, 8	$NaOtBu$, 1.4	толуол, 2	0
8	-	-	$NaOtBu$, 1.4	метанол, 2	0

Механизм реакции $31 + B^1 \rightarrow 33$ происходит по одной схеме каталитического цикла Бухвальда-Хартвига (рисунок 2.12). После прохождения прекаталитического процесса L_nPd^0 ($n=1$ или $L=XPhos$) происходит окислительное присоединение L_nPd^0 к соединению 31 (Het-Br) с образованием A^1 , дальнейшая координация B^1 с A^1 в присутствии основания приводит к образованию депротонированного $C^1 \rightarrow D^1$, далее восстановительное элиминирование D^1 приводит к образованию целевого продукта 33 с формированием C-N-связи и регенерации катализатора.

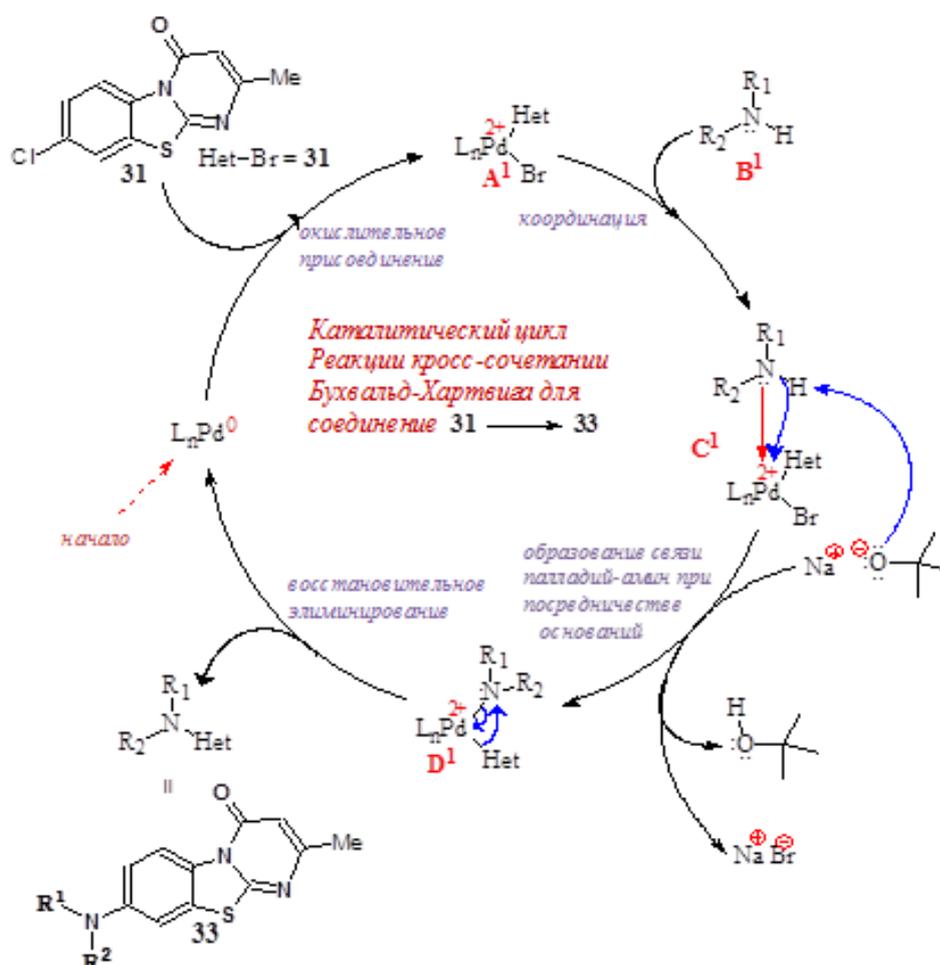


Рисунок 2.12 - Каталитический цикл реакции кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига для получения соединений 33 из 31 .

Достоверность структуры полученных соединений этой серии была подтверждена данными ЯМР 1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии.

На спектре ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **33a** (рисунок 2.13) в следующих областях: 8.89 (д, $^3J=9.3$, 1H, CH_{Ar}); 7.09 (д, $^4J=2.6$, 1H, CH_{Ar}); 7.03 (дд, $^3J=9.3$, $^4J=2.6$, 1H, CH_{Ar}); 6.22 (д, $^4J=0.7$, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$); 3.88 (т, $^3J=4.9$, 4H, CH_2); 3.22 (т, $^3J=4.9$, 4H, CH_2); 2.36 (д, $^4J=0.5$, 3H, CH_3).

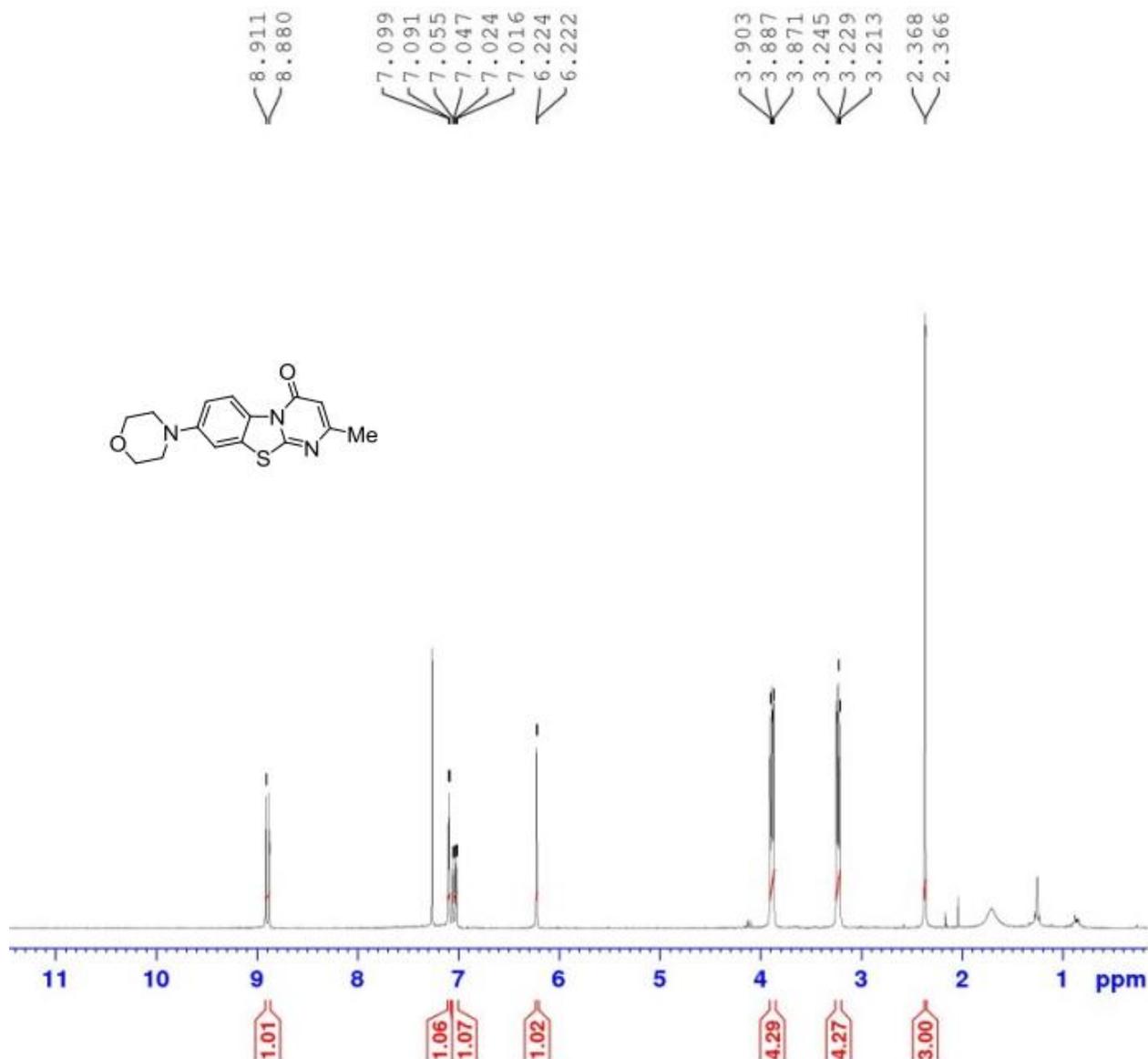


Рисунок 2.13 - Спектр ЯМР ^1H 8-морфолино-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она **33a** в CDCl_3 .

На спектре ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **33a** (рисунок 2.14) в следующих областях:

162.60 (C_{Ap}); 61.16 (C_{Ap}); 161.06 (C_{Ap}); 150.47 (C_{Ap}); 129.27 (C_{Ap}); 125.89 (C_{Ap}); 120.77 (CH_{Ap}); 115.00 (CH_{Ap}); 107.32 (CH_{Ap}); 107.18 (CH_{Гет-Аp}); 66.85 (CH₂); 49.27 (CH₂); 23.84 (CH₃).

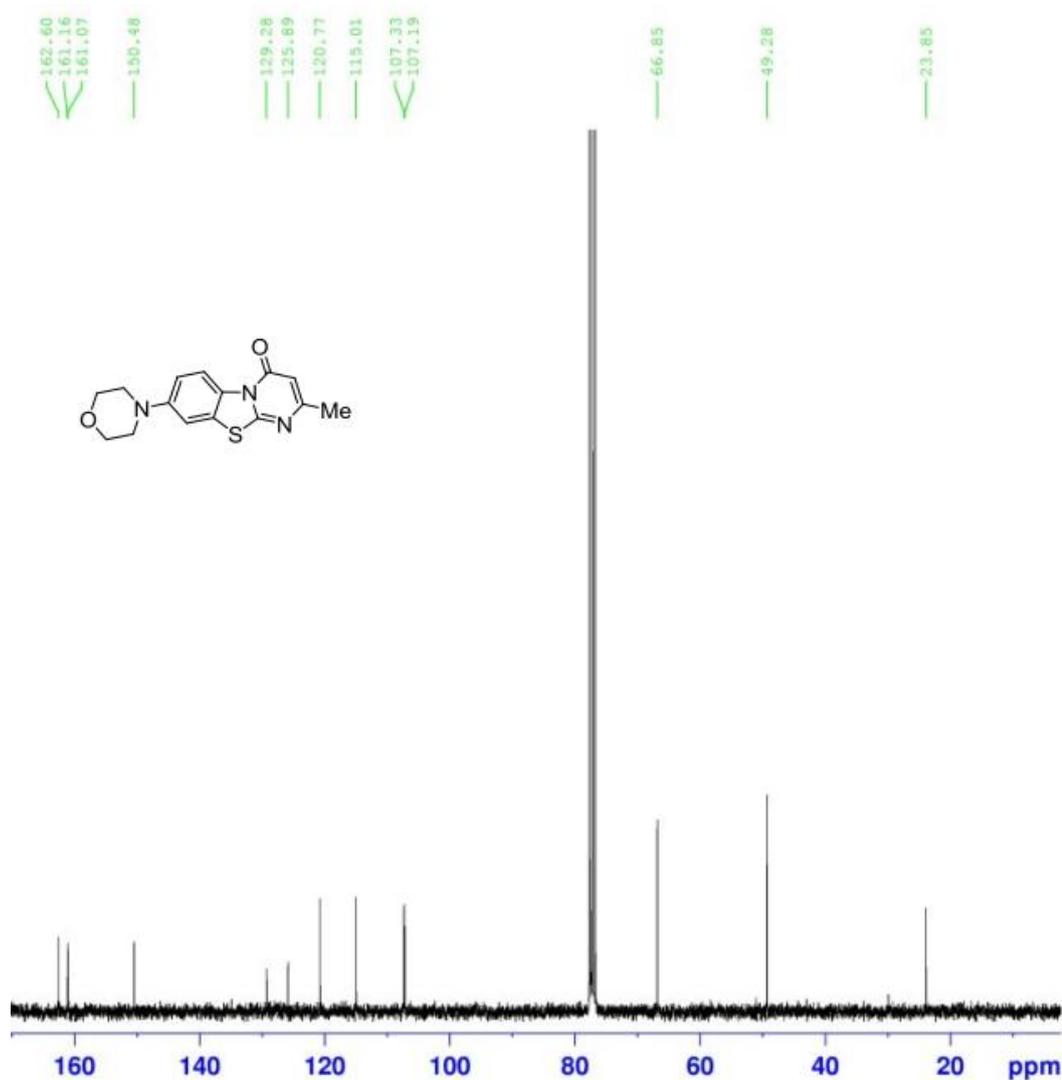


Рисунок 2.14 - Спектр ЯМР ¹³C 8-морфолино-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она **33a** в CDCl₃.

В заключительной части наших исследований по синтезу мы изучили реакцию Соногаширы для соединения **31** (схема 19). Во время оптимизации мы определили, что использование Pd(OAc)₂ и XPhos дало лучшие результаты (таблица 5).

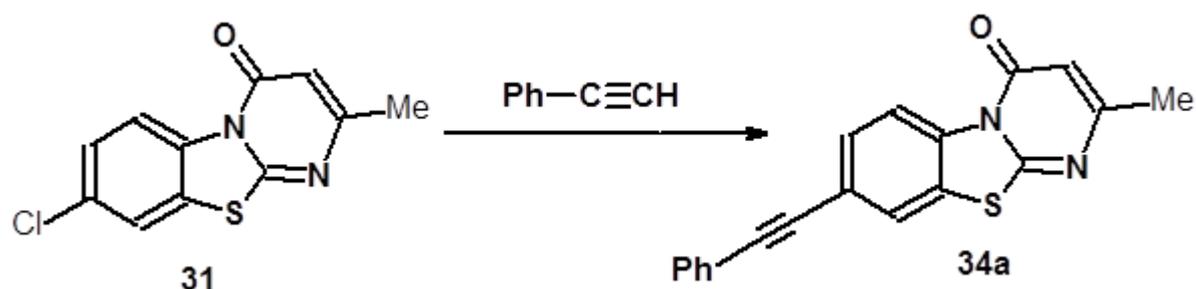


Схема 19 - Синтез соединения **34a** из **31** в условиях реакции кросс-сочетания Соногаширы.

Таблица 2.5 - Оптимизация синтеза соединения **34a**

№ реакции	Катализатор, моль%	Лиганд, моль%	Основание, экв.	Добавка, моль%	Растворитель, мл	[%] ^a – выход продукта, в %
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 1.2	-	Et ₃ N, 2	CuI, 4	ДМФ	30
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 1.2	-	Et ₃ N, 2	CuI, 4	диоксан	0
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 4	PtBu ₃ xHBF ₄ , 8	Cs ₂ CO ₃ , 2	DBU, 20	ДМФ	0
4	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ , 3	XPhos, 9	Cs ₂ CO ₃ , 2.1	-	CH ₃ CN	0
5	Pd/C, 10	XPhos, 8	K ₂ CO ₃ , 2.1	-	ДМА	25
6	Pd ₂ (OAc) ₂ , 4	XPhos, 8	Et ₃ N, 2.1	CuI, 4	ДМА, 2	10
7	Pd ₂ (OAc) ₂ , 5	XPhos, 10	Cs ₂ CO ₃ , 2.1	-	ДМСО, 2	0
8	Pd ₂ (OAc) ₂ , 4	XPhos, 10	Cs ₂ CO ₃ , 2.1	-	ДМФ, 2	0
9	Pd ₂ (OAc) ₂ , 4	XPhos, 8	K ₂ CO ₃ , 2.1	-	ДМА, 2	35
10	Pd ₂ (OAc) ₂ , 4	XPhos, 8	K ₂ CO ₃ , 2.1	CuI, 4	ДМА, 2	0
11	Pd ₂ (OAc) ₂ , 4	XPhos, 8	Et ₃ N, 2.1	-	ДМА, 2	40
12	Pd ₂ (OAc) ₂ , 4	PtBu ₃ xHBF ₄ , 8	Cs ₂ CO ₃ , 2.1	DBU	ДМА, 2	0
13	Pd ₂ (OAc) ₂ , 4	XantPhos, 8	Et ₃ N, 2.1	-	ДМА, 2	15
14	Pd ₂ (OAc) ₂ , 4	XPhos, 8	K ₂ CO ₃ , 2.1	-	ДМА, 2	77

После нескольких испытательных реакций, мы выявили, что использование диметилацетамида (ДМА), как растворителя, K₂CO₃, как основания, позволяют синтезировать желаемые продукты с высокими выходами. После оптимизации условий реакции, продукты **34a-e** были синтезированы с выходами желаемых

продуктов от умеренных до хороших. В этом контексте, были успешно использованы арилированные ацетилены, имеющие электронодонорные и электронодефицитные заместители (схема 20).

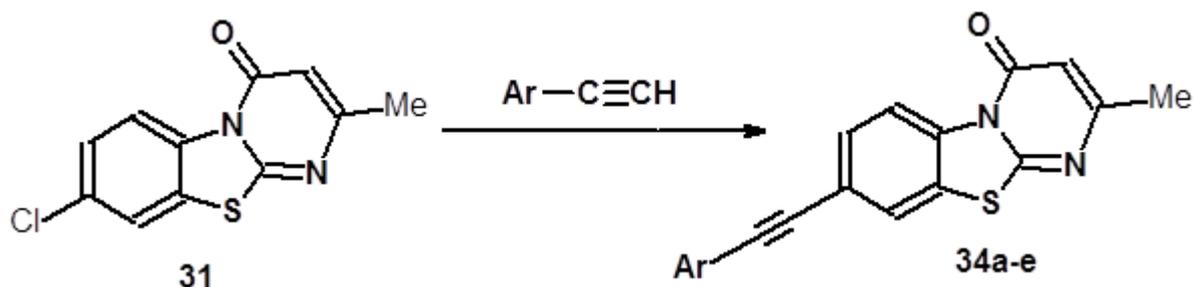


Схема 20 - Получение целевых продуктов **34a-e**. Ar = **a)** C₆H₅; **b)** 4-MeC₆H₄; **c)** 4-tBuC₆H₄; **d)** 4-MeOC₆H₄; **e)** 4-FC₆H₄. Условия: алкин (1.5 эквивалент), Pd(OAc)₂ (0.04 эквивалент), XPhos (0.08 эквивалент), K₂CO₃ (2.1 эквивалент), ДМФА (растворитель), 100°C, 16 ч.

Достоверность структуры полученных соединений этой серии была подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии.

На спектре ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **34a** (рисунок 2.15) в следующих областях: 9.03 (д, ³J=8.7, 1H, CH_{Ar}); 7.81 (д, ⁴J=1.5, 1H, CH_{Ar}); 7.65 (дд, ³J=8.7, ⁴J=1.6, 1H, CH_{Ar}); 7.53-7.56 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.37 (т, ³J=3.2, 3H, CH_{Ar}); 6.26 (с, 1H, CH_{Гет-Ар}); 2.39 (с, 3H, CH₃).

На спектре ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **34a** (рисунок 2.16) в следующих областях: 163.02 (C_{Ar}); 161.27 (C_{Ar}); 160.98 (C_{Ar}); 135.53 (C_{Ar}); 131.74 (CH_{Ar}); 130.39 (C_{Ar}); 128.83 (C_{Ar}); 128.51 (CH_{Ar}); 124.54 (CH_{Ar}); 124.45 (CH_{Ar}); 122.61 (C_{Ar}); 122.52 (CH_{Ar}); 119.80 (CH_{Ar}); 107.32 (CH_{Гет-Ар}); 91.25 (CC≡C); 87.87 (CC≡C); 23.78 (CH₃).

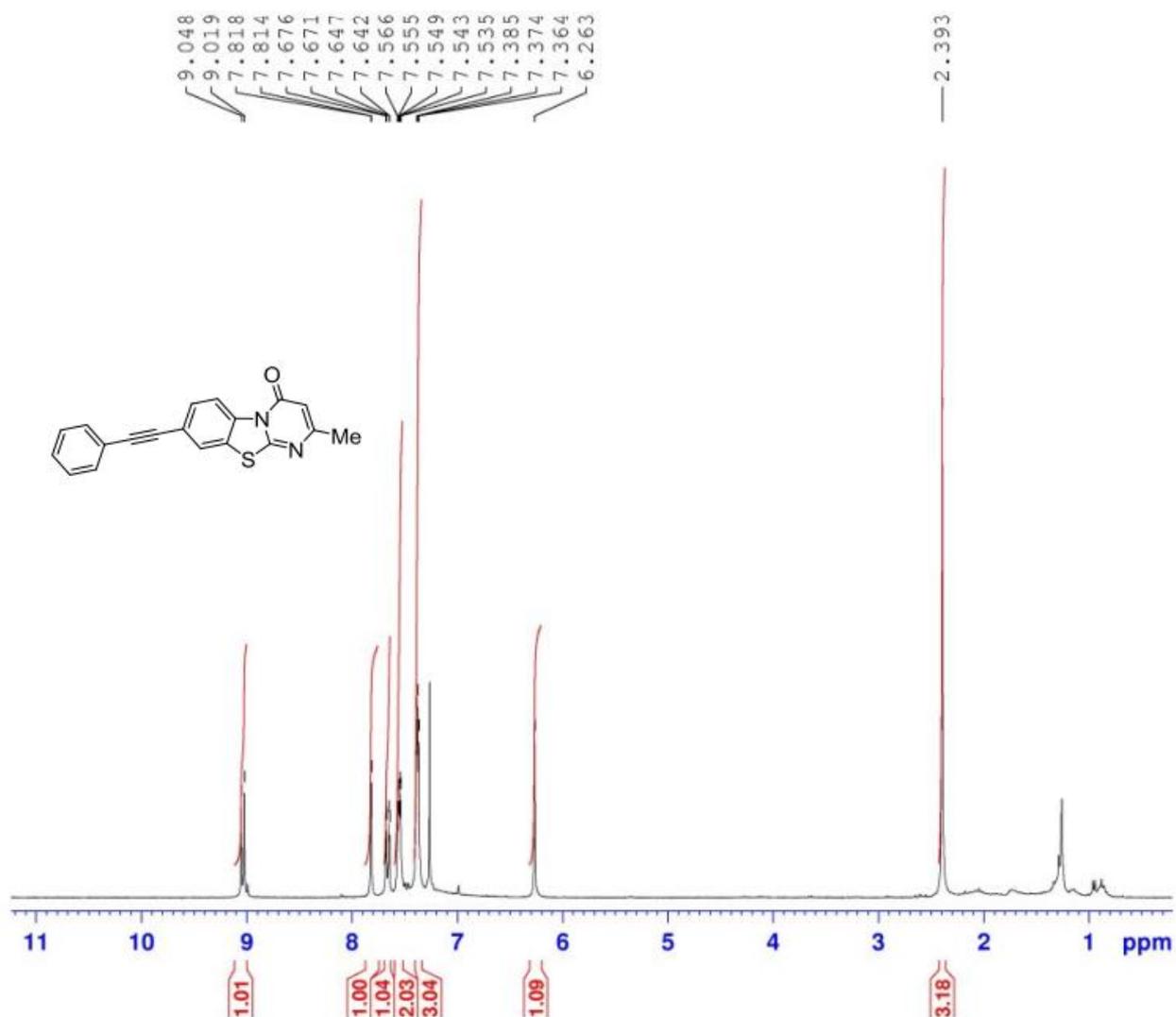


Рисунок 2.15 - Спектр ЯМР ^1H 8-фенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она **34a** в CDCl_3 .

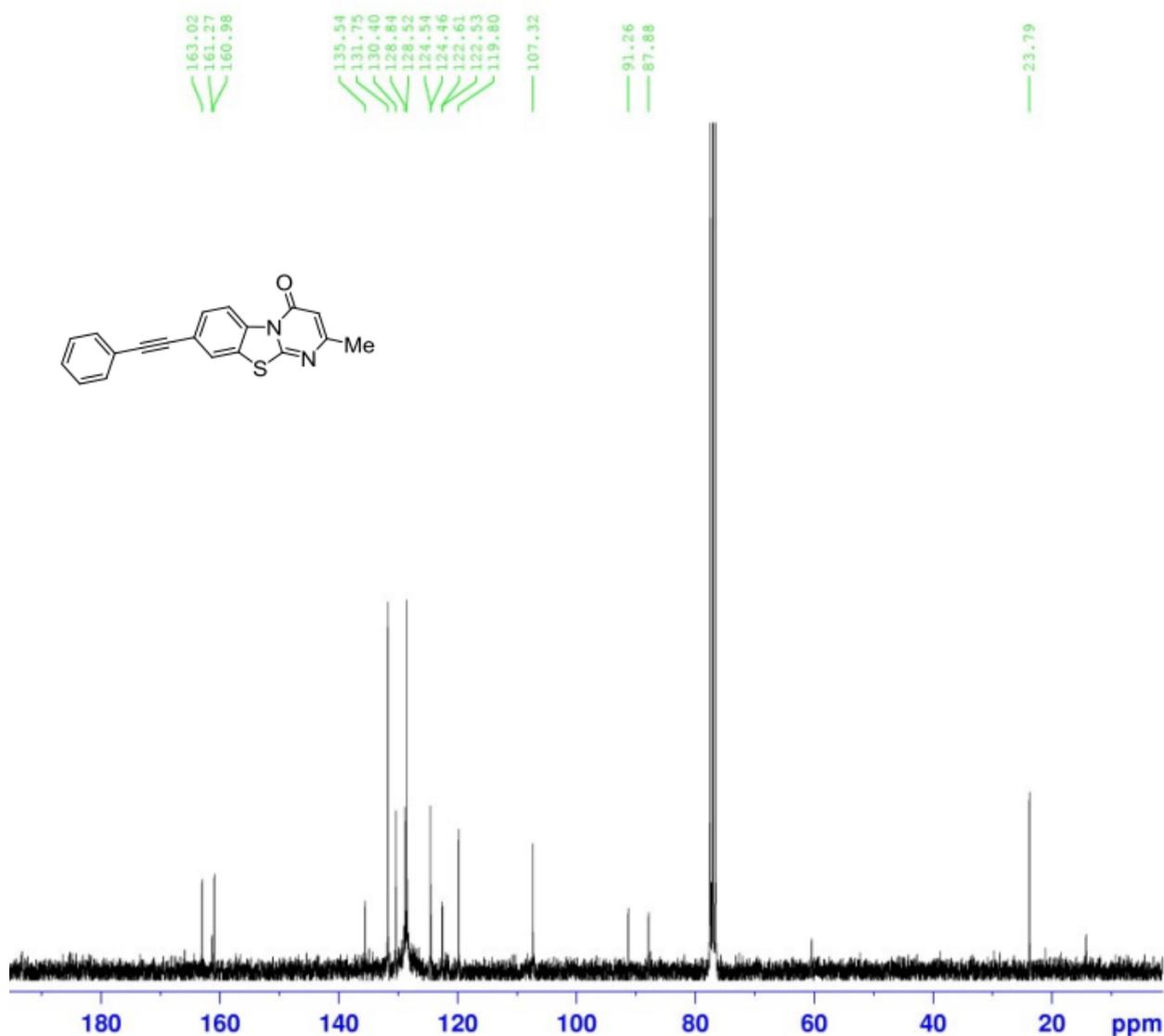


Рисунок 2.16 - Спектр ЯМР ^{13}C 8-фенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она **34a** в CDCl_3 .

Механизм реакции проходит согласно методу свободной от меди реакции кросс-сочетания Соногаширы (рисунок 2.17) и включает циклы А (Pd^0) и Б (Pd^{2+}). После образования L_nPd^0 из L_nPd^{2+} в цикле А начинается окислительное присоединение (ОП) L_nPd^0 к **31**, с формированием комплекса **A** и активацией гетерил-галидного субстрата для реакции.

Фенилацетилены активируются во втором цикле Б (Pd^{2+}), образуя моноацетилпроизводные комплексы палладия **D**, а также биацетилзамещенные комплексы **B**. Обе активированные разновидности, а именно, комплексы **A** и **B**,

участвуют в стадии трансметаллирования, формируя комплекс **C** и регенерацию катализатора L_nPd^0 . Каталитический цикл заканчивается восстановительным элиминированием **C**, с образованием целевого продукта **34a-e** и регенерации катализатора Pd^0 .

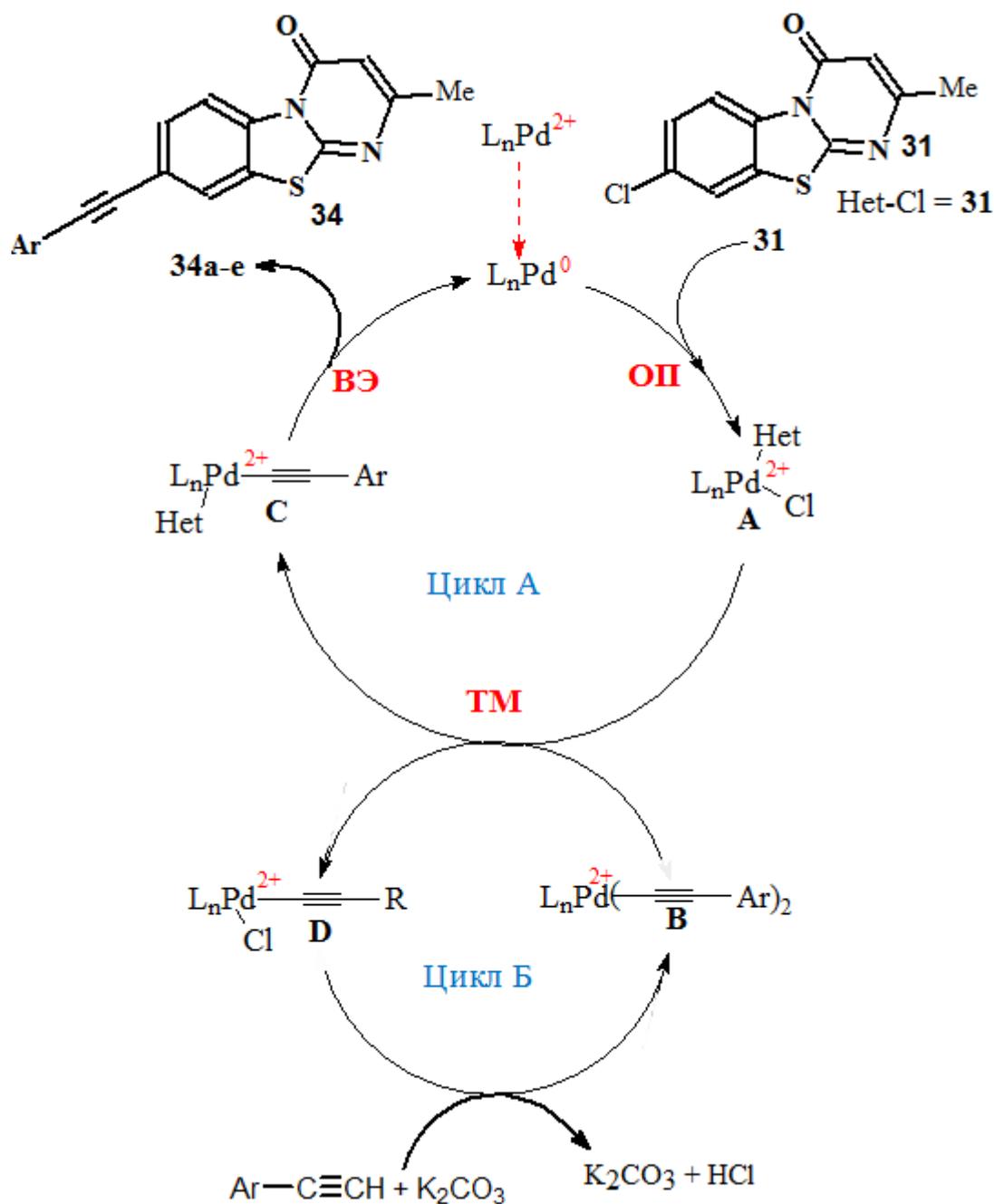


Рисунок 2.17 - Механизм свободной от меди реакции образования **34a-e** из **31** по реакции Соногашеры. **ОП** – окислительное присоединение, **ТМ** - трансметаллирование, **ВЭ** - восстановительное элиминирование, $L=Xphos$, $n=2$.

2.1.4.1. Тест МТТ

Синтетизированные соединения было первоначально проверены на оценку противоопухолевых эффектов, используя тест МТТ на клетках рака шейки матки (HeLa). Все соединения проявили более, чем 50%, ингибирования роста при концентрациях 100 μ M. Соединения были последовательно разбавлены с получением 8 различных концентраций, и были определены концентрации ингибирования, используя программу GraphPad Prism. Цитостатические эффекты всех производных дополнительно наблюдались на линии нормальных клеток почки детеныша хомяка (ВНК-21). Полученные результаты представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Противораковый потенциал синтезированных соединений и карбоплатина против клеток рака шейки матки (HeLa) и нормальных клеток почки детёныша хомяка (ВНК-21), (IC_{50} с процентном ингибирования).

Соединение	HeLa	ВНК-21
32a	6.58 \pm 0.23	40.1 \pm 1.11
32b	1.84 \pm 0.06	29.6 \pm 3.33
32c	20.7 \pm 0.15	38.8 \pm 8.90
32d	3.30 \pm 0.08	38.2 \pm 3.53
32e	2.09 \pm 0.13	36.2 \pm 3.93
32f	3.40 \pm 0.07	39.6 \pm 6.67
32g	3.47 \pm 0.08	36.6 \pm 6.72
32h	9.87 \pm 0.11	29.4 \pm 4.74
32i	НТ	НТ
32j	43.3 \pm 0.16	36.3 \pm 3.33
32k	1.55 \pm 0.08	24.5 \pm 3.10
32l	19.4 \pm 1.03	32.6 \pm 4.79
32m	4.67 \pm 0.41	40.5 \pm 3.36
32n	8.80 \pm 0.10	27.3 \pm 5.23

32o	3.23±0.25	36.7±7.84
33a	2.29±0.09	30.8±8.89
33b	НТ	НТ
33c	5.04±0.11	39.4±4.65
33d	2.65±0.20	33.1±1.41
33e	НТ	НТ
34a	2.85±0.13	36.1±7.64
34b	4.17±0.25	26.7±6.47
34c	4.25±0.34	21.1±7.64
34d	0.93±0.01	25.5±8.82
34e	49.7±1.67	24.4±1.17
Карбоплатин	5.13±0.45	19.3±1.12
НТ- тест не приводился		

Было определено, что полученные производные демонстрируют значительное ингибирование роста линий раковых клеток. Среди всех производных соединения **34d**, **32k** и **32b** были идентифицированы, как самые активные, приводящие к ингибированию роста клеток HeLa более чем на 70%. Цитостатические эффекты этих производных в отношении нормальных были менее выражены (менее 30% ингибирования).

2.1.4.2. Взаимосвязь «структура-активность»

Данные МТТ теста показали, что соединение **34d** является самым активным ингибитором среди трех серий наших синтетических производных с IC_{50} 0.93±0.01 μ M в отношении клеточной линии HeLa. Также это производное показало ингибирование роста клеточной линии ВНК-2 с IC_{50} 25.5±8.82%, эти клетки были использованы в качестве нормального контроля в испытании, чтобы проверить неспецифическую цитотоксичность синтезированных соединений. Среди 8-арил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов **32a-o** самым

активным соединением является 2-метокси-5-фторфенил-производное **32k** с концентрацией полуингибирования $1,55 \pm 0,08 \mu\text{M}$ в отношении клеточной линии HeLa. Другими производными, обладающими выраженными ингибирующими свойствами, являются **32b** (4-толил) и **32e** (3,5-диметилфенил) с концентрациями полуингибирования $1,84 \pm 0,06$ и $2,09 \pm 0,13 \mu\text{M}$ соответственно. Все другие соединения имеют IC_{50} в пределах $3,23$ - $20,7 \mu\text{M}$. Однако соединение **32j** (4-метоксифенильный заместитель) проявляет самый низкий ингибирующий потенциал со значением IC_{50} $43,3 \pm 0,16 \mu\text{M}$. Соединения **32b** и **32e**, содержащие метильные заместители, показывают более высокую активность, чем производное, имеющее метокси-заместитель **32j**. Было замечено, что присутствие фтора наряду с метокси-заместителем, как в случае соединения **32k**, приводит к значительному увеличению активности. Среди производных с аминозаместителями (**33a-e**), лучшее ингибирование наблюдалось у соединения **33d**, содержащего 3-трифторметилфениламино-группу (IC_{50} $2,65 \pm 0,20 \mu\text{M}$). Соединения **33a** (морфолин в качестве заместителя) и **33c** (4-фторфениламиногруппа) также показали хорошие значения IC_{50} $2,99 \pm 0,09$ и $5,04 \pm 0,11 \mu\text{M}$, соответственно. В этом ряду введение фтора в качестве заместителя привело к уменьшению активности, в то время как присутствие 3-трифторметилфениламиногруппы приводит к сильному ингибированию роста клеточной линии HeLa. Незначительное ослабление ингибирования было отмечено в присутствии морфолина как заместителя. Среди алкильных производных в соединениях **34a-e** лучшая активность наблюдалась у соединения **34a**, имеющего фенилэтинильный заместитель (полуингибирующая концентрация равна $2,95 \pm 0,13 \mu\text{M}$). Снижение ингибирования было замечено для соединения **34b** (с 4-толилэтинил-производным) и **34c** (4-трет-бутил-фенилэтинильное производное) с IC_{50} $4,17 \pm 0,25$ и $4,25 \pm 0,34 \mu\text{M}$, соответственно. Соединение **34e** (4-фторфенилэтинил-производное), имеющее величину IC_{50} $49,7 \pm 1,67 \mu\text{M}$, было наименее активным производным среди этого ряда. Эти результаты указывают, что введение галогена может быть причиной уменьшения потенциала ингибирования этих производных. Однако при введении 4-метокси-заместителя

(соединение **34d**) наблюдалась высокая активность. Данные наблюдения использовались для дальнейших исследований механизма ингибирования наряду с позитивным контролем (карбоплатин) в отношении клеточных линий HeLa.

Также была оценена связующая способность наиболее активного ингибитора (**34d**) к ДНК и его способность взаимодействовать с бороздками ДНК. Для этого был выполнен докинг с белком E2 вируса папилломы человека (HPV-18). Результаты докинга представлены в приложении 3 (рисунок П5 (а и b)).

2.1.5. Синтез и биологические свойства

8-замещенных-3-фторо-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов

2.1.5.1. Синтез

Исходное вещество **31a** синтезировалось, по адаптированным литературным методикам, циклоконденсацией 2-аминозамещенного-6- хлоробензотиазола с 2-фторацетоуксусным эфиром **21a** (схема 21). Затем мы изучали его использование в различных реакциях кросс-сочетания.

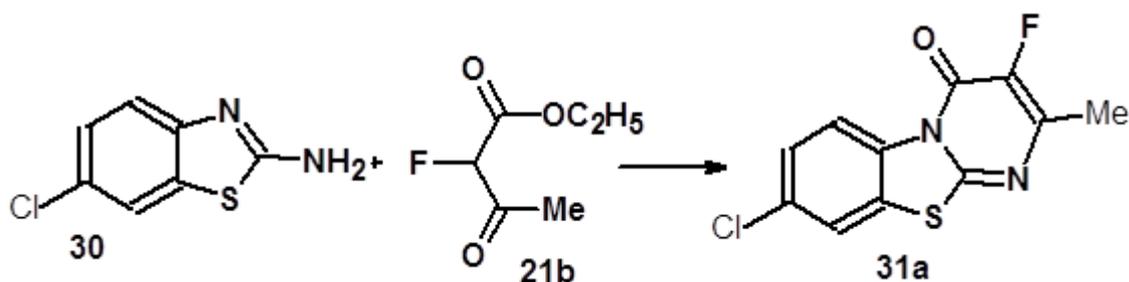


Схема 21 - Синтез соединения **31a** циклоконденсацией **30** и **21b**.

Имея на руках исходное соединение **31a**, с целью оптимизации дальнейшего синтеза мы изучили различные условия проведения реакции Сузуки-Мияури соединения **31a** с арилбороновыми кислотами (таблица 7). В двух случаях не были получены продукты кросс-сочетания, в других случаях выход целевого продукта составлял от 12 до 57%. Благодаря применению $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с K_3PO_4 в смеси 1,4-диоксана и воды, а также лиганда XPhos был получен арилзамещенный продукт **35a** с высоким выходом (схема 22, таблица 7).

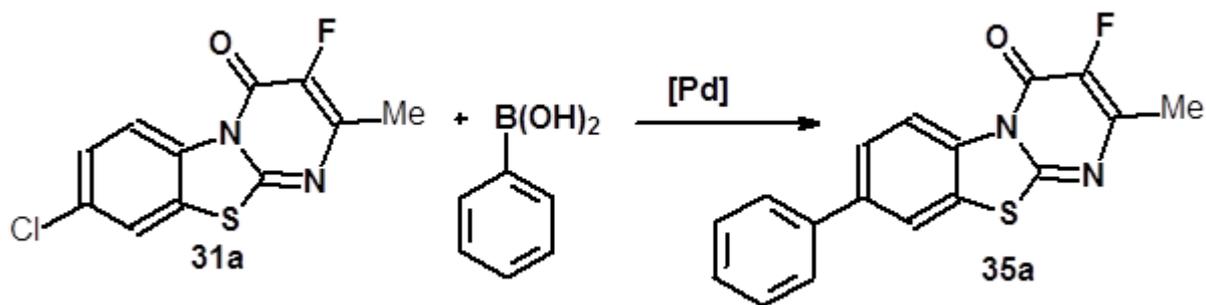


Схема 22 - Реакция Сузуки-Мияуры для соединения **31a**.

Таблица 2.7 - Оптимизации реакции Сузуки-Мияуры для соединения **35a**.

Условия: температура - 100°C, продолжительность - 16 ч

Реакции	Катализатор, 4.0 моль%	Лиганд, 8.0 моль%	Основание, 2.4 экв.	Растворитель	[%] ^a , выход продукта, в %
1	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Na ₂ CO ₃	диоксан:H ₂ O	36
2	Pd ₂ (dba) ₃	DavePhos	Na ₂ CO ₃	диоксан:H ₂ O	24
3	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	диоксан:H ₂ O	57
4	Pd ₂ (OAc) ₂	XPhos	Na ₂ CO ₃	диоксан:H ₂ O	42
5	Pd ₂ (OAc) ₂	XPhos	K ₃ PO ₄	диоксан:H ₂ O	82
6	Pd ₂ (OAc) ₂	XPhos	K ₃ PO ₄	ДМФ	0
7	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	ДМФ	12
8	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	K ₃ PO ₄	диоксан:H ₂ O	0
9	Pd ₂ (OAc) ₂	PtBu ₃ xHBF	Cs ₂ CO ₃	ДМФ	0

После обработки соответствующих условий для реакции Сузуки-Мияуры мы оценили применимость этой реакции для различных производных борной кислоты. Арилборные кислоты, содержащие группы с электронно-донорными заместителями, привели к немного большему выходу желаемого продукта, в то время как продукт **35h** был получен только с умеренным выходом (55%), по-видимому, из-за стерических препятствий, создаваемых *o*-метокси-группой (схема 23).

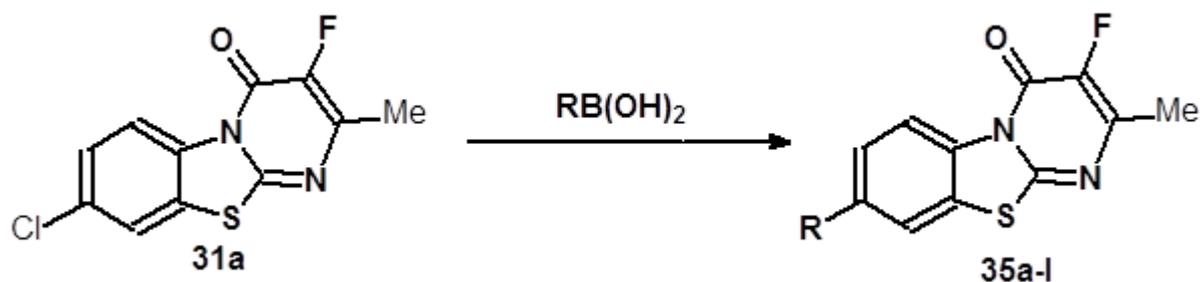


Схема 23 - Синтез соединений **35a-I** из **31a** при использовании условий реакции кросс-сочетания Сузуки. R = **a)** C₆H₅; **b)** 4-MeC₆H₄; **c)** 3-MeC₆H₄; **d)** 3,3-(Me)₂C₆H₃; **e)** 4-EtC₆H₄; **f)** 4-MeOC₆H₄; **g)** 3,3-(MeO)₂C₆H₃; **h)** 2-MeO, 3-FC₆H₃ **i)** 4-FC₆H₄; **j)** 4-F₃CC₆H₄; **k)** 4-F₃COC₆H₄; **l)** CH₃.

2.1.5.2. Реакция Бухвальда-Хартвига для производных **31a**

Следующая часть нашего исследования была связана с аминированием соединения **31a** по Бухвальд-Хартвигу, для определения роли соответствующих аминов в медицинской химии и фармакологии. В качестве отправной точки нашего исследования мы использовали Pd₂(dba)₃ - как катализатор, XPhos – как лиганд, толуол - растворитель и NaOtBu - основание, поскольку эти условия оказались эффективными для не фторированных бензотиазолопиримидинов (схема 18, соединения **33a-e**). К сожалению, в этих условиях продукт **36c** был получен только с 10% выходом. Затем мы проверили воздействие различных катализаторов, оснований и растворителей на выход конечного продукта (таблица 2.8).

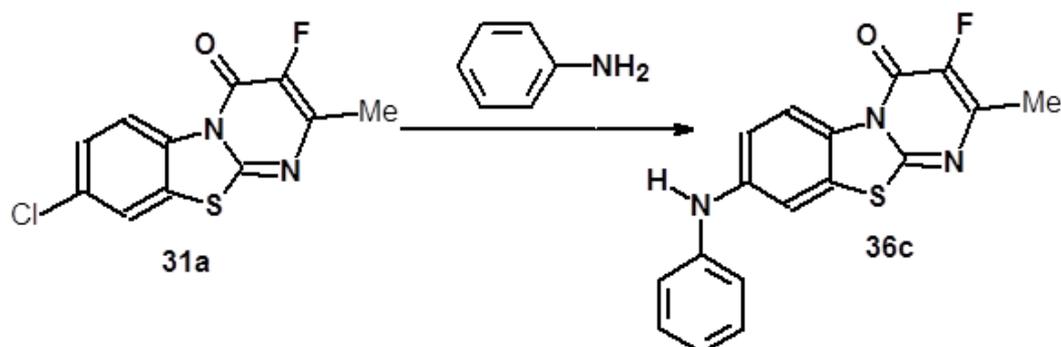


Схема 24 - Синтез соединения **36c** из **31a** по реакции Бухвальда-Хартвига.

Таблица 2.8 - Оптимизация синтеза соединения **36с**. Условия: анилины (1.2 экв.); ^b 20 моль% DBU - как добавка; ^c 0.05 экв. фенилборной кислоты - как добавка; ^d реакция нуклеофильного замещения без катализатора, лиганда и основания; KHMDS : 1,1,1-триметил-*N*(триметилсилил)-силанаминид калия - ((CH₃)₃Si)₂NK; t=100°C, продолжительность 16 ч

Реакции	Катализатор, 4.0 моль%	Лиганд, 4.0 моль%	Основание, 1.4 экв.	Растворитель	[%] ^a , выход продукта, в %
1	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	толуол	10
2	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	ксилол	41
3	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	ксилол	57
4	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	ДМФ	0
5 ^b	Pd ₂ (dba) ₃	<i>Pt</i> Bu ₃ XHBF ₄	Cs ₂ CO ₃	ДМФ	22
6	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	ксилол	0
7	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₂ CO ₃	<i>t</i> -бутанол	55
8 ^c	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₂ CO ₃	диоксан	81
9	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	диоксан	0
10	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	диоксан	0
11 ^c	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Et ₃ N	диоксан	2
12 ^d	-	-	-	метанол	0

Применение Pd(OAc)₂/XPhos в присутствии более слабого основания K₂CO₃ в 1,4-диоксане и каталитического количества PhB(OH)₂, значительно повышающего эффективность преобразования Pd(II) в Pd(0), привело к получению **36а** с максимальным выходом (81%). Более сильные основания, такие, как *t*-BuONa или KHMDS были абсолютно неэффективны. В отсутствие катализатора, лиганда и основания, реакция нуклеофильного замещения не протекала (таблица 8, строка 12). Далее была изучена применимость реакции

Бухвальда-Хартвига в данных условиях. Анилины с донорными заместителями и незамещенные анилины проявили высокую реакционную способность в этих условиях, в то время как электронно-акцепторный фторзамещенный анилин даёт низкий выход целевого продукта (**36g**, 60%), по-видимому, из-за низкой нуклеофильности анилина. Лучший выход (89%) был получен для соединения **36d**, синтезированного из *N*-метил-анилина и соединения **31a**. В дополнение к анилинам нами также успешно вводились в реакцию морфолин и *N*-метил-бензиламин, соответствующие продукты **36a** и **36b** были получены с выходами 65 и 42%, соответственно (схема 25).

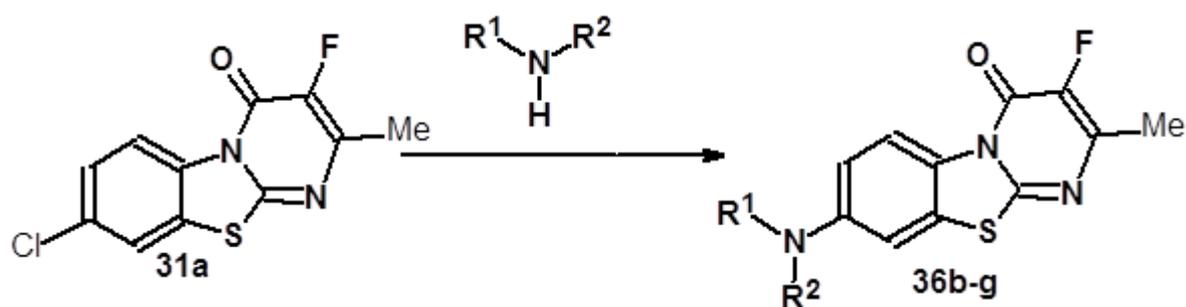


Схема 25 - Получение целевых продуктов **36a-g** из **31a** в условиях реакции кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига. **36a-g**: **a**) $R^1=R^2=(C_2H_4)_2O$; **b**) $R^1=Me$, $R^2=CH_2C_6H_5$; **c**) $R^1=H$, $R^2=C_6H_5$; **d**) $R^1=Me$, $R^2=C_6H_5$; **e**) $R^1=H$, $R^2=4-MeC_6H_4$; **f**) $R^1=H$, $R^2=4-FC_6H_4$; **g**) $R^1=H$, $R^2=3,4,5-(OCH_3)_3C_6H_2$.

Далее мы изучили реакцию Соногаширы соединения **31a** с терминальными алкинами. Используя условия ранее нами разработанной методики для подобных молекул, целевые продукты **37a-c** были получены с умеренными и хорошими выходами (схема 26).

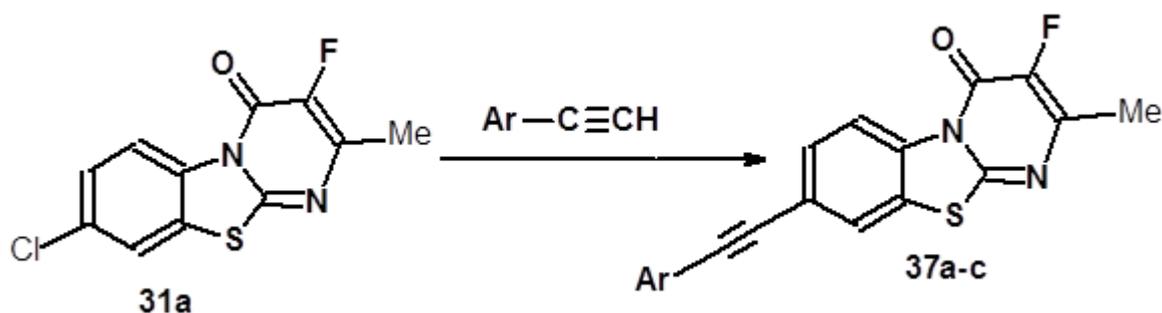


Схема 26 - Получение целевых продуктов **37a-c**. Ar = **a)** C₆H₅; **b)** 4-MeC₆H₄; **c)** 4-tBuC₆H₄. Условия: Алкинарил (1.5 эквивалент), Pd(OAc)₂ (4.0 моль%), XPhos (8.0 моль%), K₂CO₃ (2.1 эквивалент), ДМФА (растворитель), 100°C, 16 ч.

2.1.5.3. Биологическая активность

Для 3-фторозамещенных бензо[4,5]тиадизоло[3,2-а]примидин-4-онов были оценены их ингибирующие моноаминоксидазу свойства, с использованием набора для анализа перекиси водорода (H₂O₂), (Amplex Red), производного *p*-тирамина. Позитивным контролем в отношении моноаминоксидазы А был взят клоргилин, обладающий полуконцентрацией ингибирования 0,0045±0,0003 μМ, в то время как контролем в отношении моноаминоксидазы В выбран селегилин с величиной IC₅₀ 0,0196±0,001 μМ. Результаты испытаний (*in vitro*) показали, что большинство соединений проявляют ингибирующие свойства в умеренной и высокой степени в отношении моноаминоксидазы А (таблица 9). Самыми мощными ингибиторами моноаминоксидазы А показали себя соединения **35j**, **35l** и **36h** с концентрацией полуингибирования 1,95±0,08, 1,66±0,01 и 1,69±0,05 μМ, соответственно. Интересно, что производные соединения **35l**, содержащие метильную группу, расположенную в 8 положении, показали лучший ингибирующий результат по сравнению со всеми исследованными производными. Соединения **35l** и **36h** являются селективными ингибиторами MAO-A, в то время как **35j** является хорошим ингибитором обеих изоформ. Другие протестированные производные бензотиазолопиримидинов показали только умеренно-низкие величины IC₅₀ в отношении MAO-A.

Производные **35a**, **35f**, **35i**, **35j**, **36d**, **36g** и **37a** показали хорошее ингибирование моноаминоксидазы В (таблица 9). В частности, соединения **35i** и **35j** были самыми мощными ингибиторами моноаминоксидазы В с показателями IC₅₀ 1,06±0,05 и 1,02±0,01 μМ, соответственно. Другие соединения - **35f**, **36g**, **37a**, **35a** и **36d** показали сильную ингибирующую активность в отношении MAO-B с показателем IC₅₀ в диапазоне 1.21-1.80 μМ. В случае **35i** и **36g** наблюдалась хорошая селективность ингибирования MAO-B по сравнению с MAO-A. Присутствие фтор-содержащих функциональных групп приводит к увеличению

ингибирующей активности к MAO-B. Результаты показывают, что вовлечение метил- или метокси-групп приводит к улучшению ингибирующей активности по отношению к MAO-A, в то время как замена их фтором приводит к улучшению ингибирующей активности и повышению селективности в пользу MAO-B. Полученные результаты показывают, что эти соединения могут служить соединениями-лидерами для дальнейших исследований.

Таблица 2.9 - Активность ингибирования соединений **32a-l**, **33a-h** и **34a-d** на моноаминах оксидазы

Соединение	MAO-A	MAO-B
35a	2.82±0.02	1.80±0.03
35e	2.72±0.08	4.93±0.07
35f	22.2±0.09	1.21±0.05
35g	26.9%	4.09±0.04
35i	14.2±0.01	1.06±0.05
35j	1.95±0.08	1.02±0.01
35l	1.66±0.01	39.0%
36a	16.9±0.01	4.03±0.02
36b	6.80±0.06	45.1%
36c	2.43±0.05	5.81±0.01
36d	10.5±0.07	1.38±0.01
36e	47%	40.3%
36g	15.2±0.09	1.59±0.08
36h	1.69±0.05	48.1%
37a	2.40±0.01	1.42±0.08
37b	5.06±0.06	42.2%
Клоргилин	0.0045±0.0003	61.35±1.13
Селегилин	67.25±1.02	0.0196±0.001
IC ₅₀ - концентрация, при которой ингибируется 50% фермента. Если процент ингибирования составляет меньше, чем 50%, приводится		

процент ингибирования
 $IC_{50} \pm SEM$ (μM)/% ингибирования

2.1.5.4. Прогноз физико-химических свойств полученных соединений, касающихся абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME)

Были оценены потенциальная способность соединений проникать через гематоэнцефалический барьер (BBB) и их лекарствоподобные свойства. Вычисление данных для прогноза физико-химического и ADME профиля серии соединений из числа 8-функционализированных-3-фторзамещенных-2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов было проведено с использованием калькулятора Molinspiration (таблица 2.10).

Таблица 2.10 - Прогнозирование физико-химических свойств полученных соединений относительно к ADME

Соединение	LogP	TPSA (\AA^2)	MM (Da)	<i>n</i> OH	<i>n</i> OHNH м/моль)	<i>n</i> вр.с	Объем
35a	4.38	34.38	310.35	3	0	1	255.83
35e	5.29	34.38	338.41	3	0	2	289.20
35i	4.54	34.58	328.34	3	0	1	260.76
35j	5.27	34.58	378.35	3	0	2	287.13
35l	3.03	34.58	248.28	3	0	0	200.99
36a	2.53	46.85	319.36	5	0	1	262.56
36c	4.57	46.41	325.37	4	1	2	268.24
36h	4.20	74.11	415.45	7	1	5	344.87
37a	4.01	34.38	334.38	3	0	0	277.98

LogP - логарифм порции коэффициента октан/вода;

TPSA - площадь топологической полярной поверхности;

MM - молекулярная масса;

*n*OH - количество акцепторных связей;

*n*OHNH - количество донорных связей;

*n*вр.с - количество вращающихся связей;

молекулярный объем (см³/моль).

Полученные данные показывают, что только 2 соединения нарушают первое правило Липински со значением LogP немного выше 5. Это означает, что соединения могут обладать способностью преодолеть мембрану и легко проникнуть в ЦНС. Изученные соединения показывают топологическую полярную площадь поверхности в диапазоне 34.38-74.11 Å² и, следовательно, являются подходящими для проникновения гематоэнцефалического барьера. Дополнительно было проведено молекулярное моделирование соединений с моноаминоксидазами (**35i** и **36h** для MAO A и **35i** и **35j** для MAO-B), что позволило исследовать связывающие взаимодействия соединений с MAO-A и MAO-B при использовании рентгеноструктурных данных кристаллической структуры человеческой моноаминоксидазы A (2Z5Y) и моноаминоксидазы B (2V5Z) (приложение 4b 5, рисунки П6-П10).

2.1.6. Синтез и биологические свойства 2-арил-, 2-алкинил- и 2-аминозамещенных-12H- бензотиазоло[3,2-b]хиназолин-12-онов

Исходное соединение - бромированный бензотиазолохиназолинон **40** был синтезирован конденсацией коммерчески доступного 2-хлорбензотиадиазола **38** с 5-антраниловой кислотой **39** с выходом 90% (схема 27).

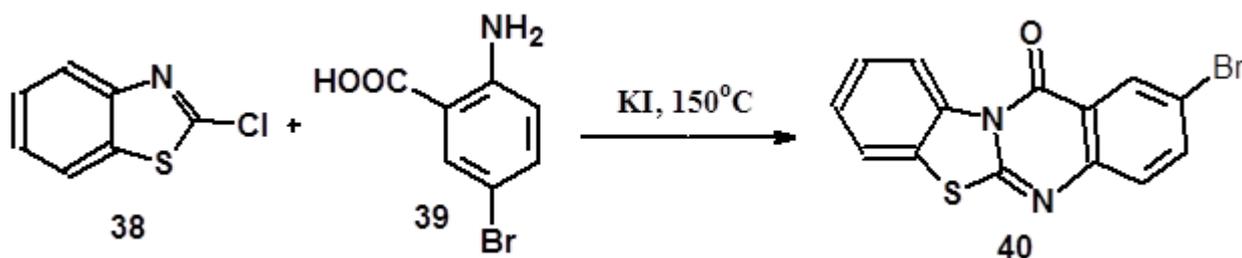


Схема 27 - Синтез 2-бromo-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-она.

В дальнейшем соединение **40** было использовано, как субстрат в реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры с фенил бороновой кислотой (схема 28 и таблица 2.11).

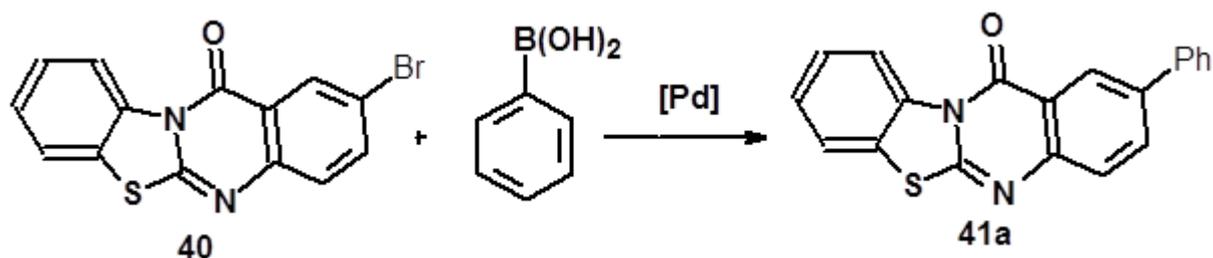


Схема 28 - Реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияуры для соединения **40**.

Таблица 2.11 - Оптимизация реакции Сузуки-Мияуры для соединения **41a**

Реак- ции	Катализатор, моль%	Лиганд, моль%	Основание, экв.	Растворитель	Выход, %
1	Pd(OAc) ₂ 1	XPhos 2	K ₂ CO ₃ 2.0	DMF	-
2	Pd ₂ (dba) ₃ 1	XPhos, 4	K ₃ PO ₄ 2.0	<i>n</i> -бутанол	24
3	Pd ₂ (dba) ₃ 1	DavePhos 8	K ₃ PO ₄ 2.0	<i>n</i> -бутанол	22
4	Pd ₂ (dba) ₃ 1	XPhos 2	Na ₂ CO ₃ 2.4	Диоксан:H ₂ O	30
5	Pd(PPh ₃) ₄ 4	XPhos 8	Na ₂ CO ₃ 2.4	Диоксан:H ₂ O	85

Чтобы оптимизировать реакцию, мы изучили несколько условий, варьируя компоненты реакции – тип палладиевого катализатора, лиганда, основания и растворителя. Было показано, что выбор палладиевого катализатора очень важен для результата реакции. Применение Pd(OAc)₂ не привело к образованию целевого продукта, при использовании Pd₂(dba)₃ желаемый арилированный продукт образовывался с низким выходом. Наконец, продукт **41a** был получен с высоким выходом при применении Pd(PPh₃)₄, как катализатора, в присутствии 8 моль% дополнительного лиганда XPhos.

После разработки соответствующих условий для реакции Сузуки-Мияуры была изучена применимость этой реакции для различных рилбороновых кислот (схема 29).

Все продукты были получены с умеренными и хорошими выходами. Разработанные условия реакции показали широкую применимость к различным функциональным группам, включая фтор-, метокси-, сложноэфирные или

формильные группы. Кроме того, 2- и 3-тиенил- и даже метилбороновая кислота успешно использовались в этой реакции. Обычно наличие электронно-донорных групп, таких как алкилированные или метокси-замещенные, приводило к более высоким выходам желаемого продукта, чем наличие групп электронно-акцепторных заместителей. Стерические эффекты также оказывают незначительное влияние на выход продуктов реакции. В частности, введение в реакцию *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенных арилбороновых кислот приводило к одинаково хорошему выходу целевых продуктов (см. **41b-d** и **41f-h**).

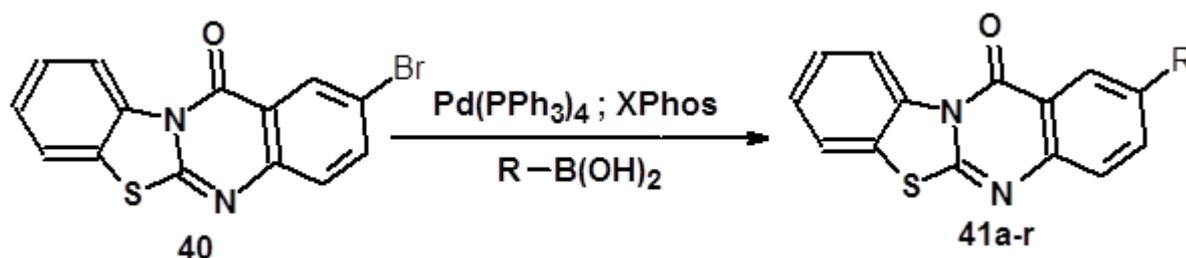


Схема 29 - Получение целевых продуктов **41a-f** из **40** в условиях реакции кросс-сочетания Сузуки. R=C₆H₅: **41a** (выход 85%); R=4-CH₃C₆H₄: **41b** (80%); R=2-CH₃C₆H₄: **41c** (73%); R=3-CH₃C₆H₄: **41d** (70%); R=3,5-(CH₃)₂C₆H₃: **41e** (69%); R=4-CH₃OC₆H₄: **41f** (76%); R=2-CH₃OC₆H₄: **41g** (73%); R=3-CH₃OC₆H₄: **41h** (68%); R=2,2-(CH₃O)₂C₆H₃: **41i** (68%); R=3,5-(CH₃O)₂C₆H₃: **41j** (65%); R=4-FC₆H₄: **41k** (55%); R=4-CF₃C₆H₄: **41l** (43%); R=2-фурил-C₆H₄: **41m** (53%); R=3-фурил-C₆H₄: **41n** (48%); R=4-H₅C₆H₄: **41o** (43%); R=2-НОСС₆H₄: **41p** (51%); R=2-EtOСС₆H₄: **41q** (53%); R=CH₃: **41r** (61%).

Достоверность структуры полученных соединений этой серии была подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии.

На спектре ЯМР ¹H (CD₃SOCD₃), δ, м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **41a** (рисунок 2.18) в следующих областях: 8.90 (д, ³J=7.75, 1H, CH_{Ar}); 8.50 (д, ⁴J=2.05, 1H, CH_{Ar}); 8.19 (дд, ³J=8.42, ⁴J=2.17, 1H, CH_{Ar}); 7.99 (д, ³J=7.65, 1H, CH_{Ar}); 7.79 (д, ³J=7.65, 2H, CH_{Ar}); 7.74 (д, ³J=8.50, 1H, CH_{Ar}); 7.57 (т, ³J=8.32, 1H, CH_{Ar}); 7.52 (т, ³J=7.90, 3H, CH_{Ar}); 7.42 (т, ³J=7.35, 1H, CH_{Ar}).

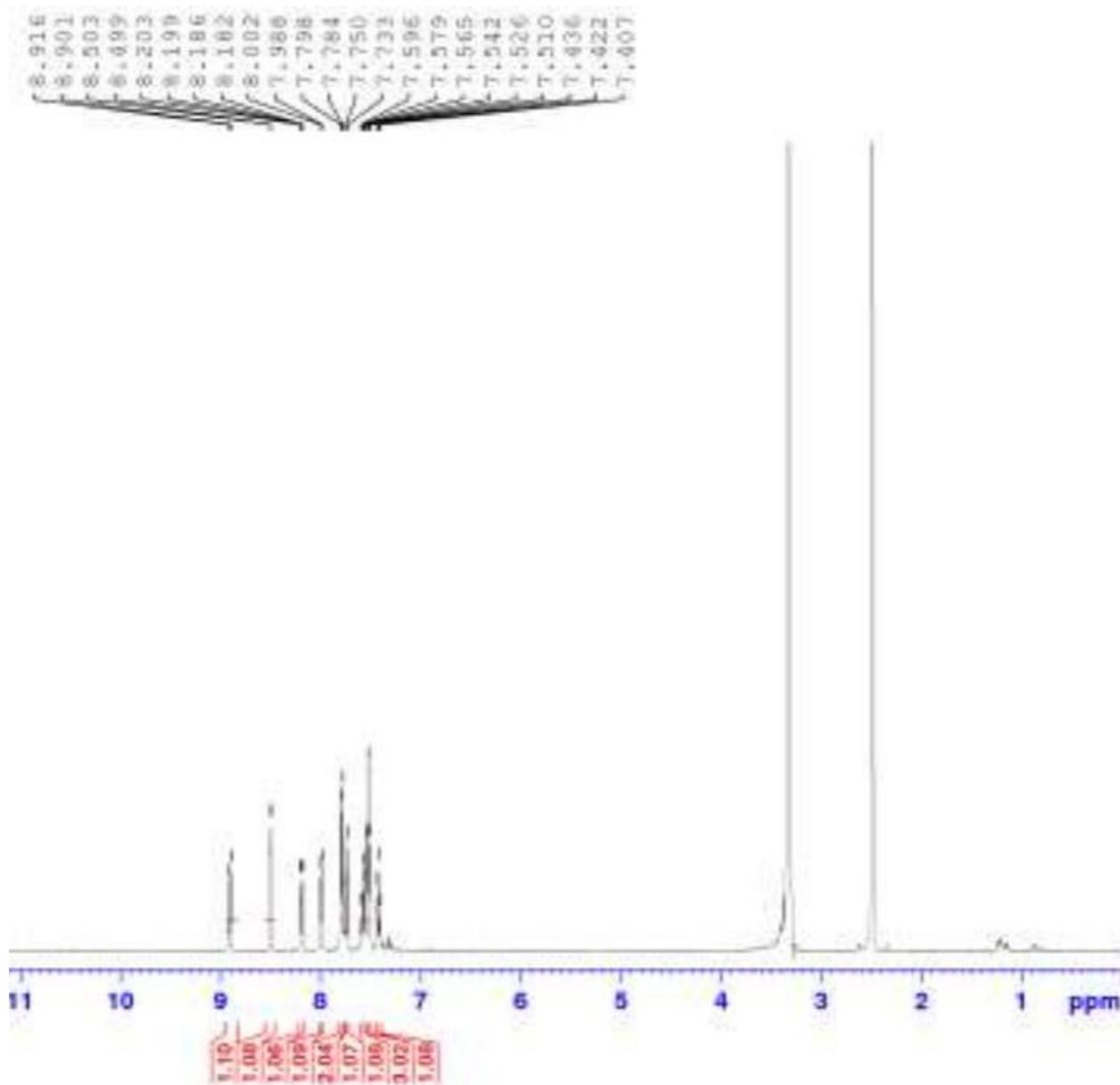


Рисунок 2.18 - Спектр ЯМР ^1H 8-фенил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она **41a** в CD_3SOCD_3 .

На спектрах ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **41a** (рисунок 2.19) в следующих областях: 160.18 (C_{Ar}); 157.04 (C_{Ar}); 146.11 (C_{Ar}); 138.71 (C_{Ar}); 137.40 (C_{Ar}); 135.82 (CH_{Ar}); 133.47 (C_{Ar}); 129.19 (CH_{Ar}); 127.90 (C_{Ar}); 126.82 (C_{Ar}); 126.81 (CH_{Ar}); 126.76 (CH_{Ar}); 126.43 (CH_{Ar}); 123.81 (CH_{Ar}); 123.47 (CH_{Ar}); 122.88 (CH_{Ar}); 118.68 (CH_{Ar}); 118.28 (CH_{Ar}).

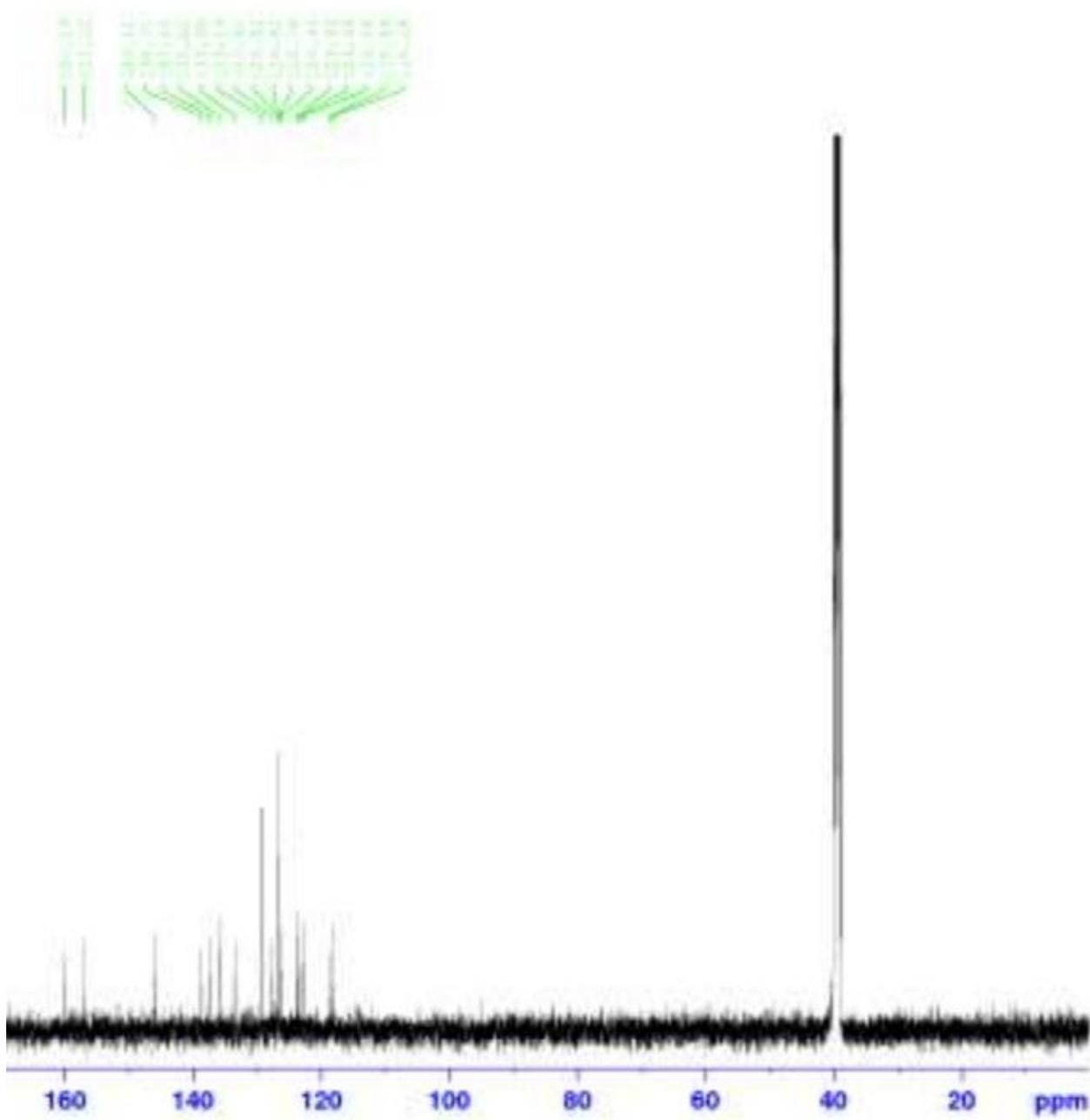


Рисунок 2.19 - Спектр ЯМР ¹³С 8-фенил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она **41a** в CD₃SOCD₃.

2.1.6.1. Изучение *in vitro* ингибирования моноаминоксидазы соединениями 41

Арилированные бензотиазолохиназолины были исследованы в тесте *in vitro* в отношении моноаминоксидазы А и изозима В. Первоначально соединения были проверены в концентрации 100 мкМ. Производные с показателем ингибирования меньше, чем 50%, были исключены из дальнейших тестов, соединения с показателем ингибирования >50% далее были разбавлены серийно на 8-9

последовательных концентраций, IC_{50} этих производных приведены в таблице 2.12.

Таблица 2.12 - Ингибирующая активность избранных серий соединения **41**

Соединение	MAO-A	MAO-B
	$IC_{50} \pm SEM$ (μM)/% ингибирование	
41a	6.14 \pm 0.19	17.6 \pm 1.02
41d	10%	6.0%
41e	3.4%	4.0%
41f	2.88 \pm 0.79	2.96 \pm 0.13
41k	2.82 \pm 0.02	25.7 \pm 0.48
41o	13.4 \pm 1.45	9.23 \pm 1.91
41p	8.02 \pm 1.92	24.8 \pm 1.53
41q	14%	21%
41r	39.9 \pm 1.53	22.1 \pm 1.56
Клоргилин	0.0045 \pm 0.0003	61.35 \pm 1.13
Селегилин	67.25 \pm 1.02	0.0196 \pm 0.001
Гармин	0.006	-
Сафинамид	-	0.08

Тесты *in vitro* с клоргилином и депренилом использовались в качестве положительного контроля (IC_{50} 0,0045 \pm 0,0003 μM и 0,0196 \pm 0,001 μM в отношении MAO-A и MAO-B, соответственно). Кроме того, IC_{50} обратимых ингибиторов MAO-A (гармин) и MAO-B (сафинамид) также приведены в таблице 12. Данные о связывании этих ингибиторов внутри активного кармана отобранных белков использовались для сравнения с данными связывания наших выбранных соединений.

Результаты исследований показывают, что большинство бензотиазолохиназолинов проявляют значительные ингибирующие эффекты в отношении фермента MAO в протестированных концентрациях. Изученные производные показали значительные ингибирующие активности с показателями

IC_{50} в диапазоне $2,82 \pm 0,02 - 39,9 \pm 2,53 \mu\text{M}$ для моноамин-оксидазы А и $2,96 \pm 0,13 - 25,7 \pm 0,48 \mu\text{M}$ для моноаминоксидазы В. Среди проанализированной серии веществ соединение **41a**, являющееся фенилзамещенным 12Н-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-оном, показало значение IC_{50} $6,14 \pm 0,19 \mu\text{M}$ в отношении MAO-A и $17,6 \pm 1,02 \mu\text{M}$ для MAO-B. Бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-оны с толил- и диметилфенильными заместителями в любом положении не проявляли ингибирующей активности к MAO А и MAO В. Однако 2-метил-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он **41r** показал умеренное ингибирование MAO-A и MAO-B со значениями IC_{50} $39,9 \pm 1,53 \mu\text{M}$ и $22,1 \pm 1,56 \mu\text{M}$, соответственно. Кроме того, значительные ингибирующие активности против изозимов А и В с ингибирующими концентрациями $8,02 \pm 1,92 \mu\text{M}$ и $24,8 \pm 1,53 \mu\text{M}$ были выявлены для соединения **41p**, содержащего 2-формилфенил-заместитель. Замена формильной группы на COOEt (соединение **41q**) привела к сильному снижению ингибирования (14% для MAO-A и 21% для MAO-B). Соединение **41k**, имеющее 4-фторфенильный заместитель, было определено как селективный ингибитор для MAO-A со значением IC_{50} $2,82 \pm 0,12 \mu\text{M}$, в то время как соединение **41o**, имеющее бифенил в качестве заместителя, показало более селективный эффект в отношении MAO-B с ингибирующей концентрацией $9,23 \pm 1,91 \mu\text{M}$. Соединение **41f** проявило двойное ингибирование в отношении обоих изозимов со значениями IC_{50} $2,86 \pm 0,11 \mu\text{M}$ и $2,95 \pm 0,13 \mu\text{M}$ для MAO-A и MAO-B, соответственно. Аналогично, введение *para*-метоксифенильного заместителя приводило к двойному ингибированию MAO-A и MAO-B. Также был проведен анализ связывания с ферментом селективных и двойных ингибиторов – соединений **41**, **41f** и **41o**, с использованием кристаллических структур человеческой моноаминоксидазы (hMAO-A: 2Z5Y) и моноаминоксидазы В (hMAO-B: 2V5Z), Результаты исследования приведены в приложениях 6 и 7 (рисунки П11 и П12).

**2.1.7. Синтез 2-алкинил- и 2-аминозамещенных-12Н-бензотиазол[2,3-
b]хиназолин-12-онов и их ингибирующие свойства в отношении
моноаминоксидазы А и В**

2.1.7.1. Реакция Бухвальда-Хартвига для соединения 40

Как следующий шаг стратегии синтеза новых производных соединения **40**, было изучено введение различных функциональных групп в соединение **40** с использованием палладий-катализируемой реакции Бухвальда-Хартвига. В качестве начальной точки нашего исследования мы использовали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ - как катализатор, XPhos – как лиганд, ДМФ – как растворитель и NaOtBu - как основание в присутствии морфолина. Следов целевого продукта при этих условиях не было обнаружено. Далее мы проанализировали роль используемого лиганда и растворителя в этой реакции. Оказалось, что использование менее полярного растворителя - толуола привело к очень хорошему выходу (86%) желаемого продукта (**42a**). (схема 30, таблица 2.13).

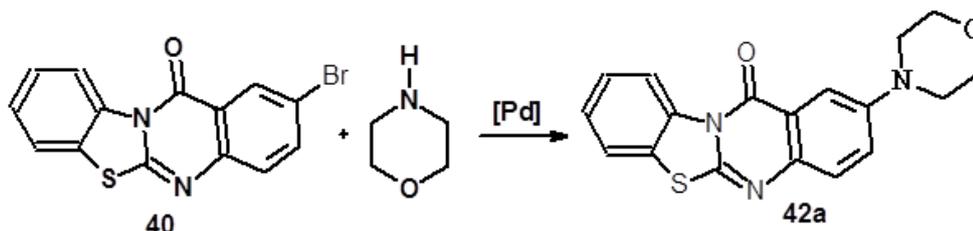


Схема 30 - Реакция кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига для соединения **40**.

Таблица 2.13 - Оптимизация реакции Бухвальда-Хартвига для соединения **42a**

Реакция	Катализатор, моль%	Лиганд, моль%	Основание	Растворитель	Выход [%] ^a
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 2	XPhos 8	NaOtBu	ДМФ	0
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 1	XPhos 1.5	NaOtBu	толуол	0
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 4	Xantphos 8	NaOtBu	толуол	40
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 4	DavePhos 8	NaOtBu	толуол	57

5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 4	XPhos 8	NaOtBu	толуол	86
---	-------------------------------	---------	-----------------	--------	----

Далее мы изучили применимость этой реакции, используя различные амины, такие, как анилины, алифатические амины и бензиламины. Результаты приведены на схеме 31. Введение в реакцию алифатических аминов и анилинов привело к самым высоким выходам целевых продуктов (в пределах 74-86%). Бензиламины и другие амины дают более низкие выходы. Интересно, что даже менее нуклеофильный пентафторанилин (**42h**) привел к целевому продукту со средним выходом 54%.

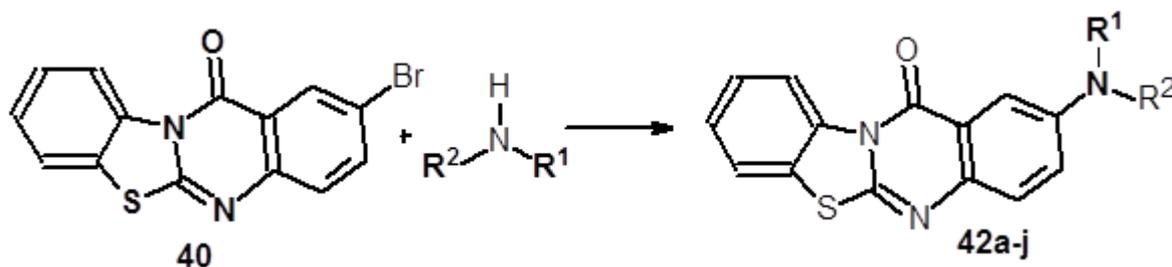


Схема 31 - Получение целевых продуктов **42a-j** из **40** по Бухвальду-Хартвигу. Условия: амин (1.2 эквивалент), Pd_2dba_3 (4 моль%), XPhos (8 моль%), NaOtBu (1.4 эквивалент), растворитель толуол, $t=105^\circ\text{C}$, продолжительность 16 ч. **42a**: $\text{R}^1=\text{R}^2=-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2-$ (выход 86%); **42b**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (83%); **42c**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{изопропил}$ (74%); **42d**: $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (63%). **42e**: $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (56%); **42f**: $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$ (83%); **42g**: $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=4\text{-C}_6\text{H}_4$ (62%); **42h**: $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{C}_6\text{F}_5$ (54%); **42i**: $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$ (49%); **42j**: $\text{R}^1=\text{CH}_3\text{SC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$ (65%).

Достоверность структуры полученных соединений этой серии была подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии.

На спектрах ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **42a** (рисунок 2.20) в следующих областях: 9.02- 9.05 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.77 (д, $^4\text{J}=2.88$, 1H, CH_{Ar}); 7.62 (д, $^3\text{J}=8.70$, 2H, CH_{Ar}); 7.40-7.52 (м, 3H, CH_{Ar}); 3.90-3.93 (м, 4H, CH_2); 3.29-3.32 (м, 4H, CH_2).

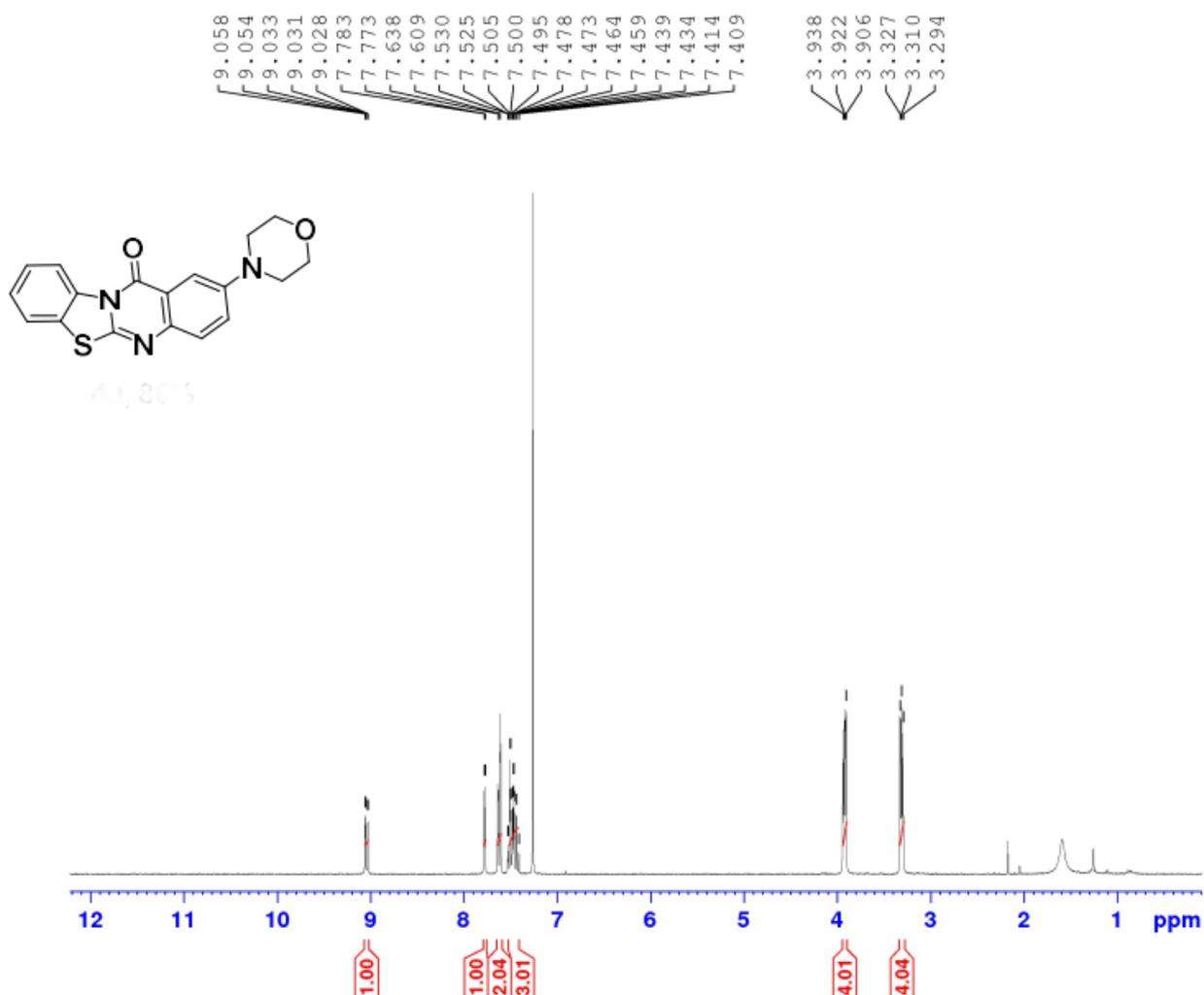


Рисунок 2.20 - Спектр ЯМР ^1H 2-морфолино-12Н-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она **42a** в CDCl_3 .

На спектре ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **42a** (рисунок 2.21) в следующих областях: 160.93 (C_{Ar}); 157.47 (C_{Ar}); 149.19 (C_{Ar}); 141.36 (C_{Ar}); 137.33 (C_{Ar}); 127.08 (CH_{Ar}); 26.84 (CH_{Ar}); 124.88 (CH_{Ar}); 124.80 (C_{Ar}); 124.16 (CH_{Ar}); 122.02 (C_{Ar}); 121.94 (CH_{Ar}); 119.44 (CH_{Ar}); 110.15 (CH_{Ar}); 66.84 (CH_2); 49.43 (CH_2).

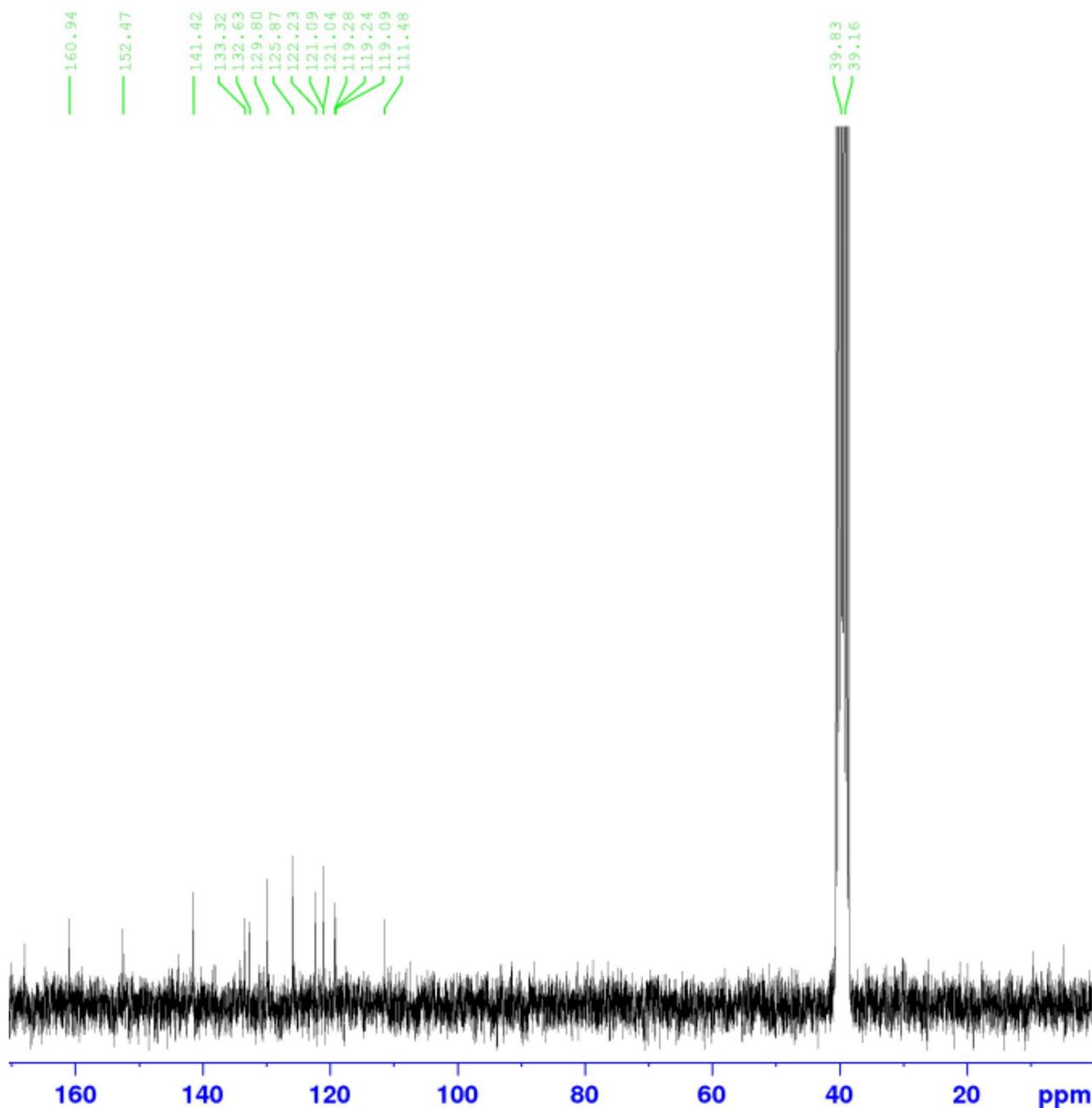


Рисунок 2.21 - Спектр ЯМР ^{13}C 2-морфолино-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она **42a** в CD_3SOCD_3 .

2.1.7.2. Реакция Соногаширы

Также мы изучили реакцию Соногаширы субстрата **40**. Во время оптимизации мы проверили несколько условий реакции. Комбинация $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и XPhos была снова лучшей каталитической системой для этой реакции (мхема 32 и таблица 2.14). Кроме того, мы обнаружили, что использование ДМФ - как растворителя и Et_3N - как основания в присутствии CuI - как сокатализатора

является необходимым условием получения продукта реакции с высоким выходом.

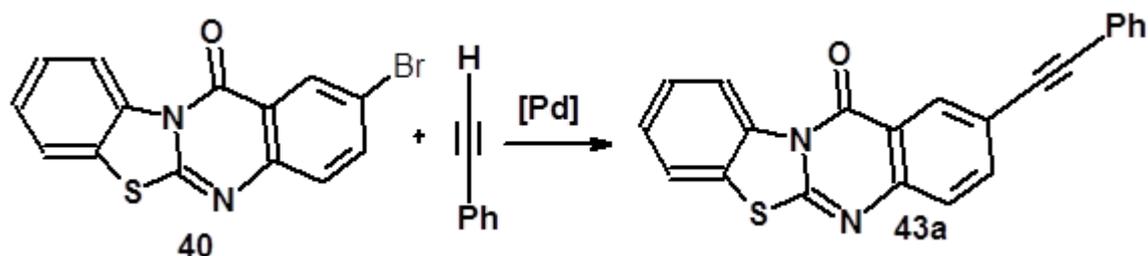


Схема 32 - Получение соединения **43а** из **40** по реакции Соногаширы.

Таблица 2.14 - Оптимизация реакции Соногаширы для соединения **40**

Реакция	Катализатор, моль%	Лиганд, моль%	Основа	Сокатализатор, моль%	Растворитель	Выход, %
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 1.2	-	Et ₃ N	CuI 4	ДМФ	59
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 1.2	-	Et ₃ N	CuI 4	диоксан	43
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 4	PtBu ₃ ·HBF ₄ 8	Cs ₂ CO ₃	DBU 20	ДМФ	0
4	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ 3	XPhos 9	Cs ₂ CO ₃	-	CH ₃ CN	56
5	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ 4	XPhos 8	K ₂ CO ₃	-	CH ₃ CN	0
6	Pd(OAc) ₂ 4	XPhos 8	Et ₃ N	CuI 4	ДМФ	10
7	Pd(OAc) ₂ 5	XPhos 10	Cs ₂ CO ₃	CuI 4	ДМФ	10
8	Pd(OAc) ₂ 4	XPhos 8	K ₂ CO ₃	-	ДМФ	35
9	Pd(OAc) ₂ 4	XPhos 8	Et ₃ N	CuI 4	ДМФ	78
10	Pd(OAc) ₂ 4	XPhos 8	Cs ₂ CO ₃	CuI 4	ДМФ	0
11	Pd(OAc) ₂ 4	XPhos 8	Et ₃ N	-	ДМФ	0
12	Pd(OAc) ₂ 4	PtBu ₃ ·HBF ₄ 8	Cs ₂ CO ₃	DBU 20	ДМФ	0
13	Pd(OAc) ₂ 4	Xantphos 8	Et ₃ N	-	ДМФ	0
14	Pd(OAc) ₂ 4	XPhos 8	Et ₃ N	-	ДМФ	0

Используя наши оптимизированные условия реакции, были синтезированы несколько алкинилбензотиазолохиназолинонов с умеренными и хорошими выходами (схема 33). Было найдено, что реакция соединения **40** и электронно-дефицитного *para*-фторфенилацетилена проходила с немного более низким выходом желаемого продукта **43с** (53%), в то время как реакции **40** с электронно-

богатыми арилацетиленами привели к образованию **43b** и **43d** с 75 и 65% выходами, соответственно.

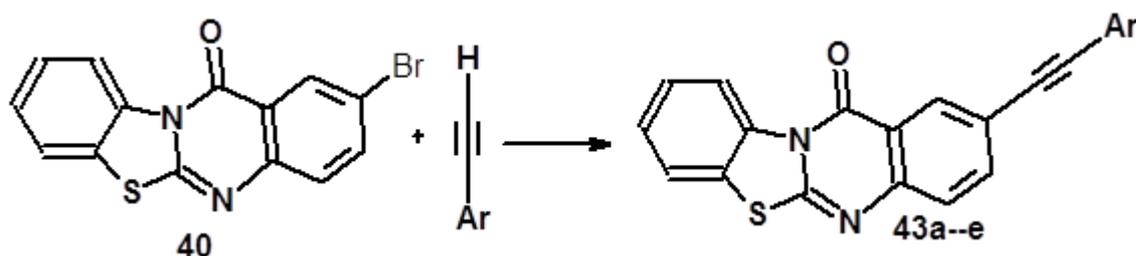


Схема 33 - Синтез алкинилбензотиазолохиназолинонов. Условия: арилацетилен (1.5 эквивалент), Pd(OAc)₂ (4 моль%), XPhos (8 моль%), NEt₃ (2.1 эквивалент), растворитель - ДМФ, температура - 150°C, продолжительность - 16 ч. **43a**: Ar=C₆H₅ (выход 78%); **43b**: Ar=4-CH₃OC₆H₄ (75%); **43c**: Ar=4-FC₆H₄ (53%); **43d**: Ar=4-*трет*бутил-C₆H₄ (65%); **43e**: Ar=4-нафтил (45%).

Достоверность структуры полученных соединений этой серии была подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии.

На спектре ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **43a** (рисунок 2.22) в следующих областях: 9.03 (дд, ³J=7.98, ⁴J = 1.17, 1H, CH_{Ar}); 8.50 (д, ⁴J=1.96, 1H, CH_{Ar}); 7.88 (дд, ³J=8.44, ⁴J=1.90, 1H, CH_{Ar}); 7.63 (д, ³J=8.52, 2H, CH_{Ar}); 7.55-7.58 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.50 (дд, ³J=7.96, ⁴J=1.66, 1H, CH_{Ar}); 7.46 (дд, ³J=7.42, ⁴J=1.57, 1H, CH_{Ar}); 7.36-7.58 (м, 3H, CH_{Ar}).

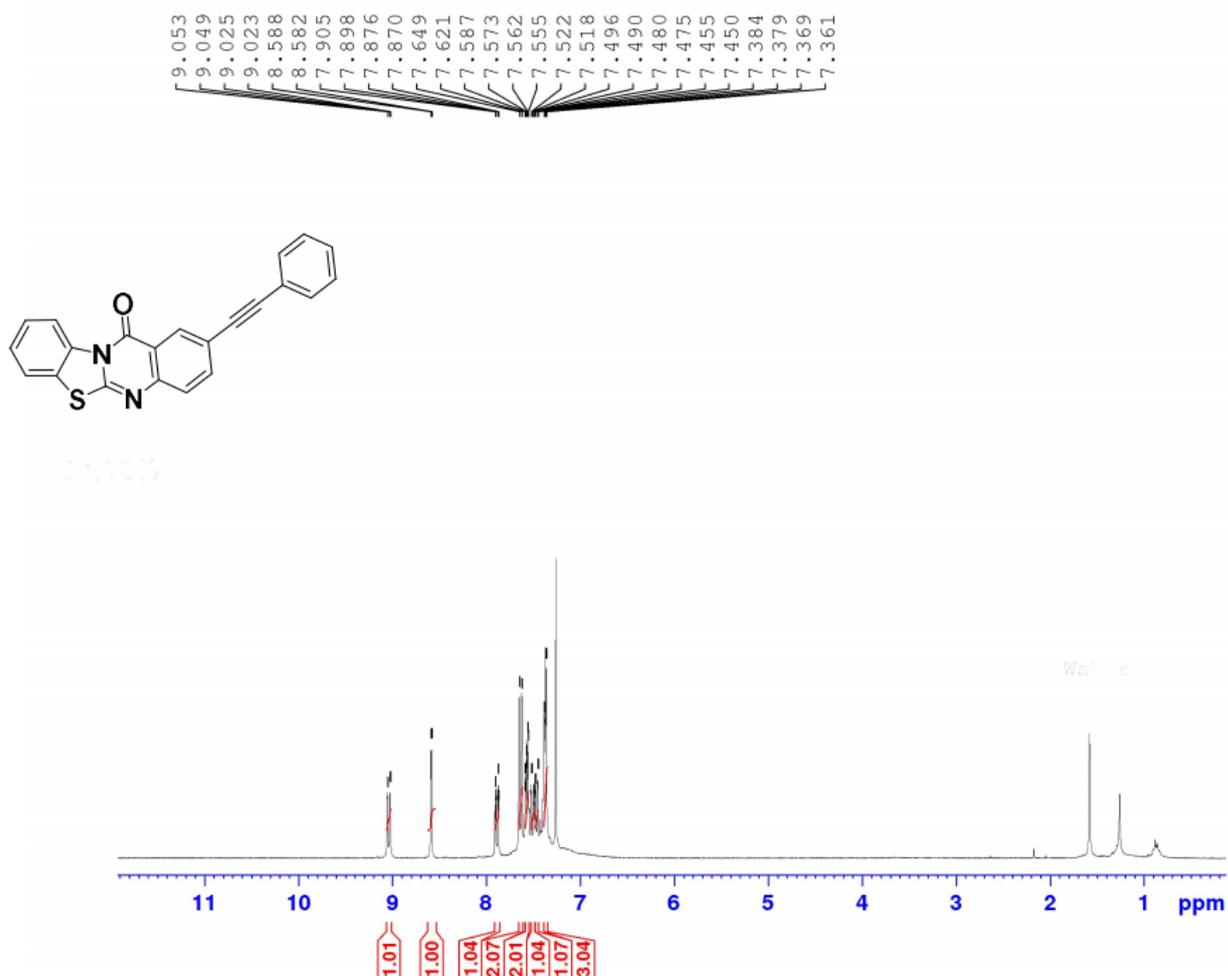


Рисунок 2.22 - Спектр ЯМР ¹H 2-фенилэтинил-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она **43a** в CDCl₃.

На спектре ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **43a** (рисунок 2.23) в следующих областях: 159.98 (C_{Ar}); 157.54 (C_{Ar}); 146.63 (C_{Ar}); 137.45 (CH_{Ar}); 135.98 (C_{Ar}); 131.64 (CH_{Ar}); 130.43 (CH_{Ar}); 128.52 (CH_{Ar}); 128.37 (CH_{Ar}); 126.92 (CH_{Ar}); 126.86 (CH_{Ar}); 126.08 (CH_{Ar}); 126.08 (CH_{Ar}); 123.68 (C_{Ar}); 122.83 (C_{Ar}); 121.80 (CH_{Ar}); 120.88 (C_{Ar}); 119.34 (CH_{Ar}); 118.59 (C_{Ar}); 90.82 (CC≡C); 88.38 (CC≡C).

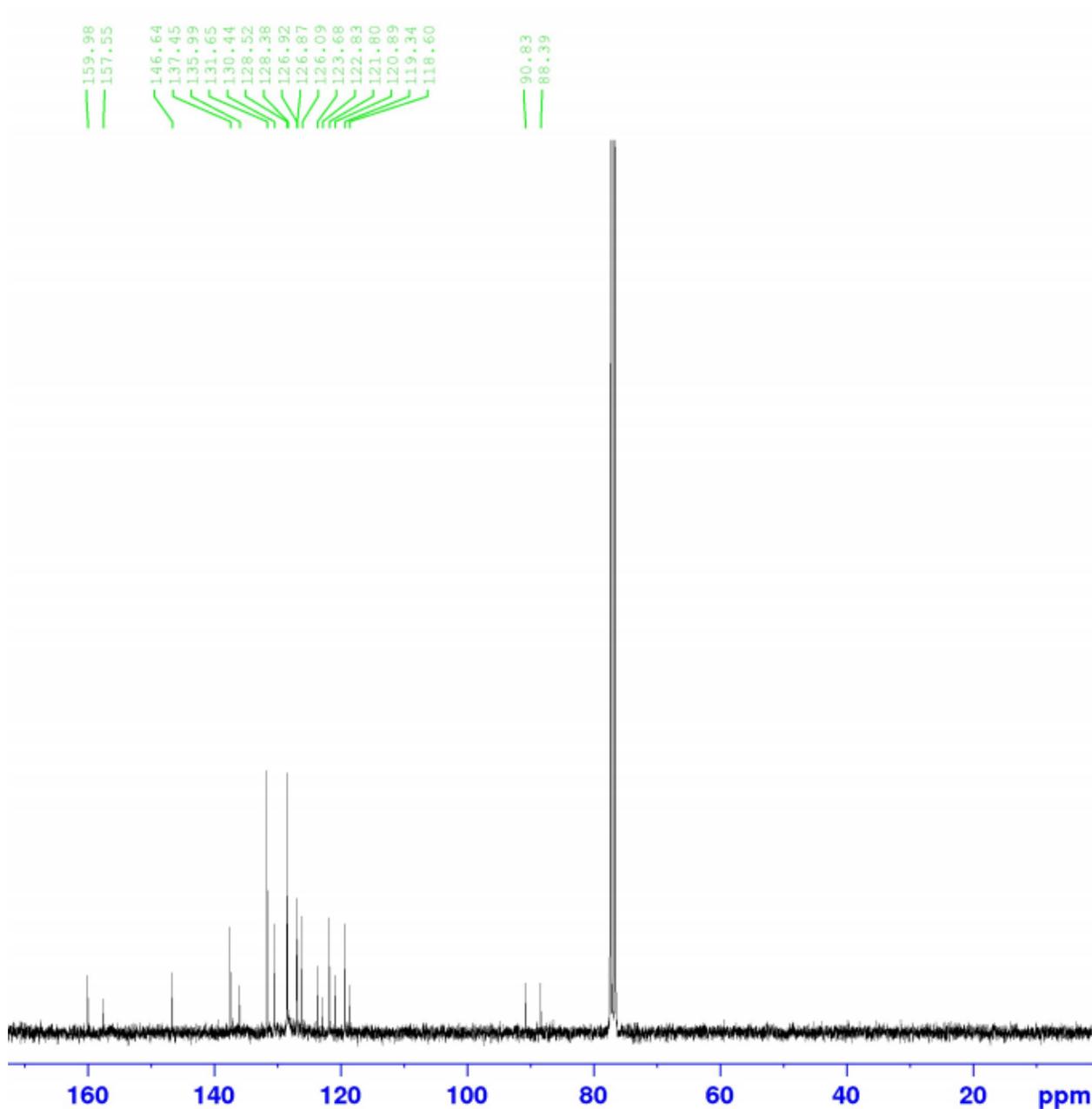


Рисунок 2.23 - Спектр ЯМР ^{13}C 2-фенилэтинил-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она **43a** в CDCl_3 .

2.1.7.3. Изучение *in vitro* ингибирования MAO-A и -B и взаимосвязь «структура-активность» для 2-амино- и 2-арилалкинил-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов

Синтезированные 2-амино- и 2-арилалкинил-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-оны были проанализированы в тестах *in vitro* в качестве ингибиторов MAO-A и -B, используя фермент митохондрий печени крысы. Во

время проведения экспериментов были использованы в качестве положительного контроля клоргилин - ингибитор MAO-A, и селегилин (deprenyl) - ингибитор MAO-B. Ингибирующий потенциал был измерен в дозах 100 μM . Большинство соединений проявляет ингибирующие свойства в отношении изозимов MAO-A и -B больше, чем на 50%, кроме некоторых соединений (таблица 15). Аминозамещенный 12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он, соединение **42e**, как оказалось, является потенциальным ингибитором MAO-B со значением IC_{50} $1,01 \pm 0,05 \mu\text{M}$, близкие, но несколько более высокие, значения имеют соединения **42g**, **42f** и **42h** (IC_{50} $4,54 \pm 0,12$; $8,65 \pm 0,05$ и $14,8 \pm 1,41 \mu\text{M}$, соответственно) (таблица 15). Среди всех изученных соединений **42a** и **42b** оказались сравнительно более слабыми ингибиторами. Соединение **42e** оказалось более активным ингибитором для MAO-B, чем производные серии арилзамещенных-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-онов **41f** со значением $2,96 \mu\text{M}$.

Таблица 15 - Ингибирование MAO-A и MAO-B соединениями **42-43** и известными референсными соединениями

Соединение	MAO-A	MAO-B
	$\text{IC}_{50} \pm \text{SEM} (\mu\text{M})/\%$ ингибирования	
42a	нерастворимое	нерастворимое
42b	49.0 ± 5.14	71.8 ± 6.07
42c	18.7 ± 1.09	21.2 ± 1.08
42e	4.01 ± 0.22	1.01 ± 0.05
42f	64.8 ± 6.21	8.65 ± 0.69
42g	1.04 ± 0.06	4.54 ± 0.12
42h	0.42 ± 0.01	14.8 ± 1.41
42i	нерастворимое	нерастворимое
42j	нерастворимое	нерастворимое
43a	45%	49.6 ± 2.12
43b	1.45 ± 0.11	3.31 ± 0.41
43c	9.22 ± 0.77	16.0 ± 1.74
Клоргилин	0.0045 ± 0.0003	61.35 ± 1.13

Селегилин	67.25±1.02	0.0196±0.001
-----------	------------	--------------

В отношении MAO-A среди всех протестированных соединений, соединение **42h** было определено, как потенциальный селективный ингибитор MAO-A со значением IC_{50} 0,42±0,01 μ M, за ним следуют **42g** и **42i**, показав высокие значения IC_{50} 1,04±0,06 и 4.01±0,22 μ M, соответственно. Соединение **42h** проявило значительно более высокую активность против MAO-A, чем производные серии арилзамещенных 12Н-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она **41k** со значением 2,82 μ M. Алкинилзамещенные 12Н-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-оны **43c** и **42c** показали относительно низкий ингибирующий потенциал в отношении MAO-A со значениями IC_{50} 9,22±0,77 и 18.7±1,09 μ M, соответственно. Остальные соединения не показали значительного ингибирования в отношении MAO-A. Соединение **43b** было идентифицировано, как двойной ингибитор с IC_{50} 1,45±0,11 для MAO-A и 3.31±0,41 μ M для MAO-B.

Изучение взаимосвязи «структура-активность» показало, что замещение анилинами приводит к более высокой активности по сравнению с алкиламинами. Особенно фторированные анилины **42g** и **42h** проявляют перспективную ингибирующую активность в отношении MAO-A. Соединение **42h** показало селективную ингибирующую активность в наномолярном диапазоне для MAO-A. Напротив, соединение **42f** с незамещёнными анилинами проявляет очень слабую ингибирующую активность в отношении MAO-A и определенную активность к MAO-B. Производное **42e** с 3-трифторметилбензиламином идентифицировано, как потенциальный ингибитор в отношении обеих изоформ с немного более низкой ингибирующей активностью к MAO-A. Арильная замена у алкинилпроизводных оказывает аналогично высокое влияние на ингибирующую активность **43a-c**. Например, **43a** показывает очень слабую ингибирующую активность к обоим MAO, соединение **43b**, имеющее *para*-метокси-группу, является мощным ингибитором для обоих изозимов. Замена электронно-донорной группы фтором в том же положении привела к более низкой активности в отношении MAO-A и B по сравнению с **43b**.

Проведенный молекулярный докинг соединений **42h** и **42b** в активном центре MAO-A и соединений **42e** и **42b** в активном центре MAO-B позволили лучше понимать режимы связывания предполагаемого комплекса, образующегося из лиганда **42h** или **42b** и MAO-A, также **42e** или **42b** и MAO-B (приложение 7, рисунки П13-П15).

2.1.8. Синтез 5-арил-тиадиазолоимидазоиндолов

Исходное соединение **44** для синтеза 5-арил-5H-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-b]индолов **45**→**46** было получено конденсацией 2,2'-дибромацетофенона с коммерчески доступным 2-аминотиазолом **1d** и последующим бромированием продукта реакции **45**→**46** (схема 34).

Как следующий шаг, было начато исследование замыкания цикла двойной реакцией Бухвальда-Хартвига для **46**, используя *p*-толуидины (схема 35, таблица 16). Сначала мы проанализировали воздействие различных фосфин-лигандов на результат этой реакции в присутствии Pd₂dba₃ в ксилоле. Стало очевидно, что реакция очень чувствительна относительно используемого лиганда. Использование лиганда Xanthphos привело к очень хорошему выходу (84%) желаемого продукта, в то время как использование моодентатного XPhos и бидентатных dppf или DPEPhos не привело к обнаружению даже следов продукта (ТСХ). Наконец, были использованы в качестве катализаторов Pd(0) и Pd(PPh₃)₄ вместо Pd₂dba₃, что привело только к умеренному выходу продукта циклизации.

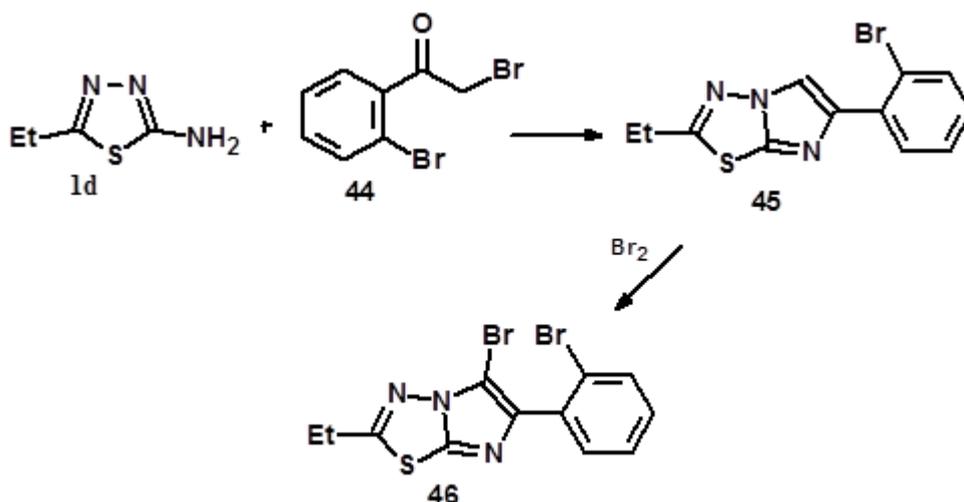


Схема 34 - Получение исходного соединения **46**.

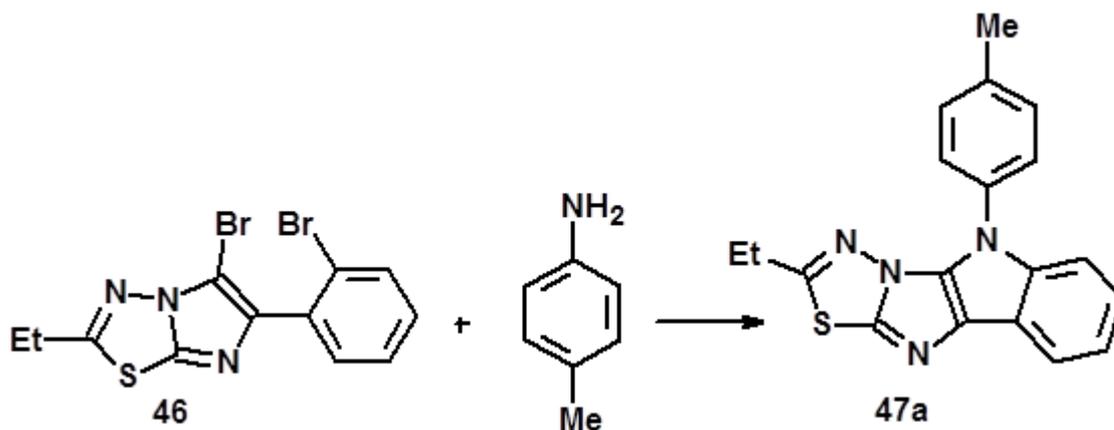


Схема 35 - Синтез соединения **47a** из реакции **46** по Бухвальду-Хартвигу.

Таблица 2.16 - Оптимизация реакции Бухвальда-Хартвига для соединения **46**

Эксперимент	Катализатор	Лиганд	Выход, %
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	XPhos	0
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Xantphos	84
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	DPEPhos	0
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Dppf	0
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Xantphos	42

Достоверность структуры полученных соединений этой серии была подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии.

На спектре ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **47a** (рисунок 2.24) в следующих областях: ^1H 7.96-8.01 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.60-7.63 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.55 (д, $^3\text{J}=8.4$, 2H, CH_{Ar}), 7.38 (д, $^3\text{J}=8.5$, 2H, CH_{Ar}); 7.26-7.30 (м, 2H, CH_{Ar}); 3.01 (к, $^3\text{J}=7.6$, 2H, CH_2); 2.47 (с, 3H, CH_3); 1.41 (т, $^3\text{J}=7.6$, 3H, CH_3).

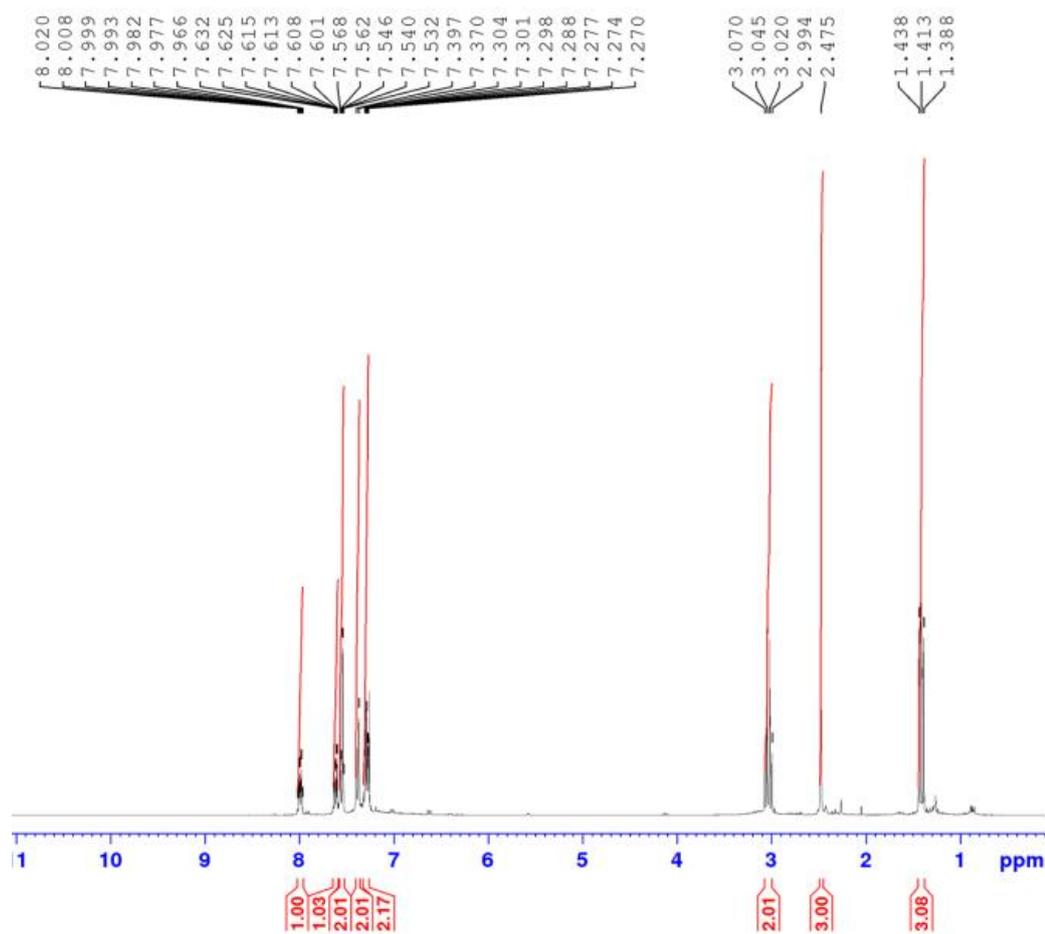


Рисунок 2.24 - Спектр ^1H ЯМР 2-этил-5-(*n*-толил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индола **47a** в CDCl_3 .

На спектре ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц, были обнаружены характерные полосы поглощения для соединения **47a** (рисунок 2.25) в следующих областях: 164.5 (C_{Ar}); 144.0 (C_{Ar}); 138.7 (C_{Ar}); 136.9 (C_{Ar}); 134.1 (C_{Ar}); 131.3 (C_{Ar}); 130.3 (CH_{Ar}); 125.0 (CH_{Ar}); 122.8 (CH_{Ar}); 121.3 (CH_{Ar}); 120.3 (C_{Ar}); 119.3 (C_{Ar}); 118.6 (CH_{Ar}); 111.4 (CH_{Ar}); 26.0 (CH_2); 21.4 (CH_3); 13.3 (CH_3).

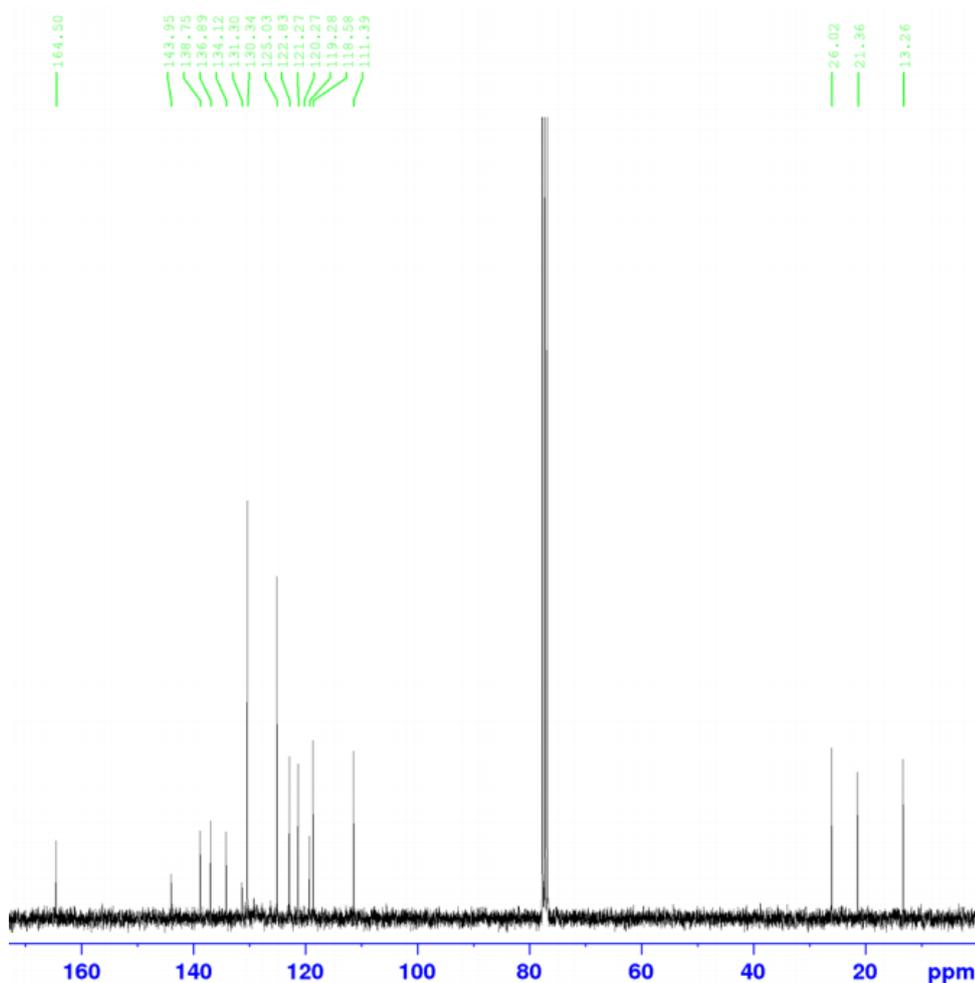


Рисунок 2.25 - Спектр ЯМР ^{13}C 2-этил-5-(*n*-толил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индола **47a** в CDCl_3 .

Затем мы изучили применимость этой реакции, используя различные анилины (схема 36, таблица 2.16). Все проверенные анилины работали, давая от хороших до очень хороших выходов продуктов циклизации. Метил- и *трет*-бутилзамещенные анилины работали, лучше чем другие анилины, приводя к выходу более 80%, в то время как введение в реакцию 4-метилтиоанилина привел к самому низкому выходу (61%). Кроме того, паразамещенные анилины дают продукт с более высоким выходом по сравнению со своими метазамещенными аналогами (**47a** и **47b** или **47f** и **47g**).

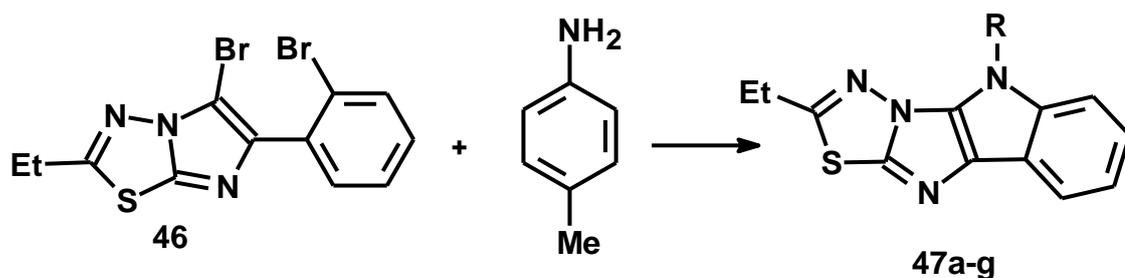
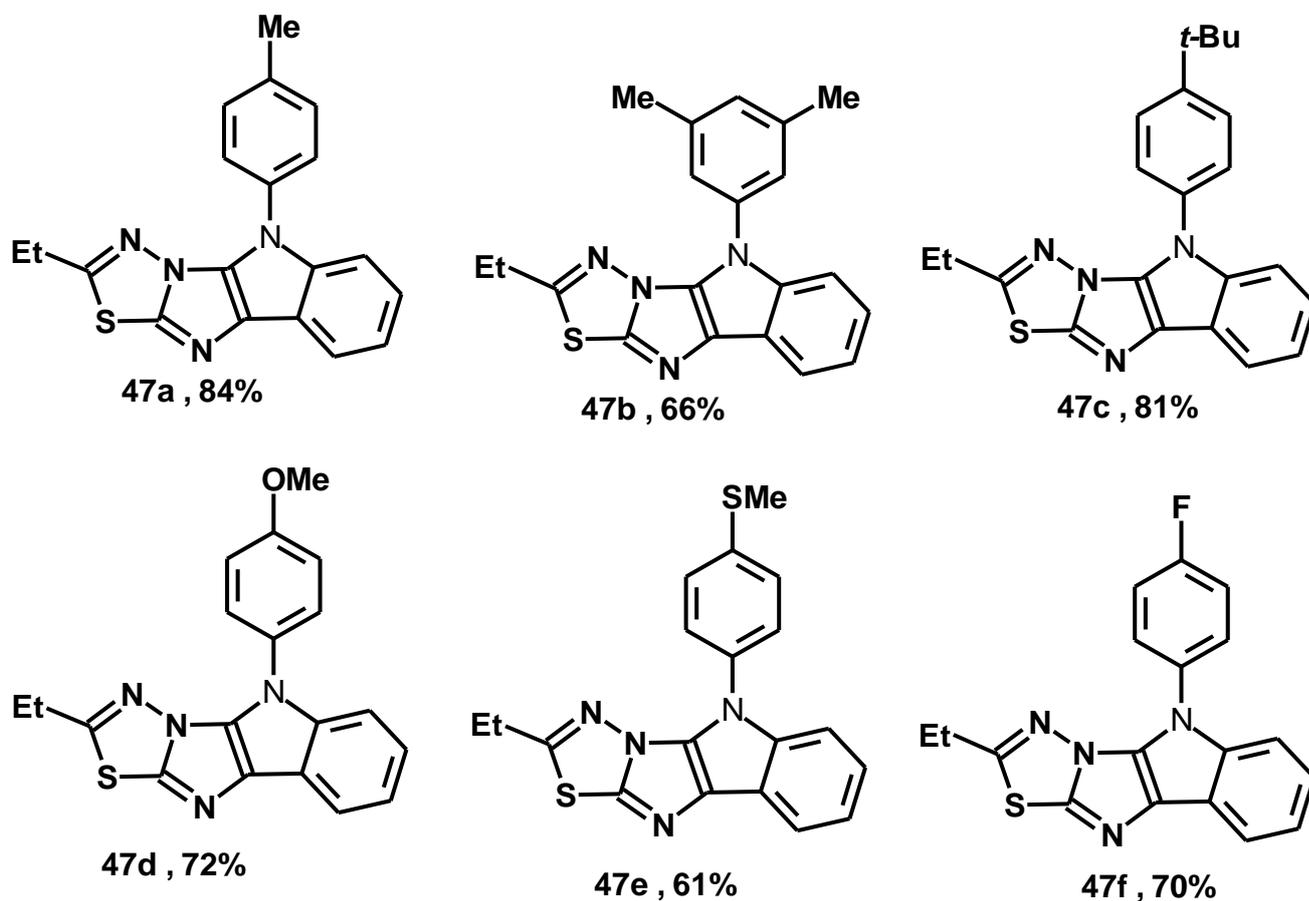
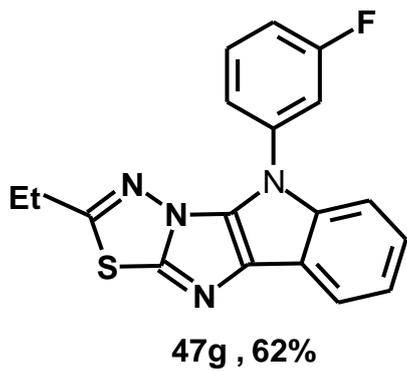


Схема 36 - Получение 5-арил-5Н-[1,3,4]-гиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индолов. Условия: анилины (1.5 эквивалент), Pd₂dba₃ (9 моль%), XPhos (27 моль%), основание - NaO*t*Bu, растворитель - толуол, температура 150°C, продолжительность 24 ч.

Таблица 2.17 - Структуры полученных веществ **47a-g** и их выходы





3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные соединения для синтеза и растворители были доступны в торговле с чистотой более 99.5% основного компонента. Для тонкослойной хроматографии (ТСХ) были использованы пластинки марки Merck Silica 60 F254 над поверхностью алюминия от фирмы Macherey-Nagel. Для хроматографической колонки был использован силикагель марки Fluka silica gel 60 (0.063-0.200 мм, 70-320 меш) от фирмы Fluka.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F были записаны на инструментах Bruker 300, 400, Advance 600, АХМ 400 Varian Mercury 400. В качестве внутреннего стандарта был использован тетраметилсилан ($d=0/00$ м.д.) Для калибровки ЯМР-сигналов были использованы стандартные сигналы хлороформа (7.260 м.д. для ^1H , 77.160 м.д. для ^{13}C). Для обозначения сигналов были использованы следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), дд (двойной дублет) ддд (двойной двойной дублет), пт (псевдо триплет), к (квартет), п (пентет), гепт (гептет). Инфракрасные (ИК) спектры были записаны на спектрометре марки Bruker ALPHA-R с использованием метода ослабленного, полного отражения (attenuated total reflectance). Для обозначения сигналов ИК-спектров были использованы следующие сокращения: сл (слабый), ср (средний) и сил (сильный). Рентгеноструктурный анализ монокристаллов был выполнен на Bruker-Nonius Apex X8 CCD-diffractometer.

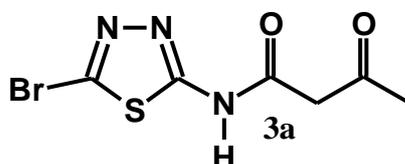
Масс-спектры были записаны на приборе Finigan MAT 95. Масс-спектр высокого разрешения был измерен на приборе QNOF ULTIMA 3, Thermo Electron LCQ Deca (San Jose, CA) ESI-технологии. Элементный состав синтезированных соединений был выполнен в микроаналитических лабораториях университетов Майнца и Ростoka.

3.1. Общая методика получения соединения **3** - N-(5-R-1,3,4-тиадиазоло-2-ил)-ацетоацетамида

1.68 г (20 ммоль) дикетена **2** было добавлено порциями к кипящей суспензии 10 ммоль **1a-c** в 200 мл бензола, при сильном перемешивании. Ход

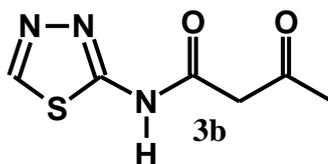
протекания реакции и её завершение контролировали тонкослойной хроматографией (SiO_2 , ДМСО). Растворитель был выпарен до 20 мл и концентрированную реакционную массу оставляли на ночь при 6°C , выпавший твердый осадок **3a** был промыт бензолом (5 мл), растворён в 200 мл метанола, обработанного активированным углем. После фильтрации растворитель был выпарен досуха и осадок был перекристаллизован из смеси этанол:вода (4:1). Выпавший осадок **3b** был перекристаллизован из метанола.

3.1.1. N-(5-бром-1,3,4-тиадиазоло-2-ил)-ацетоацетамид – соединение **3a**



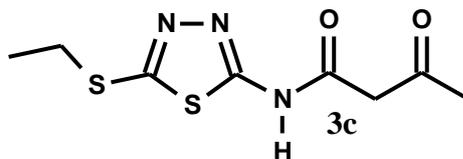
Получен из **1a** и **2**. Выход 1.32 г (50%), бесцветные кристаллы, т.пл. 174°C . ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ : 2.19 (с. 3H, CH_3); 3.77 (с. 2H, CH_2); 12.94 (с. 1H, NH); ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3); δ : 30.4 (CH_3); 50.6 (CH_2); 134.6 (C-5); 160.7 (C-2); 166.3 (CONH); 201.8 (CO); FD MS: m/z 263 (90%) / 265 (100%) [M^+ , изотоп брома]. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ (MW=284.1): C, 27.29; H, 2.29; N, 15.91. Найдено, в %: C, 27.30; H, 2.28; N, 15.89.

3.1.2. N-(1,3,4-тиадиазоло-2-ил)-ацетоацетамид - **3b**



Получен из **1b** и **2**. Выход 1.61 г (87%), бесцветные кристаллы, т.пл. 179°C по методу [28].

3.1.3. N-[5-(этилтио)-1,3,4-тиадиазоло-2-ил]-ацетоацетамид - **3c**

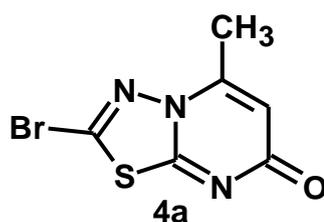


Получен из **1c** и **2**. Выход 1.77 г (72 %), белые кристаллы с т.пл. 172°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 1.43 (т, $^3\text{J}=7.1$, 3H, CH_3); 2.20 (к, $^3\text{J}=7.1$, 2H, SCH_2); 2.32 (с, 3H, CH_3); 3.88 (с, 2H, CH_2); 12.75 (с, 1H, NH). Енольная форма, образующаяся в CDCl_3 : олефинный протон в области 5.67 (с, 1H) и протоны метила 2.03 (с, 3H), рассчитано 28% при интеграции этих двух сигналов. ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3): 14.8 (CH_3); 28.2 (SCH_2); 30.4 (COCH_3); 50.7 (CH_2); 158.4, 158.9 (Ск); 165.7 (NHCO); 202.0 (CO). FD MS: m/z (%) 245 (100) [M^+]. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (245.3): C, 39.17; H, 4.52; N, 17.13; S, 26.14. Найдено, в %: C, 38.95; H, 4.43; N, 16.97; S, 26.39.

3.2. Общая методика для реакции циклоконденсации **3**→**4**

К 20 мл конц. H_2SO_4 при перемешивании было добавлено порциями 10 ммоль **3a-c**. Реакционную массу оставили на 14-15 часов при температуре 60-65°C, затем охладили до -5°C и медленно переливали в 200 г льда. Водная фаза была нейтрализована 10 Na_2CO_3 или NaHCO_3 и 3 раза экстрагирована по 200 мл CHCl_3 . Растворитель был выпарен досуха и осадок был перекристаллизован из метанола.

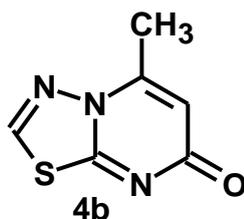
3.2.1. 2-Бром-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - **4a**



Получен из **3a**. Выход 2.09 г (80%), бесцветные кристаллы с т.пл. 181°C.

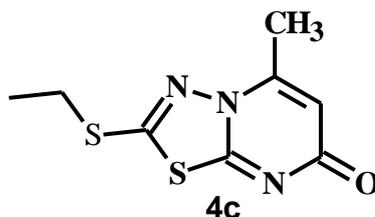
ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.48 (с, 3H, 5- CH_3); 6.09 (с, 1H, 6-Н). Масс-спектр: FD MS: m/z (%) 245 (92), 247 (100) [M^+ , изотоп брома]. Элементный состав для $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrN}_3\text{OS}$ (246.1) вычислен, в %: C, 29.28; H, 1.61; N, 17.08; S, 13.03, найден (в %): C, 29.23; H, 1.70; N, 17.23; S, 13.12.

3.2.2. 5-Метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - **4b**



Получен из **3b**. Выход 1.34 г (80%), бесцветные кристаллы с т.пл. 195°C по методу [28].

3.2.3. 2-Этилтио-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - 4c

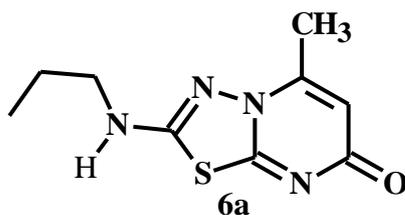


Получен из **3c**. Выход 1.82 г (80%), т.пл. 95°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 1.43 (т, $^3J=7.1$, 3H, CH_3); 2.23 (к, $^3J=7.1$, 2H, CH_2); 2.44 (с, 3H, 5- CH_3); 6.04 (с, 1H, 6-Н). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): рисунок 2.2. Элементный состав FD MS: m/z (%) 227 (100) [M^+]. Элементный состав HRMS (ESI) вычислен для [$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_2 + \text{Na}^+$] 250.0085, найден - 250.0081.

3.3. Общая процедура получения 2-амино-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-онов - 6a-f

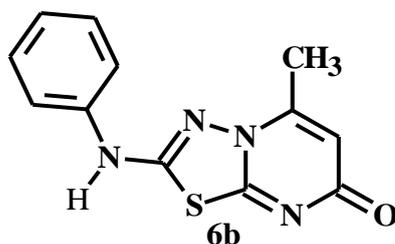
К 246 мг (1 ммоль) **4a** в 5 мл этанола было добавлено 4-8 ммоль амина **5**. После кипячения в колбе, оснащенной обратным холодильником, в течение 1-4 часов летучая часть была выпарена и добавлено 10 мл дистиллированной воды и экстрагировано хлороформом 3 раза по 20 мл, дальнейшая очистка была проведена перекристаллизацией из подходящих растворителей.

3.3.1. 2-Пропиламино-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - 6a



Получен из **4a** и пропиламина перекристаллизацией из метанола. Выход 162 мг (72%), т.пл. 222°C. ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.04 (т, 3H, CH_3); 1.71 (м, 2H, CH_2); 2.52 (с, 3H, 5- CH_3); 3.35 (т, 2H, NCH_2); 6.18 (с, 1H, 6-Н). ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 158.4 (C-2); 147.3 (C-5); 109.3 (C-6); 171.4 (C-7); 162.3 (C-8a); 18.4 (5- CH_3); 11.7 (CH_3); 23.0 (CH_2); 46.9 (NCH_2). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 224 (100) [M^+]. HR MS (ESI): вычислен для $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}]^+$: 225.0863, найден: 225.0805.

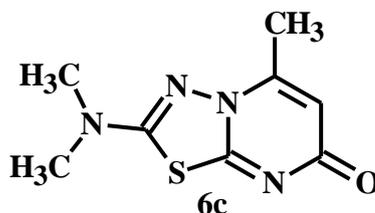
3.3.2. 2-Фениламино-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - **6b**



Получен из **4a** и фениламина, перекристаллизацией из ДМСО. Выход 216 мг (84%), т.пл. 295°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д.: 2.48 (с, 3H, CH_3); 6.01 (с, 1H, 6-Н); 7.07 (м, 1H, *p*-Н); 7.37 (м, 2H, *m*-Н); 7.51 (м, 2H, *o*-Н); 10.60 (с, Н, NH). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д.: 151.5 (C-2); 147.3 (C-5); 108.4 (C-6); 166.8 (C-7); 159.4 (C-8a); 17.8 (5- CH_3); 139.3 (C_i); 118.0 (*o*-C); 129.4 (*m*-C); 123.2 (*p*-C). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 258 (100) [M^+]. Элементный состав: вычислен (в %) для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_4\text{OS}$ (257.3): C, 55.80; H, 3.90; N, 21.69; S, 12.41; найден (в %): C, 55.82; H, 3.94; N, 21.50; S, 12.31.

3.3.3. 2-Диметиламино-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он -

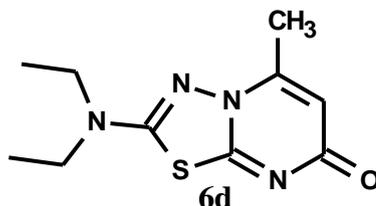
6c



Получен из **4a** и диметиламина перекристаллизацией из 1,4-диоксана. Выход 179 мг (85%), т.пл. 202°C. ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 2.53 (с, 3H, 5- CH_3); 3.16 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6.20 (с, 1H, 6-Н). ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 160.8 (C-2);

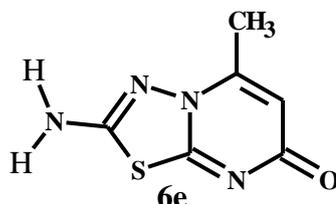
151.0 (C-5); 109.6 (C-6); 171.1 (C-7); 162.6 (C-8a); 18.4 (5-CH₃); 40.2 (CH₃). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 210 (100) [M⁺]. Элементный состав вычислен (в %) для C₈H₁₀N₄OS (210.3): C, 45.70; H, 4.79; N, 26.65; S, 15.25, найден (в %): C, 45.87; H, 4.67; N, 26.61; S, 15.24.

3.3.4. 2-Диэтиламино-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - 6d



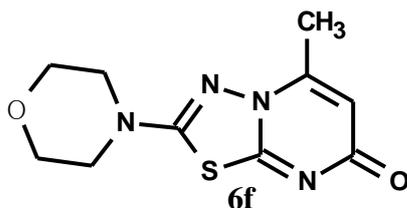
Получен из **4a** и диэтиламина перекристаллизацией из ЭА: петролейный эфир (1:1). Выход 195 мг (82%), т.пл. 113°C. ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 1.32 (т, 6H, CH₃); 2.54 (с, 3H, 5-CH₃); 3.57 (к, 4H, N(CH₂)₂); 6.22 (с, 1H, 6-H). ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ, м.д.: 159.2 (C-2); 150.9 (C-5); 109.6 (C-6); 171.2 (C-7); 162.3 (C-8a); 18.4 (5-CH₃); 47.0 (CH₂); 12.7 (CH₃). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 238 (100) [M⁺]. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₀H₁₄N₄OS (238.3): C, 50.40; H, 5.52; N, 23.51; S, 13.45, найден, в %: C, 50.69; H, 5.80; N, 23.80; S, 13.53.

3.3.5. 2-Амино-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - 6e



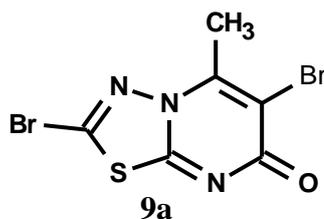
Получен из **4a** и водного раствора NH₄OH перекристаллизацией из ДМФА:воды (1:1). Выход 145 мг (79%), т.пл. 275°C. ЯМР ¹H (CD₃SOCD₃), δ, м.д.: 2.48 (с, 3H, 5-CH₃); 6.14 (с, 1H, 6-H). ЯМР ¹³C (CD₃SOCD₃), δ, м.д.: 153.7 (C-2); 153.5 (C-5); 108.3 (C-6); 163.0 (C-7); 162.9 (C-8a); 21.6 (5-CH₃). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 183.2 (100) [M⁺H⁺]. Элементный состав вычислен (в %) для C₆H₆N₄OS (182.2): C, 39.55; H, 3.32; N, 30.75; S, 17.60, найден, в %: C, 39.65; H, 3.21; N, 30.58; S, 17.72.

3.3.6. 2-Морфолино-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - 6f



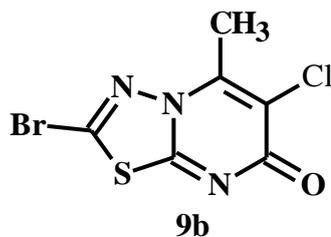
Получен из **4a** и морфолина перекристаллизацией из хлороформа. Выход 165 мг (65%), т.пл. 227°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.37 (с, 3H, 5- CH_3); 3.41 (м, 4H, NCH_2); 3.76 (м, 4H, OCH_2); 6.10 (с, 1H, 6-H). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 158.9 (C-2); 147.7 (C-5); 109.5 (C-6); 168.0 (C-7); 160.1 (C-8a); 18.5 (5- CH_3); 48.1 (CH_2N); 65.7 (CH_2O). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 238 (100) [M^+]. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ (238.3): C, 50.40; H, 5.52; N, 23.51; S, 13.45; найден, в %: C, 50.69; H, 5.80; N, 23.80; S, 13.53.

3.3.7. 2,6-Дибромо-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - **9a**



К 2.4 мл ледяной уксусной кислоты было добавлено 246 мг (1.0 ммоль) **4a** и 356 мг (2.0 ммоль) N-бромсукцинимид **7**. После перемешивания в течение 30 минут при 90°C добавляли 2.5 мл петролейного эфира и охлаждали до 6°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола. Выход 276 мг (85%), т.пл. 217°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д.: 2.63 (с, 3H, 5- CH_3); ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д.: 133.6 (C-2); 146.7 (C-5); 110.7 (C-6); 162.8 (C-7); 161.5 (C-8a); 19.1 (5- CH_3). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 323 (46); 325 (100); 327 (44); [M^+ , изотопы брома]. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$ (325): C, 22.18; H, 0.93; N, 12.93; S, 9.87, найден (в %): C, 22.52; H, 0.94; N, 12.95; S, 9.93.

3.3.8. 2-Бром-6-хлоро-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - **9b**



К 3 мл ледяной уксусной кислоты было добавлено 492 мг (2.0 ммоль) **4a** и 534 мг (4.0 ммоль) N-хлорсукцинимид **8**. После перемешивания в течение 1 часа при 95°C, добавляли 2 мл петролейного эфира и охлаждали до 6°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола. Выход 449 мг (80%), т.пл. 215°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д.: 2.59 (с, 3H, 5- CH_3); ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д.: 133.8 (C-2); 145.3 (C-5); 118.0 (C-6); 162.4 (C-7); 161.2 (C-8a); 16.3 (5- CH_3). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 279 (70); 281 (100); 283 (16); [M^+ , изотопы брома и хлора]. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrClN}_3\text{OS}$ (280.5): C, 25.69; H, 1.08; N, 14.98; найден, в %: C, 25.47; H, 1.00; N, 15.13.

3.3.9. 2-Этилтио-6-хлоро-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он -

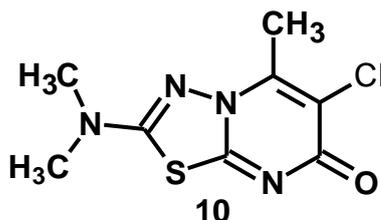
9c



К 3 мл ледяной уксусной кислоты было добавлено 227.3 мг (1.0 ммоль) **4c** и 267.1 мг (2.0 ммоль) N-хлорсукцинимид **8**. После перемешивания в течение 2 часов при 95°C, летучая часть была удалена вакуумной возгонкой, а твёрдый осадок обрабатывали 5 мл воды и экстрагировали хлороформом (5 x 30 мл). Очистка было проведена сначала хроматографически (30 x 2.5 см SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ - 94:6), затем перекристаллизацией из этанола. Выход 131 мг (50%), т.пл. 182°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 1.46 (т, $^3\text{J}=7.1$, 3H, CH_3); 2.25

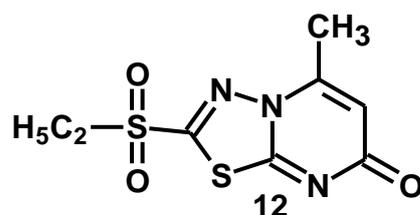
(к, $^3J=7.1$, 2H, CH₂); 2.69 (с, 3H, 5-CH₃). ЯМР ¹³C (CD₃SOCD₃) приведён на рисунке 2.2. Масс-спектр FD MS: m/z (%) 263/261 (100) [M⁺], изотопы хлора. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для [C₈H₈³⁵ClN₃OS₂ + Na⁺] 283.9695, найден - 283.9700.

3.3.10. 2-Диметиламино-6-хлор-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он – 10



К раствору 150 мг (0.53 ммоль) **9b** в 1,4-диоксан/метаноле (1:1) было добавлено 180 мг (4.0 ммоль) диметиламина. После кипячения с обратным холодильником летучая часть была удалена возгонкой. К твёрдому остатку добавили 4 мл воды, и смесь экстрагировали хлороформом (9 x 40 мл). Растворитель возгоняли, а твёрдый остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 65 мг (50%), т.пл. 260°C. ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 2.73 (с, 3H, 5-CH₃); 2.53 (с, 3H, 5-CH₃); 3.18 (с, 6H, N(CH₃)₂). ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ, м.д.: 160.4 (C-2); 147.8 (C-5); 119.0 (C-6); 165.5 (C-7); 161.2 (C-8a); 16.7 (5-CH₃); 40.2 (CH₃). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 244 (100); 246 (44) [M⁺, изотопы хлора]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI): вычислен для [C₈H₁₀³⁵ClN₄OS]⁺: 245.0270; найден 245.0185.

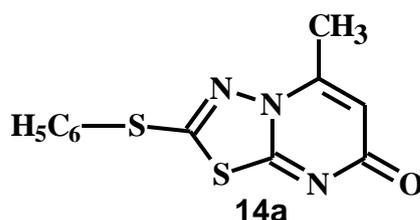
3.3.11. 2-Этилсульфонил-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он – 12



В раствор 518 мг (3.0 ммоль) 3-хлоропербензойной кислоты **11** в 20 мл CH₂Cl₂ было добавлено по каплям 227 мг (1.0 ммоль) **4c**, растворенного в 15 мл CH₂Cl₂. После перемешивания в течение 40 часов при комнатной температуре

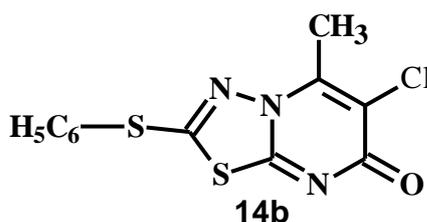
раствор концентрировали до начала выпадения осадка, оставили на 12 часов при 8°C для полного выпадения осадка. Получено 130 мг (50%) бесцветных кристаллов **12** с т.пл. 164°C после перекристаллизации из этанола. ЯМР ^1H (CD_2Cl_2), δ , м.д., Гц: 1.47 (т, $^3\text{J}=7.1$, 3H, CH_3); 2.53 (с, 3H, 5- CH_3); 3.52 (к, $^3\text{J}=7.1$, 2H, CH_2); 6.22 (с, 1H, 6-H). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3): рисунок 2.2. Масс-спектр: FD MS: m/z (%) 259 (100) [M^+]. Масс-спектр высокого разрешения HRMS (ESI): вычислен для [$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}^+$] 281.9983, найден 281.9996.

3.3.12. 2-Фенилтио-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - **14a**



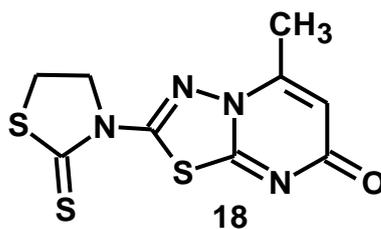
К раствору 142 мг (1.0 ммоль) тиофенолята натрия **13** в смеси этанол/вода (1:1) при перемешивании по каплям добавляли 246 мг (1.0 ммоль) **4a**, растворенного в 5 мл этанола и оставляли при перемешивании на 1 час при комнатной температуре. Далее летучая часть была удалена под вакуумом, оставшийся твёрдый осадок промывали водой и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 165 мг (60%). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.44 (с, 3H, CH_3); 6.04 (с, 1H, 6-H); 7.53 (м, 3H, *m*-H, *n*-H); 7.71 (м, 2H, *o*-H). ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 18.1 (CH_3); 110.0 (HC-6); 128.3, 131.7, 132.9, 136.7 (C, фенил); 150.9, 163.5, 165.4, 170.7 (Cк). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 275 (100) [M^+]. Элементный состав для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_2$ (275.3) вычислен (в %): C, 52.35; H, 3.29; N, 15.26, найден, в %: C, 52.03; H, 3.49; N, 15.50.

3.3.13. 2-Фенилтио-5-метил-6-хлоро-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он - **14b**



К раствору 142 мг (1.0 ммоль) тиофенолята натрия **13** в смеси этанол/вода (1;1) при перемешивании по каплям было добавлено 281 мг (1.0 ммоль) **9b**, суспендированного в 5 мл этанола, и оставляли при перемешивании при комнатной температуре. После 2 часов перемешивания при комнатной температуре летучая часть была удалена, осадок промывали водой и перекристаллизовали из этанола. Выход 186 мг (60%), т.пл. 148°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.65 (с, 3H, CH_3); 7.46 (м, 2H, *m*-H); 7.56 (м, 1H, *n*-H); 7.65 (м, 2H, *o*-H). ЯМР ^{13}C (CD_2Cl_2), δ , м.д.: 16.4 (CH_3); 119.6 (C-6); 127.1 130.9, 132.1, 135.8 (C фенила); 144.8, 161.6, 161.9, 162.1 (Cк). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 311/309 (100) [M^+], Cl - изотопы хлора. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI): вычислен для $[\text{C}_{12}\text{H}_8^{35}\text{ClN}_3\text{OS}_2 + \text{Na}^+]$ 331.9695, найден 331.9685.

3.3.14. 5-Метил-2-(2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-он – 18



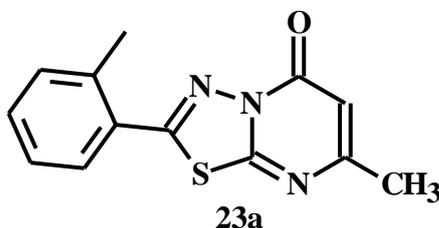
Раствор 141 мг (1.0 ммоль) натриевой соли 4,5-дигидротиазоло-2-тиолята **16** в 15 мл смеси этанол/вода (1:1) был порциями добавлен в раствор 246 мг (1.0 ммоль) **4a** в 10 мл этанола. После перемешивания в течение 1 часа растворитель был удален под вакуумом, остаток промыт водой и перекристаллизован из смеси ДМФА/вода (4:1). Выход 157 мг (55%), т.пл. 224°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д.: 2.41 (с, 3H, CH_3); 3.70 (т, 2H, SCH_2); 4.81 (т, 2H, NCH_2); 6.14 (с, 1H, 6-H). ЯМР ^{13}C (CH_3SOCD_3), δ , м.д.: 17.0 (CH_3); 29.1 (SCH_2); 57.3 (NCH_2); 110.0 (HC-6); 146.9, 149.2, 159.4, 167.3 (Cк); 199.0 (CS). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 284 (100) [M^+]. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}_3$ (284.4): C, 38.01; H, 2.84; N, 19.70; найден, в %: C, 37.80; H, 3.01; N, 19.50.

3.4. Общая методика синтеза 2-замещенных-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-онов - **23** и 2-замещенных-6-фтор-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-онов - **24**

Смесь 2-бromo-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она **22a**[30] (1.0 экв., 0.407 ммоль) или 2-бromo-6-фтор-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она **22b**[32] (1.0 экв., 0.379 ммоль), арилбороновой кислоты (1.1 экв.), ацетата палладия (II) (0.1 экв.), Xantphos (0.2 экв.), карбоната калия (2.0 экв.) была энергично перемешана и нагрета в сухом 1,4-диоксане (2 мл) в течение 16 часов при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована этилацетатом. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, а растворитель был выпарен. Твёрдый осадок был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

3.4.1. 7-Метил-2-(2-метилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он -

23a

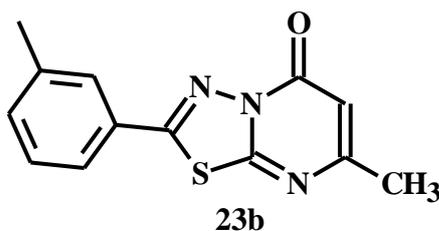


Получен из **22a** и 2-метилфенил-бороновой кислоты. Выход 100 мг (88%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 135-136°C. ЯМР ^1H (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 7.60-7.63 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.41-7.47 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.28-7.36 (м, 2H, CH_{Ar}); 6.32 (д, $^4J=0.60$ 1H, $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$); 2.64 (с, 3H, CH_3); 2.38 (с, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.; 163.40 (C_{Ar}); 161.34 (C_{Ar}); 158.78 (C_{Ar}); 157.09 (C_{Ar}); 137.99 (C_{Ar}); 132.07 (C_{Ar}); 131.94 (CH_{Ar}); 130.48 (CH_{Ar}); 127.54 (CH_{Ar}); 126.63 (CH_{Ar}); 107.73 ($\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$); 23.96 (CH_3); 21.56 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3054 (сл), 2962 (сл), 2921 (сл), 1681 (сил), 1576 (сил), 1498 (сил), 1440 (сп), 1390 (сп), 1364 (сп), 1249 (сп), 1033 (сл), 964 (сп), 825 (сп), 766 (сил), 696 (сп), 609 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 257-229 (10); 174 (15); 149 (32); 112 (24); 91 (21) (M^+ , 100). Масс-спектр высокого разрешения HR

MS(ESI) вычислен для $[C_{13}H_{11}ON_3S]$: 257.06173, найден - 257.06168. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_{11}ON_3S$: C, 60.68; H, 4.31; N, 16.33; S, 12.4; найден, в %: C, 60.77; H, 4.44; N, 16.94; S, 12.08.

3.4.2. 7-Метил-2-(3-метилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он -

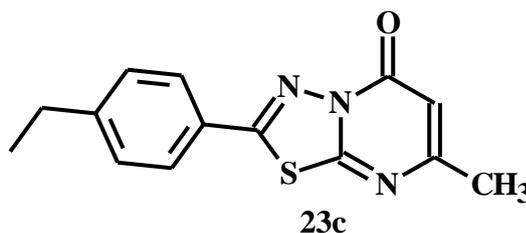
23b



Получен из **22a** и 3-метилфенил-бороновой кислоты. Выход 85 мг (75%), жёлтое твёрдое вещество, т.пл. 167-168°C; ЯМР 1H ($CHCl_3$), δ , м.д., Гц: 7.83 (д, $^4J=0.54$, 1H, CH_{Ar}); 7.68-7.71 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.38-7.40 (м, 2H, CH_{Ar}); 6.33 (д, $^4J=0.56$, 1H, CH_{Het-Ar}); 2.43 (с, 3H, CH_3); 2.39 (д, $^4J=0.75$, 3H, CH_3); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д.: 163.36 (C_{Ar}); 161.09 (C_{Ar}); 159.19 (C_{Ar}); 157.21 (C_{Ar}); 139.66 (C_{Ar}); 133.93 (C_{Ar}); 129.38 (CH_{Ar}); 128.29 (CH_{Ar}); 128.18 (CH_{Ar}); 125.20 (CH_{Ar}); 107.86 (CH_{Het-Ar}); 23.95 (CH_3); 21.32 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3485 (сл), 3049 (сл), 2955 (сл), 2854 (сл), 1689 (сил), 1670 (ср), 1502 (сил), 1441 (сл), 1393 (ср), 1364 (ср), 1175 (сл), 1042 (сл), 906 (сл), 858 (сл), 777 (ср), 689 (ср), 609 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 257 (100); 229 (13); 135 (25); 112 (77); 91 (16); $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $[C_{13}H_{11}ON_3S]$ 257.06173, найден 257.06224. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_{11}ON_3S$: C, 60.68; H, 4.31; N, 16.33; S, 12.46; найден, в %: C, 60.59; H, 4.51; N, 16.53; S, 12.15.

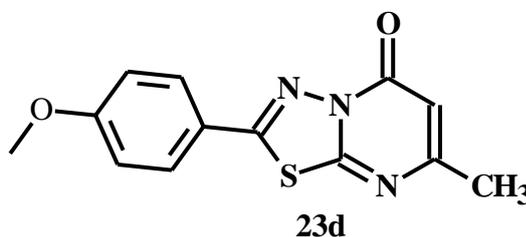
3.4.3. 7-Метил-2-(4-этилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он -

23c



Получен из **22a** и 4-этилфенил-бороновой кислоты. Выход 89 мг (80%), желтое твердое вещество, т.пл. 165-166°C. ЯМР ^1H (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 7.87 (д, $^3\text{J}=8.37$, 2H, CH_{Ar}); 7.34 (д, $^3\text{J}=8.52$, 2H, CH_{Ar}); 6.32 (д, $^4\text{J}=0.75$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 2.73 (к, $^3\text{J}=7.55$, 2H, CH_2); 2.39 (д, $^4\text{J}=0.75$, 3H, CH_3); 1.27 (т, $^3\text{J}=7.55$, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д.: 163.16 (C_{Ar}); 161.21 (C_{Ar}); 157.22 (C_{Ar}); 150.30 (C_{Ar}); 134.18 (C_{Ar}); 129.16 (C_{Ar}); 128.05 (CH_{Ar}); 125.95 (CH_{Ar}); 107.95 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 28.95 (CH_2); 23.94 (CH_3); 15.32 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3079 (сл), 3044 (сл), 3008 (сл), 2851 (сл), 1921 (сл), 1611 (ср), 1515 (сл), 1401 (сил), 1342 (сил), 1180 (сил), 1021 (ср), 819 (ср), 731 (сил), 681 (сил), 638 (сл), 528 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 271 (100); 243 (13); 149 (13); 134 (34); 112 (93); 85 (14); $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{S}]$ 271.07738; найден 271.07744. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{S}$: C, 61.97; H, 4.83; N, 16.33; S, 11.83; найден, в %: C, 61.77; H, 4.44; N, 16.74; S, 12.08.

3.4.4. 7-Метил-2-(4-метоксифенил)-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 23d

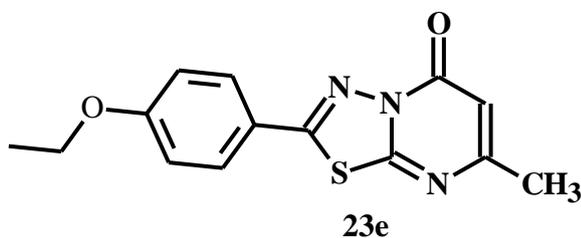


Получен из **22a** и 4-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 84 мг (75%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 237-238°C. ЯМР ^1H (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 8.89 (д, $^3\text{J}=8.82$, 2H, CH_{Ar}); 7.89 (д, $^3\text{J}=8.82$, 2H, CH_{Ar}); 6.31 (д, $^4\text{J}=0.78$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 3.88 (с, 3H, OMe); 2.39 (д, $^4\text{J}=0.63$, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д.: 163.58 (C_{Ar}); 162.57 (C_{Ar}); 161.08 (C_{Ar}); 158.83 (C_{Ar}); 156.96 (C_{Ar}); 129.68 (C_{Ar}); 120.73 (CH_{Ar}); 114.94 (CH_{Ar}); 107.82 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 55.78 (OMe); 23.66 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3062 (сл), 2961 (сл), 2848 (сл), 1684 (сил), 1650 (сл), 1601 (ср), 1570 (ср), 1490 (сил), 1258 (сил), 1174 (ср), 1019 (ср), 835 (ср), 700 (ср), 591 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%) 273 (100); 245 (8); 151 (41); 133 (23); 112 (81); 94 (16); $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$: 273.05665;

найденно - 273.05669. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_{11}O_2N_3S$: С, 57.13; Н, 4.06; N, 15.37; S, 11.73; найден, в %: С, 57.51; Н, 4.44; N, 15.74; S, 12.08.

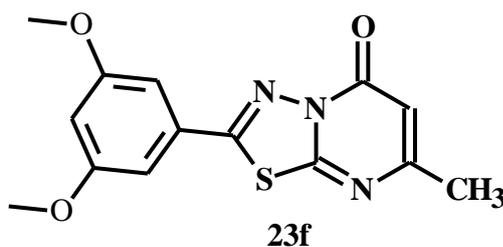
3.4.5. 7-Метил-2-(4-этоксифенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он -

23e



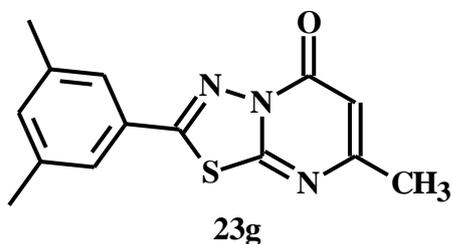
Получен из **22a** и 4-этоксифенил-бороновой кислоты. Выход 79 мг (70%), коричневое твёрдое вещество с т.пл. 151-152°C. ЯМР 1H ($CHCl_3$), δ , м. д., Гц.: 7.88 (д, $^3J = 8.98$, 2H, CH_{Ar}); 6.98 (д, $^3J=8.98$, 2H, CH_{Ar}); 6.31 (д, $^4J=0.78$, 1H, CH_{Het-Ar}); 4.11 (к, $^3J=7.00$, 2H, OCH_2); 2.37 (д, $^4J=0.63$, 3H, CH_3); 1.45 (т, $^3J=6.93$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CHCl_3$), δ , м. д.: 163.16 (C_{Ar}); 163.09 (C_{Ar}); 161.22 (C_{Ar}); 158.68 (C_{Ar}); 157.20 (C_{Ar}); 129.66 (C_{Ar}); 120.65 (CH_{Ar}); 115.34 (CH_{Ar}); 107.84 (CH_{Het-Ar}); 64.13 (OCH_2); 23.90 (CH_3); 14.77 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3050 (сл), 2982 (сл), 2936 (сл), 2878 (сл), 1702 (сил), 1693 (сил), 1605 (ср), 1496 (сил), 1384 (ср), 1316 (сл), 1305 (сл), 1259 (сил), 1172 (ср), 1029 (ср), 824 (ср), 699 (ср), 603 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 287 (100); 259 (7); 149 (11); 137 (19); 112 (62); 94 (8); $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен (в %) для $C_{14}H_{13}O_2N_3S$: 287.07230; найден (в %): 287.07210. Элементный состав вычислен для $C_{14}H_{13}O_2N_3S$: С, 58.52; Н, 4.56; N, 14.64; S, 11.16; найден, в %: С, 58.51; Н, 4.49; N, 15.04; S, 11.08.

3.4.6. 7-Метил-2-(3,5-диметоксифенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин - 5-он - 23f



Получен из **22a** и 3,5-диметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 100 мг (81%), коричневое твёрдое вещество с т.пл. 219-220°C. ЯМР ^1H (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 7.84 (д, $^3\text{J}=7.83$, 2H, CH_{Ar}); 6.62 (т, $^3\text{J}=2.25$, 1H, CH_{Ar}); 6.32 (д, $^4\text{J}=0.69$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 3.85 (с, 6H, OCH_3); 2.38 (д, $^4\text{J}=0.60$, CH_3). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д.: 163.51 (C_{Ar}); 161.47 (C_{Ar}); 161.02 (C_{Ar}); 158.93 (C_{Ar}); 157.21 (C_{Ar}); 143.53 (C_{Ar}); 130.06 (CH_{Ar}); 107.85 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 105.77 (CH_{Ar}); 55.95 (OMe); 23.98 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3486 (ср), 3449 (ср), 3052 (сл), 2953 (сл), 1668 (сил), 1564 (сил), 1501 (сил), 1362 (сил), 1208 (ср), 1182 (ср), 1041 (сил), 854 (ср), 777 (ср), 687 (ср), 653 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 303 (100); 275 (10); 181 (17); 163 (16); 140 (5); 123 (10); 112 (59); $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$: 303.06721, найден - 303.06710. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$: C, 55.43; H, 4.32; N, 13.85; S, 10.57, найдено, в %: C, 56.01; H, 4.49; N, 13.34; S, 11.08.

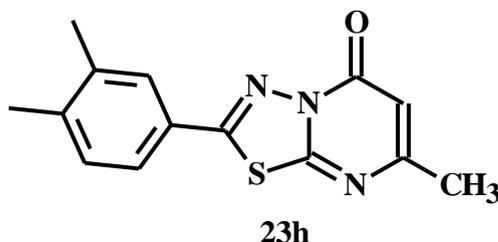
3.4.7. 7-Метил-2-(3,5-диметилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 23g



Получен из **22a** и 3,5-диметилфенил-бороновой кислоты. Выход 88 мг (79%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 216-217°C. ЯМР ^1H (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 7.55 (s, 2H, CH_{Ar}); 7.19 (s, 1H, CH_{Ar}); 6.31 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 2.37 (s, 9H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д.: 163.36 (C_{Ar}); 161.10 (C_{Ar}); 159.30 (C_{Ar}); 157.22 (C_{Ar}); 139.42 (C_{Ar}); 134.83 (C_{Ar}); 128.19 (CH_{Ar}); 125.55 (CH_{Ar}); 107.29 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 23.96 (CH_3); 21.19 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3031 (сл), 2946 (сл), 2914 (сл), 1690 (сил), 1567 (сил), 1492 (сил), 1354 (сл), 1198 (сл), 854 (ср), 687 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 271 (M^+ , 100); 243 (12); 149 (22); 133 (11); 112 (82); 103 (7), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{S}$: 271.07738; найден:

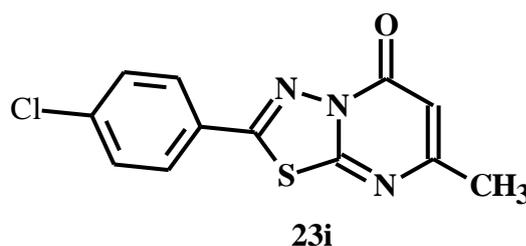
271.07750. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{14}H_{13}ON_3S$: С, 61.92; Н, 4.83; N, 15.49; S, 11.82; найден, в %: С, 61.77; Н, 4.44; N, 15.70; S, 11.88.

3.4.8. 7-Метил-2-(3,4-диметилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 23h



Получен из **22a** и 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты, Выход 85 мг (77%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 175-176°C. ЯМР 1H ($CHCl_3$), δ , м.д., Гц: 7.75 (д, $^3J=1.38$ 1H, CH_{Ar}); 7.60 (дд, $^3J=7.83$, $^4J=1.76$, 1H, CH_{Ar}); 7.23 (д, $^3J=7.83$, 1H, CH_{Ar}); 6.30 (с, 1H, CH_{Het-Ar}); 2.36 (с, 9H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CHCl_3$), δ , м.д.: 163.31 (C_{Ar}); 161.10 (C_{Ar}); 159.17 (C_{Ar}); 157.24 (C_{Ar}); 142.75 (C_{Ar}); 138.21 (C_{Ar}); 130.62 (C_{Ar}); 128.54 (CH_{Ar}); 125.92 (CH_{Ar}); 125.47 (CH_{Ar}); 107.76 (CH_{Het-Ar}); 23.96 (CH_3); 20.13 (CH_3); 19.68 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3562 (ср), 3454 (ср), 3043 (сл), 2945 (сл), 1685 (сил), 1567 (сил), 1488 (сил), 1394 (ср), 1263 (ср), 1124 (ср), 977 (ср), 861 (ср), 741 (ср), 695 (ср), 623 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 271 (100); 243 (10); 149 (17); 133 (13); 112 (76); 85 (11); $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{14}H_{13}ON_3S$ - 271.07738; найден - 271.07744. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{14}H_{13}ON_3S$: С, 61.92; Н, 4.83; N, 15.49; S, 11.82; найден, в %: С, 62.07; Н, 5.03; N, 15.01; S, 12.01.

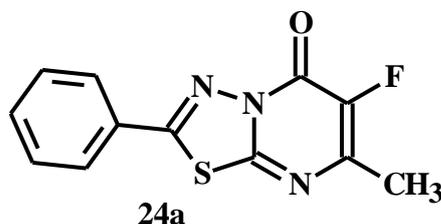
3.4.9. 7-Метил-2-(4-хлорфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 23i



Получен из **22a** и 4-хлорфенил-бороновой кислоты. Выход 74 мг (65%), коричневое твёрдое вещество с т.пл. 204-205°C. ЯМР ^1H (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 7.91 (д, $^3\text{J}=8.66$, 2H, CH_{Ar}); 7.51 (д, $^3\text{J}=8.57$, 2H, CH_{Ar}); 6.34 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 2.41 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д.: 162.97 (C_{Ar}); 160.76 (C_{Ar}); 156.76 (C_{Ar}); 139.48 (C_{Ar}); 129.81 (C_{Ar}); 128.93 (C_{Ar}); 128.44 (CH_{Ar}); 126.71 (CH_{Ar}); 107.90 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 23.69 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3034 (сл), 2962 (сл), 2919 (сл), 2850 (сл), 1920 (сл), 1787 (сл), 1729 (сл), 1695 (сил), 1684 (сил), 1569 (ср), 1481 (сил), 1390 (ср), 1360 (сл), 1085 (ср), 833 (сил), 691 (ср), 573 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 277 (100); 249 (16); 155 (34); 140 (11); 137 (11); 112 (87); $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ON}_3\text{ClS}$ - 277.00711, найден - 277.00711. Элементный состав (в %) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ON}_3\text{ClS}$: C, 51.90; H, 2.90; N, 15.13; S, 11.55, найден (в %): C, 51.80; H, 2.44; N, 15.22; S, 11.78.

3.4.10. 6-Фторо-7-метил-2-фенил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он -

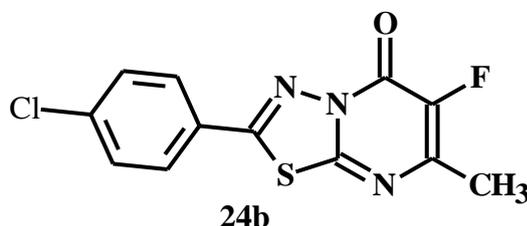
24a



Получен из **22b** и фенил-бороновой кислоты. Выход 91 мг (92%), белое твёрдое вещество с т.пл. 206-207°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц; 8.00 (д, $^3\text{J}=6.75$, 2H, CH_{Ar}); 7.64-7.71 (м, 3H, CH_{Ar}); 2.36 (д, $^4\text{J}=2.64$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д., Гц; 160.16 (C_{Ar}); 155.80 (д, $^4\text{J}=3.35$, CNNS); 150.36 (д, $^2\text{J}=27.50$, CO); 146.37 (д, $^2\text{J}=16.85$, C- CH_3); 144.41 (д, $^1\text{J}=241.41$, C- $\text{F}_{\text{Гет-Ар}}$); 133.17 (CH_{Ar}); 129.76 (CH_{Ar}); 128.12 (C_{Ar}); 127.47 (CH_{Ar}); 17.11 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3016 (сл), 2967 (сл), 2923 (сл), 1720 (сл), 1684 (сил), 1585 (сил), 1506 (сил), 1482 (ср), 1445 (ср), 1362 (сил), 1203 (сил), 983 (ср), 880 (ср), 772 (сил), 685 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 261 (100); 130 (10); 105 (29); 89 (10), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ON}_3\text{FS}$: 261.03666, найден:

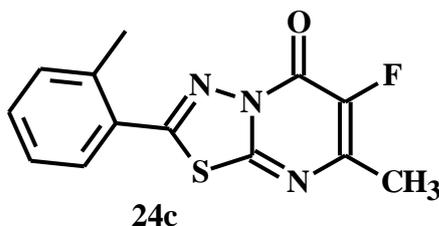
261.03655. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{12}H_8ON_3FS$: С, 55.16; Н, 3.09; N, 16.08; S; 12.27, найден (в %): С, 54.87; Н, 2.91; N, 15.83; S, 12.61.

3.4.11. 6-Фторо-7-метил-2-(4-метилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 24b



Получен из **22b** и 4-метилфенил-бороновой кислоты. Выход 84 мг (80%), белое твёрдое вещество с т.пл. 270-271°C. ЯМР 1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 7.84 (д, $^3J=8.35$, 2H, CH_{Ar}); 7.33 (д, $^3J=7.87$, 2H, CH_{Ar}); 2.44 (с, 3H, CH_3); 2.43 (д, $^4J=3.92$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CHCl_3$), δ , м.д., Гц: 159.95 (C_{Ar}); 154.13 (д, $^4J=2.44$, CNNS); 150.25 (д, $^2J=27.42$, CO); 146.11 (д, $^2J=16.9$, C- CH_3); 143.76 (д, $^1J=247.65$, C- $F_{Гет-Ар}$); 143.36 (C_{Ar}); 129.29 (C_{Ar}); 126.85 (CH_{Ar}); 124.63 (CH_{Ar}), 20.85 (CH_3); 16.52 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3043 (сл), 2948 (сл), 2923 (сл), 1710 (сл), 1692 (сил), 1590 (сил), 1514 (сил), 1312 (сил), 1217 (ср), 1158 (ср), 816 (сил), 758 (ср), 706 (ср), 609 (сил), 577 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 275 (100); 217 (9); 135 (15); 119 (43); $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{13}H_{10}ON_3FS$ - 275.05221; найден - 275.05224. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_{10}ON_3FS$: С, 56.72; Н, 3.66; N, 15.26; S, 11.65; найден, в %: С, 56.36; Н, 3.74; N, 14.94; S, 11.24.

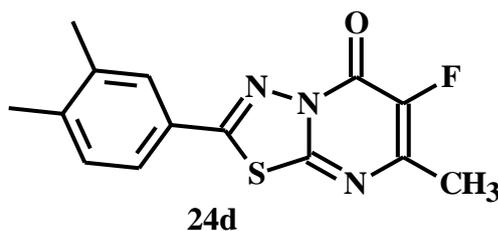
3.4.12. 6-Фторо-7-метил-2-(2-метилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 24c



Получен из **22b** и 2-метилфенил-бороновой кислоты. Выход 75 мг (72%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 170-171°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 7.62 (д,

$^3J=7.87$, 1H, CH_{Ar}); 7.46 (д, $^3J=6.62$, 1H, CH_{Ar}); 7.31-7.50 (м, 2H, CH_{Ar}); 2.68 (с, 3H, CH₃); 2.44 (д, $^4J=3.77$, 3H, CH₃). ЯМР ^{13}C (CHCl₃), δ , м.д., Гц: 160.76 (C_{Ar}); 155.53 (д, $^2J=28.93$, CO); 155.26 (C_{Ar}); 150.85 (д, $^4J=2.50$, CNNS); 147.15 (д, $^2J=17.01$, C-CH₃); 144.88 (д, $^1J=246.27$, C-F_{Гет-Ар}); 138.04 (C_{Ar}); 132.12 (CH_{Ar}); 130.42 (CH_{Ar}); 127.38 (CH_{Ar}); 126.65 (CH_{Ar}); 21.56 (CH₃); 17.45 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2960 (сл), 2925 (сл), 2923 (сл), 1707 (сл), 1588 (сил), 1504 (сил), 1439 (сл), 1207 (сил), 1200 (сп), 1170 (сл), 880 (сил), 764 (сп), 755 (сп), 710 (сп), 625 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 275 (100); 217 (8); 148 (33); 144 (12); [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₃H₁₀ON₃FS - 275.05214, найден - 275.05231. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₃H₁₀ON₃FS: C, 56.72; H, 3.66; N, 15.26; S, 11.65; найден (в %): C, 56.57; H, 3.59; N, 15.47; S, 11.21.

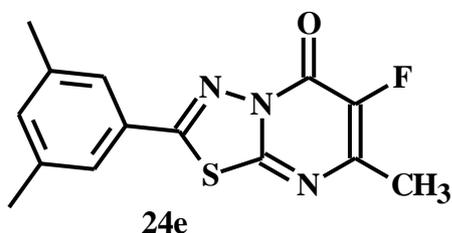
3.4.13. 6-Фторо-7-метил-2-(3,4-диметилфенил)-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 24d



Получен из **22b** и 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты. Выход 99 мг (92%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 218-219°C. ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 7.76 (д, $^4J=2.07$, 1H, CH_{Ar}); 7.62 (дд, $^3J=7.84$, $^4J=2.02$, 1H, CH_{Ar}); 7.26 (д, $^3J=7.56$, 1H, CH_{Ar}); 2.44 (д, $^4J=3.77$, 3H, CH₃); 2.34 (с, 6H, CH₃). ЯМР ^{13}C (CHCl₃), δ , м.д., Гц: 160.88 (C_{Ar}); 154.90 (д, $^4J=2.75$, CNNS); 151.07 (д, $^2J=27.43$, CO); 146.95 (д, $^2J=16.91$, C-CH₃); 144.75 (д, $^1J=246.39$, C-F_{Гет-Ар}); 142.86 (C_{Ar}); 138.09 (C_{Ar}); 130.47 (C_{Ar}); 128.35 (CH_{Ar}); 125.64 (CH_{Ar}); 125.28 (CH_{Ar}); 19.95 (CH₃); 19.49 (CH₃); 17.31 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3048 (сл), 2963 (сл), 2927 (сл), 1693 (сил), 1586 (сил), 1495 (сп), 1209 (сп), 1124 (сл), 880 (сп), 818 (сп), 740 (сп), 707 (сп), 624 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 289 (100); 231 (9); 149 (15); 133 (39). Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₄H₁₂ON₃FS: 289.06788;

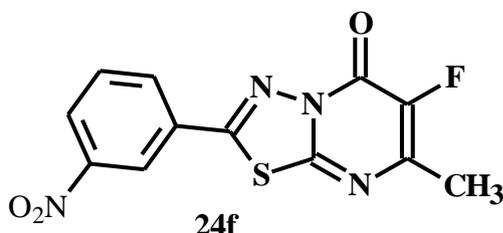
найден - 289.06796. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{14}H_{12}ON_3FS$: С, 58.12; Н, 4.18; N, 14.52; S, 11.08; найден, в %: С, 58.82; Н, 4.19; N, 14.44; S, 10.85.

3.4.14. 6-Фторо-7-метил-2-(3,5-диметилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 24e



Получен из **22b** и 3,5-диметилфенил-бороновой кислоты. Выход 93 мг (85%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 271-272°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 7.56 (д, 2H, CH_{Ar}); 7.22 (с, 1H, CH_{Ar}); 2.43 (д, $^4J=3.84$, 3H, CH_3); 2.39 (д, 6H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CHCl_3$), δ , м.д., Гц: 161.13 (C_{Ar}); 155.03 (д, $^4J=3.29$, CNNS); 151.15 (д, $^2J=27.65$, CO); 147.08 (д, $^2J=16.99$, C- CH_3); 144.86 (д, $^1J=246.71$, C- $F_{Гет-Ар}$); 139.40 (C_{Ar}); 134.97 (C_{Ar}); 128.01 (CH_{Ar}); 125.46 (CH_{Ar}); 21.09 (CH_3); 17.41 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3029 (сл), 2913 (сл), 2859 (сл), 1694 (сил), 1589 (сил), 1332 (ср), 1211 (сил), 1195 (ср), 879 (ср), 859 (ср), 740 (ср), 688 (ср), 622 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 289 (100); 231 (9); 149 (15); 133 (38). Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{14}H_{12}ON_3FS$: 289.06796; найден: 289.06784. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{14}H_{12}ON_3FS$: С, 58.12; Н, 4.18; N, 14.52; S, 9.50; найден, в %: С, 58.95; Н, 4.38; N, 14.15; S, 9.81.

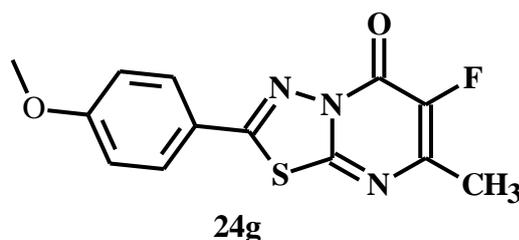
3.4.15. 6-Фторо-7-метил-2-(3-нитрофенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 24f



Получен из **22b** и 3-нитрофенил-бороновой кислоты. Выход 93 мг (84%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 225-226°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.73 (т, $^4J=1.89$, 1H, CH_{Ar}); 8.44-8.48 (м, 1H, CH_{Ar}); 8.34- 8.37 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.78 (т,

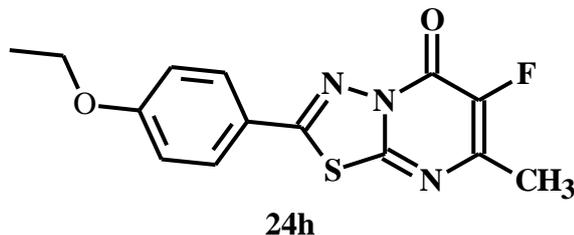
$^3J=8.05$, 1H, CH_{Ar}); 2.44 (д, $^4J=3.90$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CHCl_3$), δ , м.д., Гц: 158.31 (C_{Ar}); 154.43 (д, $^4J=3.24$, CNNS); 151.09 (д, $^2J=27.98$, CO); 148.89 (C_{Ar}); 147.67 (д, $^2J=17.09$, C- CH_3); 145.11 (д, $^1J=247.58$, C- $F_{Гет-Ар}$); 133.16 (C_{Ar}); 130.97 (CH_{Ar}); 130.05 (CH_{Ar}); 127.51 (CH_{Ar}); 122.75 (CH_{Ar}); 17.62 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3095 (сл), 3064 (сл), 2959 (сл), 1693 (сил), 1582 (сил), 1476 (сп), 1274 (сп), 1295 (сп), 1106 (сп), 916 (сп), 738 (сил), 681 (сп), 626 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 306 (100); 276 (9); 248 (8); 150 (18); 144 (12). Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{12}H_7ON_4FS$ - 306.02174; найден - 306.02164. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{12}H_7ON_4FS$: C, 47.06; H, 2.30; N, 18.29; S, 10.47; найден, в %: C, 46.95; H, 2.41; N, 17.99; S, 10.51.

3.4.16. 6-Фторо-7-метил-2-(4-метоксифенил)-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 24g



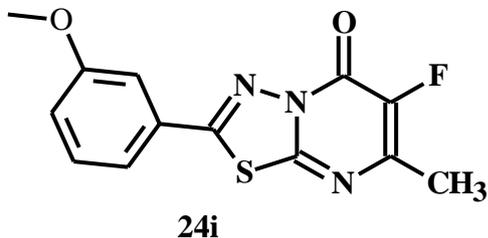
Получен из **22b** и 4-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 97 мг (88%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 206-207°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 7.89 (д, $^3J=8.88$, 2H, CH_{Ar}); 7.01 (д, $^3J=8.87$, 2H, CH_{Ar}); 3.89 (с, 3H, OCH_3); 2.42 (д, $^4J=3.81$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CHCl_3$), δ , м.д., Гц: 163.73 (C_{Ar}); 160.46 (C_{Ar}); 155.14 (д, $^4J=3.33$, CNNS); 151.30 (д, $^2J=27.31$, CO); 147.08 (д, $^2J=17.08$, C- CH_3); 145.05 (д, $^1J=246.49$, C- $F_{Гет-Ар}$); 129.72 (C_{Ar}); 120.83 (CH_{Ar}); 115.00 (CH_{Ar}); 55.82 (OMe); 17.56 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2961 (сл), 2843 (сл), 1698 (сил), 1591 (сил), 1498 (сил), 1312 (сил), 1254 (сил), 1015 (сп), 806 (сил), 739 (сп), 587 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 291 (100); 233 (9); 136 (12); 135 (59); 133 (9); 108 (12). Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{13}H_{10}O_2N_3FS$ - 291.04723; найден - 291.04772. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_{10}O_2N_3FS$: C, 53.60; H, 3.46; N, 14.42; S, 11.01; найден, в %: C, 53.29; H, 3.32; N, 13.98; S, 11.46.

3.4.17. 6-Фторо-7-метил-2-(4-этоксифенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 24h



Получен из **22b** и 4-этоксифенил-бороновой кислоты. Выход 86 мг (75%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 185-186°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 7.89 (д, $^3\text{J}=8.87$, 2H, CH_{Ar}); 7.12 (д, $^3\text{J}=8.87$, 2H, CH_{Ar}); 4.13 (к, $^3\text{J}=7.07$, 2H, OCH_2); 2.32 (д, $^4\text{J}=3.84$, 3H, CH_3); 1.35 (т, $^3\text{J}=6.93$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 162.21 (C_{Ar}); 159.62 (C_{Ar}); 155.63 (д, $^4\text{J}=2.92$, CNNS); 150.19 (д, $^2\text{J}=27.85$, CO); 146.92 (д, $^2\text{J}=16.85$, $\text{C}-\text{CH}_3$); 144.29 (д, $^1\text{J}=241.27$, $\text{C}-\text{F}_{\text{Гет-Ар}}$); 129.24 (CH_{Ar}); 120.16 (CH_{Ar}); 115.40 (C_{Ar}); 63.70 (OCH_2); 16.96 (CH_3); 14.36 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3085 (сл), 2982 (сл), 2934 (сл), 2867 (сл), 1698 (сил), 1589 (сил), 1514 (ср), 1320 (ср), 121 (ср), 1176 (ср), 844 (сил), 743 (ср), 706 (сил), 607 (сил), 569 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 305 (100); 217 (9); 135 (15); 119 (43), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3\text{FS}$: 305.0707, найден - 305.07063. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3\text{FS}$: C, 55.07; H, 3.96; N, 13.76; S, 10.50; найден, в % : C, 55.36; H, 3.74; N, 13.25; S, 11.03.

3.4.18. 6-Фторо-7-метил-2-(3-метоксифенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 24i

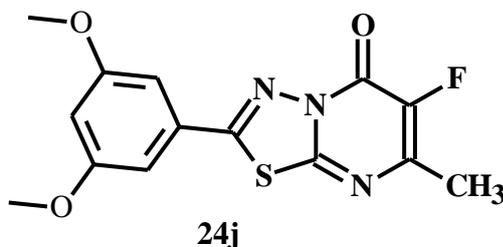


Получен из **22b** и 3-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 76 мг (70%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 202-203°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.51-7.53 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.44-7.41 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.09-7.17 (м, 1H, CH_{Ar}); 3.90 (с, 3H, OCH_3); 2.43 (д, $^4\text{J}=3.94$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 160.48 (C_{Ar}); 160.12 (C_{Ar});

154.75 (д, $^4J=3.41$, CNNS); 150.97 (м, $^2J=27.73$, CO); 147.02 (д, $^2J=17.03$, C-CH₃); 144.72 (д, $^1J=246.73$, C-F_{Гет-Ар}); 130.34 (C_{Ар}); 129.25 (CH_{Ар}); 120.30 (CH_{Ар}); 119.52 (CH_{Ар}); 111.74 (CH_{Ар}); 55.61 (OMe); 17.28 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3066 (сл), 3023 (сл), 2960 (сл), 2940 (сл), 2833 (сл), 1694 (сил), 1587 (сил), 1328 (сп), 1205 (сил), 1032 (сп), 833 (сп), 800 (сп), 786 (сп), 679 (сил), 626 (сил). Масс-спектр FD MS m/z (%): 291(100), 217(9), 135(42), 133(9), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₃H₁₀O₂N₃FS - 291.04723; найден - 291.04695. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₃H₁₀O₂N₃FS: C, 53.60; H, 3.46; N, 14.42; S, 11.01; найден, в %: C, 53.31; H, 3.22; N, 14.28, S, 11.09.

3.4.19. 6-Фторо-7-метил-2-(3,5-диметоксифенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2

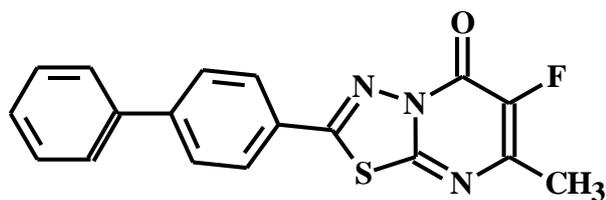
а]пиримидин-5-он - 24j



Получен из **22b** и 3,5-диметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 103 мг (85%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 264-265°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 7.05 (д, $^4J=2.25$, 2H, CH_{Ар}); 6.66 (т, $^4J=2.29$, 1H, CH_{Ар}); 3.87 (с, 6H, OCH₃); 2.43 (д, $^4J=3.96$, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CHCl₃), δ , м.д., Гц: 160.45 (C_{Ар}); 159.81 (C_{Ар}); 153.18 (д, $^4J=2.92$, CNNS); 149.81 (д, $^2J=28.60$, CO); 146.23 (д, $^2J=17.05$, C-CH₃); 143.90 (д, $^1J=246.48$, C-F_{Гет-Ар}); 128.90 (CH_{Ар}); 104.72 (CH_{Ар}); 104.30 (C_{Ар}); 54.90 (2 OCH₃); 16.46 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3077 (сл), 3025 (сл), 2958 (сл), 1695 (сил), 1589 (сил), 1458 (сп), 1301 (сп), 1185 (сп), 1085 (сп), 897 (сп), 813 (сил), 750 (сп), 622 (сл). Масс спектр FD MS: m/z (%): 321 (100); 165 (47); 144 (4); 123 (7); 122 (4); [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₄H₁₂O₃N₃FS - 321.05779; найден - 321.05762. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₄H₁₂O₃N₃FS: C, 52.33; H, 3.76; N, 13.08; S, 9.98, найден, в %: C, 52.50; H, 3.76; N, 12.03; S, 9.81.

3.4.20. 6-Фторо-7-метил-2-(4-фенилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2

а]пиримидин-5-он - 24к

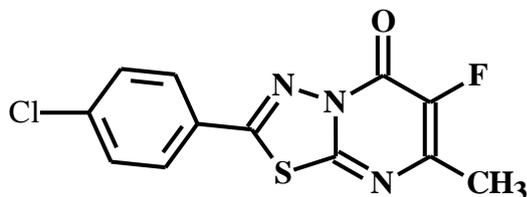


24к

Получен из **22b** и 4-фенилфенил-бороновой кислоты. Выход 80 мг (62%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 284-285°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.03 (д, $^3\text{J}=8.49$, 2H, CH_{Ar}); 7.75 (д, $^3\text{J}=8.49$, 2H, CH_{Ar}); 7.63-7.66 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.42-7.52 (м, 3H, CH_{Ar}); 2.44 (д, $^4\text{J}=3.77$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 159.48 (C_{Ar}); 153.99 (д, $^4\text{J}=3.08$, CNNS); 150.21 (д, $^2\text{J}=27.85$, CO); 146.18 (д, $^2\text{J}=17.02$, C- CH_3); 145.14 (C_{Ar}); 144.01 (д, $^1\text{J}=243.56$, C- $\text{F}_{\text{Гет-Ар}}$); 138.31 (C_{Ar}); 128.18 (C_{Ar}); 127.68 (CH_{Ar}); 127.31 (CH_{Ar}); 127.06 (CH_{Ar}); 126.27 (CH_{Ar}); 126.02 (CH_{Ar}); 16.51 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3056 (сл), 3032 (сл), 2961 (сл), 1691 (сил), 1590 (ср), 1507 (ср), 1274 (ср), 1290 (ср), 877 (ср), 841 (ср), 762 (сил), 743 (ср), 688 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 337 (100); 284 (15); 197 (13); 181 (44); 152 (17); 144 (5), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ON}_3\text{FS}$ - 337.06796; найден - 337.06774. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ON}_3\text{FS}$: C, 64.08, H, 3.59; N, 12.46; S, 9.50; найден, в %: C, 63.59; H, 3.68; N, 12.50; S, 9.43.

3.4.21. 6-Фторо-7-метил-2-(4-хлорофенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2

а]пиримидин-5-он - 24л



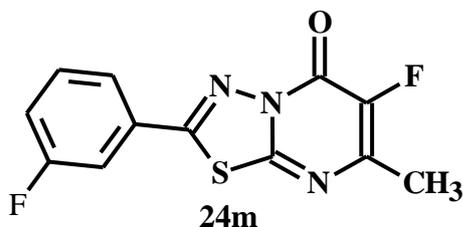
24л

Получен из **22b** и 4-хлорофенил-бороновой кислоты. Выход 80 мг (72%), белое твёрдое вещество с т.пл. 260-261°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.88 (д, $^3\text{J}=8.70$, 2H, CH_{Ar}); 7.51 (д, $^3\text{J}=8.70$, 2H, CH_{Ar}); 2.42 (д, $^4\text{J}=3.87$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C

(CHCl₃), δ, м.д., Гц: 159.58 (C_{Аp}); 154.80 (д, ⁴J=3.04, CNNS); 151.15 (д, ²J=28.06, CO); 147.38 (д, ²J=17.03, C-CH₃); 145.84 (д, ¹J=247.27, C-F_{Гет-Аp}); 139.77 (C_{Аp}); 129.96 (C_{Аp}); 129.02 (CH_{Аp}); 126.81 (CH_{Аp}); 17.57 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3067 (сл), 2962 (сл), 2921 (сл), 1752 (сл), 1696 (сил), 1586 (сил), 1510 (сил), 1483 (ср), 1404 (ср), 1219 (ср), 1090 (сил), 1011 (ср), 841 (сил), 743 (сил), 606 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 295 (100); 237 (8); 155 (23); 139 (35), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₂H₇ON₃ClFS: 294.9976, найден - 294.9976. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₂H₇ON₃ClFS: C, 48.74; H, 2.39; N, 14.21; S, 10.84, найден, в %: C, 48.34; H, 2.68; N, 13.93; S, 11.01.

3.4.22. 6-Фторо-7-метил-2-(3-фторфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2

а]пиримидин-5-он - 24m

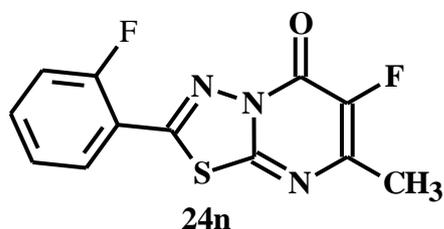


Получен из **22b** и 3-фторфенил-бороновой кислоты. Выход 93 мг (88%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 213-214°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 7.68-7.74 (m, 2H, CH_{Аp}); 7.48-7.56 (m, 1H, CH_{Аp}); 7.28-7.34 (m, 1H, CH_{Аp}); 2.43 (d, 4 J ¼ 3.87 Hz, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CHCl₃), δ, м.д., Гц: 162.66 (д, ¹J=249.79, C-F_{Аp}); 159.01 (д, ⁴J=3.30, C_{Аp}); 154.35 (д, ⁴J=2.75, CNNS); 150.73 (д, ²J=28.05, CO); 147.02 (д, ²J=17.06, C-CH₃); 144.63 (д, ¹J=247.30, C-F_{Гет-Аp}); 131.00 (д, ³J=8.25, C_{Аp}); 129.01 (д, ³J=8.21, CH_{Аp}); 123.36 (д, ⁴J=3.25, CH_{Аp}); 119.96 (д, ²J=21.45, CH_{Аp}); 114.29 (д, ²J=24.21, CH_{Аp}); 17.16 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3082 (сл), 2961 (сл), 2918 (сл), 1699 (сил), 1587 (сил), 1479 (ср), 1208 (ср), 1181 (сл), 883 (ср), 846 (ср), 788 (сил), 742 (сил), 683 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 279 (100); 221 (11); 144 (11); 139 (29), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₂H₇ON₃F₂S: 279.02724, найден - 279.02739. Элементный состав вычислен (в %)

для $C_{12}H_7ON_3F_2S$: C, 51.61; H, 2.53; N, 15.05; S, 11.48, ; найден, в %: C, 52.08; H, 2.54; N15.11; S, 11.42.

3.4.23. 6-Фторо-7-метил-2-(2-фторфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2

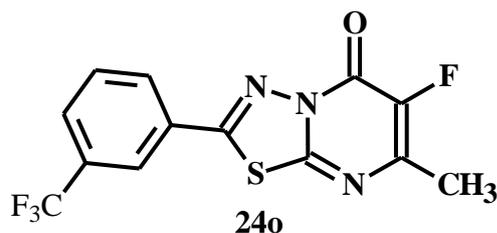
а]пиримидин-5-он - 24n



Получен из **22b** и 2-фторфенил-бороновой кислоты. Выход 93 мг (88%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 217-218°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.40 (ддд, $^3J=7.58$, $^3J=7.68$, $^4J=1.64$, 1H, CH_{Ar}); 7.57-7.64 (м, 1H, CH_{Ar}); 7.23-7.38 (м, 2H, CH_{Ar}); 2.44 (д, $^4J=3.87$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CHCl_3$), δ , м.д., Гц: 162.79 (д, $^2J=20.10$, C_{Ar}); 162.05 (д, $^3J=9.37$, C_{Ar}); 156.69 (д, $^1J=258.34$, C-F $_{Ar}$); 147.63 (д, $^2J=16.98$, C- CH_3); 144.78 (д, $^1J=246.27$, C-F $_{Гет-Ar}$); 139.87 (д, $^4J=4.57$, CNNS); 136.07 (д, $^2J=29.75$, CO); 134.95 (д, $^3J=8.69$, CH_{Ar}); 129.01 (д, $^5J=1.37$, CH_{Ar}); 125.43 (д, $^4J=3.50$, CH_{Ar}); 116.65 (д, $^2J=21.20$, CH_{Ar}); 17.65 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3066 (сл), 3041 (сл), 2960 (сл), 1698 (сил), 1585 (сил), 1451 (ср), 1288 (ср), 1159 (сл), 884 (ср), 874 (ср), 778 (сил), 744 (сил), 623 (ср), 613 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 279 (100); 221 (12); 144 (12); 139 (32), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{12}H_7ON_3F_2S$: 279.03507, найден - 279.03506. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{12}H_7ON_3F_2S$: C, 51.61; H, 2.53; N, 15.05, S, 11.48; найден, в %: C, 51.88; H, 2.48; N, 14.83; S, 11.13.

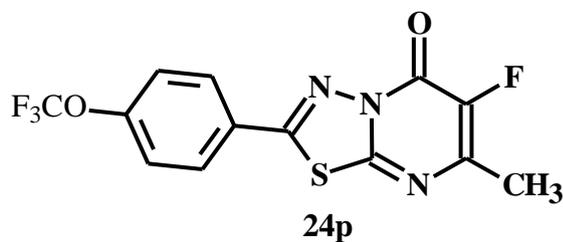
3.4.24. 6-Фторо-7-метил-2-(3-трифторметилфенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2

а]пиримидин-5-он - 24o



Получен из **22b** и 3-трифторметилфенил-бороновой кислоты. Выход 90 мг (72%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 163-164°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.21 (с, 1H, CH_{Ar}); 8.13 (д, $^3\text{J}=8.16$, 1H, CH_{Ar}); 7.87 (д, $^3\text{J}=8.02$, 1H, CH_{Ar}); 7.70 (д, $^3\text{J}=7.85$, 1H, CH_{Ar}); 2.44 (д, $^4\text{J}=4.02$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 158.96 (C_{Ar}); 154.34 (к, $^4\text{J}=2.74$, C_{Ar}); 150.88 (д, $^2\text{J}=27.91$, CO); 147.28 (д, $^2\text{J}=16.93$, C- CH_3); 144.82 (д, $^1\text{J}=247.65$, C- $\text{F}_{\text{Гет-Ар}}$); 132.14 (к, $^2\text{J}=33.43$, C_{Ar}); 130.74 (к, $^5\text{J}=0.84$, C_{Ar}); 130.06 (CH_{Ar}); 129.47 (к, $^3\text{J}=3.62$, CH_{Ar}); 128.99 (CH_{Ar}); 124.35 (к, $^3\text{J}=3.81$, CH_{Ar}); 123.08 (к, $^1\text{J}=272.62$, CF_3); 17.32 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3086 (сл), 2921 (сл), 2850 (сл), 1696 (сил), 1588 (сил), 1430 (ср), 1259 (ср), 1173 (сл), 879 (ср), 826 (ср), 760 (сил), 743 (ср), 693 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 329 (100); 271 (11); 189 (25); 173 (32); $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ON}_3\text{F}_4\text{S}$: 329.02405, найден - 329.02371. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ON}_3\text{F}_4\text{S}$: C, 47.42; H, 2.14; N, 12.76; S, 9.74, найден, в %: C, 48.04; H, 2.37; N, 13.03; S, 10.01.

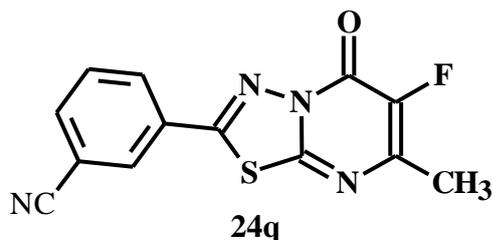
3.4.25. 6-Фторо-7-метил-2-(4-трифторметоксифенил)-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - **24p**



Получен из **22b** и 4-трифторметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 65 мг (50%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 229-230°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.01 (д, $^3\text{J}=8.88$, 2H, CH_{Ar}); 7.37 (д, $^3\text{J}=8.37$, CH_{Ar} , 2H, CH_{Ar}); 7.70 (д, $^3\text{J}=7.85$, 2H, CH_{Ar}); 2.43 (д, $^4\text{J}=3.77$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 159.15 (C_{Ar}); 154.69 (C_{Ar}); 152.62 (к, $^3\text{J}=2.09$, C_{Ar}); 151.09 (д, $^2\text{J}=27.92$, CO); 147.34 (д, $^2\text{J}=17.13$, C- CH_3); 144.97 (д, $^1\text{J}=247.19$, C- $\text{F}_{\text{Гет-Ар}}$); 129.59 (C_{Ar}); 124.49 (к, $^1\text{J}=270.16$, OCF_3); 121.45 (к, $^4\text{J}=0.91$, CH_{Ar}); 118.21 (CH_{Ar}); 17.47 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3046 (сл), 2960 (сл), 2918 (сл), 1695 (сил), 1590 (сил), 1515 (ср), 1273 (ср), 1170 (сл), 853 (ср), 846 (ср), 731 (сл), 743 (ср), 680 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 345 (100); 284 (15); 189

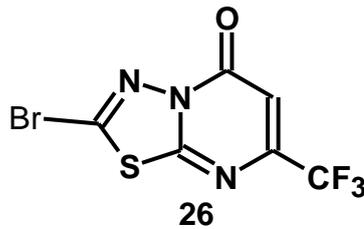
(42); 144 (12), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₃H₇ON₃F₄S: 345.01896, найден - 345.01863. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₃H₇ON₃F₄S: C, 45.22; H, 2.04; N, 12.17; S, 9.29; найден, в %: C, 45.04; H, 2.37; N, 12.03; S, 9.01.

3.4.26. 6-Фторо-7-метил-2-(3-цианофенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 24q



Получен из **22b** и 3-цианофенил-бороновой кислоты. Выход 83 мг (77%), белое твёрдое вещество с т.пл. 210-211°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 8.19-8.25 (м, 2H, CH_{Аp}); 7.88-7.91 (м, 1H, CH_{Аp}); 7.68-7.73 (м, 1H, CH_{Аp}); 2.44 (д, ⁴J=3.78, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CHCl₃), δ, м.д., Гц: 156.37 (д, ¹J=247.79, C-F_{Гет-Аp}); 150.85 (C_{Аp}); 147.62 (д, ²J=17.11, C-CH₃); 143.12 (CH_{Аp}); 140.04 (д, ²J=28.37, CO); 136.11 (C_{Аp}); 131.59 (C_{Аp}); 131.08 (CH_{Аp}); 130.63 (CH_{Аp}); 129.73 (CH_{Аp}); 117.15 (CH_{Аp}); 114.38 (CN); 17.60 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3054 (сл), 3031 (сл), 2917 (сл), 1694 (сил), 1592 (сил), 1483 (ср), 1288 (ср), 1155 (сл), 884 (ср), 805 (ср), 761 (сил), 744 (сил), 684 (сил), 628 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 286 (100); 228 (12); 146 (23); 130 (43); 128 (46); 102 (17), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен (в %) для C₁₃H₇ON₄FS: 279.03507; найден - 279.03506. Элементный состав вычислен для C₁₃H₇ON₄FS: C, 54.54; H, 2.46; N, 19.57; S, 11.20, найден, в %: C, 54.61; H, 2.46; N, 19.01; S, 10.88.

3.5.1. Синтез 2-Бромо-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она - 26

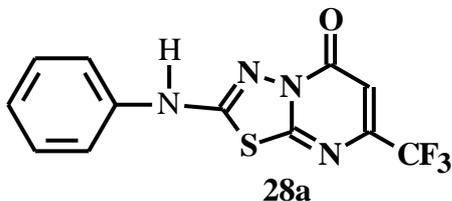


2-Бромо-5-амино-1,3,4-тиадиазол **1** (1.0 экв., 0.013 ммоль) был растворен в 15 г полифосфорной кислоты (ПФК), после было добавлено по каплям в течение 15 мин 2.4 мл этил-4,4,4-трифторацетатата **25**. Реакционная масса была нагрета с обратным холодильником в течение 8 часов, после масса была охлаждена до комнатной температуры и её переливали в холодной воде, образовавшийся пресипитат был промыт водой и высушен. Было получено 2.3 г соединения **3** (75%), жёлтое твёрдое вещество с т. пл. 133-134°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 6.32 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$). ЯМР ^{13}C (CHCl_3), δ , м.д., Гц: 163.96 ($\text{C}_{\text{Ар}}$); 157.78 ($\text{C}_{\text{Ар}}$); 158.78 ($\text{C}_{\text{Ар}}$); 150.99 (к, $^2\text{J}=36.53$, C- CF_3); 120.01 (к, $^1\text{J}=275.57$, CF_3); 108.43 (к, $^3\text{J}=3.17$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3067 (сл), 1709 (сил), 1650 (сл), 1581 (сл), 1523 (сил), 1488 (сил), 1423 (ср), 1281 (сил), 1207 (сл), 1188 (ср), 1144 (сил), 1056 (сил), 964 (сл), 887 (ср), 854 (ср), 792 (сл), 701 (ср), 681 (ср), 562 (сл), 532 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 299 (57); 273 (23); 271 (22); 180 (12); 166 (100); 162 (26); 139 (16); 125 (24); 123 (24); 108 (10); 93 (47), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_6\text{HON}_3\text{BrF}_3\text{S}$: 298.89703, найден - 298.89708. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_6\text{HON}_3\text{BrF}_3\text{S}$: C, 24.02; H, 0.34; N, 14.00; найден, в %: C, 24.40; H, 0.24; N, 13.66.

3.5.2. Общая методика синтеза 2-аминозамещенных-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-онов - **28а-п**

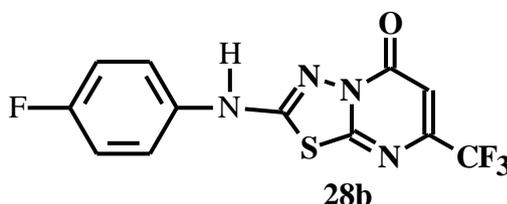
2-Бромо-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он **26** (1.0 экв., 0.334 ммоль) был растворён в метаноле, потом было добавлено 2.0 экв. анилина или амина **27**. После 5-и часового перемешивания при комнатной температуре реакционная масса была прокипячена в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры раствор был обработан ледяной водой, образующийся пресипитат был отфильтрован и высушен.

3.5.3. 2-Фениламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28a



Получен из **26** и анилина. Выход 95 г (91%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 207-208°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 10.85 (с, 1H, NH); 7.62 (дд, $^3\text{J}=8.75$, $^4\text{J}=1.12$, 2H, CH_{Ar}); 7.43 (т, $^3\text{J}=7.81$, 2H, CH_{Ar}); 7.12 (т, $^3\text{J}=7.36$, 1H, CH_{Ar}); 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 161.18 (C_{Ar}); 154.87 (C_{Ar}); 154.18 (C_{Ar}); 148.11 (к, $^2\text{J}=34.78$, C- CF_3); 138.97 (C_{Ar}); 129.43 (CH_{Ar}); 123.62 (CH_{Ar}); 120.78 (к, $^1\text{J}=274.68$, CF_3); 118.43 (CH_{Ar}); 107.03 (к, $^3\text{J}=3.37$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3262 (сл), 3206 (сл), 3092 (сл), 1953 (сл), 1795, (сл), 1672 (ср), 1658 (сил), 1614 (ср), 1556 (ср), 1498 (сил), 1419 (ср), 1333 (сл), 1276 (ср), 1268 (ср), 1181 (сил), 1088 (ср), 1009 (ср), 915 (ср), 844 (сил), 752 (сил), 690 (ср), 657 (ср), 584 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 312 (100); 293 (5); 243 (3); 180 (5); 166 (12); 136 (29); 118 (9); 109 (12), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$: 312.02872, найден - 312.02855. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$: C, 46.16; H, 2.26; N, 17.94; найден, в %: C, 45.93; H, 2.03; N, 17.85.

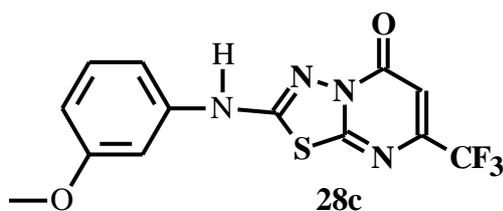
3.5.4. 2-(4-Фторфенил)амино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28b



Получен из **26** и 4-фторанилина. Выход 99 мг (90%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 320-321°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 10.87 (с, 1H, NH); 7.60-7.67 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.24-7.32 (м, 2H, CH_{Ar}); 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 160.75 (C_{Ar}); 157.79 (д, $^1\text{J}=240.31$, C-F); 154.42 (C_{Ar});

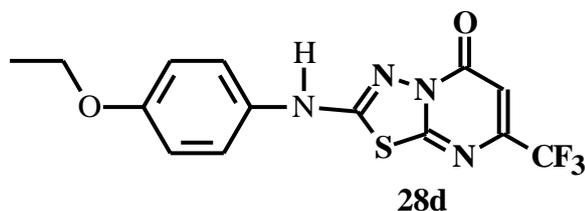
153.83 (C_{Аp}); 147.70 (к, ²J=35.21, C-CF₃); 135.01 (д, ⁴J=2.75, C_{Аp}); 120.36 (к, ¹J=275.71, CF₃); 119.89 (д, ³J=7.96, CH_{Аp}); 115.67 (д, ²J=22.67, CH_{Аp}); 106.65 (к, ³J=3.10, CH_{Гет-Аp}). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3264 (сл), 3220 (сл), 3080 (сп), 3027 (сл), 1582 (сп), 1557 (сп), 1495 (сил), 1420 (сил), 1320 (сл), 1278 (сил), 1238 (сп), 1196 (сп), 1133 (сп), 1086 (сп), 1010 (сп), 918 (сп), 836 (сил), 774 (сп), 685 (сп), 539 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 330 (100); 302 (2); 261 (2); 195 (3); 166 (17); 154 (29); 136 (11); 127 (11); 109 (5), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₂H₆ON₄F₃S: 330.01930, найден - 330.01929. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₂H₆ON₄F₃S: C, 43.64; H, 1.83; N, 16.96; найден, в %: C, 43.39; H, 1.58; N, 16.72.

3.5.5. 2-(3-Метоксифенил)амино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28с



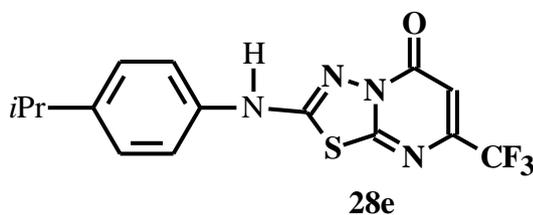
Получен из **26** и 3-метоксианилина. Выход 92 мг (91%), белое твёрдое вещество с т.пл. 297-299°C. ЯМР ¹H (CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: 10.85 (с, 1H, NH); 7.28-7.35 (м, 2H, CH_{Аp}); 7.12 (дд, ³J=8.07, ⁴J=1.44, 1H, CH_{Аp}); 6.86 (с, 1H, CH_{Гет-Аp}); 6.72 (дд, ³J=8.14, ⁴J=1.99, 1H, CH_{Аp}); 3.77 (с, 3H, OCH₃). ЯМР ¹³C (CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: 161.05 (C_{Аp}); 159.92 (C_{Аp}); 154.75 (C_{Аp}); 154.04 (C_{Аp}); 148.02 (к, ²J=34.91, C-CF₃); 139.91 (CH_{Аp}); 130.20 (CH_{Аp}); 120.68 (к, ¹J=274.64, CF₃); 110.74 (CH_{Аp}); 108.56 (CH_{Аp}); 106.95 (к, ³J=3.32, CH_{Гет-Аp}); 104.68 (C_{Аp}); 55.10 (OCH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3275 (сл), 3222 (сл), 3092 (сл), 2954 (сл), 1663 (сил), 1567 (сил), 1497 (сил), 1421 (сп), 1337 (сл), 1298 (сл), 1273 (сил), 1149 (сил), 1089 (сл), 1042 (сл), 955 (сп), 833 (сп), 819 (сп), 703 (сп), 659 (сп), 550 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 342 (100); 341 (26); 312 (5); 180 (10); 166 (21); 139 (7); 107 (12); [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₃H₉O₂N₄F₃S: 342.03928, найден - 342.03926. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₃H₉O₂N₄F₃S: C, 45.62; H, 2.65; N, 16.37; найден, в %: C, 45.56; H, 2.39; N, 16.05.

3.5.5. 2-(4-Этоксифенил)амино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28d



Получен из **26** и 4-этоксанилина. Выход 106 мг (90%), бело-жёлтое вещество с т.пл. 286-287°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 10.66 (с, 1H, NH); 7.51 (д, $^3\text{J}=9.06$, 2H, CH_{Ar}); 6.98 (д, $^3\text{J}=9.06$, 2H, CH_{Ar}); 6.83 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 4.01 (с, $^3\text{J}=6.99$, 2H, CH_2); 1.32 (т, $^3\text{J}=6.96$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 161.01 (C_{Ar}); 154.91 (C_{Ar}); 154.72 (C_{Ar}); 154.35 (C_{Ar}); 147.91 (к, $^2\text{J}=35.21$, C- CF_3); 131.99 (C_{Ar}); 120.70 (к, $^1\text{J}=274.70$, CF_3); 120.29 (CH_{Ar}); 115.00 (CH_{Ar}); 106.85 (к, $^3\text{J}=3.29$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 63.23 (OCH_2); 14.63 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3263 (сл), 3205 (сл), 3075 (сл), 3029 (сл), 1661 (сил), 1586 (ср), 1500 (сил), 1480 (ср), 1430 (сл), 1391 (сл), 1271 (ср), 1187 (ср), 1048 (ср), 918 (ср), 836 (сил), 794 (сл), 660 (ср), 580 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 356 (100); 328 (24); 327 (20); 196 (13); 180 (12); 166 (6); 134 (12); 133 (11); 108 (6); 93 (4), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_3\text{S}$: 356.05493, найден: 356.05397. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_3\text{S}$: C, 47.19; H, 3.11; N, 15.72; найден, в %: C, 47.31; H, 2.89; N, 15.44.

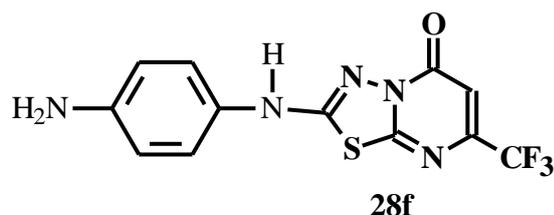
3.5.6. 2-(4-*i*-Пропилфенил)амино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28e



Получен из **26** и 4-пропиланилина. Выход 104 мг (87%), коричневое твёрдое вещество с т.пл. 241-242°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м. д., Гц: 10.76 (с, 1H, NH); 7.52 (д, $^3\text{J}=8.58$, 2H, CH_{Ar}); 7.29 (д, $^3\text{J}=8.49$, 2H, CH_{Ar}); 6.84 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 2.81-2.95 (м, 1H, $\text{CH}_{i\text{-пр}}$); 1.20 (д, $^3\text{J}=6.90$, 6H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц:

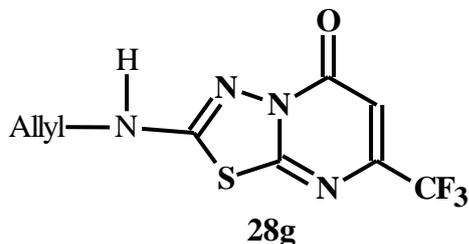
161.06 (C_{Аp}); 154.75 (C_{Аp}); 154.19 (C_{Аp}); 147.97 (к, ²J=34.91, C-CF₃); 143.84 (C_{Аp}); 136.66 (C_{Аp}); 127.07 (CH_{Аp}); 120.70 (к, ¹J=274.86, CF₃); 118.63 (CH_{Аp}); 106.89 (к, ³J=2.86, CH_{Гет-Аp}); 32.83 (CH_{i-pp}); 23.88 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3263 (сл), 3200 (сл), 2967 (сл), 1663 (сил), 1614 (сп), 1500 (сил), 1418 (сп), 1277 (сп), 1185 (сп), 1137 (сил), 1011 (сл), 915 (сп), 840 (сп), 762 (сл), 657 (сл), 541 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 354 (49); 339 (100); 177 (5); 159 (3); 145 (9); 144 (7); 119 (8); 118 (9); 103 (4); 91 (9), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₅H₁₃ON₄F₃S - 354.07567, найден - 354.07544. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₅H₁₃ON₄F₃S: C, 58.84; H, 3.70; N, 15.81, найден, в %: C, 58.43; H, 3.56; N, 15.36.

3.5.7. 2-(4-Аминофенил)амино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28f



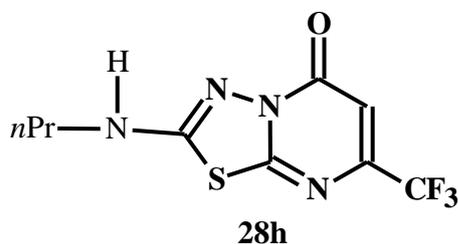
Получен из **26** и 4-аминоанилина. Выход 71 мг (65%), зелёное твёрдое вещество с т.пл. 314-315°C. ЯМР ¹H (CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: 10.36 (с, 1H, NH); 7.19 (д, ³J=8.76, 2H, CH_{Аp}); 6.77 (с, 1H, CH_{Гет-Аp}); 6.57 (д, ³J=8.88, 2H, CH_{Аp}); 5.09 (с, 2H, NH₂). ЯМР ¹³C (CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: 160.92 (C_{Аp}); 155.35 (C_{Аp}); 154.73 (C_{Аp}); 147.80 (к, ²J=34.78, C-CF₃); 145.54 (C_{Аp}); 128.16 (C_{Аp}); 121.31 (CH_{Аp}); 120.65 (к, ¹J=276.03, CF₃); 114.48 (CH_{Аp}); 106.71 (к, ³J=2.72, CH_{Гет-Аp}). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3476 (сл), 3384 (сл), 3081 (сл), 1662 (сил), 1554 (сп), 1275 (сил), 1262 (сил), 1183 (сил), 1011 (сп), 917 (сп), 831 (сил), 811 (сл), 792 (сл), 689 (сл), 617 (сл), 568 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 327 (100); 180 (4); 165 (3); 134 (5); 133 (19); 132 (58); 124 (10); 118 (5); 107 (12); 93 (20), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₂H₈ON₅F₃S: 328.04744, найден: 328.04828. (ESI, M + Na): вычислен для C₁₂H₈ON₅F₃S: 350.02939, найден: 350.02988. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₂H₈ON₅F₃S: C, 44.04; H, 2.46; N, 21.40; найден, в %: C, 43.86; H, 2.09; N, 21.17.

3.5.8. 2-Аллиламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28g



Получен из **26** и аллиламина. Выход 69 мг (75%), твёрдое белое вещество с т.пл. 249-250°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.55 (с, 1H, NH); 6.76 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 5.87-6.00 (м, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.17-5.34 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 3.99 (д, $^3\text{J}=5.07$, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.16 ($\text{C}_{\text{Ар}}$); 160.18 ($\text{C}_{\text{Ар}}$); 156.11 ($\text{C}_{\text{Ар}}$); 150.04 (к, $^2\text{J}=35.22$, C- CF_3); 132.14 (CH_2); 120.49 (к, $^1\text{J}=274.32$, CF_3); 118.83 (CH); 106.94 (к, $^3\text{J}=1.79$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 48.88 (CH_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3319 (сил), 3105 (сл), 2912 (сл), 2844 (сл), 1658 (сил), 1581 (сил), 1498 (сил), 1421 (сил), 1279 (сил), 1174 (сил), 1134 (сил), 1083 (ср), 917 (ср), 853 (ср), 758 (ср), 662 (ср), 530 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 276 (100); 275 (9); 257 (13); 196 (26); 180 (29); 166 (19); 163 (12); 138 (17); 121 (9); 100 (8); 93 (19), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_9\text{H}_7\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$: 276.02872, найден - 276.02868. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_9\text{H}_7\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$: C, 39.13; H, 2.55; N, 20.28, найден, в %: C, 38.97; H, 2.42; N, 19.84.

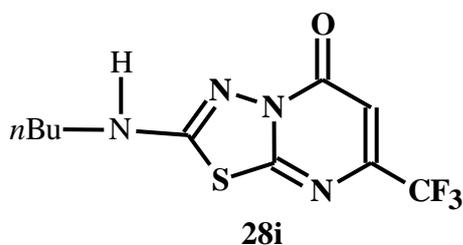
3.5.9. 2-*n*-Пропиламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28h



Получен из **26** и *n*-пропиламина. Выход 53 мг (56%), твёрдое белое вещество с т.пл. 254-255°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 6.88 (с, 1H, NH); 6.73 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$); 3.40 (к, $^3\text{J}=6.65$, 2H, CH_2), 1.65-1.80 (м, 2H, CH_2), 1.00 (т, $^3\text{J}=7.24$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.87 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 160.26 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 156.03 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 149.37

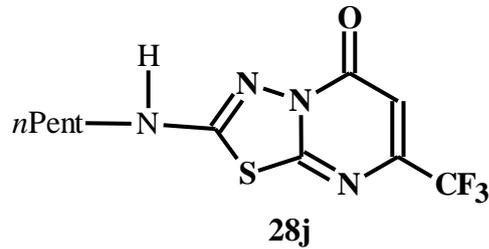
(к, $^2J=36.16$, C-CF₃), 120.56 (к, $^1J=274.32$, CF₃), 107.19 (к, $^3J=2.83$, CH_{Гет-Ар}), 48.56 (CH₂), 22.82 (CH₂), 11.32 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3280 (ср), 3100 (сл), 2973 (сл), 2870 (сл), 1661 (сил), 1595 (сил), 1504 (сил), 1279 (ср), 1124 (сил), 1083 (ср), 1083 (сл), 1007 (сл), 929 (сл), 856 (ср), 705 (сил), 573 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 278 (50), 259 (10), 250 (22), 249 (39), 236 (100), 196 (19), 180 (14), 166 (13), 163 (12), 121 (5), 108 (3), 93 (12), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₉H₉ON₄F₃S: 278.04437, найден - 278.04424. Элементный состав вычислен (в %) для C₉H₉ON₄F₃S: C, 38.85; H, 3.26; N, 20.14, найден, в %: C, 38.82; H, 3.12; N, 19.57.

3.5.10. 2-*n*-Бутиламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28i



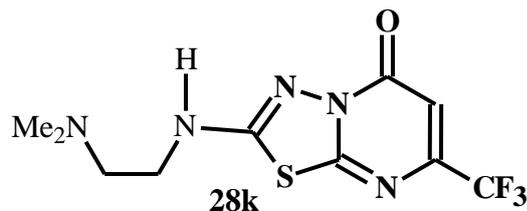
Получен из **26** и *n*-бутиламина. Выход 65 мг (66%), твёрдое белое вещество с т.пл. 231-232°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 6.78 (с, 1H, NH), 6.73 (с, 1H, CH_{Гет-Ар}), 3.43 (к, $^3J=6.36$, 2H, CH₂), 1.62-1.73 (м, 2H, CH₂), 1.34-1.49 (м, 2H, CH₂), 0.96 (т, $^3J=7.27$, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 160.17 (C_{Ар}), 160.07 (C_{Ар}), 155.90 (C_{Ар}), 149.79 (к, $^2J=36.08$, CCF₃), 120.42 (к, $^1J=274.99$, CF₃), 107.03 (к, $^3J=3.20$, CH_{Гет-Ар}), 44.54 (CH₂), 31.39 (CH₂), 19.89 (CH₂), 13.68 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3307 (ср), 2963 (сл), 2938 (сл), 1660 (сил), 1590 (сил), 1462 (ср), 1421 (ср), 1275 (сил), 1142 (сил), 1083 (ср), 1011 (ср), 849 (сил), 705 (ср), 658 (сл), 614 (сл), 535 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 292 (38), 273 (19), 264 (60), 236 (75), 220 (11), 196 (100), 180 (26), 166 (17), 163 (25), 162 (14), 148 (9), 138 (24), 220 (11), 108 (5), 97 (23), 93 (22), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₀H₁₁ON₄F₃S: 292.06002, найден - 292.06002. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₀H₁₁ON₄F₃S: C, 41.09; H, 3.79; N, 19.17, найден, в %: C, 40.85; H, 3.44; N, 18.94.

**3.5.11. 2-*n*-Пентиламино-7-трифторметил-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-
а]пиримидин-5-он - 28j**



Получен из **26** и *n*-пентиламина. Выход 74 мг (72%), твёрдое белое вещество с т.пл. 219-220°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 6.97 (с, 1H, NH), 6.73 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 3.42 (к, $^3\text{J}=6.51$, 2H, CH_2), 1.65-1.74 (м, 2H, CH_2), 1.33-1.39 (м, 4H, CH_2), 0.91 (т, $^3\text{J}=7.11$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 160.30 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 160.11 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 155.95 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 149.80 (к, $^2\text{J}=36.08$, CCF_3), 120.42 (к, $^1\text{J}=274.83$, CF_3), 106.92 (к, $^3\text{J}=3.02$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 46.94 (CH_2), 29.05 (CH_2), 28.78 (CH_2), 22.28 (CH_2), 13.92 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3311 (ср), 2961 (сл), 2936 (сл), 1660 (сил), 1588 (сил), 1500 (сил), 1421 (ср), 1390 (ср), 1274 (ср), 1142 (сил), 1083 (ср), 1012 (сл), 847 (сил), 749 (сл), 704 (сил), 657 (ср), 532 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 306 (27), 291 (13), 287 (17), 278 (46), 273 (15), 263 (10), 250 (40), 249 (72), 237 (16), 236 (100), 220 (10), 196 (88), 180 (22), 149 (32), 166 (15), 163 (20), 162 (13), 138 (20), 111 (20), 93 (19), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$: 306.07567, найден - 306.07526. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$: C, 43.13; H, 4.28; N, 18.29; найден, в %: C, 43.18; H, 4.04; N, 18.14.

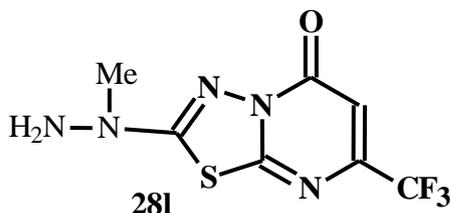
**3.5.12. 2-[2-(Диметиламино)этил]амино-7-трифторметил-5H-1,3,4-
тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 28k**



Получен из **26** и диметиламиноэтиламина. Выход 47 мг (45%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 244-245°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.96 (т, $^3\text{J}=5.19$,

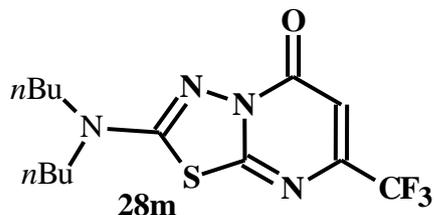
1H, NH), 6.72 (с, 1H, CH_{Гет-Ар}), 4.01 (к, ³J=5.35, 2H, CH₂), 3.47 (т, ³J=5.20, 2H, CH₂), 2.97 (с, 6H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 161.36 (C_{Ар}), 158.13 (C_{Ар}), 155.92 (C_{Ар}), 149.44 (к, ²J=36.16, C-CF₃), 120.32 (к, ¹J=275.14, CF₃), 107.20 (к, ³J=3.20, CH_{Гет-Ар}), 57.10 (CH₂), 43.85 (CH₃), 39.01 (CH₂). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3279 (ср), 2982 (сл), 2952 (сл), 2881 (сл), 2862 (сл), 2779 (сл), 1676 (сил), 1570 (сил), 1484 (ср), 1422 (ср), 1340 (сл), 1273 (ср), 1141 (сил), 1011 (сл), 917 (сл), 845 (сил), 703 (сил), 658 (сл), 679 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 307 (2), 263 (5), 249 (2), 196 (2), 180 (2), 162 (4), 93 (6). Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, M + H) вычислен для C₁₀H₁₂ON₅F₃S: 308.07874, найден - 308.07906. (ESI, M + Na) вычислен для C₁₀H₁₂ON₅F₃S: 330.06069, найден - 330.06072. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₀H₁₂ON₅F₃S: C, 39.09; H, 3.94; N, 22.79, найден, в %: C, 39.05; H, 3.67; N, 22.36.

3.5.13. 2-Метилгидразинил-7-трифторметил-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 281



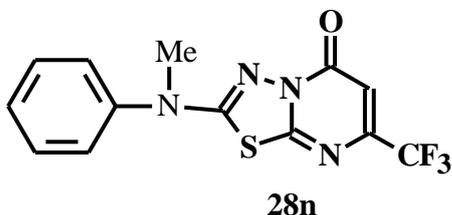
Получен из **26** и метилгидразина. Выход 46 мг (51%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 271-272°C. ЯМР ¹H (CD₃SOCD₃), δ, м.д., Гц: 6.72 (с, 1H, CH_{Гет-Ар}), 5.78 (с, 2H, NH₂), 3.25 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CD₃SOCD₃), δ, м.д., Гц: 165.21 (C_{Ар}), 162.43 (C_{Ар}), 154.79 (C_{Ар}), 147.34 (к, ²J=34.67, C-CF₃), 120.65 (к, ¹J=274.80, CF₃), 106.25 (к, ³J=3.04, CH_{Гет-Ар}), 39.87 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3282 (сл), 3235 (сл), 3195 (сл), 1651 (сил), 1504 (сил), 1408 (сил), 1383 (ср), 1291 (ср), 1181 (сил), 1123 (сил), 1059 (ср), 1000 (сл), 848 (ср), 736 (ср), 647 (сл), 622 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 265 (100), 246 (12), 222 (9), 180 (24), 163 (91), 148 (4), 121 (7), 93 (17), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₇H₆ON₅F₃S: 265.02397, найден - 265.2408. Элементный состав вычислен (в %) для C₇H₆ON₅F₃S: C, 31.70; H, 2.28; N, 26.41, найден, в %: C, 31.64; H, 2.08; N, 25.97.

**3.5.14. 2-Ди-*n*-бутиламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-
а]пиримидин-5-он - 28m**



Получен из **26** и ди-*n*-бутиламина. Выход 78 мг (67%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 94-95°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 6.77 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 3.43 (т, $^3\text{J}=7.44$, 4H, CH_2), 1.56-1.66 (м, 4H, CH_2), 1.26-1.38 (м, 4H, CH_2), 0.91 (т, $^3\text{J}=7.30$, 6H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 161.31 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 159.00 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 154.71 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 147.46 (к, $^2\text{J}=34.17$, CCF_3), 120.70 (к, $^1\text{J}=274.59$, CF_3), 106.55 (к, $^3\text{J}=3.14$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 50.84 (CH_2), 28.71 (CH_2), 19.36 (CH_2), 13.66 (CH_3). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2962 (сл), 2937 (сл), 2872 (сл), 1699 (сил), 1568 (сил), 1517 (сил), 1467 (сл), 1431 (сл), 1273 (сп), 1174 (сп), 1144 (сил), 1110 (сл), 1004 (сл), 846 (сп), 702 (сп), 529 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 348 (20), 264 (22), 263 (33), 250 (19), 249 (100), 180 (13), 153 (27), 111 (12), 97 (8), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$: 348.12262, найден - 348.12239. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$: C, 50.78; H, 6.66; N, 14.80; найден, в %: C, 50.93; H, 6.48; N, 14.46.

**3.5.15. 2-Метилфениламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-
а]пиримидин-5-он - 28n**



Получен из **26** и *N*-метиланилина. Выход 55 мг (50%), твёрдое белое вещество с т.пл. 166-167°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 7.57 (д, $^3\text{J}=4.17$, 4H, $\text{CH}_{\text{Ар}}$), 7.44-7.50 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{Ар}}$), 6.84 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 3.52 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 161.06 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 159.81 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 154.68 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 147.87 (к, $^2\text{J}=34.82$, C- CF_3), 143.96 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 130.47 ($\text{CH}_{\text{Ар}}$), 128.66 ($\text{CH}_{\text{Ар}}$), 125.51 ($\text{CH}_{\text{Ар}}$), 120.61

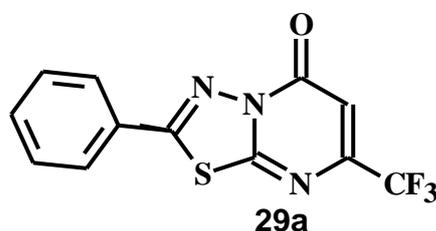
(к, $^1J=274.54$, CF_3), 106.94 (к, $^3J=2.74$, $CH_{\text{Гет-Ар}}$), 40.07 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1703 (сил), 1598 (сл), 1566 (сил), 1512(сил), 1492 (ср), 1398 (ср), 1360 (сл), 1274 (сил), 1150 (сил), 1072 (ср), 844 (сил), 771 (ср), 702 (сил), 695 (сил), 623 (сл), 545 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 326 (100), 150 (22), 135 (12), 132 (14), 109 (13), 105 (13), 93 (6), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{13}H_9ON_4F_3S$: 326.04437, найден - 326.04445. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_9ON_4F_3S$: С, 47.85; Н, 2.78; N, 17.17, найден, в %: С, 47.94; Н, 2.60; N, 17.15.

3.6. Общая методика получения 2-арил-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-онов - 29a-t

Смесь 2-бromo-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она **26** (1.0 экв., 0.335 ммоль), арилбороновой кислоты (1.1 экв.), ацетата палладия (II) (0.1 экв.), Xantphos (0.2 экв.) и карбоната калия (2.0 экв.) была подвергнута сильному перемешиванию и нагреванию в сухом 1,4-диоксане (2 мл) при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу разбавили водой, экстрагировали этилацетатом. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, а растворитель был выпарен. Твёрдое вещество было очищено хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

3.6.1. 2-Фенил-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он -

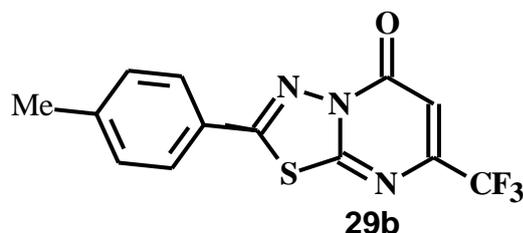
29a



Получен из **26** и фенил-бороновой кислоты. Выход 90 мг (90%), твёрдое оранжевое вещество с т.пл. 186-188°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 7.98 (д, $^3J=7.85$, 2H, $CH_{\text{Ар}}$), 7.53-7.67 (м, 3H, $CH_{\text{Ар}}$), 6.86 (с, 1H, $CH_{\text{Гет-Ар}}$). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 163.42 ($C_{\text{Ар}}$), 160.84 ($C_{\text{Ар}}$), 156.17 ($C_{\text{Ар}}$), 151.10 (к, $^2J=36.30$, C- CF_3),

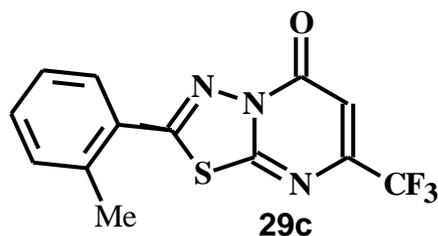
130.69 (C_{Аp}), 129.75 (CH_{Аp}), 128.04 (CH_{Аp}), 127.91 (CH_{Аp}), 120.41 (к, ¹J=275.10, CF₃), 107.79 (к, ³J=3.05, CH_{Гет-Аp}). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3087 (сл), 3027 (сл), 2920 (сл), 1701 (сил), 1511 (сил), 1417 (сил), 1278 (сил), 1137 (сил), 1073 (ср), 1018 (ср), 998 (сл), 844 (сил), 761 (сил), 715 (сл), 691 (ср), 605 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 297 (100), 278 (7), 180 (12), 166 (88), 139 (7), 121 (53), 105 (17), 99 (34), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен (в %) для C₁₂H₆ON₃F₃S: 297.01782, найден - 297.01739. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₂H₆ON₃F₃S: C, 48.49; H, 2.03; N, 14.14, найден, в %: C, 48.28; H, 2.19; N, 14.59.

3.6.2. 2-(4-Метилфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29b



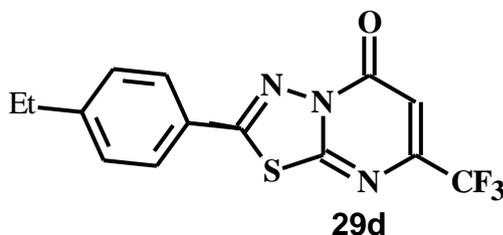
Получен из **26** и толил-бороновой кислоты. Выход 85 мг (81%), твёрдое оранжевое вещество с т.пл. 230-231°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 7.86 (м, ³J=8.25, 2H, CH_{Аp}), 7.35 (д, ³J=8.01, 2H, CH_{Аp}), 6.85 (с, 1H, CH_{Гет-Аp}), 2.46 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 163.43 (C_{Аp}), 160.91 (C_{Аp}), 156.22 (C_{Аp}), 151.04 (к, ²J=35.62, C-CF₃), 144.81 (C_{Аp}), 130.42 (C_{Аp}), 127.97 (CH_{Аp}), 125.19 (CH_{Аp}), 120.44 (к, ¹J=275.10, CF₃), 107.70 (к, ³J=3.08, CH_{Гет-Аp}), 21.87 (-CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3085 (сл), 3035 (сл), 2959 (сл), 1698 (сил), 1511 (сил), 1495 (сил), 1415 (ср), 1276 (ср), 1139 (ср), 1028 (ср), 951 (сл), 867 (ср), 845 (ср), 816 (сил), 699 (ср), 605 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 311 (100), 292 (7), 180 (9), 166 (81), 119 (24), 118 (23), 117 (14), 91 (23), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен (в %) для C₁₃H₈ON₃F₃S: 311.03347, найден - 311.03312. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₃H₈ON₃F₃S: C, 50.16; H, 2.59; N, 13.50, найден, в %: C, 50.30; H, 2.54; N, 13.30.

3.6.3. 2-(2-Метилфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29с



Получен из **26** и толил-бороновой кислоты. Выход 78 мг (75%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 132-133°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.65 (д, $^3\text{J}=8.49$, 1H, CH_{Ar}), 7.49 (дд, $^3\text{J}=7.36$, $^4\text{J}=1.12$, 1H, CH_{Ar}), 7.37-7.41 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.68 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 160.51 (C_{Ar}), 160.48 (C_{Ar}), 155.78 (C_{Ar}), 150.78 (к, $^2\text{J}=35.64$, C- CF_3), 137.95 (C_{Ar}), 132.20 (C_{Ar}), 132.05 (CH_{Ar}), 130.04 (CH_{Ar}), 126.68 (CH_{Ar}), 126.58 (CH_{Ar}), 120.10 (к, $^1\text{J}=275.10$, CF_3), 107.32 (к, $^3\text{J}=3.29$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 21.38 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3082 (сл), 2960 (сл), 2919 (сл), 1701 (сил), 1601 (сл), 1510 (сил), 1408 (ср), 1383 (сл), 1272 (сил), 1139 (ср), 1093 (сл), 1059 (сл), 957 (сл), 846 (ср), 758 (ср), 700 (ср), 652 (сл), 559 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 311 (100), 252 (10), 180 (9), 166 (11), 149 (45), 148 (49), 134 (24), 117 (17), 116 (55), 91 (20), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ON}_3\text{F}_3\text{S}$: 311.03347, найден - 311.03334. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ON}_3\text{F}_3\text{S}$: C, 50.16; H, 2.59; N, 13.50; S, 13.50; найден, в %: C, 50.65; H, 2.25; N, 13.96.

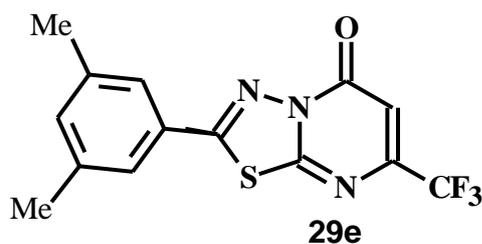
3.6.4. 2-(4-Этилфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29d



Получен из **26** и 4-этилфенил-бороновой кислоты. Выход 72 мг (66%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 205-206°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.88 (д, $^3\text{J}=8.31$, 2H, CH_{Ar}), 7.37 (д, $^3\text{J}=8.31$, 2H, CH_{Ar}), 6.85 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.74 (к,

$^3J=7.59$, 2H, $-\text{CH}_2$), 1.28 (т, $^3J=7.60$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.63 (C_{Ar}), 161.13 (C_{Ar}), 156.43 (C_{Ar}), 151.23 (к, $2J \frac{1}{4} 35.75$, $\text{C}-\text{CF}_3$), 151.18 (C_{Ar}), 129.46 (C_{Ar}), 128.30 (CH_{Ar}), 125.57 (CH_{Ar}), 120.64 (к, $^1J=275.01$, CF_3), 107.89 (к, $^3J=3.17$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 29.32 (CH_2), 15.39 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3032 (сл), 2976 (сл), 2918 (сл), 1697 (сил), 1514 (сил), 1497 (сил), 1412 (сп), 1302 (сл), 1274 (сил), 1185 (сил), 1143 (сил), 1049 (сл), 1027 (сп), 1012 (сл), 866 (сп), 841 (сп), 697 (сп), 609 (сп), 535 (сл). Масс спектр FD MS: m/z (%): 325 (100), 166 (65), 149 (17), 148 (9), 134 (32), 133 (20), 132 (23), 116 (19), 90 (5), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен (в %) для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{F}_3\text{S}$: 325.04912, найден, в %: 325.04890. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{F}_3\text{S}$: С, 51.69; Н, 3.10; N, 12.92, найден - С, 51.17; Н, 3.22; N, 12.94.

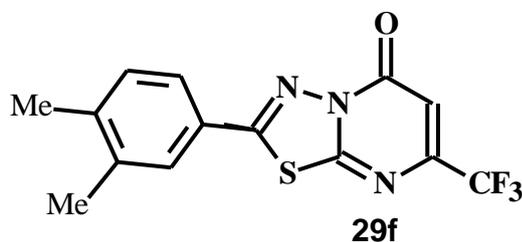
3.6.5. 2-(3,5-Диметилфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29e



Получен из **26** и 3,5-диметилфенил-бороновой кислоты. Выход 66 мг (60%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 240-241°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.58 (с, 2H, CH_{Ar}), 7.24 (с, 1H, CH_{Ar}), 6.85 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.40 (с, 6H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.43 (C_{Ar}), 161.26 (C_{Ar}), 156.25 (C_{Ar}), 151.05 (к, $^2J=35.76$, $\text{C}-\text{CF}_3$), 139.73 (C_{Ar}), 135.49 (C_{Ar}), 127.67 (CH_{Ar}), 125.71 (CH_{Ar}), 120.43 (к, $^1J=275.10$, CF_3), 107.66 (к, $^3J=3.16$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 21.21 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3042 (сл), 2962 (сл), 2920 (сл), 1713 (сил), 1506 (сил), 1480 (сл), 1413 (сл), 1380 (сл), 1278 (сил), 1149 (сил), 1074 (сп), 1001 (сл), 884 (сп), 846 (сп), 763 (сп), 707 (сп), 684 (сил), 623 (сл), 558 (сл), 531 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 325 (100), 268 (15), 166 (50), 149 (17), 133 (18), 132 (21), 131 (13), 122 (36), 121 (14), 107 (30), 91 (9), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{F}_3\text{S}$: 325.04912,

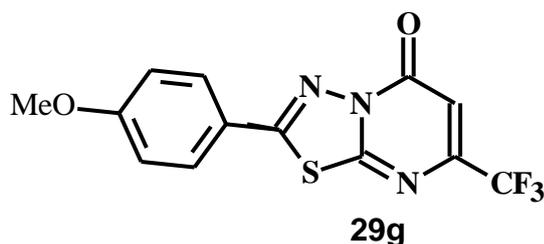
найден - 325.04888. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{14}H_{10}ON_3F_3S$: С, 51.69; Н, 3.10; N, 12.92, найден, в %: С, 51.20; Н, 3.56; N, 12.64.

3.6.6. 2-(3,4-Диметилфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29f



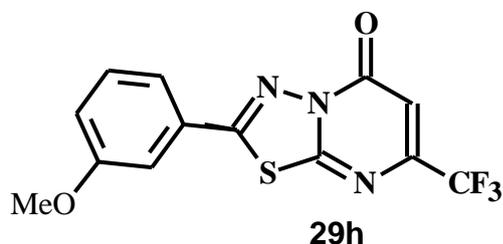
Получен из **26** и 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты. Выход 69 мг (63%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 190-191°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 7.79 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.65 (д, $^3J=7.50$, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (д, $^3J=7.89$, 1H, CH_{Ar}), 6.85 (с, 1H, CH_{Het-Ar}), 2.36 (с, 6H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 163.37 (C_{Ar}), 161.03 (C_{Ar}), 156.19 (C_{Ar}), 150.93 (к, $^2J=35.53$, C- CF_3), 143.52 (C_{Ar}), 138.46 (C_{Ar}), 130.79 (C_{Ar}), 128.63 (CH_{Ar}), 125.62 (CH_{Ar}), 125.35 (CH_{Ar}), 120.36 (к, $^1J=275.10$, CF_3), 107.56 (к, $^3J=3.29$, CH_{Het-Ar}), 20.16 (CH_3), 19.68 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3034 (сл), 2981 (сл), 2849 (сл), 1705 (сил), 1512 (сил), 1493 (ср), 1413 (ср), 1313 (сл), 1273 (сил), 1189 (ср), 1135 (сил), 1074 (ср), 1001 (сл), 892 (ср), 844 (сил), 827 (ср), 791 (сл), 705 (сил), 690 (сил), 624 (ср), 536 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 325 (100), 166 (62), 149 (25), 148 (10), 134 (11), 133 (25), 132 (29), 116 (11), 105 (7), 91 (3), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{14}H_{10}ON_3F_3S$: 325.04912, найден - 325.04891. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{14}H_{10}ON_3F_3S$: С, 51.69; Н, 3.10; N, 12.92, найден, в %: С, 52.01; Н, 3.16; N, 12.87.

3.6.7. 2-(4-Метоксифенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29g



Получен из **26** и 4-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 86 мг (78%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 210-212°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.91 (д, $^3\text{J}=8.88$, 2H, CH_{Ar}), 7.82 (д, $^3\text{J}=8.88$, 2H, CH_{Ar}), 6.83 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 3.90 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.92 (C_{Ar}), 163.30 (C_{Ar}), 160.34 (C_{Ar}), 156.15 (C_{Ar}), 150.84 (к, $^2\text{J}=36.19$, C- CF_3), 129.78 (C_{Ar}), 120.21 (CH_{Ar}), 120.36 (к, $^1\text{J}=275.25$, CF_3), 115.04 (CH_{Ar}), 107.56 (к, $^3\text{J}=3.17$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 55.75 (OCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3079 (сл), 3021 (сл), 2957 (сл), 2848 (сл), 1710 (сил), 1601 (сил), 1514 (ср), 1498 (ср), 1437 (ср), 1320 (ср), 1308 (ср), 1276 (ср), 1151 (сил), 1073 (ср), 1019 (ср), 963 (сл), 858 (ср), 838 (сил), 782 (ср), 695 (ср), 624 (сл), 604 (сил), 529 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 327 (100), 166 (38), 151 (26), 136 (13), 135 (31), 134 (22), 133 (25), 108 (16), 103 (3), 93 (4), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$: 327.02838, найден - 327.02848. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$: C, 47.71; H, 2.46; N, 12.84, найден, в %: C, 47.24; H, 2.10; N, 13.28.

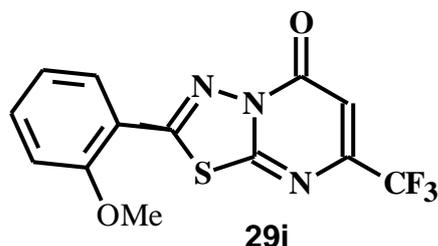
3.6.8. 2-(3-Метоксифенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - **29h**



Получен из **26** и 3-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 72 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 151-152°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.44-7.53 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.15-7.17 (м, 1H, CH_{Ar}), 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 3.90 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.56 (C_{Ar}), 160.95 (C_{Ar}), 160.66 (C_{Ar}), 156.35 (C_{Ar}), 151.26 (к, $^2\text{J}=36.14$, C- CF_3), 130.96 (C_{Ar}), 129.21 (CH_{Ar}), 120.88 (CH_{Ar}), 120.55 (к, $^1\text{J}=275.09$, CF_3), 120.23 (CH_{Ar}), 112.40 (CH_{Ar}), 107.91 (к, $^3\text{J}=3.30$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 56.06 (OCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3055 (сл), 2943 (сл), 2917 (сл), 1696 (сил), 1608 (сл), 1506 (сил), 1486 (сил), 1444 (сл), 1417 (сил), 1371 (сл), 1298(сл), 1276 (ср), 1227 (ср), 1170 (ср), 1133 (сил), 1076 (ср), 1025 (ср), 991 (сл), 876 (ср), 784 (сил), 743

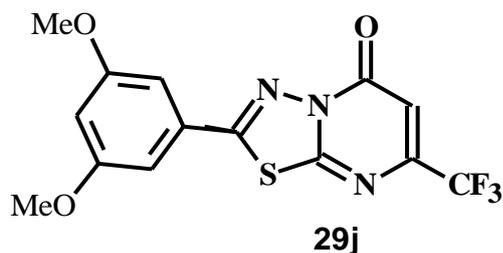
(сл), 686 (сил), 626 (сл), 564 (сл), 531 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 327 (100), 166 (76), 151 (26), 136 (11), 135 (25), 134 (16), 133 (27), 108 (26), 103 (9), 93 (5), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{13}H_8O_2N_3F_3S$: 327.02838, найден - 327.02805. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_8O_2N_3F_3S$: C, 47.71; H, 2.46; N, 12.84, найден, в %: C, 47.41; H, 2.59; N, 12.54.

3.6.9. 2-(2-Метоксифенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29i



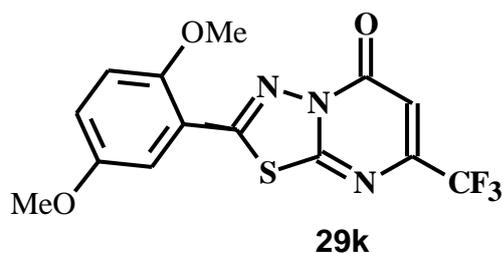
Получен из **26** и 2-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 50 мг (45%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 151-152°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.47 (дд, $^3J=7.95$, $^4J=1.59$, 1H, CH_{Ar}), 7.83 (дд, $^3J=7.36$, $^4J=1.69$, 1H, CH_{Ar}), 7.56-7.61 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.12-7.18 (м, 1H, CH_{Ar}), 6.82 (с, 1H, CH_{Het-Ar}), 4.06 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 164.36 (C_{Ar}), 157.49 (C_{Ar}), 156.45 (C_{Ar}), 151.21 (к, $^2J=36.16$, $C-CF_3$), 137.00 (C_{Ar}), 134.88 (C_{Ar}), 133.05 (CH_{Ar}), 128.95 (CH_{Ar}), 121.87 (CH_{Ar}), 120.62 (к, $^1J=275.46$, CF_3), 111.84 (CH_{Ar}), 106.63 (к, $^3J=3.02$, CH_{Het-Ar}), 56.24 (OCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3458 (сл), 3351 (сл), 3066 (сл), 3025 (сл), 2981 (сл), 1717 (сил), 1599 (ср), 1520 (ср), 1499 (сил), 1465 (сил), 1434 (ср), 1418 (ср), 1366 (сл), 1312 (сл), 1285 (сил), 1276 (сил), 1204 (ср), 1160 (ср), 1130 (ср), 1078 (ср), 1021 (ср), 1002 (ср), 697 (сл), 851 (ср), 754 (сил), 701 (сил), 609 (ср), 526 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 327 (100), 326 (16), 308 (11), 209 (20), 180 (19), 166 (38), 164 (15), 151 (10), 150 (17), 136 (5), 135 (13), 134 (10), 133 (16), 132 (28), 122 (5), 121 (13), 120 (10), 119 (99), 118 (13), 108 (26), 107 (15), 104 (11), 103 (6), 93 (8), 91 (9), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{13}H_8O_2N_3F_3S$: 327.02838, найден - 327.02816. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_8O_2N_3F_3S$: C, 47.71; H, 2.46; N, 12.84, найден, в %: C, 47.35; H, 2.69; N, 13.04.

3.6.10. 2-(3,5-Диметоксифенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29j



Получен из **26** и 3,5-диметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 106 мг (88%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 205-206°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.05 (д, $^4\text{J}=2.16$, 2H, CH_{Ar}), 6.85 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$), 6.67 (т, $^4\text{J}=2.16$, 1H, CH_{Ar}), 3.87 (с, 6H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.40 (C_{Ar}), 161.65 (C_{Ar}), 160.86 (C_{Ar}), 156.21 (C_{Ar}), 151.11 (к, $^2\text{J}=36.30$, C- CF_3), 129.49 (C_{Ar}), 120.41 (к, $^1\text{J}=275.20$, CF_3), 107.75 (к, $^3\text{J}=3.30$, $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$), 105.96 (CH_{Ar}), 105.62 (CH_{Ar}), 56.00 (OCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3076 (сл), 2963 (сл), 2917 (сл), 2844 (сл), 1711 (сил), 1591 (сил), 1513 (сил), 1456 (ср), 1427 (ср), 1411 (сл), 1390 (ср), 1350 (ср), 1316 (сл), 1279 (сил), 1207 (сил), 1140 (сил), 1074 (сл), 1061 (ср), 1029 (ср), 988 (сл), 928 (сл), 886 (сл), 859 (ср), 768 (ср), 708 (ср), 676 (ср), 537 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 357 (100), 274 (28), 181 (17), 166 (57), 165 (34), 164 (17), 163 (63), 138 (11), 123 (10), 103 (5), 91 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$: 357.03895, найден - 357.03863. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$: C, 47.06; H, 2.82; N, 11.76, найден, в %: C, 47.35; H, 2.59; N, 11.54.

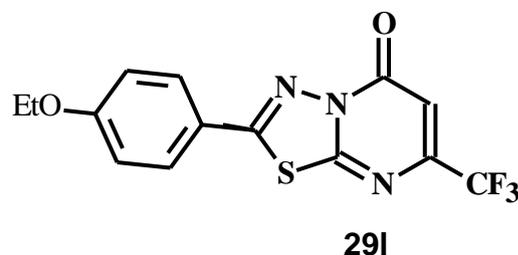
3.6.11. 2-(2,5-Диметоксифенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29k



Получен из **26** и 2,5-диметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 42 мг (35%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 72-73°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.16

(д, $^3J=3.19$, 1H, CH_{Ar}), 7.40 (дд, $^3J=9.13$, $^4J=3.10$, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.08 (с, 1H, CH_{Гет-Ар}), 4.27 (с, 3H, OCH₃), 4.12 (с, 3H, OCH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 164.36 (C_{Ar}), 156.37 (C_{Ar}), 154.24 (C_{Ar}), 151.13 (к, $^2J=35.99$, C-CF₃), 122.36 (C_{Ar}), 120.74 (C_{Ar}), 119.05 (к, $^1J=275.64$, CF₃), 118.57 (C_{Ar}), 116.98 (CH_{Ar}), 113.41 (CH_{Ar}), 111.21 (CH_{Ar}), 106.52 (к, $^3J=3.07$, CH_{Гет-Ар}), 56.61 (OCH₃), 56.27 (OCH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3447 (сл), 3353 (сл), 3067 (сл), 2983 (сл), 2946 (сл), 2844 (сл), 1714 (сил), 1612 (сл), 1581 (сл), 1504 (сил), 1478 (ср), 1417 (ср), 1337 (сл), 1278 (сил), 1239 (сл), 1222 (сл), 1205 (ср), 1180 (сл), 1166 (сл), 1155 (сл), 1133 (сл), 1079 (ср), 1006 (сл), 868 (сл), 809 (ср), 701(ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 357 (100), 342 (16), 338 (8), 194 (10), 180 (15), 166 (18), 163 (21), 162 (24), 150 (11), 149 (16), 148 (36), 123 (14), 120 (11), 109 (3), 108 (3), 93 (5), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₄H₁₀O₃N₃F₃S: 357.03895, найден - 357.03868. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₄H₁₀O₃N₃F₃S: C, 47.06; H, 2.82; N, 11.76; найден, в %: C, 46.84; H, 3.10; N, 11.84.

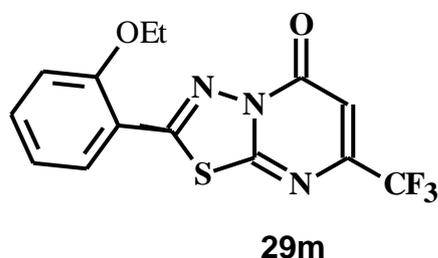
3.6.12. 2-(4-Этоксифенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 291



Получен из **26** и 4-этоксифенил-бороновой кислоты. Выход 102 мг (90%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 198-199°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 7.89 (д, $^3J=8.87$, 2H, CH_{Ar}), 7.00 (д, $^3J=8.68$, 2H, CH_{Ar}), 6.83 (с, 1H, CH_{Гет-Ар}), 4.12 (к, $^3J=6.99$, 2H, OCH₂), 1.46 (т, $^3J=7.06$, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 163.44 (C_{Ar}), 163.39 (C_{Ar}), 160.47 (C_{Ar}), 156.23 (C_{Ar}), 150.90 (к, $^2J=36.05$, C-CF₃), 129.85 (C_{Ar}), 120.45 (к, $^1J=275.10$, CF₃), 120.05 (C_{Ar}), 116.15 (C_{Ar}), 115.69 (CH_{Ar}), 115.52 (CH_{Ar}), 107.62 (к, $^3J=3.18$, CH_{Гет-Ар}), 64.23 (OCH₂), 14.72 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2978 (сл), 2920 (сл), 2849 (сл), 1714 (сил), 1602 (сил), 1574 (сл), 1512 (ср), 1493 (сил), 1472 (ср), 1415 (ср), 1394 (сл), 1315 (сл), 1304 (сл), 1276 (м), 1260 (сил),

1203 (сл), 1175 (м), 1143 (сил), 1119 (сл), 1075 (сп), 1027 (сп), 921 (сп), 842 (сп), 812 (сл), 699 (сил), 605 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 341 (100), 313 (24), 194 (5), 180 (15), 166 (63), 148 (11), 137 (35), 121 (22), 120 (21), 119 (25), 108 (10), 93 (3), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $M + H$) вычислен для $C_{14}H_{10}O_2N_3F_3S$: 342.05186, найден - 342.05235, (ESI, $M + Na$) вычислен для $C_{14}H_{10}O_2N_3F_3S$: 364.0338, найден - 364.03432. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{14}H_{10}O_2N_3F_3S$: C, 49.27; H, 2.95; N, 12.31, найден, в %: C, 49.81; H, 3.02; N, 11.88.

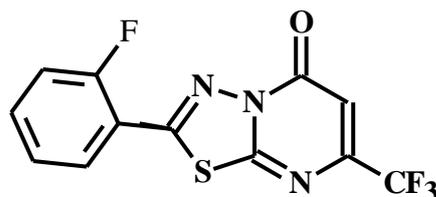
3.6.13. 2-(2-Этоксифенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29m



Получен из **26** и 2-этоксифенил-бороновой кислоты. Выход 46 мг (40%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 87-88°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 7.84 (дд, $^3J=7.29$, $^4J=1.65$, 1H, CH_{Ar}), 7.39-7.45 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.02 (т, $^3J=7.34$, 1H, CH_{Ar}), 6.89 (д, $^3J=8.34$, 1H, CH_{Ar}), 6.09 (с, 1H, CH_{Het-Ar}), 4.15 (к, $^3J=6.99$, 2H, OCH_2), 1.49 (т, $^3J=6.99$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 163.98 (C_{Ar}), 160.98 (C_{Ar}), 160.26 (C_{Ar}), 156.32 (C_{Ar}), 150.97 (к, $^2J=36.61$, C- CF_3), 136.81 (CH_{Ar}), 134.75 (C_{Ar}), 132.85 (CH_{Ar}), 121.16 (CH_{Ar}), 119.37 (к, $^1J=274.66$, CF_3), 110.90 (CH_{Ar}), 106.48 (к, $^3J=3.66$, CH_{Het-Ar}), 63.99 (OCH_2), 14.90 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3443 (сл), 3354 (сил), 3068 (сл), 2987 (сл), 2918 (сл), 2849 (сл), 1708 (сп), 1598 (сил), 1573 (сп), 1504 (сл), 1473 (сп), 1448 (сил), 1394 (сил), 1343 (сил), 1292 (сп), 1279 (сп), 1229 (сил), 1164 (сп), 1155(сп), 1107 (сил), 1035 (сил), 976 (сл), 925 (сп), 776 (сп), 756 (сил), 674 (сил), 609 (сп), 542 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 341 (79), 327 (11), 326 (71), 322 (13), 313 (100), 267 (16), 244 (18), 180 (34), 166 (99), 148 (14), 147 (11) 146 (56), 145 (11), 137 (32), 131 (15), 121 (37), 120 (29), 109 (17), 108 (39), 103 (6), 91 (20), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $M + H$) вычислен для

$C_{14}H_{10}O_2N_3F_3S$: 342.05186, найден - 342.05207, (ESI, $M + Na$) вычислен для $C_{14}H_{10}O_2N_3F_3S$: 364.0338, найден - 364.03397. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{14}H_{10}O_2N_3F_3S$: C, 49.27; H, 2.95; N, 12.31, найден, в %: C, 49.61; H, 2.71; N, 12.71.

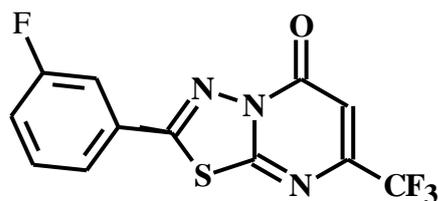
3.6.14. 2-(2-Фторфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29n



29n

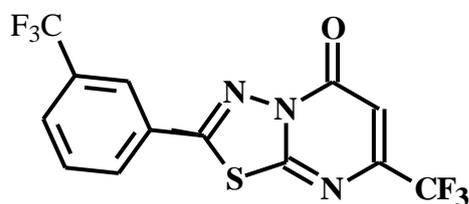
Получен из **26** и 2-фторфенил-бороновой кислоты. Выход 54 мг (51%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 148-149°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.38-8.43 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.60-7.68 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.35-7.41 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.27-7.33 (м, 1H, CH_{Ar}), 6.86 (с, 1H, CH_{Het-Ar}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 163.77 (C_{Ar}), 160.80 (д, $^1J=254.74$, C-F), 156.06 (C_{Ar}), 154.55 (д, $^3J=4.89$, CH_{Ar}), 151.25 (к, $^2J=35.96$, C- CF_3), 135.28 (д, $^3J=9.35$, CH_{Ar}), 129.10 (д, $^5J=0.95$, C_{Ar}), 125.49 (д, $^4J=3.29$, CH_{Ar}), 124.15 (д, $^2J=24.76$, C_{Ar}), 120.34 (к, $^1J=275.21$, CF_3), 116.67 (д, $^2J=21.45$, CH_{Ar}), 107.32 (к, $^3J=3.10$, CH_{Het-Ar}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3067 (сл), 2917 (сл), 2848 (сл), 1707 (сил), 1613 (ср), 1581 (ср), 1507 (сил), 1464 (ср), 1413 (ср), 1314 (сл), 1258 (сил), 1212 (ср), 1180 (ср), 1154 (сил), 1102 (ср), 1074 (ср), 1017 (ср), 968 (сл), 889 (ср), 866 (сил), 827 (ср), 793 (сил), 699 (ср), 608 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 315 (100), 296 (8), 194 (4), 180 (12), 166 (83), 139 (56), 123 (11), 121 (14), 95 (15), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{12}H_5ON_3F_4S$: 315.00840, найден - 315.00807. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{12}H_5ON_3F_4S$: C, 45.72; H, 1.60; N, 13.33, найден, в %: C, 45.93; H, 2.01; N, 13.71.

3.6.15. 2-(3-Фторфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29o

**29o**

Получен из **26** и 3-фторфенил-бороновой кислоты. Выход 54 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 164-166°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.70-7.76 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.51-7.58 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar-Ar}}$), 7.31-7.37 (м, 1H, CH_{Ar}), 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ar}}$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.23 (C_{Ar}), 163.13 (д, $^1\text{J}=250.43$, C-F), 159.44 (д, $^4\text{J}=3.22$, C_{Ar}), 156.00 (C_{Ar}), 151.17 (к, $^2\text{J}=36.31$, C- CF_3), 131.60 (д, $^3\text{J}=8.24$, C_{Ar}), 129.78 (д, $^3\text{J}=8.25$, CH_{Ar}), 123.95 (д, $^4\text{J}=3.23$, CH_{Ar}), 120.78 (д, $^2\text{J}=21.45$, CH_{Ar}), 120.34 (к, $^1\text{J}=275.05$, CF_3), 114.84 (д, $^2\text{J}=24.75$, CH_{Ar}), 107.96 (к, $^3\text{J}=3.13$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ar}}$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3075 (сл), 2965 (сл), 2918 (сл), 1706 (сил), 1610 (сл), 1506 (сил), 1486 (сил), 1414 (сл), 1371 (сл), 1316 (сл), 1279 (сил), 1216 (ср), 1176 (ср), 1144 (сил), 1077 (ср), 1034 (ср), 983 (сл), 910 (сл), 887 (ср), 746 (сил), 685 (ср), 545 (сл). Масс спектр FD MS: m/z (%): 315 (100), 296 (8), 194 (4), 180 (14), 166 (93), 139 (68), 123 (13), 121 (18), 95 (27), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{ON}_3\text{F}_4\text{S}$: 315.00840, найден - 315.00748. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{ON}_3\text{F}_4\text{S}$: C, 45.72; H, 1.60; N, 13.33, найден, в %: C, 45.23; H, 1.88; N, 13.21.

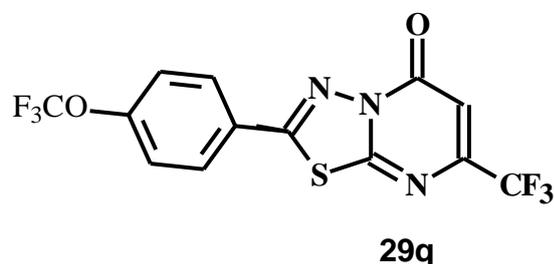
3.6.16. 2-(3-Трифторометилфенил)-7-трифторметил-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - **29p**

**29p**

Получен из **26** и 3-трифторометилфенил-бороновой кислоты. Выход 68 мг (55%), твёрдое оранжевое вещество с т.пл. 152-153°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.25 (с, 1H, CH_{Ar}), 8.15 (д, $^3\text{J}=8.27$, 1H, CH_{Ar}), 7.91 (д, $^3\text{J}=7.89$, 1H, CH_{Ar}), 7.73 (т,

$^3J=7.87$, 1H, CH_{Ar}), 6.89 (с, 1H, $CH_{Гет-Ар}$). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 163.11 (C_{Ar}), 159.25 (C_{Ar}), 156.01 (C_{Ar}), 151.26 (к, $^2J=36.08$, C- CF_3), 132.62 (к, $^2J=33.56$, C- CF_3), 131.18 (C_{Ar}), 130.51 (CH_{Ar}), 130.12 (к, $^3J=3.69$, CH_{Ar}), 128.81 (CH_{Ar}), 124.75 (к, $^3J=3.66$, CH_{Ar}), 123.29 (к, $^1J=272.49$, CF_3), 120.32 (к, $^1J=275.64$, CF_3), 108.11 (к, $^3J=3.09$, $CH_{Гет-Ар}$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3044 (сл), 2961(сл), 2918 (сл), 1709 (сил), 1617 (сл), 1588 (сл), 1620 (сил), 1509 (сил), 1488 (сп), 1418 (сп), 1341 (сил), 1277 (сил), 1194 (сп), 1143 (сп), 1122 (сп), 1074 (сп), 1030 (сил), 974 (сл), 912 (сл), 873 (сп), 810 (сил), 744 (сп), 694 (сил), 585 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 365 (100), 346 (19), 189 (47), 180 (13), 173 (12), 166 (90), 145 (16), 139 (15), 125 (7), 120 (8), 93 (5), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{13}H_5ON_3F_6S$: 365.00520, найден - 365.00401. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_5ON_3F_6S$: C, 42.75; H, 1.38; N, 11.50, найден, в %: C, 42.85; H, 1.80; N, 11.43.

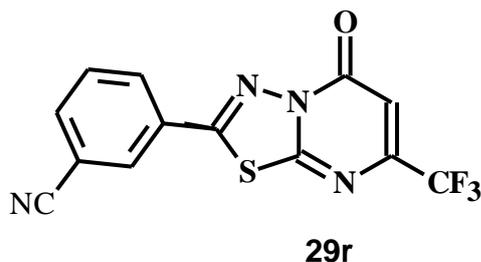
3.6.17. 2-(4-Трифторометоксифенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он -29q



Получен из **26** и 4-трифторометоксифенил-бороновой кислоты. Выход 77 мг (60%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 167-168°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.02-8.07 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.40 (дд, $^3J=8.94$, $^4J=0.95$, 2H, CH_{Ar}), 6.88 (с, 1H, $CH_{Гет-Ар}$). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 163.26 (C_{Ar}), 159.22 (C_{Ar}), 156.06 (C_{Ar}), 153.00 (C_{Ar}), 151.19 (к, $^2J=36.82$, C- CF_3), 129.87 (C_{Ar}), 126.26 (CH_{Ar}), 124.01 (к, $^1J=275.50$, CF_3), 121.67 (CH_{Ar}), 120.37 (к, $^1J=259.51$, OCF_3), 108.03 (к, $^3J=3.06$, $CH_{Гет-Ар}$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3104 (сл), 3067 (сл), 2962 (сл), 1716 (сил), 1606 (сл), 1589 (сл), 1518 (сил), 1496 (сил), 1413 (сп), 1303 (сл), 1258 (сп), 1246 (сп), 1173 (сил), 1138 (сил), 1072 (сп), 1027 (сп), 966 (сл), 894 (сп), 853 (сил), 844 (сил), 745 (сл), 703 (сил), 603 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 381 (100), 205 (34), 189 (18), 180 (14), 166 (87), 148

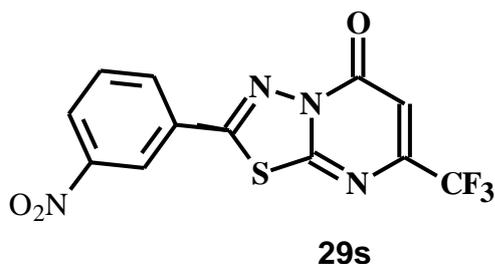
(5), 139 (14), 108 (17), 93 (4), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{13}H_5O_2N_3F_6S$: 381.00012, найден - 380.99940. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_5O_2N_3F_6S$: C, 40.95; H, 1.32; N, 11.02, найден, в %: C, 40.77; H, 1.56; N, 10.76.

3.6.18. 2-(3-Цианофенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29r



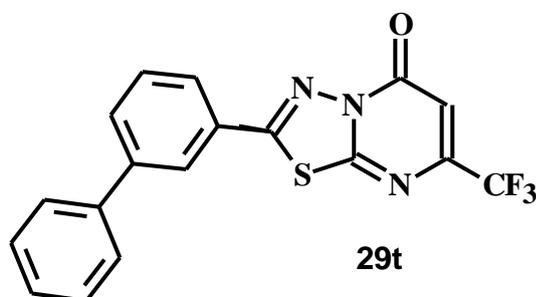
Получен из **26** и 3-цианофенил-бороновой кислоты. Выход 72 мг (55%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 228-229°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.28 (т, $^4J=1.41$, 1H, CH_{Ar}), 8.02-8.23 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.91-7.94 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.73 (т, $^3J=7.75$, 1H, CH_{Ar}), 6.90 (с, 1H, CH_{Het-Ar}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 162.97 (C_{Ar}), 158.38 (C_{Ar}), 155.88 (C_{Ar}), 151.30 (к, $^2J=36.73$, C- CF_3), 136.46 (CN), 131.76 (C_{Ar}), 131.21 (C_{Ar}), 130.81 (CH_{Ar}), 129.30 (CH_{Ar}), 120.29 (к, $^1J=275.10$, CF_3), 117.05 (CH_{Ar}), 114.62 (CH_{Ar}), 108.23 (к, $^3J=2.78$, CH_{Het-Ar}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3073 (ср), 3035 (сл), 2959 (сл), 2918 (ср), 2849 (ср), 2234 (ср), 2230 (ср), 1702 (сил), 1577 (сл), 1523 (сил), 1508 (ср), 1415 (ср), 1281 (сил), 1194 (сил), 1143 (сил), 1079 (ср), 1038 (ср), 995 (сл), 894 (сл), 870 (сил), 809 (сил), 746 (ср), 683 (сил), 560 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 322 (100), 294 (9), 180 (13), 166 (99), 146 (48), 139 (13), 128 (15), 102 (22), 93 (5), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{13}H_5ON_4F_3S$: 322.01307, найден - 322.01214. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{13}H_5ON_4F_3S$: C, 48.45; H, 1.56; N, 17.69, найден, в %: C, 48.62; H, 2.16; N, 17.94.

3.6.19. 2-(3-Нитрофенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29s



Получен из **26** и 3-нитроофенил-бороновой кислоты. Выход 75 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 247-249°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.75 (т, $^4\text{J}=1.84$, 1H, CH_{Ar}), 8.48-8.52 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.35-8.36 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.81 (т, $^3\text{J}=8.07$, 1H, CH_{Ar}), 6.91 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.00 (C_{Ar}), 158.29 (C_{Ar}), 155.87 (C_{Ar}), 151.31 (к, $^2\text{J}=36.31$, C- CF_3), 148.96 (C_{Ar}), 133.23 (C_{Ar}), 131.10 (CH_{Ar}), 129.56 (CH_{Ar}), 127.83 (CH_{Ar}), 122.87 (CH_{Ar}), 120.25 (к, $^1\text{J}=275.10$, CF_3), 108.23 (к, $^3\text{J}=3.28$, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3087 (сл), 3033 (сл), 2850 (сл), 1693 (сил), 1615 (сл), 1580 (сл), 1508 (сил), 1434 (сл), 1345 (сил), 1275 (сил), 1259 (ср), 1189 (ср), 1150 (сил), 1076 (ср), 1040 (сл), 997 (сл), 910 (ср), 874 (сил), 811 (ср), 710 (ср), 563 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 342 (98), 296 (3), 180 (15), 166 (100), 148 (7), 134 (11), 120 (45), 102 (6), 94 (7), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_4\text{F}_3\text{S}$: 342.00290, найден - 342.98217. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_4\text{F}_3\text{S}$: C, 42.11; H, 1.47; N, 16.37, найден, в %: C, 42.16; H, 1.44; N, 16.44.

3.6.20. 2-(3-Фенилфенил)-7-трифторметил-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - 29t



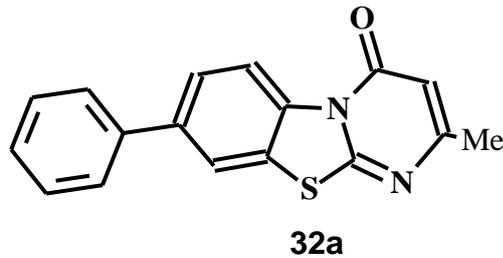
Получен из **26** и 3-фенилфенил-бороновой кислоты. Выход 88 мг (70%), твёрдое оранжевое вещество с т.пл. 202-203°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.15 (т, $^4\text{J}=1.69$, 1H, CH_{Ar}), 7.82-7.92 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.59-7.64 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.41-7.52 (м,

3H, CH_{Ar}), 6.87 (с, 1H, CH_{Гет-Ар}). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 163.39 (C_{Ar}), 160.82 (C_{Ar}), 156.17 (C_{Ar}), 151.09 (к, ²J=36.13, CCF₃), 143.15 (C_{Ar}), 139.22 (C_{Ar}), 132.37 (C_{Ar}), 130.18 (CH_{Ar}), 129.20 (CH_{Ar}), 128.51 (CH_{Ar}), 128.42 (CH_{Ar}), 127.37 (CH_{Ar}), 126.78 (CH_{Ar}), 126.42 (CH_{Ar}), 120.41 (к, ¹J=275.11, CF₃), 107.82 (к, ³J=3.11, CH_{Гет-Ар}). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3070 (сл), 3035 (сл), 2917 (сл), 2848 (сл), 1700 (сил), 1599 (сл), 1584 (сл), 1502 (сил), 1470 (ср), 1416 (сил), 1367 (сл), 1312 (сл), 1277 (сил), 1238 (сл), 1184 (ср), 1160 (ср), 1146 (сил), 1075 (ср), 1017 (сл), 918 (сл), 873 (ср), 850 (сл), 754 (сил), 698 (сил), 624 (ср), 559 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 373 (100), 345 (3), 197 (22), 181 (18), 180 (20), 179 (35), 166 (46), 152 (24), 151 (10), 139 (5), 93 (3), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₀ON₃F₃S: 373.04912, найден - 373.04855. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₈H₁₀ON₃F₃S: C, 57.91; H, 2.70; N, 11.25, найден, в %: C, 57.77; H, 2.85; N, 11.56.

3.7. Общая методика получения 8-арил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов - 32а-о

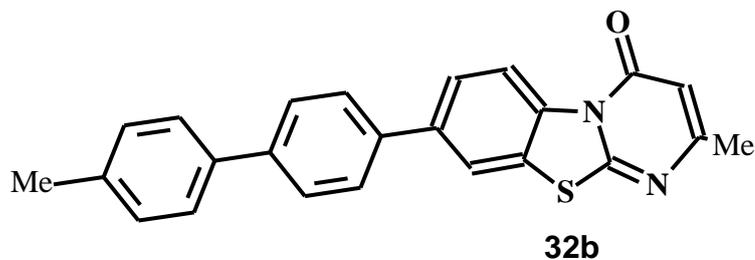
8-Хлоро-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он **31**[40-42] (1.0 экв., 0.399 ммоль), арилбороновая кислота (1.5 экв.), Pd₂dba₃ (0.04 экв.), XPhos (0.08 экв.), карбонат калия (2.4 экв.) были нагреты при энергичном перемешивании в смеси 1,4-диоксана и воды (4 мл : 1 мл) при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована из ЭА. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия и растворитель был выпарен. Оставшееся твёрдое вещество было очищено хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

3.7.1. 8-Фенил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32а



Получен из **31** и фенил-бороновой кислоты. Выход 92 мг (0.31 ммоль, 85%), твёрдое белое вещество с т.пл. 192-193°C. $R_f=0.55$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 8.75 (д, $^3\text{J}=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 8.39 (д, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.89 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=2.0$, 1H, CH_{Ar}), 7.74-7.77 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.49-7.55 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.39-7.45 (м, 1H, CH_{Ar}), 6.31 (д, $^4\text{J}=0.8$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.32 (д, $^4\text{J}=0.5$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.64 (C_{Ar}), 161.54 (C_{Ar}), 161.02 (C_{Ar}), 140.71 (C_{Ar}), 139.55 (C_{Ar}), 135.27 (C_{Ar}), 129.20 (CH_{Ar}), 128.26 (CH_{Ar}), 127.37 (CH_{Ar}), 126.26 (CH_{Ar}), 124.94 (C_{Ar}), 120.28 (CH_{Ar}), 120.14 (CH_{Ar}), 107.32 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 23.68 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3352 (сл), 3144 (сл), 2924 (сл), 1669 (сил), 1572 (ср), 1490 (сил), 1386 (ср), 1361 (ср), 1233 (сл), 1160 (ср), 1037 (сл), 977 (ср), 835 (ср), 760 (ср), 695 (ср), 624 (ср), 588 (ср), 531 (ср), 425 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 292 (100), 265 (12), 264 (57), 263 (40), 225 (12), 210 (3), 196 (2), 184 (7), 139 (9), 115 (3), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$)⁺ вычислен для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$: 293.07431, найден - 293.07434. (ESI, $\text{M}+\text{Na}^+$)⁺ вычислен для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ - 315.05625, найден - 315.05655. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$: C, 69.84; H, 4.14; N, 9.58, найден, в %: C, 69.86; H, 4.09; N, 9.57.

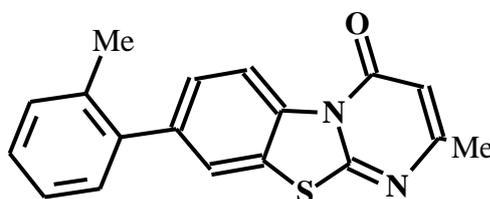
3.7.2. 8-(4-Толлил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - **32b**



Получен из **31** и 4-толил-бороновой кислоты. Выход 90 мг (0.29 ммоль, 75%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 221-222°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц:

9.02 (д, $^3J=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.77 (д, $J=1.2$, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.5$, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (д, $^3J=8.1$, 2H, CH_{Ar}), 7.23 (д, $^3J=8.3$, 2H, CH_{Ar}), 6.21 (с, 1H, CH_{Гет-Ар}), 2.37 (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃). ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 162.64 (C_{Ar}), 161.20 (C_{Ar}), 160.85 (C_{Ar}), 140.18 (C_{Ar}), 137.88 (C_{Ar}), 136.33 (C_{Ar}), 134.79 (C_{Ar}), 129.60 (CH_{Ar}), 126.84 (CH_{Ar}), 124.57 (CH_{Ar}), 124.57 (C_{Ar}), 119.90 (CH_{Ar}), 119.48 (CH_{Ar}), 107.00 (CH_{Гет-Ар}), 23.55 (CH₃), 20.97 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3115 (сл), 2914 (сл), 1669 (сил), 1594 (сл), 1568 (ср), 1492 (сил), 1462 (сл), 1382 (сл), 1360 (ср), 1280 (ср), 1233 (ср), 1199 (сл), 1160 (ср), 977 (ср), 876 (сл), 826 (ср), 804 (сил), 708 (ср), 624 (ср), 502 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 306 (100), 279 (12), 278 (46), 277 (32), 239 (11), 224 (4), 197 (5), 190 (4), 165 (7), 115 (4), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₄N₂OS: 306.08214, найден - 306.08221. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₈H₁₄N₂OS: C, 70.56; H, 4.61; N, 9.14, найден, в %: C, 70.52; H, 4.64; N, 9.10.

3.7.3. 8-(2-Толил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32с

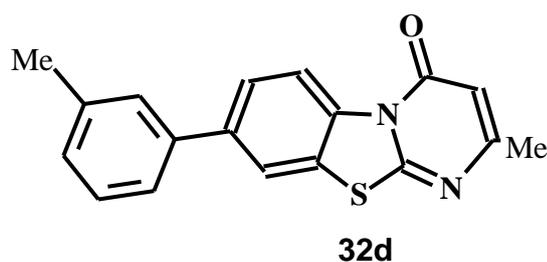


32с

Получен из **31** и 2-толил-бороновой кислоты. Выход 78 мг (0.25 ммоль, 65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 160-161°C. R_f=0.50 (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 9.07 (д, $^3J=8.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.59 (д, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.45 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.27-7.29 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.23-7.24 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.26 (д, $^4J=0.8$, 1H, CH_{Гет-Ар}), 2.38 (д, $^4J=0.8$, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃). ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 162.92 (C_{Ar}), 161.47 (C_{Ar}), 161.15 (C_{Ar}), 141.24 (C_{Ar}), 140.18 (C_{Ar}), 135.33 (C_{Ar}), 134.89 (C_{Ar}), 130.59 (CH_{Ar}), 129.78 (C_{Ar}), 128.20 (CH_{Ar}), 128.03 (CH_{Ar}), 126.04 (CH_{Ar}), 124.11 (CH_{Ar}), 122.12 (CH_{Ar}), 119.55 (CH_{Ar}), 107.20 (CH_{Гет-Ар}), 23.77 (CH₃), 20.45 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3205 (сл), 3042 (сл), 2165 (сл), 1911 (сл), 1671 (сил), 1573 (ср), 1484 (сил), 1454 (ср), 1384 (ср), 1283 (ср),

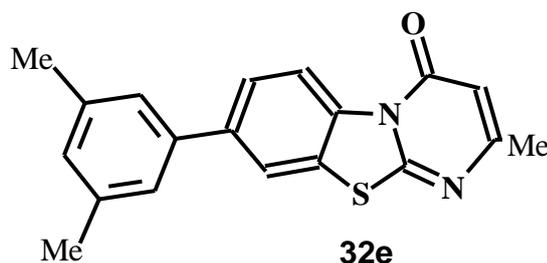
1167 (сл), 979 (сп), 898 (сп), 821 (сп), 754 (сп), 708 (сл), 627 (сп), 593 (сп), 451 (сл), 432 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 306 (100), 279 (9), 278 (40), 277 (27), 239 (7), 222 (2), 197 (4), 190 (4), 165 (16), 152 (7), 115 (4), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{18}H_{14}N_2OS$: 306.08214, найден - 306.08221. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{18}H_{14}N_2OS$: C, 70.56; H, 4.61; N, 9.14, найден, в %: C, 70.54; H, 4.60; N, 9.16.

3.7.4. 8-(3-Толил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32d



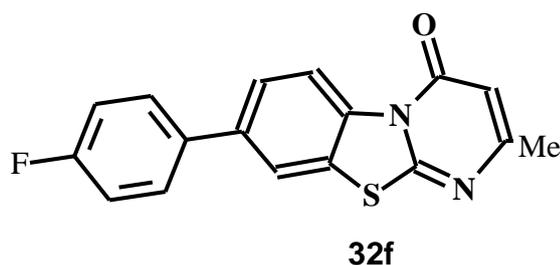
Получен из **31** и 3-толил-бороновой кислоты. Выход 75 мг (0.24 ммоль, 62%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 176-177°C. $R_f=0.53$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 9.07 (д, $^3J=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.84 (д, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.70 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.36-7.42 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.21 (д, $^3J=7.4$, 1H, CH_{Ar}), 6.26 (д, $^4J=0.6$, 1H, CH_{Het-Ar}), 2.43 (с, 3H, CH_3), 2.38 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 162.80 (C_{Ar}), 161.35 (C_{Ar}), 161.00 (C_{Ar}), 140.54 (C_{Ar}), 139.36 (C_{Ar}), 138.69 (C_{Ar}), 135.07 (C_{Ar}), 128.90 (CH_{Ar}), 128.78 (CH_{Ar}), 127.93 (CH_{Ar}), 125.97 (CH_{Ar}), 124.67 (C_{Ar}), 124.27 (CH_{Ar}), 120.01 (CH_{Ar}), 119.89 (CH_{Ar}), 107.12 (CH_{Het-Ar}), 23.60 (CH_3), 21.46 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3117 (сл), 3027 (сл), 2853 (сл), 2196 (сл), 1664 (сил), 1575 (сп), 1488 (сил), 1383 (сп), 1286 (сп), 1162 (сп), 980 (сп), 826 (сил), 774 (сил), 712 (сп), 689 (сп), 626 (сп), 590 (сп), 568 (сл), 438 (сп), 387 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 306 (100), 279 (11), 278 (56), 277 (41), 239 (11), 222 (2), 197 (8), 190 (7), 165 (15), 152 (11), 115 (9), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{18}H_{14}N_2OS$: 306.08214, найден - 306.08197. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{18}H_{14}N_2OS$: C, 70.56; H, 4.61; N, 9.14, найден, в %: C, 71.04; H, 4.58; N, 9.10.

3.7.5. 8-(3,5-Диметилфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он
- **32e**



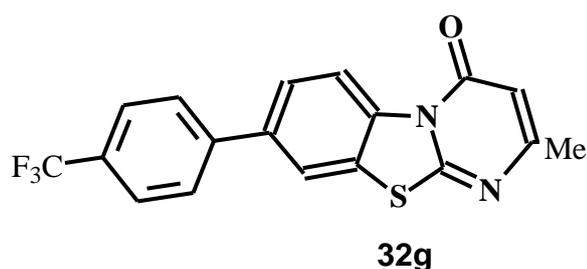
Получен из **31** и 3,5-диметилфенил-бороновой кислоты. Выход 81 мг (0.25 ммоль, 67%), твёрдое белое вещество с т.пл. 215-216°C. $R_f=0.58$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.28 (д, $^3\text{J}=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 8.06 (д, $^4\text{J}=1.4$, 1H, CH_{Ar}), 7.91 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.47 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.45 (с, 2H, CH_{Ar}), 6.48 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.61 (с, 9H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.94 (C_{Ar}), 161.53 (C_{Ar}), 161.17 (C_{Ar}), 140.83 (C_{Ar}), 139.52 (C_{Ar}), 138.75 (C_{Ar}), 135.17 (C_{Ar}), 129.83 (CH_{Ar}), 126.15 (CH_{Ar}), 125.24 (C_{Ar}), 124.76 (CH_{Ar}), 120.12 (CH_{Ar}), 120.05 (CH_{Ar}), 107.28 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 23.84 (CH_3), 21.50 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3120 (сл), 2852 (сл), 1669 (сил), 1574 (ср), 1501 (сил), 1483 (сил), 1381 (ср), 1358 (ср), 1293 (ср), 1240 (ср), 1166 (ср), 1096 (сл), 1032 (сл), 979 (ср), 910 (сл), 843 (сл), 819 (сил), 744 (ср), 688 (ср), 568 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 320 (100), 292 (42), 291 (24), 278 (4), 253 (10), 222 (2), 197 (2), 190 (3), 178 (3), 160 (4), 138 (8), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ 320.09779, найден - 320.09734. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: C, 71.22; H, 5.03; N, 8.74, найден, в %: C, 71.19; H, 5.01; N, 8.76.

3.7.6. 8-(4-Фторфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32f



Получен из **31** и 4-фторфенил-бороновой кислоты. Выход 75 мг (0.24 ммоль, 63%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 253-254°C. $R_f=0.60$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д., Гц: 9.08 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.80 (д, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.55-7.60 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.13-7.19 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.26 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$), 2.39 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.64 (д, $^1\text{J}=244.6$, C-F), 163.07 (C_{Ar}), 161.39 (C_{Ar}), 161.18 (C_{Ar}), 139.60 (C_{Ar}), 135.75 (д, $^4\text{J}=3.3$, C_{Ar}), 135.33 (C_{Ar}), 129.02 (д, $^3\text{J}=8.3$, CH_{Ar}), 126.02 (C_{Ar}), 125.05 (CH_{Ar}), 120.32 (CH_{Ar}), 120.00 (CH_{Ar}), 116.16 (д, $^2\text{J}=21.5$, CH_{Ar}), 107.37 ($\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$), 23.87 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3119 (сл), 3074 (сл), 2748 (сл), 1667 (сил), 1598 (сл), 1503 (сил), 1380 (ср), 1224 (ср), 1106 (сл), 977 (сл), 825 (сил), 747 (сл), 625 (ср), 575 (ср), 841 (сл), 515 (ср), 464 (сл), 424 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 310 (100), 283 (14), 282 (60), 281 (56), 243 (16), 229 (5), 170 (8), 144 (4), 125 (4), 120 (7), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{OS}$ - 310.05706, найден - 310.05714. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{OS}$: C, 65.79; H, 3.57; N, 9.03, найден, в %: C, 65.52; H, 3.64; N, 9.06.

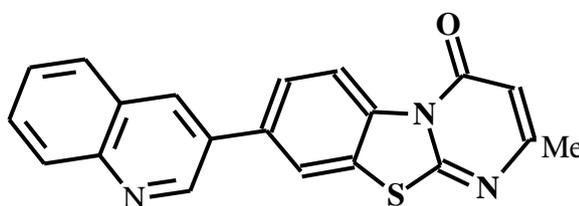
3.7.7. 8-(4-Трифторметилфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32g



Получен из **31** и 4-трифторметилфенил-бороновой кислоты. Выход 67 мг (0.18 ммоль, 47%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 259-260°C. $R_f=0.46$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.12 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=0.5$, 1H, CH_{Ar}), 7.86 (д, $^4\text{J}=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.73 (с, 5H, CH_{Ar}), 6.27 (д, $^4\text{J}=0.8$, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$), 2.39 (д, $^4\text{J}=0.8$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.18 (C_{Ar}), 161.38 (C_{Ar}), 161.14 (C_{Ar}), 143.05 (к, $^4\text{J}=1.2$, CH_{Ar}), 139.98 (C_{Ar}), 135.97 (C_{Ar}), 130.31 (к, $^2\text{J}=32.5$, C_{Ar}), 127.69

(CH_{Аp}), 126.38 (C_{Аp}), 126.16 (к, ³J=4.1, CH_{Аp}), 125.26 (C_{Аp}), 120.44 (CH_{Аp}), 120.35 (CH_{Аp}), 119.90 (к, ¹J=272.2, CF₃), 107.43 (CH_{Гет-Аp}), 23.88 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3125 (сл), 2955 (сл), 2850 (сл), 1664 (сил), 1613 (ср), 1527 (сл), 1492 (сил), 1388 (ср), 1322 (сил), 1282 (сл), 1266 (сл), 1203 (сл), 1112 (сил), 1076 (ср), 1011 (сл), 978 (сл), 914 (сл), 837 (ср), 812 (сил), 452 (ср) Масс-спектр FD MS: m/z (%): 360 (100), 333 (14), 332 (65), 33 (56), 293 (16), 252 (7), 220 (6), 170 (4), 166 (10), 156 (4), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₁F₃N₂OS: 360.05387, найден - 360.05371. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₈H₁₁F₃N₂OS: C, 59.99; H, 3.08; N, 7.77, найден, в %: C, 59.92; H, 3.04; N, 7.76.

3.7.8. 8-(3-Хинолил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32h



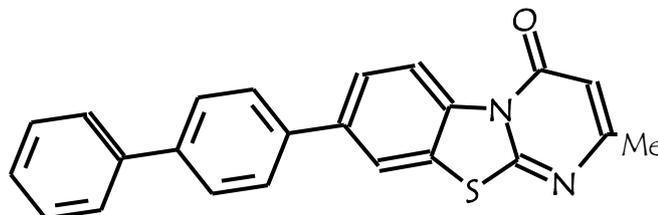
32h

Получен из **31** и 3-хинолил-бороновой кислоты. Выход 66 мг (0.19 ммоль, 50%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 289-290°C. R_f=0.50 (20% ЭА-гептан). ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д., Гц: 9.18-9.21 (м, 2H, CH_{Аp}), 8.36 (д, ⁴J=2.0, 1H, CH_{Аp}), 8.16 (д, ³J=8.4, 1H, CH_{Аp}), 8.00 (д, ⁴J=1.7, 1H, CH_{Аp}), 7.91 (дд, ³J=8.1, ⁴J=1.3, 1H, CH_{Аp}), 7.85 (дд, ³J=8.7, ⁴J=1.9, 1H, CH_{Аp}), 7.74-7.79 (м, 1H, CH_{Аp}), 7.59-7.61 (м, 1H, CH_{Аp}), 6.29 (д, ⁴J=0.5, 1H, CH_{Гет-Аp}), 2.41 (д, ⁴J=0.6, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 163.12 (C_{Аp}), 161.31 (C_{Аp}), 161.10 (C_{Аp}), 149.43 (C_{Аp}), 147.33 (C_{Аp}), 137.17 (C_{Аp}), 135.88 (C_{Аp}), 133.78 (CH_{Аp}), 132.24 (C_{Аp}), 130.94 (CH_{Аp}), 129.41 (CH_{Аp}), 128.13 (CH_{Аp}), 127.89 (C_{Аp}), 127.46 (CH_{Аp}), 126.32 (CH_{Аp}), 125.43 (CH_{Аp}), 120.60 (CH_{Аp}), 120.36 (CH_{Аp}), 107.38 (CH_{Гет-Аp}), 23.82 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3122 (сл), 3063 (сл), 2955 (сл), 1673 (сил), 1578 (ср), 1501 (сил), 1439 (сл), 1394 (ср), 1356 (ср), 1336 (ср), 1201 (ср), 1119 (сл), 980 (ср), 880 (ср), 825 (сил), 781 (ср), 741 (ср), 643 (сл), 505 (сл), 424 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 343 (100), 316 (10), 315 (42), 314 (31), 276 (11), 235 (4), 217 (3), 190 (7), 157 (21), 151 (4), [M⁺].

Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{23}H_{13}N_3OS$: 343.07738, найден - 343.07727. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{23}H_{13}N_3OS$: C, 69.95; H, 3.82; N, 12.24, найден, в %: C, 69.92; H, 3.89; N, 12.18.

3.7.9. 8-(4-Фенилфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он -

32i

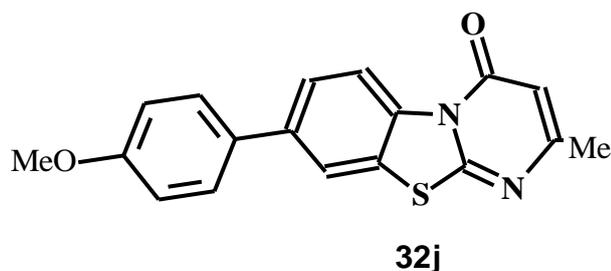


32i

Получен из **31** и 4-фенилфенил-бороновой кислоты. Выход 72 мг (0.19 ммоль, 52%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 255-256°C. $R_f=0.64$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 9.11 (д, $^3J=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.90 (д, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.77 (дд, $^3J=8.8$, $^4J=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.70 (д, $^4J=0.2$, 4H, CH_{Ar}), 7.63- 7.66 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.33-7.50 (м, 3H, CH_{Ar}), 6.27 (д, $^4J=0.8$, 1H, CH_{Het-Ar}), 2.39 (д, $^4J=0.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 163.07 (C_{Ar}), 161.55 (C_{Ar}), 161.24 (C_{Ar}), 141.17 (C_{Ar}), 140.49 (C_{Ar}), 140.13 (C_{Ar}), 138.44 (C_{Ar}), 135.43 (C_{Ar}), 129.06 (CH_{Ar}), 127.94 (CH_{Ar}), 127.78 (CH_{Ar}), 127.76 (CH_{Ar}), 126.08 (CH_{Ar}), 125.07 (C_{Ar}), 120.37 (CH_{Ar}), 120.00 (CH_{Ar}), 107.39 (CH_{Het-Ar}), 23.92 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3478 (сл), 3236 (сл), 2838 (сл), 1917 (сл), 1668 (сил), 1578 (сп), 1499 (сп), 1487 (сп), 1387 (сп), 1239 (сп), 1162 (сл), 1073 (сл), 977 (сп), 842 (сп), 827 (сп), 758 (сил), 689 (сп), 654 (сл), 544 (сл), 420 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 368 (100), 340 (28), 339 (18), 301 (6), 258 (3), 227 (2), 189 (2), 170 (7), 152 (2), 143 (1), 113 (1), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{26}H_{16}N_2OS$: 368.09779, найден - 368.09751. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{26}H_{16}N_2OS$: C, 74.98; H, 4.38; N, 7.66, найден, в %: C, 74.94; H, 4.44; N, 7.69.

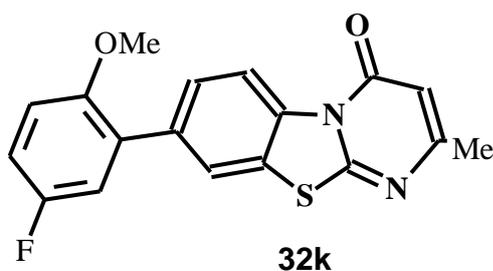
3.7.10. 8-(4-Метоксифенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он -

32j



Получен из **31** и 4-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 87 мг (0.27 ммоль, 72%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 227-228°C. $R_f=0.55$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.07 (д, $^3\text{J}=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.81 (д, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.67 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.56 (д, $^3\text{J}=8.8$, 2H, CH_{Ar}), 7.01 (д, $^3\text{J}=8.7$, 2H, CH_{Ar}), 6.26 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.98 (C_{Ar}), 161.53 (C_{Ar}), 161.22 (C_{Ar}), 145.87 (C_{Ar}), 140.31 (C_{Ar}), 139.32 (C_{Ar}), 128.46 (CH_{Ar}), 125.74 (C_{Ar}), 124.94 (C_{Ar}), 120.27 (CH_{Ar}), 119.56 (CH_{Ar}), 117.80 (CH_{Ar}), 114.66 (CH_{Ar}), 107.00 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 55.55 (OCH_3), 23.19 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2955 (ср), 2916 (сил), 2848 (сил), 1671 (сил), 1607 (сл), 1502 (сил), 1460 (ср), 1439 (сл), 1382 (ср), 1289 (сл), 1249 (ср), 1190 (ср), 1119 (сл), 1037 (ср), 979 (ср), 832 (ср), 815 (сил), 624 (ср), 543 (сл), 421 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 322 (100), 294 (16), 293 (11), 280 (13), 279 (19), 251 (11), 224 (4), 196 (7), 170 (6), 127 (8), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ - 322.07705, найден - 322.07723. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 67.06; H, 4.38; N, 8.69, найден, в %: C, 67.10; H, 4.44; N, 8.66.

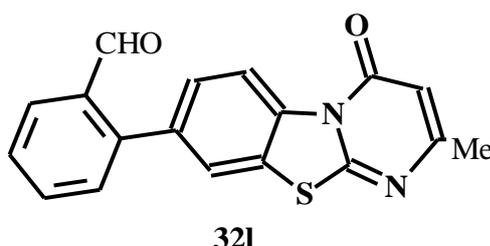
3.7.11. 8-(2-Метокси-5-фторфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32k



Получен из **31** и 2-метокси-5-фторфенил-бороновой кислоты. Выход 61 мг (0.25 ммоль, 46%), твёрдое белое вещество с т.пл. 327-328°C. $R_f=0.45$ (20% ЭА-

гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.08 (д, $^3\text{J}=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.84 (д, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.01-7.11 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.91- 6.98 (м, 1H, CH_{Ar}), 6.27 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.03 (C_{Ar}), 161.63 (C_{Ar}), 161.20 (C_{Ar}), 157.25 (д, $^1\text{J}=239.5$, C-F), 152.72 (д, $^4\text{J}=2.3$, C_{Ar}), 136.71 (д, $^4\text{J}=1.8$, C_{Ar}), 135.27 (C_{Ar}), 130.16 (д, $^3\text{J}=7.3$, C_{Ar}), 128.40 (C_{Ar}), 124.12 (CH_{Ar}), 122.64 (CH_{Ar}), 119.68 (CH_{Ar}), 117.54 (д, $^2\text{J}=23.8$, CH_{Ar}), 115.37 (д, $^2\text{J}=22.6$, CH_{Ar}), 112.60 (д, $^3\text{J}=8.2$, CH_{Ar}), 107.31 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 56.35 (OCH_3), 23.87 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3291 (сл), 3243 (сл), 3143 (сл), 1662 (сил), 1609 (сил), 1551 (ср), 1514 (сил), 1427 (сил), 1272 (сил), 1223 (ср), 1146 (сил), 1096 (ср), 1072 (сл), 1012 (ср), 890 (ср), 843 (ср), 745 (сл), 707 (ср), 629 (сл), 563 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 340 (100), 325 (17), 312 (21), 297 (6), 238 (13), 214 (5), 156 (12), 148 (9), 133 (3), 122 (10), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: 340.06763, найден - 340.06750. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63.52; H, 3.85; N, 8.23, найден, в %: C, 63.48; H, 3.84; N, 8.28.

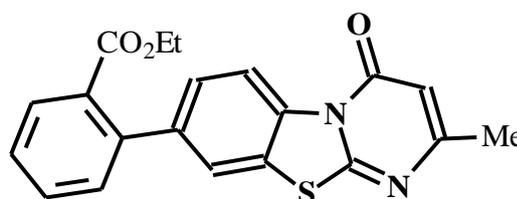
3.7.12. 8-(2-Формилфенил)- 2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2- а]пиримидин-4-он
- 321



Получен из **31** и 2-формилфенил-бороновой кислоты. Выход 78 мг (0.24 ммоль, 65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 217-218°C. $R_f=0.60$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.98 (д, $^4\text{J}=0.7$, 1H, CHO), 9.15 (дд, $^3\text{J}=8.5$, $^4\text{J}=0.5$, 1H, CH_{Ar}), 8.05 (дд, $^3\text{J}=7.8$, $^4\text{J}=1.2$, 1H, CH_{Ar}), 7.65-7.72 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.50-7.60 (м, 3H, CH_{Ar}), 6.29 (д, $^4\text{J}=0.7$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.40 (д, $^4\text{J}=0.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 191.65 (CHO), 163.23 (C_{Ar}), 161.34 (C_{Ar}), 161.15 (C_{Ar}), 143.95 (C_{Ar}), 137.19 (C_{Ar}), 135.96 (C_{Ar}), 133.91 (CH_{Ar}), 133.88 (C_{Ar}), 131.01 (CH_{Ar}), 128.91

(CH_{Ar}), 128.72 (CH_{Ar}), 128.48 (CH_{Ar}), 124.83 (C_{Ar}), 122.99 (CH_{Ar}), 119.85 (CH_{Ar}), 107.45 (CH_{Гет-Ар}), 23.89 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3111 (сл), 3071 (сл), 3026 (сл), 1581 (сл), 1691 (сп), 1673 (сил), 1593 (сп), 1572 (сп), 1496 (сил), 1483 (сил), 1386 (сп), 1359 (сп), 1254 (сп), 1193 (сп), 978 (сп), 913 (сл), 831 (сп), 767 (сп), 567 (сл), 432 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 320 (100), 319 (19), 292 (29), 291 (15), 264 (20), 263 (23), 225 (6), 184 (11), 177 (5), 152 (12), 139 (20), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₂N₂O₂S: 320.06140, найден - 320.06168. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₈H₁₂N₂O₂S: C, 67.48; H, 3.78; N, 8.74, найден, в %: C, 67.54; H, 3.69; N, 8.62.

3.7.13. 8-(2-Этоксикарбонилфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32m

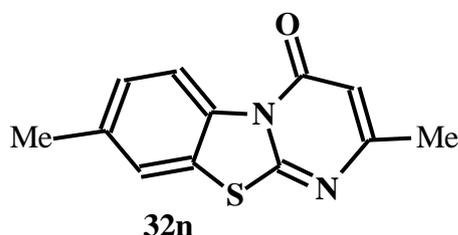


32m

Получен из **31** и 2-этоксикарбонилфенил-бороновой кислоты. Выход 74 мг (0.20 ммоль, 53%), твёрдое белое вещество с т.пл. 156-157°C. R_f=0.48 (20% ЭА-гептан). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 9.04 (дд, ³J=8.7, ⁴J=0.4, 1H, CH_{Ar}), 7.89 (дд, ³J=7.7, ⁴J=1.6, 1H, CH_{Ar}), 7.33-7.59 (м, 5H, CH_{Ar}), 6.25 (д, ⁴J=0.8, 1H, CH_{Гет-Ар}), 4.10 (к, ³J=7.1, 2H, CH₂), 2.37 (д, ⁴J=0.6, 3H, CH₃), 1.03 (т, ³J=7.1, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 167.80 (CO), 162.81 (C_{Ar}), 161.34 (C_{Ar}), 160.99 (C_{Ar}), 140.81 (C_{Ar}), 140.79 (C_{Ar}), 135.02 (C_{Ar}), 131.38 (CH_{Ar}), 130.87 (C_{Ar}), 130.68 (CH_{Ar}), 130.12 (CH_{Ar}), 127.87 (CH_{Ar}), 127.43 (CH_{Ar}), 123.83 (C_{Ar}), 121.34 (CH_{Ar}), 119.28 (CH_{Ar}), 107.11 (CH_{Гет-Ар}), 61.00 (OCH₂), 23.65 (CH₃), 13.83 (CH₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3127 (сл), 2928 (сл), 2284 (сл), 1716 (сил), 1685 (сил), 1577 (сп), 1513 (сил), 1389 (сп), 1252 (сил), 1087 (сп), 1072 (сл), 910 (сл), 827 (сп), 755 (сп), 723 (сл), 712 (сп), 652 (сл), 591 (сл), 502 (сл), 427 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 364 (100), 336 (20), 320 (7), 319 (29), 308 (11), 307 (7), 291 (6), 209 (4), 196 (4), 183 (6), 146 (3), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₂₀H₁₆N₂O₃S:

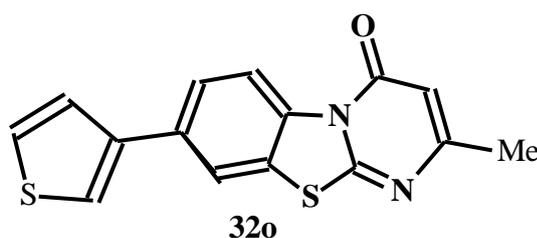
364.08761, найден - 364.08721. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{20}H_{16}N_2O_3S$: С, 65.92; Н, 4.43; N, 7.69, найден, в %: С, 65.94; Н, 4.44; N, 7.62.

3.7.14. 2,8-Диметил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32n



Получен из **31** и 2-метил-бороновой кислоты. Выход 49 мг (0.21 ммоль, 55%), твёрдое белое вещество с т.пл. 219-220°C. $R_f=0.66$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.97 (д, $^3J=9.0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (д, $^4J=2.0$, 1H, CH_{Ar}), 7.45 (дд, $^3J=8.9$, $^4J=2.2$, 1H, CH_{Ar}), 6.24 (с, 1H, CH_{Het-Ar}), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 163.27 (C_{Ar}), 161.01 (C_{Ar}), 160.95 (C_{Ar}), 134.71 (C_{Ar}), 132.93 (C_{Ar}), 127.46 (CH_{Ar}), 125.79 (C_{Ar}), 121.69 (CH_{Ar}), 120.96 (CH_{Ar}), 107.49 (CH_{Het-Ar}), 23.83 (CH_3), 23.86 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3151 (сл), 3121 (сл), 2999 (сл), 2923 (сл), 2849 (сил), 1784 (сл), 1694 (сил), 1578 (ср), 1495 (сил), 1385 (ср), 1360 (ср), 1283 (ср), 1138 (ср), 1094 (сл), 1058 (сл), 1026 (сл), 978 (ср), 846 (ср), 825 (ср), 802 (ср), 623 (сил), 547 (ср), 421 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 230 (100), 203 (12), 202 (64), 201 (61), 191 (9), 163 (16), 149 (7), 121 (15), 104 (6), 77 (13), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{12}H_{10}N_2OS$: 230.05084, найден - 230.05087. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{12}H_{10}N_2OS$: С, 62.59; Н, 4.38; N, 12.16, найден, в %: С, 62.51; Н, 4.34; N, 12.20.

3.7.15. 8-(3-Тиенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 32o

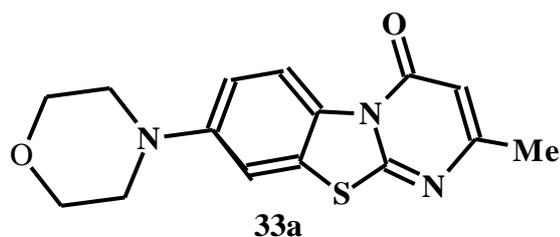


Получен из **31** и 3-тиенил-бороновой кислоты. Выход 57 мг (0.19 ммоль, 48%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 235-236°C. $R_f=0.60$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.04 (д, $^3\text{J}=8.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.84 (д, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.71 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.52-7.53 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.39- 7.45 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.24 (д, $^4\text{J}=0.8$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.37 (д, $^4\text{J}=0.8$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.77 (C_{Ar}), 161.22 (C_{Ar}), 160.93 (C_{Ar}), 140.47 (C_{Ar}), 134.93 (C_{Ar}), 134.83 (C_{Ar}), 126.88 (CH_{Ar}), 126.01 (CH_{Ar}), 125.18 (CH_{Ar}), 124.79 (C_{Ar}), 121.41 (CH_{Ar}), 120.11 (CH_{Ar}), 119.06 (CH_{Ar}), 107.12 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 23.65 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3096 (сл), 3040 (сл), 2919 (сл), 2848 (сл), 1674 (сил), 1578 (ср), 1530 (сл), 1496 (сил), 1441 (сл), 1387 (ср), 1347 (сл), 1289 (сл), 1239 (сл), 976 (ср), 876 (сл), 822 (ср), 773 (ср), 708 (сл), 625 (ср), 422 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 298 (100), 271 (10), 270 (50), 269 (36), 231 (10), 217 (3), 190 (5), 172 (7), 158 (3), 135 (4), 114 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$: 298.02291, найден - 298.02293. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 60.38; H, 3.38; N, 9.39, найден, в %: C, 60.44; H, 3.44; N, 9.42.

3.8. Общая методика получения 8-амино-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов - **33а-е**

8-Хлоро-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он **31** (1.0 экв., 0.399 ммоль), амин (1.2 экв.), $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0.04 экв.), XPhos (0.08 экв.), NaOtBu (1.4 экв.) подвергали нагреванию при интенсивном перемешивании в сухом толуоле (2 мл) при 105°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована из ЭА. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия и растворитель был выпарен. Оставшееся твёрдое вещество было очищено хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

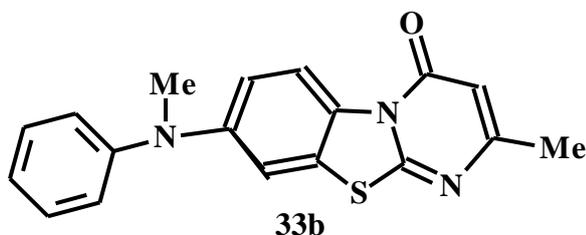
3.8.1. 8-Морфолино-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - **33а**



Получен из **31** и морфолина, согласно разработанной общей методики для **33a-e**. Выход 102 мг (0.33 ммоль, 85%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 267-268 °С. $R_f=0.51$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.89 (д, $^3\text{J}=9.3$, 1H, CH_{Ar}), 7.09 (д, $^4\text{J}=2.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.03 (дд, $^3\text{J}=9.3$, $^4\text{J}=2.6$, 1H, CH_{Ar}), 6.22 (д, $^4\text{J}=0.7$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 3.88 (т, $^3\text{J}=4.9$, 4H, CH_2), 3.22 (т, $^3\text{J}=4.9$, 4H, CH_2), 2.36 (д, $^4\text{J}=0.5$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.60 (C_{Ar}), 61.16 (C_{Ar}), 161.06 (C_{Ar}), 150.47 (C_{Ar}), 129.27 (C_{Ar}), 125.89 (C_{Ar}), 120.77 (CH_{Ar}), 115.00 (CH_{Ar}), 107.32 (CH_{Ar}), 107.18 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 66.85 (CH_2), 49.27 (CH_2), 23.84 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3109 (сл), 2961 (сл), 2322 (сл), 1981 (сл), 1666 (сил), 1596 (сп), 1501 (сил), 1390 (сп), 1251 (сп), 1230 (сп), 1114 (сп), 1021 (сп), 948 (сп), 910 (сл), 866 (сл), 831 (сп), 797 (сил), 748 (сл), 684 (сп), 621 (сп), 572 (сп), 458 (сл), 441 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 301 (100), 300 (11), 244 (14), 243 (86), 215 (36), 214 (20), 200 (5), 187 (7), 176 (9), 134 (3), 107 (4), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 301.08795, найден - 301.08777. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 59.78; H, 5.02; N, 13.94, найден, в %: C, 59.81; H, 5.05; N, 13.96.

3.8.2. 8-Фенилметиламино-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он -

33b

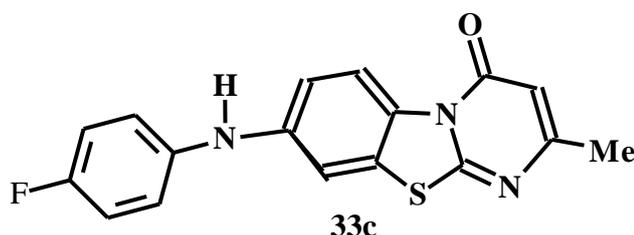


Получен из **31** и N-метиланилина. Выход 62 мг (0.16 ммоль, 52%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 159-160 °С. $R_f=0.56$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.84 (д, $^3\text{J}=9.2$, 1H, CH_{Ar}), 7.34-7.40 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.16 (д, $^3\text{J}=7.6$, 3H,

CH_{Ar}), 7.05 (д, ⁴J=2.4, 1H, CH_{Ar}), 6.99 (дд, ³J=9.2, ⁴J=2.5, 1H, CH_{Ar}), 6.21 (д, ⁴J=0.7, 1H, CH_{Гет-Ар}), 3.37 (с, 3H, CH₂), 2.36 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 162.40 (C_{Ar}), 161.11 (C_{Ar}), 161.00 (C_{Ar}), 148.45 (C_{Ar}), 148.16 (C_{Ar}), 129.93 (CH_{Ar}), 128.78 (C_{Ar}), 125.64 (C_{Ar}), 124.46 (CH_{Ar}), 124.26 (CH_{Ar}), 120.61 (CH_{Ar}), 116.02 (CH_{Ar}), 108.61 (CH_{Ar}), 107.08 (CH_{Гет-Ар}), 40.66 (CH₃), 23.84 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3122 (сл), 3101 (сл), 3000 (сл), 2651 (сл), 1667 (сил), 1588 (ср), 1390 (ср), 1339 (сил), 1255 (сл), 1167 (ср), 1081 (сл), 977 (ср), 811 (ср), 760 (ср), 693 (ср), 628 (сл), 570 (сл), 478 (сл), 423 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 321 (100), 320 (19), 279 (11), 254 (4), 219 (2), 206 (2), 205 (2), 192 (3), 181 (2), 179 (2), 161 (2), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₅N₃OS: 321.09303, найден - 321.09277. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₈H₁₅N₃OS: C, 62.27; H, 4.70; N, 13.07, найден, в %: C, 62.31; H, 4.65; N, 13.03.

3.8.3. 8-(Фторфениламино)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он -

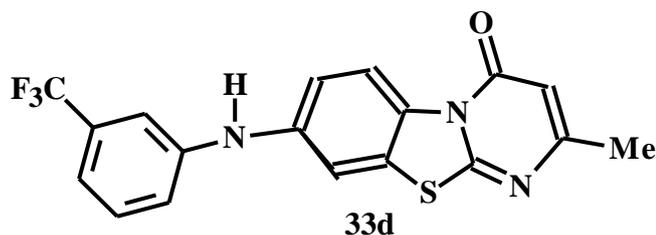
33с



Получен из **31** и 4-фторанилина. Выход 92 мг (0.28 ммоль, 72%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 152-153°C. R_f=0.68 (20% ЭА-гептан). ЯМР ¹H (CD₃SOCD₃), δ, м.д., Гц: 8.71 (д, ³J=9.0, 1H, CH_{Ar}), 8.54 (с, 1H, NH), 7.60 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.10-7.16 (м, 5H, CH_{Ar}), 6.23 (с, 1H, CH_{Гет-Ар}), 2.29 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CD₃SOCD₃), δ, м.д., Гц: 161.95 (C_{Ar}), 160.72 (C_{Ar}), 159.79 (C_{Ar}), 143.46 (C_{Ar}), 141.76 (д, ¹J=245.4, CF), 138.57 (д, ⁴J=2.2, C_{Ar}), 128.05 (C_{Ar}), 125.43 (C_{Ar}), 120.21 (д, ³J=8.0, CH_{Ar}), 119.73 (CH_{Ar}), 115.86 (д, ²J=22.3, CH_{Ar}), 114.91 (CH_{Ar}), 107.28 (CH_{Ar}), 106.09 (CH_{Гет-Ар}), 23.07 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3296 (ср), 3221 (сл), 3116 (сл), 3076 (сл), 2922 (сл), 1655 (сил), 1598 (ср), 1544 (сл), 1496 (сил), 1402 (ср), 1385 (ср), 1364 (сл), 1340 (сл), 1253 (сл), 1213 (ср), 1101 (сл), 854 (ср), 792 (сл), 701 (ср), 681 (ср), 562 (сл), 532 (ср). Масс-спектр FD MS:

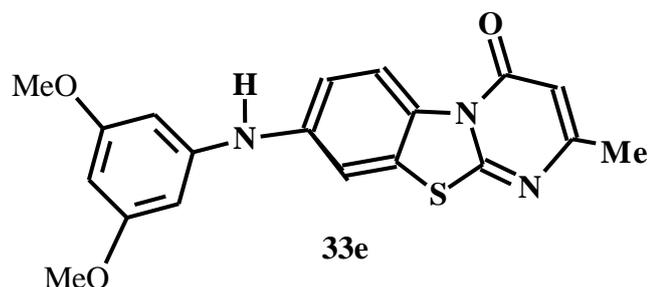
m/z (%): 325 (100), 297 (16), 296 (10), 283 (21), 281 (11), 209 (11), 208 (17), 207 (74), 191 (6), 148 (12), 133 (7), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $M+H$)⁺ вычислен для $C_{17}H_{13}FN_3OS$: 326.07579, найден - 326.07579; (ESI, $M+Na$)⁺ вычислен для $C_{17}H_{12}FN_3NaOS$: 348.05773, найден - 348.05785. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{17}H_{12}FN_3OS$: C, 62.76; H, 3.72; N, 12.91, найден, в %: C, 62.73; H, 3.79; N, 12.97.

3.8.4. 8-(3-Трифторметилфениламино)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 33d



Получен из **31** и 3-трифторметиланилина. Выход 84 мг (0.22 ммоль, 56%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 197-198°C. $R_f=0.63$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.96 (д, $^3J=9.2$, 1H, CH_{Ar}), 7.56 (д, $^4J=2.0$, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (с, 1H, NH), 7.42 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.28-7.34 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.15 (дд, $^3J=9.1$, $^4J=2.2$, 1H, CH_{Ar}), 6.25 (с, 1H, CH_{Het-Ar}), 2.38 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 162.82 (C_{Ar}), 161.11 (C_{Ar}), 160.77 (C_{Ar}), 154.74 (C_{Ar}), 148.10 (C_{Ar}), 147.03 (C_{Ar}), 134.64 (CH_{Ar}), 133.06 (CH_{Ar}), 131.74 (C_{Ar}), 129.76 (к, $^2J=31.6$, CH_{Ar}), 127.58 (CH_{Ar}), 125.81 (C_{Ar}), 124.70 (к, $^3J=2.7$, CH_{Ar}), 121.78 (CH_{Ar}), 121.00 (CH_{Ar}), 115.28 (к, $^1J=277.4$, CF_3), 107.53 (CH_{Het-Ar}), 23.83 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3457 (ср), 3290 (ср), 3077 (ср), 2730 (сл), 1647 (сил), 1596 (ср), 1533 (ср), 1491 (сил), 1442 (ср), 1391 (ср), 1327 (ср), 1258 (ср), 1153 (ср), 1124 (ср), 1066 (сл), 978 (ср), 949 (ср), 859 (ср), 694 (ср), 562 (ср). Масс спектр FD MS: m/z (%): 375 (100), 347 (19), 346 (16), 333 (14), 308 (7), 222 (3), 173 (2), 145 (3), 95 (2), 67 (4), 39 (4), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{18}H_{12}F_3N_3OS$ - 375.06477, найден - 375.06417. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{18}H_{15}N_3OS$: C, 57.59; H, 3.22; N, 11.19, найден, в %: C, 57.61; H, 3.19; N, 11.21.

**3.8.5. 8-(3,5-Диметоксифениламино)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-
а]пиримидин-4-он - 33e**



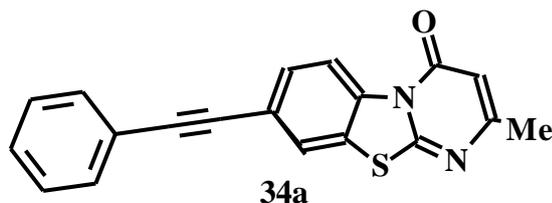
Получен из **31** и 3,5-диметоксианилина. Выход 89 мг (0.24 ммоль, 63%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 218-219°C. $R_f=0.60$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д., Гц: 8.88 (д, $^3\text{J}=9.1$, 1H, CH_{Ar}), 7.34 (д, $^4\text{J}=2.2$, 1H, CH_{Ar}), 7.11 (дд, $^3\text{J}=9.1$, $^4\text{J}=2.4$, 1H, CH_{Ar}), 6.27 (д, $^4\text{J}=2.2$, 2H, CH_{Ar}), 6.22 (д, $^4\text{J}=0.7$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 5.96-6.15 (м, 2H, NH, CH_{Ar}), 3.77 (с, 6H, OCH_3), 2.37 (д, $^4\text{J}=0.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.25 (C_{Ar}), 161.78 (C_{Ar}), 160.95 (C_{Ar}), 160.80 (C_{Ar}), 143.64 (C_{Ar}), 142.61 (C_{Ar}), 129.71 (C_{Ar}), 125.70 (C_{Ar}), 120.89 (CH_{Ar}), 116.94 (CH_{Ar}), 108.85 (CH_{Ar}), 106.99 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 97.43 (CH_{Ar}), 94.29 (CH_{Ar}), 55.39 (OCH_3), 23.58 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3303 (сл), 2926 (сл), 1731 (сл), 1659 (сил), 1584 (сил), 1543 (ср), 1495 (ср), 1481 (сл), 1386 (сл), 1261 (ср), 1203 (ср), 1152 (сил), 1068 (ср), 977 (ср), 833 (ср), 805 (сил), 765 (сл), 681 (ср), 579 (сл), 537 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 367 (100), 338 (8), 281 (7), 207 (4), 199 (4), 155 (4), 73 (26), 69 (10), 63 (7), 54 (4), 39 (18), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $\text{M}+\text{H}$) $^+$ вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 368.10634, найден - 368.10649. (ESI, $\text{M}+\text{Na}$) $^+$ вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$: 390.08828, найден - 390.08874. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 62.11; H, 4.66; N, 11.44, найден, в %: C, 62.13; H, 4.70; N, 11.47.

**3.9. Общая процедура синтеза 8-(алкинил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-
а]пиримидин-4-онов - 34a-e**

8-Хлоро-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он **31**, (1.0 экв., 0.373 ммоль), производное ацетилен (1.5 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.04 экв.), XPhos (0.08 экв.) карбонат калия (2.1 экв.) подвергали нагреванию при интенсивном

перемешивании в сухом ДМФА (2 мл) при 150°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуре реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована из ЭА. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, и растворитель был выпарен. Оставшееся твёрдое вещество было очищено хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

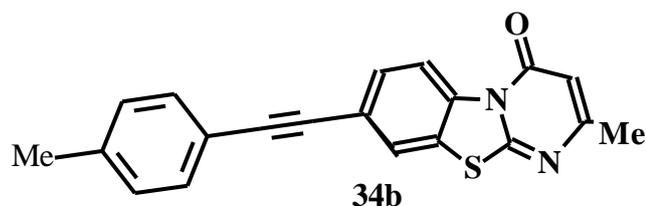
3.9.1. 8-Фенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 34a



Получен согласно разработанной общей методики для **34a-e** из **31** и фенилацетилена. Выход 99 мг (0.29 ммоль, 77%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 189-190°C. $R_f=0.60$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.03 (д, $^3J=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.81 (д, $^4J=1.5$, 1H, CH_{Ar}), 7.65 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.53-7.56 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.37 (т, $^3J=3.2$, 3H, CH_{Ar}), 6.26 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.39 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 163.02 (C_{Ar}), 161.27 (C_{Ar}), 160.98 (C_{Ar}), 135.53 (C_{Ar}), 131.74 (CH_{Ar}), 130.39 (C_{Ar}), 128.83 (C_{Ar}), 128.51 (CH_{Ar}), 124.54 (CH_{Ar}), 124.45 (CH_{Ar}), 122.61 (C_{Ar}), 122.52 (CH_{Ar}), 119.80 (CH_{Ar}), 107.32 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 91.25 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 87.87 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 23.78 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3119 (сл), 3074 (сл), 2997 (сл), 2850 (сл), 1673 (сил), 1580 (ср), 1498 (сил), 1386 (ср), 1313 (сл), 1284 (сл), 1234 (ср), 1124 (сл), 978 (ср), 885 (ср), 825 (сил), 751 (сил), 685 (ср), 625 (ср), 573 (сл), 561 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 316 (100), 288 (35), 287 (28), 274 (9), 260 (4), 249 (11), 208 (5), 190 (8), 176 (3), 158 (6), 144 (16), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$: 316.06649, найден - 316.06642. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$: C, 72.13; H, 3.82; N, 8.85, найден, в % - C, 72.20; H, 3.64; N, 8.76.

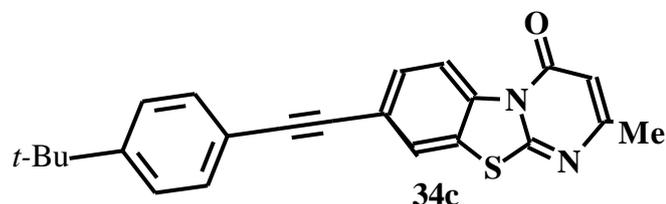
3.9.2. 8-(4-Толилэтинил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он -

34b



Получен из **31** и 4-толилэтина. Выход 87 мг (0.26 ммоль, 66%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 224-226°C. $R_f=0.60$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.99 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.77 (д, $^4\text{J}=1.2$, 1H, CH_{Ar}), 7.62 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.42 (д, $^3\text{J}=8.0$, 2H, CH_{Ar}), 7.16 (д, $^3\text{J}=8.1$, 2H, CH_{Ar}), 6.24 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.37 (с, 6H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.92 (C_{Ar}), 161.34 (C_{Ar}), 160.96 (C_{Ar}), 139.14 (C_{Ar}), 135.41 (C_{Ar}), 131.69 (CH_{Ar}), 130.38 (C_{Ar}), 129.34 (CH_{Ar}), 124.49 (CH_{Ar}), 124.47 (CH_{Ar}), 122.81 (C_{Ar}), 119.80 (CH_{Ar}), 119.56 (C_{Ar}), 107.35 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 91.59 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 87.34 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 23.79 (CH_3), 21.67 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3133 (сл), 2958 (сл), 1680 (сил), 1575 (ср), 1500 (сил), 1435 (сл), 1381 (ср), 1228 (ср), 1161 (сл), 1029 (сл), 977 (ср), 832 (ср), 813 (сил), 709 (сл), 625 (ср), 596 (сл), 572 (сл), 561 (ср), 526 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 330 (100), 302 (28), 301 (18), 263 (8), 248 (3), 246 (2), 189 (2), 151 (6), 139 (3), 115 (1), 67 (4), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: 330.08214, найден - 330.08213. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: C, 72.70; H, 4.27; N, 8.48, найден, в %: C, 72.68; H, 4.24; N, 8.50.

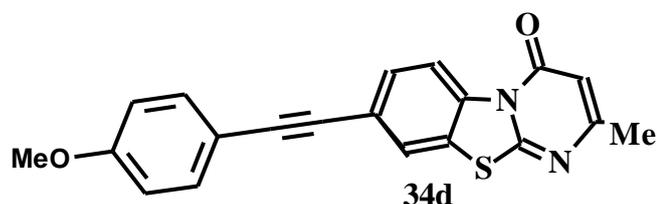
3.9.1. 8-(4-*tert*-Бутил)фенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - **34c**



Получен из **31** и 4-*tert*-бутилфенилацетилена. Выход 80 мг (0.21 ммоль, 57%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 219-220°C. $R_f=0.58$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.01 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.80 (д, $^4\text{J}=1.4$, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.48 (д, $^3\text{J}=8.6$, 2H, CH_{Ar}), 7.39 (д, $^3\text{J}=8.7$, 2H, CH_{Ar}), 6.25 (д, $^4\text{J}=0.8$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 2.38 (д, $^4\text{J}=0.7$, 3H, CH_3), 1.33 (с, 9H, CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.83 (C_{Ar}), 161.40 (C_{Ar}), 160.96 (C_{Ar}), 152.33 (C_{Ar}), 135.43 (C_{Ar}), 131.58 (CH_{Ar}), 130.49 (CH_{Ar}), 125.62 (CH_{Ar}), 124.59 (CH_{Ar}), 124.50 (C_{Ar}), 122.94 (C_{Ar}), 119.86 (CH_{Ar}), 119.63 (C_{Ar}), 107.39 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 91.65 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 87.34 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 35.01 ($\text{C}_{\text{T-Bu}}$), 31.29 (CH_3), 23.76 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3123 (сл), 2953 (сп), 1674 (сил), 1575 (сп), 1503 (сил), 1408 (сл), 1384 (сп), 1355 (сп), 1283 (сп), 1231 (сп), 1162 (сп), 1122(сл), 977 (сп), 908 (сл), 864 (сл), 824 (сил), 709 (сп), 625 (сп), 598 (сл), 556 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 372 (75), 357 (100), 329 (12), 317 (3), 313 (3), 275 (2), 259 (2), 247 (2), 233 (2), 215 (2), 150 (10), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $\text{M}+\text{H}$) $^+$ вычислен для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$: 373.13691, найден - 373.13724. (ESI, $\text{M}+\text{Na}$) $^+$ вычислен для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaOS}$: 395.11886, найден - 395.11935. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$: C, 74.16; H, 5.41; N, 7.52, найден, в %: C, 74.20; H, 5.24; N, 7.66.

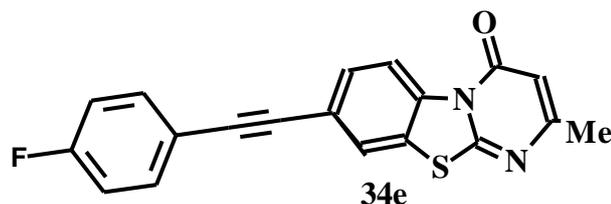
3.9.2. 8-(4-Метокси)фенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 34d



Получен из **31** и 4-метоксифенилацетилена. Выход 84 мг (0.24 ммоль, 64%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 246-248°C. $R_f=0.55$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д., Гц: 9.01 (д, $^3\text{J}=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.80 (д, $^4\text{J}=1.4$, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.48 (д, $^3\text{J}=9.0$, 2H, CH_{Ar}), 6.89 (д, $^3\text{J}=8.8$, 2H, CH_{Ar}), 6.26 (д, $^4\text{J}=0.8$, 1H, $\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 2.41 (д, $^4\text{J}=0.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.62 (C_{Ar}), 161.52 (C_{Ar}), 160.42 (C_{Ar}), 160.23 (C_{Ar}), 135.08 (C_{Ar}), 133.37 (CH_{Ar}), 130.58 (CH_{Ar}), 124.56 (C_{Ar}), 124.48 (CH_{Ar}), 123.42 (C_{Ar}), 119.91 (CH_{Ar}), 114.28 (CH_{Ar}), 107.35 ($\text{CH}_{\text{Гет-Ар}}$), 91.85 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 86.65 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 55.48 (OCH_3), 23.17 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3128 (сл), 3036 (сл), 2841 (сл), 16731 (сил), 1590 (сп), 1511 (сил), 1500 (сил), 1441 (сп), 1382 (сп), 1290 (сп), 1245 (сил), 1229 (сп), 1107 (сл), 1026 (сп), 978 (сп), 892 (сл), 822 (сил), 800 (сп),

708 (ср), 528 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 346 (100), 331 (12), 318 (9), 304 (7), 303 (9), 289 (4), 279 (3), 220 (3), 195 (2), 159 (5), 151 (2), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $M+H$)⁺ вычислен для $C_{20}H_{15}N_2O_2S$: 347.0849, найден - 347.08487, (ESI, $M+Na$)⁺ вычислен для $C_{20}H_{14}N_2NaO_2S$: 369.06682, найден: 369.06704. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{20}H_{14}N_2O_2S$: С, 69.35; Н, 4.07; N, 8.09, найден, в %: С, 69.40; Н, 3.97; N, 7.97.

3.9.3. 8-(4-Фторфенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 34e

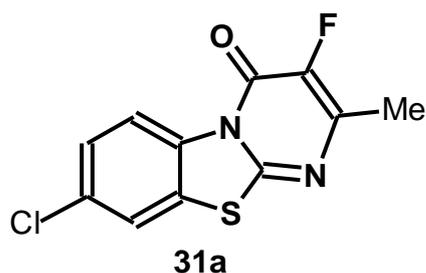


Получен из **31** и 4-фторфенилацетилена. Выход 62 мг (0.18 ммоль, 47%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 258-259°C. $R_f=0.51$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 9.03 (д, $^3J=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.80 (д, $^4J=1.3$, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.67$, 1H, CH_{Ar}), 7.48-7.56 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.02-7.11 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.26 (д, $^4J=0.8$, 1H, CH_{Het-Ar}), 2.39 (д, $^4J=0.7$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 162.90 (д, $^1J=243.5$, C-F), 161.52 (C_{Ar}), 162.79 (C_{Ar}), 161.39 (C_{Ar}), 160.92 (C_{Ar}), 135.63 (C_{Ar}), 133.79 (д, $^3J=8.7$, CH_{Ar}), 130.52 (C_{Ar}), 124.62 (CH_{Ar}), 124.48 (CH_{Ar}), 122.72 (C_{Ar}), 122.54 (CH_{Ar}), 119.95 (CH_{Ar}), 118.79 (д, $^4J=8.7$, C_{Ar}), 115.98 (д, $^2J=22.0$, CH_{Ar}), 107.43 (CH_{Het-Ar}), 90.34 ($CC\equiv C$), 87.63 ($CC\equiv C$), 23.72 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3053 (сл), 1677 (сил), 1588 (ср), 1575 (ср), 1503 (сил), 1434 (сл), 1384 (ср), 1301 (сл), 1229 (ср), 1216 (ср), 1157 (ср), 1096 (сл), 1025 (сл), 979 (ср), 870 (ср), 835 (сил), 775 (сл), 709 (ср), 628 (сл), 529 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 334 (100), 306 (40), 305 (29), 295 (3), 278 (4), 267 (9), 251 (3), 226 (4), 208 (6), 144 (4), 93 (1), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{19}H_{11}FN_2OS$: 334.05706, найден - 334.05709. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{19}H_{11}FN_2OS$: С, 68.25; Н, 3.32; N, 8.38, найден, в %: С, 68.30; Н, 3.28; N, 8.56.

3.10. Общая методика получения 8-арил-3-фторо-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов - 35a-1

8-Хлоро-3-фторо-2-метил-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он **31a** (1.0 экв., 0.373 ммоль), производные бороновой кислоты (1.5 экв.), Pd(OAc)₂ (0.04 экв.), XPhos (0.08 экв.), фосфат калия (2.4 экв.) были интенсивно перемешаны и нагреты в смеси 1,4-диоксан : вода (4 мл : 1 мл) при температуре 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована этилацетатом. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, и растворитель был выпарен. Оставшийся твёрдый остаток был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА : гептан).

3.10.1. 8-Хлоро-3-фторо-2-метил-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 31a

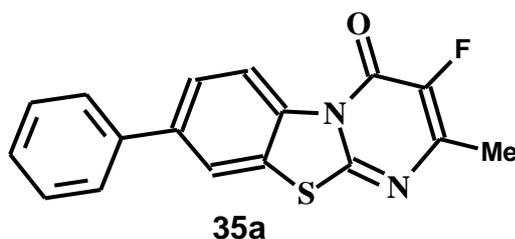


2-Амино-6-хлоро-бензотиазол **30**, (1.0 экв., 6.23 ммоль) был растворен в 7.5 г полифосфорной кислоты (ПФК), 1.3 мл этил-2-фторацетоацетат **21b** был добавлен по каплям в течение 15 мин. Реакционная масса была нагрета с обратным холодильником в течение 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной массе была добавлена ледяная вода и образующийся пресипитат, был отфильтрован и высушен. Выход продукта **31a** составил 1.5 г (90%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 243-244°C. R_f=0.60 (20% ЭА-гептан). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 8.97 (д, ³J=8.9, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (д, ⁴J=2.1, 1H, CH_{Ar}), 7.48 (дд, ³J=8.9, ⁴J=2.1, 1H, CH_{Ar}), 2.42 (д, ⁴J=3.5, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 154.7 (д, ⁴J=4.2, C_{Ar}), 154.3 (д, ²J=27.7, CO), 146.5 (д, ²J=17.0, C-CH₃), 144.2 (д, ¹J=245.3, C-F), 134.4 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 17.3 (CH₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ, м.д., Гц: -157.1 (с, 1F). ИК-

спектр, ν , cm^{-1} : 3112 (сл), 1786 (сл), 1695 (сил), 1579 (ср), 1504 (сил), 1457 (сл), 1361 (ср), 1230 (ср), 1139 (ср), 803 (ср), 623 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 268 (100), 242 (9), 241 (27), 240 (25), 239 (62), 211 (8), 209 (4), 194 (10), 168 (7), 142 (10), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ON}_2\text{ClFS}$: 267.9867, найден - 267.9873.

3.10.2. 3-Фторо-8-фенил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он -

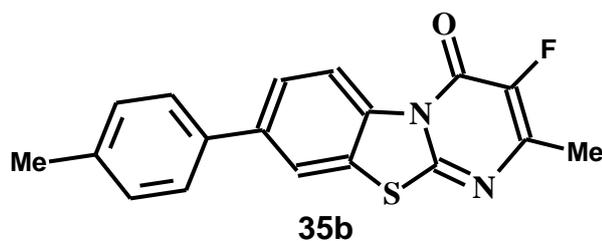
35a



Получен согласно разработанной общей методики для **35a-1** из **31a** и фенилбороновой кислоты. Выход 91 мг (82%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 237-238°C. $R_f=0.7$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.07 (д, $^3\text{J}=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.84 (д, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.73 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.59-7.63 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.40-7.52 (м, 3H, CH_{Ar}), 2.42 (д, $^4\text{J}=3.8$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.5 (C_{Ar}), 154.5 (д, $^2\text{J}=27.6$, CO), 146.3 (д, $^2\text{J}=16.3$, C- CH_3), 144.2 (д, $^1\text{J}=244.2$, C-F), 141.0 (C_{Ar}), 139.3 (C_{Ar}), 135.0 (д, $^4\text{J}=2.0$, C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 119.9 (CH_{Ar}), 17.3 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3342 (сл), 2924 (сл), 1677 (сил), 1594 (сил), 1403 (ср), 1310 (сил), 1246 (сл), 1195 (ср), 881 (ср), 836 (ср), 756 (сил), 691 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 310 (100), 282 (14), 281 (33), 253 (5), 184 (5), 177 (5), 152 (7), 139 (9), 125 (4), 102 (5), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FON}_2\text{S}$: 310.0570, найден - 310.0573.

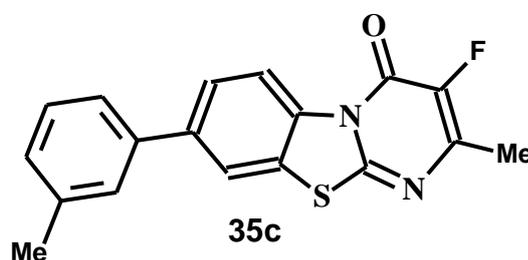
3.10.3. 3-Фторо-8-(4-толил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он

- 35b



Получен из **31a** и 4-толил-бороновой кислоты. Выход 96 мг (80%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 249-250°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.06 (д, $^3\text{J}=9.0$, 1H, CH_{Ar}), 7.83 (д, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.71 (дд, $^3\text{J}=9.0$, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.51 (д, $^3\text{J}=8.0$, 2H, CH_{Ar}), 7.29 (д, $^3\text{J}=8.0$, 2H, CH_{Ar}), 2.43 (д, $^4\text{J}=3.6$, 3H, CH_3), 2.4 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.4 (C_{Ar}), 155.0 (д, $^4\text{J}=3.6$, C_{Ar}), 154.2 (д, $^2\text{J}=27.3$, CO), 146.0 (д, $^2\text{J}=16.8$, C- CH_3), 144.0 (д, $^1\text{J}=244.2$, C-F), 140.7 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 119.8 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 21.0 (CH_3), 17.1 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3398 (сл), 2950 (сл), 1671 (сил), 1596 (сил), 1463 (ср), 1399 (сл), 1255 (ср), 1199 (ср), 1018 (сил), 842 (ср), 801 (сил), 750 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 324 (100), 295 (21), 267 (3), 222 (2), 209 (2), 197 (2), 165 (6), 162 (6), 152 (5), 115 (5), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FON}_2\text{S}$: 325.0805, найден - 325.0807, (ESI, $\text{M}+\text{Na}^+$) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FON}_2\text{S}$: 347.0624, найден - 347.0628.

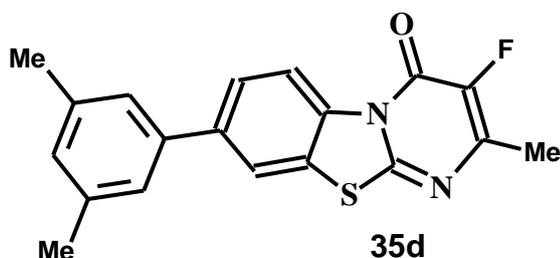
3.10.4. 3-Фторо-8-(3-толил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 35c



Получен из **31a** и 3-толил-бороновой кислоты. Выход 86 мг (71%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 214-215°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.05 (д, $^3\text{J}=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.83 (д, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.71 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.35-7.42 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.20-7.23 (м, 1H, CH_{Ar}), 2.44 (с, 3H, CH_3), 2.42 (д, $^4\text{J}=3.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.5 (C_{Ar}), 155.1 (д,

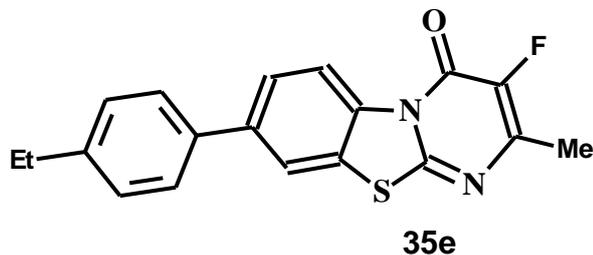
$^4J=4.3$, C_{Ar}), 154.4 (д, $^2J=27.6$, CO), 146.2 (д, $^2J=16.4$, C-CH₃), 144.2 (д, $^1J=244.4$, C-F), 141.0 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 134.9 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 119.8 (CH_{Ar}), 21.6 (CH₃), 17.2 (CH₃). ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д., Гц: - 157.7 (s, 1F). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3113 (сл), 3031 (сл), 1667 (сил), 1597 (сил), 1467 (сп), 1309 (сил), 1254 (сил), 1199 (сп), 1082 (сл), 870 (сп), 825 (сп), 780 (сил). Масс-спектр FD MS⁺ m/z (%): 324 (100), 295 (25), 267 (3), 222 (2), 209 (2), 197 (2), 165 (5), 164 (2), 152 (4), 115 (3), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₃FON₂S 324.072, найден - 324.0725.

3.10.5. 3-Фторо-8-(3,5-диметилфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 35d



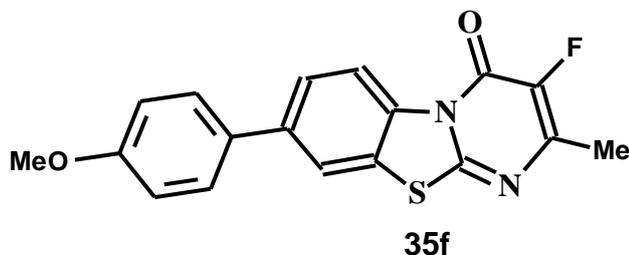
Получен из **31a** и 3,5-диметилфенил-бороновой кислоты. Выход 82 мг (68%), твёрдое белое вещество с т.пл. 250-252°C. R_f=0.6 (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 9.04 (д, $^3J=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.82 (д, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.70 (дд, $^3J=8.8$, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.22 (с, 2H, CH_{Ar}), 7.05 (с, 1H, CH_{Ar}), 2.42 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH₃), 2.39 (с, 6H, CH₃). ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 155.2 (д, $^4J=3.8$, C_{Ar}), 154.5 (д, $^2J=27.5$, CO), 146.2 (д, $^2J=16.5$, C-CH₃), 144.2 (д, $^1J=244.1$, C-F), 141.2 (C_{Ar}), 139.3 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 134.9 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 119.8 (CH_{Ar}), 21.5 (CH₃), 17.3 (CH₃). ^{19}F ЯМР (CDCl₃) δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3115 (сл), 3015 (сл), 2920 (сл), 1673 (сил), 1517 (сил), 1467 (сл), 1307 (сил), 1200 (сп), 1157 (сп), 1077 (сл), 835 (сп), 751 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 338 (100), 309 (18), 281 (3), 190 (4), 178 (3), 169 (5), 165 (4), 161 (4), 147 (8), 132 (3), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₉H₁₅FON₂S: 338.0883, найден - 338.0879.

3.10.6. 3-Фторо-8-(4-этилфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 35e



Получен из **31a** и 4-этилфенил-бороновой кислоты. Выход 99 мг (78%), твёрдое белое вещество с т.пл. 215-216°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.00 (д, $^3J=8.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.78 (д, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.67 (дд, $^3J=8.8$, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.51 (д, $^3J=8.2$, 2H, CH_{Ar}), 7.29 (д, $^3J=8.3$, 2H, CH_{Ar}), 2.70 (к, $^3J=7.6$, 2H, CH_2), 2.39 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3), 1.28 (т, $^3J=7.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.5 (C_{Ar}), 155.1 (д, $^4J=3.9$, C_{Ar}), 154.3 (д, $^2J=27.5$, CO), 146.1 (д, $^2J=16.5$, C- CH_3), 144.6 (C_{Ar}), 144.1 (д, $^1J=244.4$, C-F), 140.7 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 134.7 (д, $^4J=2.1$, C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 119.9 (CH_{Ar}), 119.8 (CH_{Ar}), 28.6 (CH_2), 17.2 (CH_3), 15.6 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3331 (сл), 2968 (сл), 1908 (сл), 1668 (сил), 1508 (сил), 1309 (ср), 1252 (ср), 1195 (ср), 1084 (сл), 813 (сил), 751 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 338 (100), 337 (7), 275 (2), 249 (2), 223 (3), 209 (2), 190 (5), 179 (3), 161 (14), 152 (5), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FON}_2\text{S}$: 338.0883, найден - 338.0881.

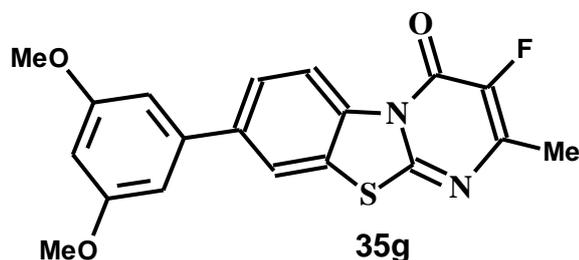
3.10.7. 3-Фторо-8-(4-метоксифенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 35f



Получен из **31a** и 4-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 80 мг (63%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 242-243°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H

(CDCl₃), δ, м.д., Гц: 9.05 (д, ³J=8.7, 1H, CH_{Ar}), 7.8 (д, ⁴J=1.8, 1H, CH_{Ar}), 7.69 (дд, ³J=8.7, ⁴J=1.8, 1H, CH_{Ar}), 7.55 (д, ³J=8.7, 2H, CH_{Ar}), 7.01 (д, ³J=8.7, 2H, CH_{Ar}), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 2.43 (д, ⁴J=3.5, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 159.9 (C_{Ar}), 155.6 (д, ⁴J=3.8, C_{Ar}), 154.4 (д, ²J=27.5, CO), 146.2 (д, ²J=17.0, C-CH₃), 144.5 (д, ¹J=244.2, C-F), 140.6 (C_{Ar}), 134.5 (д, ⁴J=2.0, C_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 119.9 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 114.6 (CH_{Ar}), 55.5 (OCH₃), 17.2 (CH₃). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д., Гц: -157.8 (с, 1F). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3349 (сл), 3130 (сл), 2921 (сл), 1895 (сл), 1674 (сил), 1509 (сил), 1467 (ср), 1311 (ср), 1258 (ср), 1246 (сил), 1199 (ср), 1032 (ср), 1017 (ср), 810 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 340 (100), 325 (27), 297 (13), 269 (7), 268 (6), 197 (2), 196 (3), 171 (4), 153 (4), 127 (4), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₃FO₂N₂S: 340.0674, найден - 340.0676.

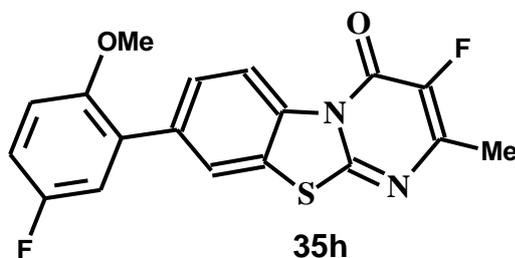
3.10.8. 3-Фторо-8-(3,5-диметоксифенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 35g



Получен из **31a** и 3,5-диметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 98 мг (71%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 201-202°C. R_f=0.6 (20% ЭА-гептан). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 9.04 (д, ³J=8.8, 1H, CH_{Ar}), 7.8 (д, ⁴J=1.8, 1H, CH_{Ar}), 7.69 (дд, ³J=8.8, ⁴J=1.8, 1H, CH_{Ar}), 6.71 (д, ⁴J=2.2, 2H, CH_{Ar}), 6.49 (т, ⁴J=2.2, 1H, CH_{Ar}), 3.85 (с, 6H, OCH₃), 2.42 (д, ⁴J=3.6, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 161.4 (C_{Ar}), 155.1 (д, ⁴J=3.8, C_{Ar}), 154.4 (д, ²J=27.5, CO), 146.2 (д, ²J=17.0, C-CH₃), 144.2 (д, ¹J=244.4, C-F), 141.4 (C_{Ar}), 140.8 (C_{Ar}), 135.2 (д, ⁴J=1.8, C_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 119.8 (CH_{Ar}), 105.6 (CH_{Ar}), 100.1 (CH_{Ar}), 55.6 (OCH₃), 17.3 (CH₃). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д., Гц: -157.6 (с, 1F). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3111 (сл), 3074 (сл), 2960 (сл), 1678 (сил), 1567 (ср), 1487 (сл), 1456 (ср), 1394 (сл), 1327 (ср), 1302 (сил), 1220 (ср), 1194 (сил), 1144 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 370

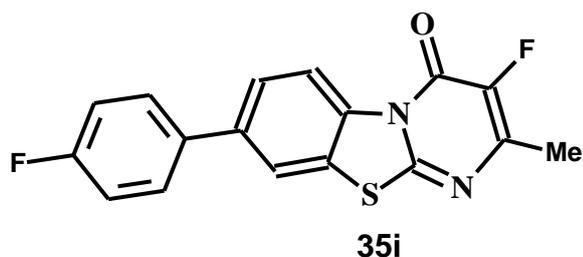
(100), 341 (17), 299 (3), 283 (8), 255 (7), 229 (6), 185 (9), 158 (4), 140 (7), 73 (12), 69 (8), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{19}H_{15}FO_3N_2S$: 370.0781, найден - 370.0783.

3.10.9. 3-Фторо-8-(2-метокси-5-фторофенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло [3,2-а]пиримидин-4-он - 35h



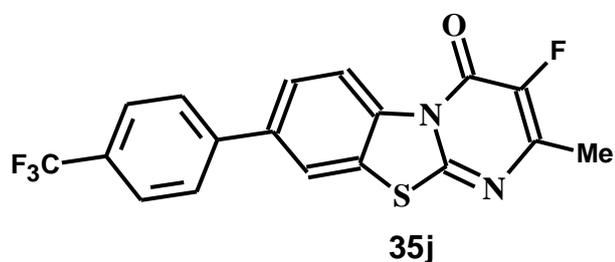
Получен из **31a** и 2-метокси-5-фторофенил-бороновой кислоты. Выход 74 мг (55%), твёрдое белое вещество с т.пл. 213-214°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 9.07 (м, $^3J=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.83 (д, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.02-7.10 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.92-6.96 (м, 1H, CH_{Ar}), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 2.44 (с, $^4J=3.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 157.2 (д, $^1J=239.8$, C-F), 155.2 (д, $^4J=3.8$ Hz, C_{Ar}), 154.5 (д, $^2J=27.5$, CO), 152.6 (д, $^5J=1.9$, C_{Ar}), 146.2 (д, $^2J=16.5$, C- CH_3), 144.2 (д, $^1J=244.2$, C-F), 137.1 (д, $^4J=1.6$, C_{Ar}), 134.9 (д, $^4J=2.1$, C_{Ar}), 129.9 (д, $^3J=7.5$, CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 125.1 (C_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 119.3 (CH_{Ar}), 117.5 (д, $^2J=23.7$, CH_{Ar}), 115.4 (д, $^2J=22.5$, CH_{Ar}), 112.5 (д, $^3J=8.2$, C_{Ar}), 56.3 (OCH_3), 17.3 (CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F), -123.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3116 (сл), 3088 (сл), 1693 (сил), 1599 (сил), 1401 (ср), 1305 (сил), 1254 (ср), 1178 (ср), 1018 (ср), 917 (сл), 866 (ср), 805 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 358 (100), 343 (35), 268 (3), 224 (4), 211 (6), 189 (5), 165 (4), 157 (15), 144 (4), 133 (3), 121 (12), 104 (10), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{18}H_{12}F_2O_2N_2S$: 358.0582, найден - 358.0582.

3.10.10. 3-Фторо-8-(4-фторофенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 35i



Получен из **31a** и 4-фторофенил-бороновой кислоты. Выход 86 мг (71%), твёрдое белое вещество с т.пл. 213-214°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.09 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.80 (д, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.69 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.56-7.60 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.13-7.21 (м, 2H, CH_{Ar}), 2.44 (д, $^4\text{J}=3.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.3 (д, $^1\text{J}=243.00$, C-F), 154.4 (д, $^4\text{J}=3.8$, C_{Ar}), 154.1 (д, $^2\text{J}=27.5$, CO), 146.2 (д, $^2\text{J}=16.9$, C- CH_3), 145.8 (C_{Ar}), 144.2 (д, $^1\text{J}=243.2$, C-F), 140.0 (C_{Ar}), 135.5 (д, $^4\text{J}=3.3$, C_{Ar}), 129.0 (д, $^3\text{J}=8.1$, CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 120.1 (CH_{Ar}), 116.2 (д, $^2\text{J}=22.0$, CH_{Ar}), 17.2 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: - 157.6 (с, 1F), -113.9 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3126 (сл), 3086 (сл), 1905 (сл), 1676 (сил), 1512 (сил), 1434 (сл), 1312 (ср), 1259 (ср), 1156 (ср), 843 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 328 (100), 300 (19), 299 (35), 254 (5), 202 (4), 184 (3), 170 (6), 157 (7), 133 (2), 120 (4), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{ON}_2\text{S}$: 328.0476, найден - 328.0476.

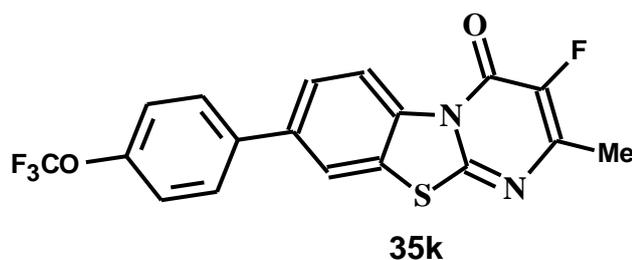
3.10.11. 3-Фторо-8-(4-трифторометилфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 35j



Получен из **31a** и 4-трифторометилфенил-бороновой кислоты. Выход 84 мг (60%), твёрдое серое вещество с т.пл. 285-286°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.13 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.87 (д, $^4\text{J}=2.0$, 1H, CH_{Ar}), 7.76 (д,

$^4J=2.0$, 1H, CH_{Ar}), 7.73-7.74 (м, 4H, CH_{Ar}), 2.44 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 155.0 (д, $^4J=3.3$, C_{Ar}), 154.5 (д, $^2J=27.4$, CO), 146.4 (д, $^2J=17.1$, C- CH_3), 144.3 (д, $^1J=244.3$, C-F), 142.9 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 135.7 (к, $^4J=2.0$, CH_{Ar}), 130.7 (к, $^2J=33.7$, C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (к, $^3J=3.6$, CH_{Ar}), 120.6 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 115.8 (к, $^1J=276.8$, CF_3), 17.3 (CH_3). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: -157.4 (с, 1F), -62.5 (с, 3F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1677 (сил), 1514 (сил), 1428 (сл), 1362 (сл), 1255 (ср), 1195 (сл), 906 (сл), 820 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 378 (100), 350 (18), 349 (40), 321 (5), 252 (5), 220 (4), 170 (4), 165 (5), 139 (4), 101 (2), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{18}H_{10}F_4ON_2S$: 378.0440, найден - 378.0445.

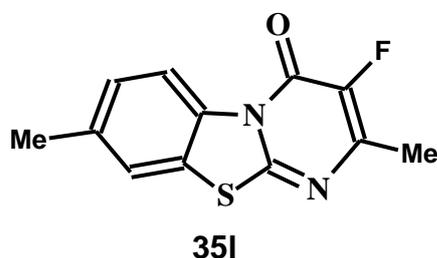
3.10.12. 3-Фторо-8-(4-трифторметоксифенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло [3,2-а]пиримидин-4-он - 35k



Получен из **31a** и 4-трифторметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 94 мг (67%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 274-275°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 9.10 (д, $^3J=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.82 (д, $^4J=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.70 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (д, $^3J=8.8$, 2H, CH_{Ar}), 7.33 (д, $^3J=8.8$, 2H, CH_{Ar}), 2.44 (д, $^4J=3.7$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 155.1 (C_{Ar}), 154.5 (д, $^2J=27.7$, CO), 149.4 (к, $^4J=1.8$, CH_{Ar}), 146.3 (д, $^2J=17.8$, C- CH_3), 144.3 (д, $^1J=245.0$, C-F), 139.6 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{Ar}), 120.6 (к, $^1J=257.9$, OCF_3), 120.4 (C_{Ar}), 120.1 (CH_{Ar}), 17.3 (CH_3). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: -157.5 (с, 1F), -57.8 (с, 3F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3113 (сл), 2961 (сл), 1807 (сл), 1675 (сил), 1513 (сил), 1470 (ср), 1312 (ср), 1255 (сил), 1146 (сил), 809 (ср), 750 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 394 (100), 366 (17), 365 (31), 337 (3), 268 (5), 223 (3), 171 (3), 153 (3), 127 (2), 101 (1), $[M^+]$. Масс-спектр высокого

разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{18}H_{10}F_4O_2N_2S$ - 394.0393, найден - 394.0391.

3.10.13. 3-Фторо-2,8-диметил-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 35I

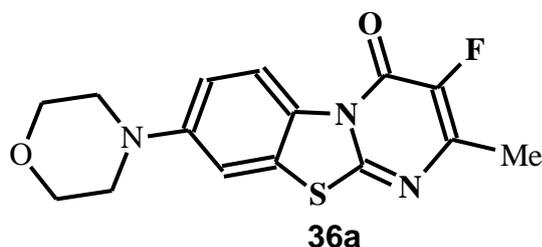


Получен из **31a** и метил-бороновой кислоты. Выход 58 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 251-252°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д., Гц: 8.90 (д, $^3J=8.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.45 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.32 (д, $^3J=8.6$, 1H, CH_{Ar}), 2.48 (д, 3H, CH_3), 2.42 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 155.2 (д, $^4J=4.1$, C_{Ar}), 154.4 (д, $^2J=27.7$, CO), 146.0 (д, $^2J=16.9$, C- CH_3), 144.1 (д, $^1J=243.8$, C-F), 138.0 (C_{Ar}), 133.7 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 119.4 (CH_{Ar}), 21.5 (CH_3), 17.2 (CH_3). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: -158.0 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3117 (сл), 3029 (сл), 2920 (сл), 1678 (сил), 1517 (сил), 1435 (сл), 1305 (ср), 1259 (ср), 1194 (ср), 830 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 248 (100), 220 (24), 219 (67), 175 (8), 134 (4), 121 (17), 104 (9), 95 (4), 84 (6), 77 (17), 69 (12), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{12}H_9FON_2S$: 248.0414, найден - 248.0416.

3.11. Общая методика синтеза 8-аминозамещенных-3-фторо-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов - 36a-g

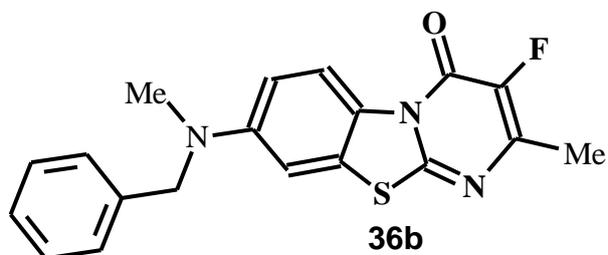
8-Хлоро-3-фторо-2-метил-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он **31a** (1.0 экв., 0.373 ммоль), амино-производные (1.2 экв.), $Pd(OAc)_2$ (0.04 экв.), XPhos (0.08 экв.), карбонат калия (1.4 экв.) были интенсивно перемешаны и нагреты в сухом 1,4-диоксане (2 мл) при температуре 100 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована этилацетатом. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, и растворитель был выпарен. Оставшийся твёрдый остаток был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

3.11.1. 3-Фторо-2-метил-8-морфолино-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 36a



Получен согласно разработанной общей методики для **36a-g** из **31a** и морфолина. Выход 78 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 289-290°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.87 (д, $^3J=9.1$, 1H, CH_{Ar}), 7.01-7.06 (м, 2H, CH_{Ar}), 3.88 (т, $^3J=4.8$, 4H, CH_2), 3.23 (т, $^3J=4.8$, 4H, CH_2), 2.40 (д, $^4J=3.5$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 154.7 (д, $^4J=3.8$, C_{Ar}), 154.1 (д, $^2J=27.5$, CO), 150.6 (C_{Ar}), 145.8 (д, $^2J=17.0$, C- CH_3), 144.2 (д, $^1J=243.6$, C-F), 128.8 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 114.7 (CH_{Ar}), 107.2 (CH_{Ar}), 66.7 (CH_2), 48.9 (CH_2), 17.2 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -158.2 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2965 (сл), 1682 (сил), 1596 (сил), 1442 (ср), 1306 (сил), 1256 (сил), 1115 (сил), 1033 (ср), 949 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 319 (89), 261 (100), 233 (13), 132 (18), 204 (5), 204 (5), 161 (3), 147 (2), 134 (4), 116 (4), 102 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) вычислен для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FO}_2\text{N}_3\text{S}$: 320.0863, найден - 320.0867. (ESI, $\text{M}+\text{Na}^+$) вычислен для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FO}_2\text{N}_3\text{SNa}$: 342.0683, найден - 342.0687

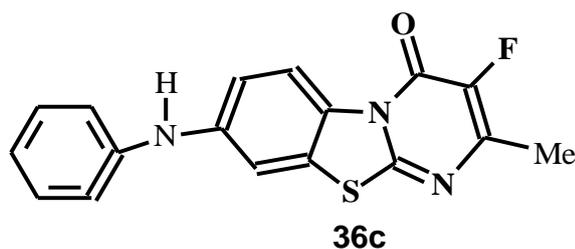
3.11.2. 3-Фторо-2-метил-8-(бензилметиламино)-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 36b



Получен из **31a** и N-бензилметиламина. Выход 55 мг (42%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 148-149°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц:

8.75 (д, $^3J=10.0$, 1H, CH_{Ar}), 7.15-7.30 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.79-6.81 (м, 2H, CH_{Ar}), 4.58 (с, 2H, CH₂), 3.09 (с, 3H, CH₃), 2.37 (д, $^4J=3.5$ Hz, 3H, CH₃). ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 154.6 (д, $^4J=4.04$, C_{Ar}), 154.0 (д, $^2J=27.4$, CO), 145.4 (д, $^2J=16.5$, C-CH₃), 144.1 (д, $^1J=242.6$, C-F), 137.7 (C_{Ar}), 129.9 (д, $^4J=2.7$, C_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 111.4 (CH_{Ar}), 103.4 (CH_{Ar}), 56.6 (CH₂), 39.1 (CH₃), 17.2 (CH₃). ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д., Гц: -158.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3109 (сл), 2920 (сл), 1673 (сил), 1515 (сил), 1451 (ср), 1372 (сил), 1200 (ср), 946 (ср), 849 (ср), 787 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 353 (49), 276 (14), 262 (18), 205 (5), 187 (1), 147 (1), 134 (2), 107 (1), 92 (8), 91 (100), 77 (2), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₉H₁₆FON₃S: 353.0992, найден - 353.0990.

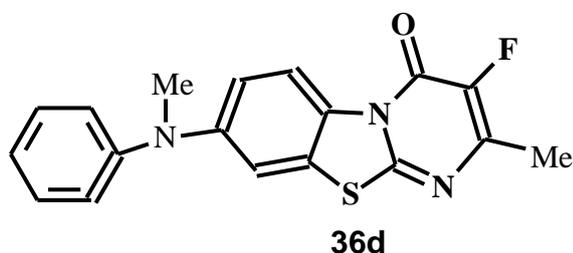
3.11.3. 3-Фторо-2-метил-8-фениламино-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 36с



Получен из **31a** и фениламина. Выход 98 мг (81%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 233-234°C. R_f=0.6 (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H (CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: 8.69 (д, $^3J=9.0$, 1H, CH_{Ar}), 8.64 (с, 1H, NH), 7.68 (д, $^4J=2.2$, 1H, CH_{Ar}), 7.26-7.32 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.15-7.21 (м, 3H, CH_{Ar}), 6.90-6.96 (м, 1H, CH_{Ar}), 2.32 (д, $^4J=3.7$, 3H, CH₃). ЯМР ^{13}C (CD₃SOCD₃), 154.9 (д, $^4J=3.6$, C_{Ar}), 153.0 (д, $^2J=27.4$, CO), 144.8 (д, $^2J=16.4$, C-CH₃), 143.4 (д, $^1J=241.1$, C-F), 143.1 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}), 119.3 (CH_{Ar}), 117.9 (CH_{Ar}), 115.2 (CH_{Ar}), 107.7 (CH_{Ar}), 16.7 (CH₃). ЯМР ^{19}F (CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: -159.8 (с, 1F). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3309 (сл), 2851 (сл), 1687 (сил), 1514 (сил), 1498 (ср), 1303 (ср), 1248 (ср), 1196 (ср), 847 (ср), 749 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 325 (100), 296 (10), 223 (2), 192 (4), 167 (1), 166 (2), 140 (1), 139 (2), 90 (1), 89 (1), 77 (6), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, M+H)⁺ вычислен для

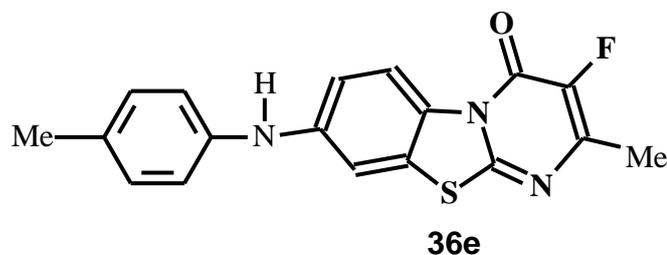
$C_{17}H_{12}FON_3S$: 326.0757, найден - 326.0763. (ESI, $M+Na$)⁺ вычислен для $C_{17}H_{12}FON_3SNa$: 348.0577, найден - 348.0580.

3.11.4. 3-Фторо-2-метил-8-фенилметиламино-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 36d



Получен из **31a** и N-метиланилина. Выход 107 мг (89%), твёрдое белое вещество с т.пл. 170-171°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 9.82 (д, $^3J=9.2$, 1H, CH_{Ar}), 7.36-7.42 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.15-7.20 (м, 3H, CH_{Ar}), 6.95-7.01 (м, 2H, CH_{Ar}), 3.37 (с, 3H, CH_3), 2.40 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 154.7 (д, $^4J=3.9$, C_{Ar}), 154.0 (д, $^2J=27.5$, CO), 148.6 (C_{Ar}), 147.8 (C_{Ar}), 145.5 (д, $^2J=17.0$, C- CH_3), 144.1 (д, $^1J=242.0$, CF), 129.9 (CH_{Ar}), 128.1 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 115.3 (CH_{Ar}), 107.9 (CH_{Ar}), 40.5 (CH_3), 17.1 (CH_3). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: -158.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3349 (сл), 2653 (сл), 1673 (сил), 1515 (сил), 1402 (сил), 1312 (сил), 1257 (сил), 796 (ср), 698 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 339 (100), 338 (31), 324 (3), 205 (3), 192 (2), 166 (2), 162 (3), 104 (3), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{18}H_{14}FON_3S$: 339.0836, найден - 339.0838.

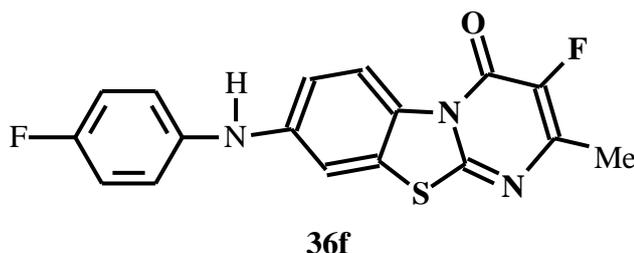
3.11.5. 3-Фторо-2-метил-8-(4-толиламино)-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 36e



Получен из **31a** и 4-толиламина. Выход 103 мг (85%), твёрдое серое вещество с т.пл. 264-265°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц:

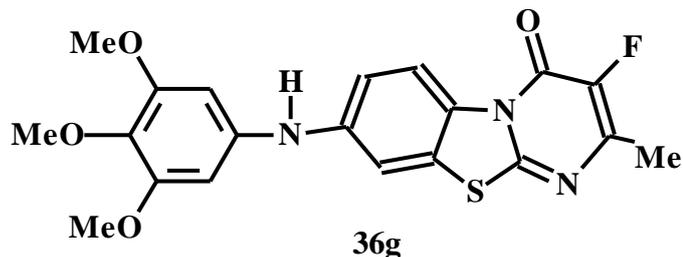
8.84 (д, $^3J=9.0$, 1H, CH_{Ar}), 7.00-7.17 (м, 7H, NH, CH_{Ar}), 2.41 (м, $^4J=3.5$, 3H, CH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 154.8 (д, $^4J=3.6$, C_{Ar}), 153.0 (д, $^2J=27.3$, CO), 144.8 (д, $^2J=16.5$, C- CH_3), 143.8 (C_{Ar}), 142.0 (д, $^1J=242.6$, C-F), 139.2 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 127.5 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 119.3 (CH_{Ar}), 118.7 (CH_{Ar}), 114.6 (CH_{Ar}), 106.9 (CH_{Ar}), 20.2 (CH_3), 16.7 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: -159.8 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3326 (сл), 3025 (сл), 1655 (сил), 1509 (сил), 1428 (сл), 1339 (ср), 1266 (ср), 1190 (ср), 1051 (ср), 808 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 339 (100), 338 (14), 310 (7), 237 (2), 224 (1), 205 (3), 180 (3), 168 (2), 155 (5), 140 (3), 91 (10), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FON}_3\text{S}$: 339.0836, найден - 339.0831.

3.11.6. 3-Фторо-2-метил-8-(4-фторфениламино)-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 36f



Получен из **31a** и 4-фторфениламина. Выход 73 мг (60%), твёрдое серое вещество с т.пл. 272-273°C. $R_f = 0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 8.66 (д, $^3J=9.1$, 1H, CH_{Ar}), 8.85 (с, 1H, NH), 7.58 (д, $^4J=2.3$, 1H, CH_{Ar}), 7.09-7.21 (м, 5H, CH_{Ar}), 2.31 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 157.1 (д, $^1J=239.5$, C-F), 154.9 (д, $^4J=3.6$, C_{Ar}), 153.1 (д, $^2J=27.4$, CO), 143.1 (д, $^2J=16.9$, C- CH_3), 143.7 (C_{Ar}), 143.1 (д, $^1J=245.8$, C-F), 138.3 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 127.8 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 120.4 (д, $^3J=7.8$, CH_{Ar}), 119.4 (CH_{Ar}), 115.8 (д, $^2J=22.3$, CH_{Ar}), 114.8 (CH_{Ar}), 107.2 (CH_{Ar}), 16.8 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: -159.8 (с, 1F), -121.9 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3026 (сл), 2854 (сл), 1658 (сил), 1504 (сил), 1429 (сл), 1304 (ср), 1191 (ср) 818 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 343 (100), 314 (14), 269 (3), 241 (2), 230 (2), 172 (12), 158 (2), 157 (7), 142 (2), 121 (3), 95 (6), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{ON}_3\text{S}$ - 343.0585, найден - 343.0583.

**3.11.7. 3-Фторо-2-метил-8-(3,4,5-триметоксифениламино)-
бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 36g**



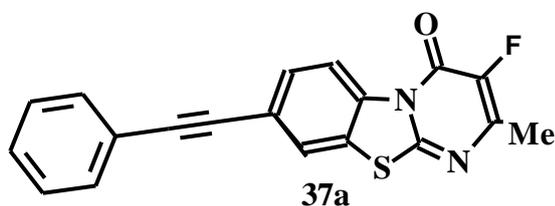
Получен из **31a** и 3,4,5-триметоксифениламина. Выход 120 мг (80%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 189-190°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.86 (д, $^3J=9.1$, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (д, $^4J=2.3$, 1H, CH_{Ar}), 7.05 (дд, $^3J=9.1$, $^4J=2.3$, 1H, CH_{Ar}), 6.39 (с, 2H, CH_{Ar}), 5.93 (с, 1H, NH), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 3.82 (с, 6H, OCH_3), 2.40 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 154.1 (C_{Ar}), 153.7 (д, $^2J=26.6$, CO), 145.9 (д, $^2J=17.0$, C- CH_3), 144.4 (C_{Ar}), 144.2 (д, $^1J=242.5$, C-F), 137.4 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 128.9 (д, $^4J=2.0$, C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 120.8 (C_{Ar}), 115.6 (CH_{Ar}), 107.4 (CH_{Ar}), 98.7 (CH_{Ar}), 92.8 (CH_{Ar}), 61.1 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 17.2 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -158.2 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3421 (сл), 3351 (ср), 1666 (сил), 1506 (сил), 1472 (ср), 1294 (ср), 1150 (сл), 1048 (ср), 994 (ср), 793 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 415 (57), 401 (23), 400 (100), 372 (11), 356 (13), 342 (6), 286 (5), 200 (6), 172 (13), 157 (8), 129 (5), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FO}_4\text{N}_3\text{S}$: 415.0996, найден - 415.0992.

**3.12. Общая методика синтеза 8-(алкинил)-3-фторо-2-метил-
бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов - 37a-c**

8-Хлоро-3-фторо-2-метил-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он **31a** (1.0 экв., 0.373 ммоль), алкин-производные (1.2 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.04 экв.), XPhos (0.08 экв.), карбонат калия (2.1 экв.) были интенсивно перемешаны и нагреты в сухом ДМФА (2 мл) при температуре 150°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована этилацетатом. Органический слой был высушен безводным

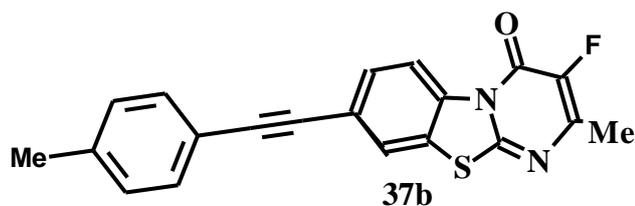
сульфатом натрия, и растворитель был выпарен. Оставшийся твёрдый остаток был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

3.12.1. 3-Фторо-2-метил-8-фенилэтинил-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 37а



Получен из **31а** и фенилацетилена, согласно разработанной общей методике для **37а-с**. Выход 81 мг (65%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 227-229°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.01 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (д, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.52-7.56 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.35-7.40 (м, 3H, CH_{Ar}), 2.42 (д, $^4\text{J}=3.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.3 (C_{Ar}), 154.4 (д, $^2\text{J}=27.9$, CO), 146.3 (д, $^2\text{J}=16.9$, C- CH_3), 144.2 (д, $^1\text{J}=244.2$, C-F), 135.3 (д, $^4\text{J}=2.5$, C_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 119.6 (CH_{Ar}), 91.6 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 87.7 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 17.3 (CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -157.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3120 (сл), 2922 (сл), 1679 (сил), 1518 (сил), 1492 (ср), 1299 (ср), 1197 (ср), 1073 (сл), 826 (сил), 750 (сил), 689 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 334 (100), 306 (11), 305 (25), 277 (4), 260 (5), 246 (2), 233 (4), 208 (3), 190 (5), 167 (7), 153 (11), 126 (7), 104 (4), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{FON}_2\text{S}$: 334.0570, найден - 334.0569.

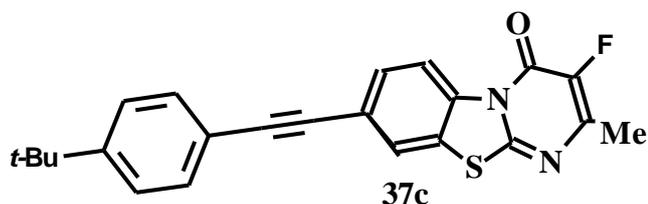
3.12.2. 3-Фторо-2-метил-8-(4-толилэтинил)-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 37б



Получен из **31а** и 4-метилфенилацетилена. Выход 97 мг (68%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 230-231°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3),

δ , м.д., Гц: 8.67 (д, $^4J=0.5$, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (дд, $^3J=1.6$, $^4J=0.5$, 1H, CH_{Ar} , 1H, CH_{Ar}), 7.66 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.44 (д, $^3J=8.0$, 2H, CH_{Ar}), 7.18 (д, $^3J=8.0$, 2H, CH_{Ar}), 2.43 (д, $^4J=3.7$, 3H, CH_3), 2.38 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 156.7 (д, $^2J=29.4$, CO), 150.1 (C_{Ar}), 145.9 (д, $^2J=16.0$, C- CH_3), 143.0 (д, $^1J=247.6$, C-F), 139.1 (C_{Ar}), 135.0 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 119.4 (CH_{Ar}), 108.8 (CH_{Ar}), 94.3 ($CC\equiv C$), 91.8 ($CC\equiv C$), 21.5 (CH_3), 17.1 (CH_3). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: -157.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3121 (сл), 2917 (сл), 1581 (сл), 1686 (сил), 1603 (ср), 1509 (сил), 1298 (ср), 1143 (ср), 814 (сил), 750 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 348 (100), 319 (18), 248 (3), 233 (3), 189 (4), 159 (10), 139 (5), 137 (2), 110 (3), 102 (1), 88 (3), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{20}H_{13}FON_2S$: 348.0727, найден - 348.0721.

3.12.3. 3-Фторо-2-метил-8-((4-*tert*-бутил)фенилэтинил)-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - 37с



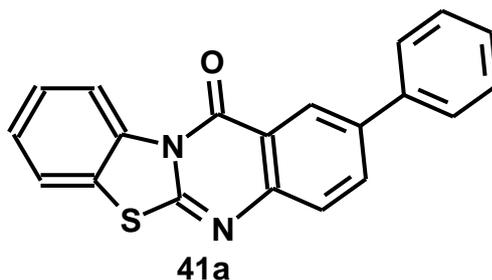
Получен из **31а** и 4-метилфенилацетилена. Выход 58 мг (41%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 259-260°C. $R_f = 0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.99 (д, $^3J=8.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.78 (д, $^4J=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.48 (д, $^3J=8.7$, 2H, CH_{Ar}), 7.39 (д, $^3J=8.7$, 2H, CH_{Ar}), 2.41 (д, $^4J=3.7$, 3H, CH_3), 1.33 (с, 9H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 155.0 (д, $^4J=4.1$, C_{Ar}), 154.4 (д, $^2J=27.4$, CO), 152.4 (C_{Ar}), 146.3 (д, $^2J=16.9$, C- CH_3), 144.2 (д, $^1J=247.1$, C-F), 135.1 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 119.5 (CH_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 91.9 ($CC\equiv C$), 87.1 ($CC\equiv C$), 35.0 (C_{m-But}), 31.2 (CH_3), 17.3 (CH_3). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: -157.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3116 (сл), 2960 (ср), 1686 (сил), 1520 (сил), 1407 (сл), 1298 (ср), 1199 (ср), 830 (сил), 702 (ср), 557 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 390 (65), 375 (100), 347 (18), 335 (5), 305 (4), 273 (2), 247 (3), 188 (17), 174 (15), 159

(19), 115 (3), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{23}H_{19}FON_2S$: 390.1196, найден - 390.1190.

3.13. Общая методика получения 2-арилзамещенных-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов - 41а-г

2-Бromo-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он **40** (1.0 экв., 0.30 ммоль), производные бороновой кислоты (1.5 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 экв.), XPhos (0.08 экв.) и карбонат калия (2.4 экв.) были интенсивно перемешаны и нагреты в смеси 1,4-диоксан : вода (4 мл : 1 мл) при температуре 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована этилацетатом. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, и растворитель был выпарен. Оставшийся твёрдый остаток был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

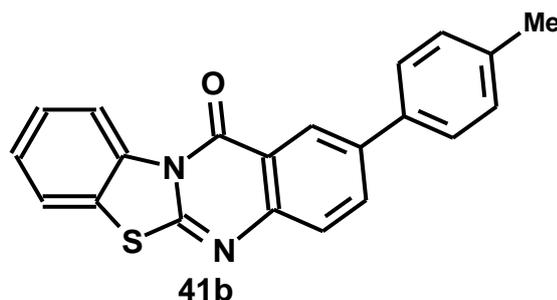
3.13.1. 2-Фенил-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 41а



Получен из **40** и фенил-бороновой кислоты согласно разработанной общей методики для **41а-г**. Выход 85 мг (85%), твёрдое белое вещество с т.пл. 206-208°C. ЯМР 1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 8.90 (д, $^3J=7.75$, 1H, CH_{Ar}), 8.50 (д, $^4J=2.05$, 1H, CH_{Ar}), 8.19 (дд, $^3J=8.42$, $^4J=2.17$, 1H, CH_{Ar}), 7.99 (д, $^3J=7.65$, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (д, $^3J=7.65$, 2H, CH_{Ar}), 7.74 (д, $^3J=8.50$, 1H, CH_{Ar}), 7.57 (т, $^3J=8.32$, 1H, CH_{Ar}), 7.52 (т, $^3J=7.90$, 3H, CH_{Ar}), 7.42 (т, $^3J=7.35$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 160.18 (C_{Ar}), 157.04 (C_{Ar}), 146.11 (C_{Ar}), 138.71 (C_{Ar}), 137.40 (C_{Ar}), 135.82 (CH_{Ar}), 133.47 (C_{Ar}), 129.19 (CH_{Ar}), 127.90 (C_{Ar}), 126.82 (C_{Ar}), 126.81 (CH_{Ar}), 126.76 (CH_{Ar}), 126.43 (CH_{Ar}), 123.81 (CH_{Ar}), 123.47 (CH_{Ar}), 122.88 (CH_{Ar}), 118.68 (CH_{Ar}), 118.28 (CH_{Ar}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3112 (сл), 3064 (сл), 1746 (сл), 1688 (сил), 1585 (ср), 1568 (сил), 1544 (ср), 1472 (ср), 1406 (сл), 1310 (ср), 1262 (ср), 1182 (сл), 1021

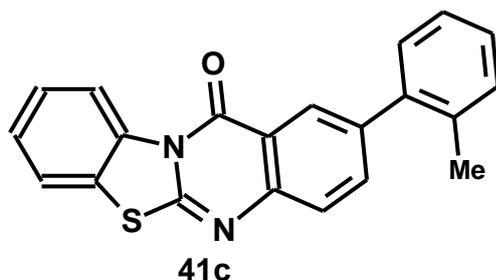
(ср), 965 (ср), 826 (ср), 762 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 328 (100), 299 (8), 298 (4), 166 (4), 164 (8), 140 (8), 139 (7), 90 (3), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{20}H_{12}ON_2S$: 329.07431, найден - 329.07427. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{20}H_{12}ON_2S$: С, 73.15; Н, 3.68; N, 8.53, найден, в %: С, 73.16; Н, 3.70; N, 8.55.

3.13.2. 2-(4-Толил)-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 41b



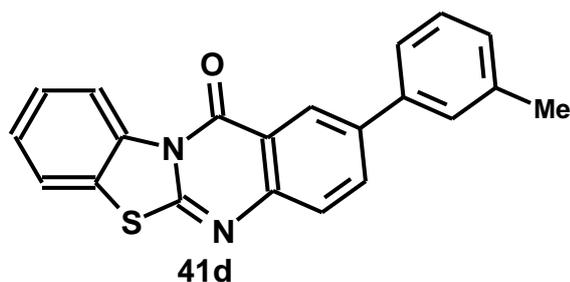
Получен из **40** и 4-толил-бороновой кислоты. Выход 83 мг (80%), твёрдое белое вещество с т.пл. 223-225°C. 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 9.04 (д, $^3J=8.07$, 1H, CH_{Ar}), 8.61 (д, $^4J=1.89$, 1H, CH_{Ar}), 8.02 (дд, $^3J=8.73$, $^4J=1.86$, 1H, CH_{Ar}), 7.71 (д, $^3J=8.49$, 1H, CH_{Ar}), 7.60 (д, $^3J=7.84$, 2H, CH_{Ar}), 7.40-7.52 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.28 (д, $^3J=7.80$, 2H, CH_{Ar}), 2.41 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 161.04 (C_{Ar}), 156.76 (C_{Ar}), 146.34 (C_{Ar}), 138.86 (C_{Ar}), 137.88 (C_{Ar}), 136.73 (C_{Ar}), 136.29 (C_{Ar}), 133.82 (CH_{Ar}), 129.88 (CH_{Ar}), 127.09 (CH_{Ar}), 127.00 (CH_{Ar}), 126.90 (CH_{Ar}), 126.49 (CH_{Ar}), 124.72 (CH_{Ar}), 123.98 (C_{Ar}), 121.96 (CH_{Ar}), 119.47 (CH_{Ar}), 118.96 (C_{Ar}), 21.28 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3117 (сл), 3064 (сл), 2961 (сл), 1686 (сил), 1581 (ср), 1542 (сил), 1476 (сил), 1339 (ср), 1303 (ср), 1208 (сл), 1129 (сл), 1021 (ср), 945 (сл), 818 (сил), 753 (сил). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 342 (100), 341 (20), 313 (5), 192 (2), 177 (3), 165 (4), 135 (2), 127 (5), 115 (3), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{21}H_{14}ON_2S$: 342.08214, найден - 342.08241. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{21}H_{14}ON_2S$: С, 73.66; Н, 4.12; N, 8.18, найден, в %: С, 73.65; Н, 4.15; N, 8.20.

3.13.3. 2-(2-Толил)-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 41c



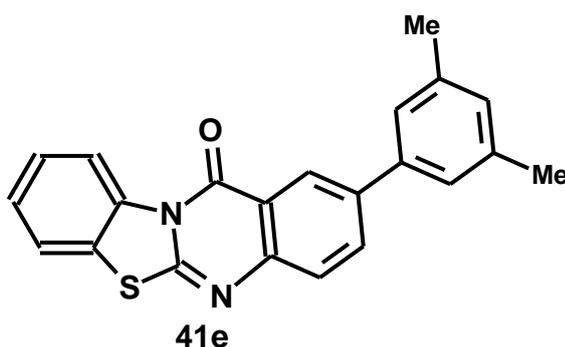
Получен из **40** и 2-толил-бороновой кислоты. Выход 76 мг (63%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 208-209°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.03-9.07 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.41 (мм, $^4\text{J}=1.91$, $^5\text{J}=0.63$, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (дд, $^3\text{J}=8.37$, $^4\text{J}=2.07$, 1H, CH_{Ar}), 7.72 (дд, $^3\text{J}=8.44$, $^4\text{J}=0.53$, 1H, CH_{Ar}), 7.63-7.66 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.42-7.55 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.29-7.34 (м, 4H, CH_{Ar}), 2.33 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.01 (C_{Ar}), 156.85 (C_{Ar}), 146.23 (C_{Ar}), 140.51 (C_{Ar}), 139.90 (C_{Ar}), 136.38 (C_{Ar}), 136.28 (C_{Ar}), 135.51 (CH_{Ar}), 130.69 (CH_{Ar}), 130.08 (CH_{Ar}), 127.94 (CH_{Ar}), 127.39 (CH_{Ar}), 127.00 (CH_{Ar}), 126.92 (CH_{Ar}), 126.16 (CH_{Ar}), 125.81 (CH_{Ar}), 123.92 (C_{Ar}), 121.97 (CH_{Ar}), 119.47 (CH_{Ar}), 118.52 (C_{Ar}), 20.64 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3116 (сл), 2060 (сл), 1683 (сил), 1612 (сл), 1586 (ср), 1573 (сил), 1471 (ср), 1456 (ср), 1305 (ср), 1260 (ср), 1205 (сл), 1192 (сл), 1120 (сл), 1020 (сл), 934 (сл), 842 (ср), 782 (ср), 749 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 342 (100), 341 (37), 314 (2), 313 (9), 312 (4), 311 (4), 254 (2), 190 (6), 165 (13), 153 (7), 152 (13), 150 (6), 139 (3), 127 (4), 115 (5), 108 (2), 90 (4), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{S}$: 342.08214, найден - 342.08132. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{S}$: C, 73.66; H, 4.12; N, 8.18, найден, в %: C, 73.63; H, 4.09; N, 8.17.

3.13.4. 2-(3-Толил)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 41d



Получен из **40** и 3-толил-бороновой кислоты. Выход 73 мг (70%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 223-225°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.06 (дд, $^3\text{J}=7.98$, $^4\text{J}=1.47$, 1H, CH_{Ar}), 8.65 (д, $^4\text{J}=2.32$, 1H, CH_{Ar}), 8.06 (дд, $^3\text{J}=8.53$, $^4\text{J}=2.29$, 1H, CH_{Ar}), 7.74 (д, $^3\text{J}=8.55$, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (дд, $^3\text{J}=7.98$, $^4\text{J}=1.83$, 1H, CH_{Ar}), 7.49-7.55 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.47 (дд, $^3\text{J}=7.56$, $^4\text{J}=1.44$, 1H, CH_{Ar}), 7.38 (т, $^3\text{J}=7.59$, 1H, CH_{Ar}), 7.21 (д, $^3\text{J}=7.35$, 1H, CH_{Ar}), 2.45 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.01 (C_{Ar}), 156.80 (C_{Ar}), 146.45 (C_{Ar}), 139.53 (C_{Ar}), 138.99 (C_{Ar}), 138.77 (C_{Ar}), 136.21 (C_{Ar}), 133.95 (CH_{Ar}), 128.96 (CH_{Ar}), 128.636 (CH_{Ar}), 128.01 (CH_{Ar}), 126.93 (CH_{Ar}), 126.85 (CH_{Ar}), 126.43 (CH_{Ar}), 124.98 (CH_{Ar}), 124.28 (CH_{Ar}), 123.88 (C_{Ar}), 121.88 (CH_{Ar}), 119.40 (CH_{Ar}), 118.87 (C_{Ar}), 21.57 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3120 (сл), 3021 (сл), 2852 (сл), 1796 (сл), 1680 (сил), 1583 (ср), 1568 (сил), 1544 (сил), 1473 (ср), 1454 (ср), 1337 (сл), 1303 (ср), 1243 (сл), 1133 (сл), 1058 (сл), 966 (сл), 830 (ср), 781 (сил), 750 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 342 (100), 341 (4), 311 (3), 299 (5), 298 (3), 279 (2), 207 (3), 190 (4), 180 (4), 171 (8), 150 (7), 135 (5), 106 (3), 90 (5), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{S}$: 342.08214, найден - 342.08176. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{S}$: C, 73.66; H, 4.12; N, 8.18, найден, в %: C, 73.67; H, 4.10; N, 8.19.

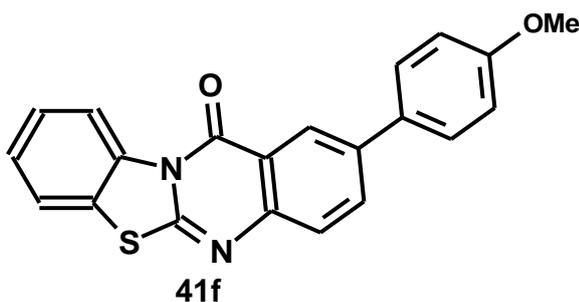
3.13.5. 2-(3,5-Диметилфенил)-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - **41e**



Получен из **40** и 3,5-диметилфенил-бороновой кислоты. Выход 75 мг (69%), твёрдое белое вещество с т.пл. 258-259°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.05 (дд, $^3\text{J}=7.87$, $^4\text{J}=1.42$, 1H, CH_{Ar}), 8.63 (д, $^4\text{J}=2.07$, 1H, CH_{Ar}), 8.04 (дд, $^3\text{J}=8.50$, $^4\text{J}=2.20$, 1H, CH_{Ar}), 7.72 (д, $^3\text{J}=8.52$, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (дд, $^3\text{J}=7.69$, $^4\text{J}=1.48$, 1H, CH_{Ar}), 7.41-7.55 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.34 (с, 2H, CH_{Ar}), 7.04 (с, 1H, CH_{Ar}), 2.41 (с, 6H, 2 CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.13 (C_{Ar}), 156.81 (C_{Ar}), 146.49 (C_{Ar}), 139.57 (C_{Ar}), 139.18 (C_{Ar}), 138.73 (CH_{Ar}), 136.32 (C_{Ar}), 134.06 (CH_{Ar}), 129.63 (CH_{Ar}), 127.03 (CH_{Ar}), 126.93 (CH_{Ar}), 126.45 (CH_{Ar}), 125.21 (CH_{Ar}), 125.03 (C_{Ar}), 123.99 (C_{Ar}), 121.98 (CH_{Ar}), 119.50 (CH_{Ar}), 118.93 (C_{Ar}), 21.56 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3124 (сл), 3066 (сл), 1685 (сил), 1584 (сил), 1572 (сил), 1546 (сил), 1454 (сил), 1302 (сп), 1241 (сп), 1194 (сп), 1094 (сл), 964 (сл), 848 (сп), 825 (сил), 747 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 356 (100), 355 (3), 341 (3), 327 (2), 312 (3), 190 (2), 178 (6), 162 (6), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) вычислен для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{S}$: 357.10561, найден - 357.10568. (ESI, $\text{M}+\text{Na}^+$) вычислен для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{S}$: 379.08755, найден - 379.08774. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{S}$: С, 74.13; Н, 4.52; N, 7.86, найден, в %: С, 74.09; Н, 4.53; N, 7.85.

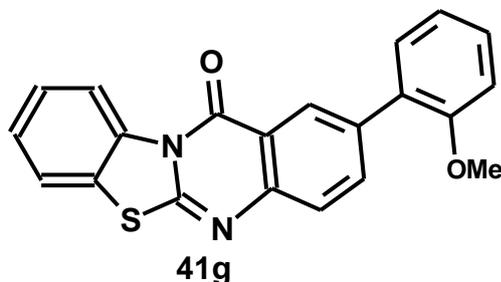
3.13.6. 2-(4-Метоксифенил)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 41f



Получен из **40** и 4-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 83 мг (76%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 230-232°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.04 (дд, $^3\text{J}=8.06$, $^4\text{J}=1.21$, 1H, CH_{Ar}), 8.60 (д, $^4\text{J}=2.05$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.02 (дд, $^3\text{J}=8.51$, $^4\text{J}=2.03$, 1H, CH_{Ar}), 7.63-7.73 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.42-7.55 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.02 (д, $^3\text{J}=8.67$, 2H, CH_{Ar}), 3.88 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.21 (C_{Ar}), 159.85 (C_{Ar}), 146.26 (C_{Ar}), 138.71 (C_{Ar}), 136.42 (C_{Ar}), 133.75 (CH_{Ar}), 132.27 (C_{Ar}), 130.17 (C_{Ar}), 128.47 (CH_{Ar}), 127.10 (CH_{Ar}), 127.02 (CH_{Ar}), 126.63 (CH_{Ar}), 124.45 (CH_{Ar}), 124.09 (C_{Ar}), 122.08 (CH_{Ar}), 119.59 (CH_{Ar}), 119.10 (C_{Ar}), 114.72 (CH_{Ar}), 55.64 (OCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3114 (сл), 3063 (сл), 2927 (сл), 1684 (сил), 1609 (сп), 1585 (сп), 1567 (сил), 1545 (сп), 1474 (сп), 1334 (сп), 1242 (сп), 1181 (сп), 1023 (сп), 964 (сл), 862 (сл), 816 (сил), 828 (сп), 749 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 358 (100), 344 (11), 343 (48), 316 (4), 315 (20), 286 (4), 179 (16), 153 (5), 126 (4), $[\text{M}^+]$.

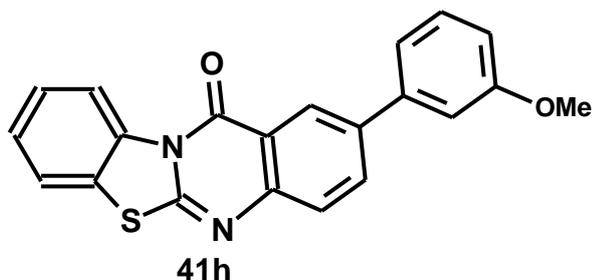
Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{21}H_{14}O_2N_2S$: 358.07705, найден - 358.07603. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{21}H_{14}O_2N_2S$: С, 70.37; Н, 3.94; N, 7.82, найден, в %: С, 70.41; Н, 3.91; N, 7.80.

3.13.7. 2-(2-Метоксифенил)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 41g



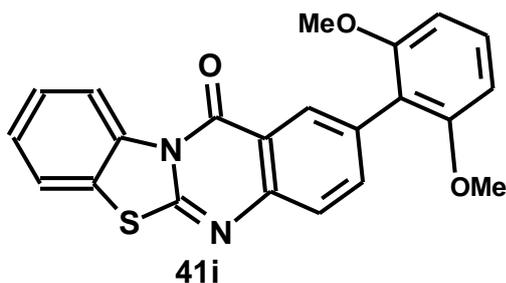
Получен из **40** и 2-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 80 мг (73%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 219-220°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 9.06 (дд, $^3J=7.99$, $^4J=1.15$, 1H, CH_{Ar}), 8.59 (д, $^4J=1.98$, 1H, CH_{Ar}), 8.04 (дд, $^3J=8.49$, $^4J=2.10$, 1H, CH_{Ar}), 7.73 (д, $^3J=8.34$, 1H, CH_{Ar}), 7.65 (дд, $^3J=7.66$, $^4J=1.68$, 1H, CH_{Ar}), 7.44-7.53 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.43 (дд, $^3J=7.45$, $^4J=1.68$, 1H, CH_{Ar}), 7.38 (д, $^3J=7.89$, $^4J=1.74$, 1H, CH_{Ar}), 7.09 (дд, $^3J=7.51$, $^4J=1.21$, 1H, CH_{Ar}), 7.03 (д, $^3J=8.28$, 1H, CH_{Ar}), 3.86 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 160.87 (C_{Ar}), 156.99 (C_{Ar}), 156.65 (C_{Ar}), 145.57 (C_{Ar}), 137.01 (CH_{Ar}), 136.86 (C_{Ar}), 136.27 (C_{Ar}), 131.09 (CH_{Ar}), 129.50 (CH_{Ar}), 129.14 (C_{Ar}), 127.75 (CH_{Ar}), 127.12 (CH_{Ar}), 127.02 (CH_{Ar}), 125.09 (CH_{Ar}), 123.97 (C_{Ar}), 122.04 (CH_{Ar}), 121.22 (CH_{Ar}), 119.54 (CH_{Ar}), 118.39 (C_{Ar}), 111.45 (CH_{Ar}), 55.74 (OCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3339 (сл), 3118 (сл), 3063 (сл), 2921 (сл), 1877 (сл), 1676 (сил), 1584 (сил), 1562 (сил), 1475 (ср), 1453 (ср), 1337 (ср), 1259 (ср), 1206 (ср), 1180 (ср), 1133 (сл), 1091 (сл), 1061 (сл), 910 (ср), 782 (сил), 747 (сил), 654 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 358 (100), 344 (9), 343 (41), 315 (13), 287 (4), 193 (4), 164 (2), 139 (2), 127 (2), 90 (2), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $M+H$) $^+$ вычислен для $C_{21}H_{14}O_2N_2S$: 359.08487, найден - 359.08446. (ESI, $M+Na$) $^+$ вычислен для $C_{21}H_{14}O_2N_2S$ - 381.06682, найден - 381.06715. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{21}H_{14}O_2N_2S$: С, 70.37; Н, 3.94; N, 7.82, найден, в %: С, 70.39; Н, 3.93; N, 7.85.

3.13.8. 2-(3-Метоксифенил)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 41h



Получен из **40** и 3-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 74 мг (68%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 204-205°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.04-9.07 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.64 (д, $^4\text{J}=2.16$, 1H, CH_{Ar}), 8.05 (дд, $^3\text{J}=8.52$, $^4\text{J}=2.22$, 1H, CH_{Ar}), 7.77 (д, $^3\text{J}=8.52$, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (дд, $^3\text{J}=7.38$, $^4\text{J}=1.68$, 1H, CH_{Ar}), 7.43-7.56 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.40 (т, $^3\text{J}=7.90$, 1H, CH_{Ar}), 7.28-7.31 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.23 (т, $^4\text{J}=2.20$, 1H, CH_{Ar}), 6.92-6.96 (м, 1H, CH_{Ar}), 3.86 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 160.73 (C_{Ar}), 160.32 (C_{Ar}), 157.30 (C_{Ar}), 145.84 (C_{Ar}), 141.02 (C_{Ar}), 139.05 (C_{Ar}), 136.15 (C_{Ar}), 134.25 (CH_{Ar}), 130.21 (CH_{Ar}), 128.56 (C_{Ar}), 127.21 (CH_{Ar}), 127.14 (CH_{Ar}), 126.04 (CH_{Ar}), 125.26 (CH_{Ar}), 123.94 (C_{Ar}), 122.07 (CH_{Ar}), 119.80 (CH_{Ar}), 119.54 (CH_{Ar}), 113.66 (CH_{Ar}), 112.87 (CH_{Ar}), 55.56 (OCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3117 (сл), 3072 (сл), 3008 (сл), 2920 (сл), 1802 (сл), 1686 (сил), 1570 (сил), 1547 (сил), 1450 (ср), 1437 (сл), 1345 (ср), 1287 (ср), 1220 (ср), 1166 (ср), 1048 (ср), 1025 (ср), 965 (сл), 827 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 358 (100), 316 (5), 315 (20), 287 (3), 261 (2), 179 (4), 164 (2), 157 (2), 153 (2), 90 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: 359.08487, найден - 359.085. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 70.37; H, 3.94; N, 7.82, найден, в %: C, 70.40; H, 3.91; N, 7.86.

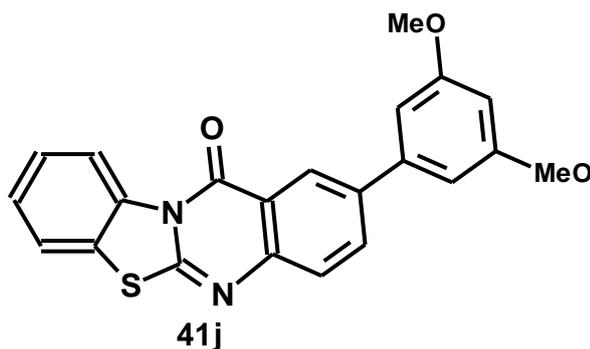
3.13.9. 2-(2,6-Диметоксифенил)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 41i



Получен из **40** и 2,6-диметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 80 мг (68%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 239-240°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.04-9.07 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.46 (д, $^4\text{J}=1.89$, 1H, CH_{Ar}), 7.82 (дд, $^3\text{J}=8.49$, $^4\text{J}=2.07$, 1H, CH_{Ar}), 7.71 (д, $^3\text{J}=8.52$, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (дд, $^3\text{J}=7.49$, $^4\text{J}=1.99$, 1H, CH_{Ar}), 7.41-7.53 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.33 (т, $^3\text{J}=8.38$, 1H, CH_{Ar}), 6.69 (д, $^3\text{J}=8.40$, 2H, CH_{Ar}), 3.76 (с, 6H, 2OCH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.08 (C_{Ar}), 157.78 (C_{Ar}), 156.67 (C_{Ar}), 145.92 (C_{Ar}), 138.55 (CH_{Ar}), 136.39 (C_{Ar}), 132.40 (C_{Ar}), 129.61 (CH_{Ar}), 129.44 (CH_{Ar}), 126.94 (CH_{Ar}), 126.81 (CH_{Ar}), 125.05 (CH_{Ar}), 123.99 (C_{Ar}), 121.95 (CH_{Ar}), 119.46 (CH_{Ar}), 118.33 (C_{Ar}), 118.06 (C_{Ar}), 104.31 (CH_{Ar}), 56.06 (OCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3358 (сл), 3114 (сл), 2947 (сл), 2834 (сл), 1904 (сл), 1684 (сил), 1585 (сил), 1570 (сил), 1468 (ср), 1432 (ср), 1305 (ср), 1100 (ср), 1027 (сл), 966 (сл), 907 (сл), 839 (ср), 779 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 388 (100), 373 (11), 358 (20), 343 (2), 342 (7), 330 (6), 301 (2), 248 (3), 194 (3), 140 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}$) $^+$ вычислен для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: 389.09544, найден - 389.09531. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: C, 68.02; H, 4.15; N, 7.21, найден, в %: C, 68.01; H, 4.17; N, 7.19.

3.13.10. 2-(3,5-Диметоксифенил)-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он -

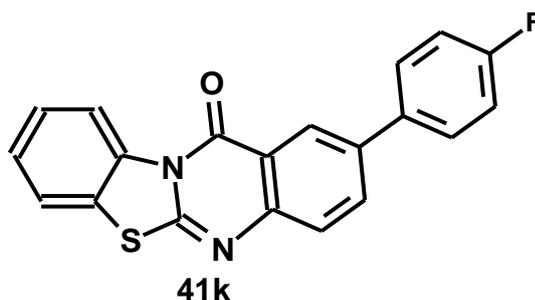
41j



Получен из **40** и 3,5-диметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 77 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 241-242°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.05- 9.09 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.65 (д, $^4\text{J}=2.10$, 1H, CH_{Ar}), 8.06 (дд, $^3\text{J}=8.49$, $^4\text{J}=2.21$, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (д, $^3\text{J}=8.50$, 1H, CH_{Ar}), 7.68 (дд, $^3\text{J}=7.36$, $^4\text{J}=2.08$, 1H, CH_{Ar}), 7.49-7.56 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.84 (д, $^4\text{J}=2.22$, 2H, CH_{Ar}), 6.52 (т, $^4\text{J}=2.20$, 1H, CH_{Ar}), 3.88 (с, 6H,

2OCH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 161.42 (C_{Ар}), 160.71 (C_{Ар}), 157.35 (C_{Ар}), 145.86 (C_{Ар}), 141.68 (C_{Ар}), 139.13 (C_{Ар}), 136.11 (C_{Ар}), 134.29 (C_{Ар}), 127.22 (CH_{Ар}), 127.16 (CH_{Ар}), 125.97 (CH_{Ар}), 125.27 (CH_{Ар}), 123.92 (CH_{Ар}), 122.08 (CH_{Ар}), 119.52 (CH_{Ар}), 118.68 (CH_{Ар}), 105.52 (CH_{Ар}), 100.16 (C_{Ар}), 55.66 (OCH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3128 (сл), 3066 (сл), 3005 (сл), 2834 (сл), 1716 (сл), 1686 (сил), 1584 (сил), 1567 (сил), 1496 (сп), 1353 (сп), 1245 (сп), 1222 (сп), 1200 (сил), 1061 (сп), 967 (сл), 927 (сл), 826 (сп), 781 (сп), 753 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 388 (100), 359 (6), 358 (2), 345 (4), 330 (4), 302 (4), 274 (5), 194 (4), 150 (2), 140 (2), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HRMS (ESI, M+H)⁺ вычислен для C₂₂H₁₆O₃N₂S: 389.09544, найден - 389.09518. Элементный состав вычислен (в %) для C₂₂H₁₆O₃N₂S: C, 68.02; H, 4.15; N, 7.21, найден, в %: C, 68.01; H, 4.13; N, 7.25.

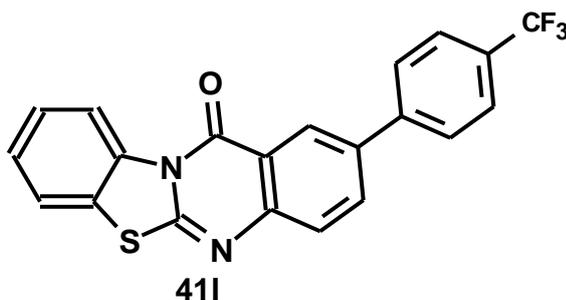
3.13.11. 2-(4-Фторфенил)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 41k



Получен из **40** и 4-фторфенил-бороновой кислоты. Выход 58 мг (55%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 228-230°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 9.04 (дд, ³J=8.12, ³J=1.13, 1H, CH_{Ар}), 8.59 (д, ⁴J=2.07, 1H, CH_{Ар}), 7.99 (дд, ³J=8.47, ⁴J=2.23, 1H, CH_{Ар}), 7.73 (д, ³J=8.49, 1H, CH_{Ар}), 7.63-7.69 (м, 3H, CH_{Ар}), 7.37-7.55 (м, 3H, CH_{Ар}), 7.17 (т, ³J=8.65, 1H, CH_{Ар}). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 162.91 (д, ¹J=247.49, C-F), 160.94 (C_{Ар}), 157.07 (C_{Ар}), 146.49 (C_{Ар}), 137.90 (C_{Ар}), 136.22 (C_{Ар}), 135.82 (д, ⁴J=3.29, C_{Ар}), 133.78 (CH_{Ар}), 128.91 (д, ³J=8.14, CH_{Ар}), 127.03 (CH_{Ар}), 126.65 (д, ²J=25.53, CH_{Ар}), 124.94 (CH_{Ар}), 123.93 (C_{Ар}), 121.99 (CH_{Ар}), 119.48 (CH_{Ар}), 118.98 (C_{Ар}), 116.23 (CH_{Ар}), 115.94 (CH_{Ар}). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д., Гц: -114.65 (с, 1F). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3113 (сл), 3046 (сл), 2961 (сл), 1680 (сил), 1590 (сп), 1573 (сп), 1476 (сп), 1341 (сп), 1220 (сп), 1157 (сл), 1098 (сп), 910 (сл), 855 (сл), 822 (сил), 745 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 346 (100), 318 (8), 317

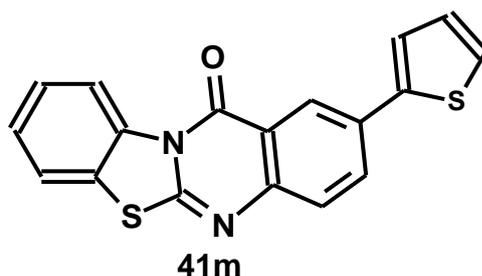
(10), 259 (2), 184 (7), 173 (12), 158 (10), 157 (8), 133 (4), 107 (2), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HRMS (ESI, $M+H$)⁺ вычислен для $C_{20}H_{11}FON_2S$: 347.06489, найден - 347.06497. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{20}H_{11}FON_2S$: С, 69.35; Н, 3.20; N, 8.09, найден, в %: С, 69.40; Н, 3.22; N, 8.07.

**3.13.12. 2-(4-Трифторометилфенил)-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он
- 411**



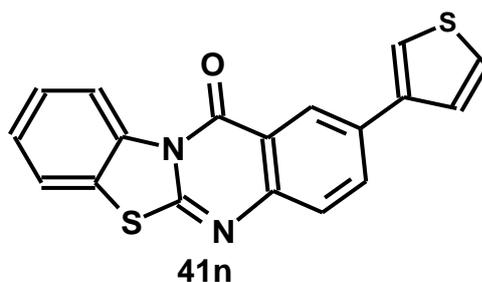
Получен из **40** и 4-трифторометилфенил-бороновой кислоты. Выход 52 мг (43%), твёрдое белое вещество с т.пл. 244-245°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 9.05 (дд, ³J=8.20, ⁴J=1.25, 1H, CH_{Ar}), 8.67 (д, ⁴J=2.20, 1H, CH_{Ar}), 8.04 (дд, ³J=8.50, ⁴J=2.25, 1H, CH_{Ar}), 7.82 (д, ³J=8.15, 2H, CH_{Ar}), 7.74-7.78 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.65 (дд, ³J=7.75, ⁴J=1.05, 1H, CH_{Ar}), 7.53 (д, ³J=7.88, ⁴J=1.56, 1H, CH_{Ar}), 7.47 (д, ³J=7.58, ⁴J=1.16, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 161.02 (C_{Ar}), 157.78 (C_{Ar}), 147.33 (C_{Ar}), 143.33 (C_{Ar}), 137.42 (C_{Ar}), 136.36 (C_{Ar}), 133.99 (CH_{Ar}), 130.18 (к, ²J=32.08, C_{Ar}), 128.64 (C_{Ar}), 127.72 (CH_{Ar}), 127.27 (к, ³J=5.50, CH_{Ar}), 127.10 (CH_{Ar}), 126.28 (к, ⁴J=3.67, CH_{Ar}), 125.78 (CH_{Ar}), 124.49 (к, ¹J=272.17, CF₃), 124.09 (CH_{Ar}), 122.19 (CH_{Ar}), 119.67 (CH_{Ar}), 119.25 (C_{Ar}). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д., Гц: -62.47 (с, 3F, CF₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3114 (сл), 3067 (сл), 1679 (сил), 1612 (сл), 1587 (ср), 1571 (сил), 1545 (ср), 1480 (ср), 1457 (ср), 1328 (сил), 1207 (ср), 1136 (сл), 1116 (сил), 1072 (ср), 966 (сл), 826 (сил), 750 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 396 (100), 367 (5), 299 (2), 298 (3), 234 (3), 208 (2), 188 (4), 174 (3), 164 (5), 139 (4), 108 (3), 90 (7). $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{21}H_{11}F_3ON_2S$: 396.05387, найден - 396.05378. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{21}H_{11}F_3ON_2S$: С, 73.66; Н, 4.12; N, 8.18, найден, в %: С, 73.64; Н, 4.09; N, 8.21.

3.13.13. 2-(2-Тиенил)-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 41m



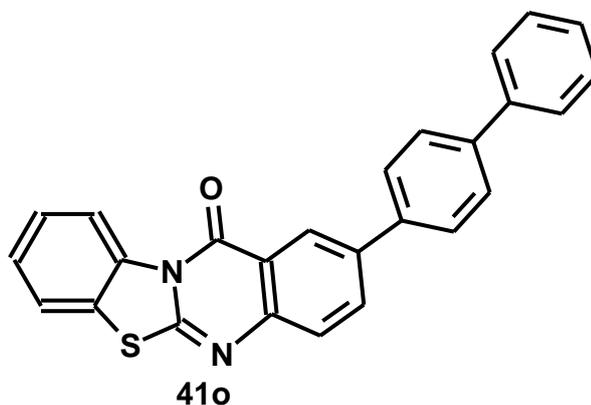
Получен из **40** и 2-тиенил-бороновой кислоты. Выход 54 мг (53%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 224-225°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.01-9.04 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.61 (д, $^4\text{J}=2.28$, 1H, CH_{Ar}), 8.02 (дд, $^3\text{J}=8.61$, $^4\text{J}=2.25$, 1H, CH_{Ar}), 7.67 (д, $^3\text{J}=8.61$, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (дд, $^3\text{J}=7.53$, $^4\text{J}=1.74$, 1H, CH_{Ar}), 7.41-7.54 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.34 (дд, $^3\text{J}=5.04$, $^4\text{J}=1.11$, 1H, CH_{Ar}), 7.11 (дд, $^3\text{J}=5.07$, $^3\text{J}=3.63$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 160.68 (C_{Ar}), 156.98 (C_{Ar}), 146.17 (C_{Ar}), 142.99 (C_{Ar}), 136.17 (C_{Ar}), 132.74 (CH_{Ar}), 132.44 (C_{Ar}), 128.49 (CH_{Ar}), 127.12 (CH_{Ar}), 127.05 (CH_{Ar}), 126.52 (CH_{Ar}), 125.89 (CH_{Ar}), 124.14 (CH_{Ar}), 123.96 (C_{Ar}), 123.50 (CH_{Ar}), 122.02 (CH_{Ar}), 119.50 (CH_{Ar}), 119.00 (C_{Ar}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3111 (сл), 3071 (сл), 2921 (сл), 1686 (сил), 1584 (сил), 1568 (ср), 1546 (ср), 1478 (ср), 1461 (сл), 1453 (ср), 1303 (ср), 1201 (ср), 1024 (сл), 964 (ср), 943 (сл), 844 (сл), 821 (ср), 747 (сил), 708 (сил), 651 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 334 (100), 305 (3), 261 (4), 248 (2), 172 (4), 167 (3), 145 (2), 108 (1), 90 (1), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$)⁺ вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}_2$: 335.03073, найден - 335.03061. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}_2$: C, 64.65; H, 3.01; N, 8.38, найден, в %: C, 64.61; H, 3.04; N, 8.41.

3.13.14. 2-(3-Тиенил)-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 41n



Получен из **40** и 3-тиенил-бороновой кислоты. Выход 49 мг (48%), твёрдое бледно- жёлтое вещество с т.пл. 227-228°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.04-9.08 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.65 (дд, $^4\text{J}=2.18$, $^5\text{J}=0.49$, 1H, CH_{Ar}), 8.06 (дд, $^3\text{J}=8.62$, $^4\text{J}=2.25$, 1H, CH_{Ar}), 7.61-7.73 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.43-7.56 (м, 4H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.01 (C_{Ar}), 152.92 (C_{Ar}), 151.61 (C_{Ar}), 146.48 (C_{Ar}), 140.98 (C_{Ar}), 133.72 (C_{Ar}), 133.39 (CH_{Ar}), 127.07 (CH_{Ar}), 127.00 (CH_{Ar}), 126.96 (CH_{Ar}), 126.66 (CH_{Ar}), 126.32 (CH_{Ar}), 124.19 (CH_{Ar}), 124.00 (C_{Ar}), 122.02 (CH_{Ar}), 121.33 (CH_{Ar}), 119.52 (CH_{Ar}), 119.06 (C_{Ar}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3097 (сл), 3060 (сл), 2956 (сл), 1678 (сил), 1583 (ср), 1571 (ср), 1550 (ср), 1482 (ср), 1453 (ср), 1363 (сл), 1303 (ср), 1257 (сл), 1198 (сл), 1080 (сл), 1022 (сл), 965 (сл), 845 (ср), 798 (ср), 748 (сил), 650 (ср), 532 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 334 (100), 306 (4), 305 (5), 261 (4), 167 (3), 145 (3), 128 (2), 108 (2), 102 (1), 90 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}_2$: 334.02291, найден - 334.02268. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}_2$: C, 64.65; H, 3.01; N, 8.38, найден, в %: C, 64.61; H, 3.05; N, 8.41.

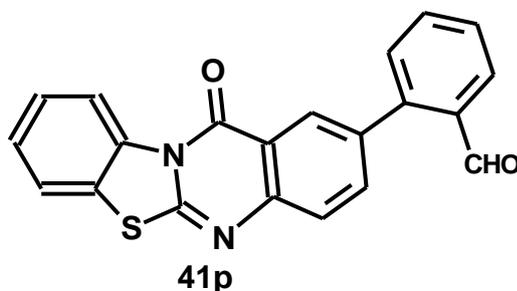
3.13.15. 2-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - **41o**



Получен из **40** и 4-бифенил-бороновой кислоты. Выход 53 мг (43%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 228-230°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.06 (д, $^3\text{J}=7.97$, 1H, CH_{Ar}), 8.69 (д, $^4\text{J}=2.04$, 1H, CH_{Ar}), 8.09 (дд, $^3\text{J}=8.24$, $^4\text{J}=2.23$, 1H, CH_{Ar}), 7.62-7.81 (м, 7H, CH_{Ar}), 7.34-7.55 (м, 6H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.18 (C_{Ar}), 157.27 (C_{Ar}), 156.56 (C_{Ar}), 146.78 (C_{Ar}), 140.95 (C_{Ar}), 140.73 (C_{Ar}), 138.63 (C_{Ar}), 138.50 (C_{Ar}), 136.44 (C_{Ar}), 133.95 (CH_{Ar}), 129.16 (CH_{Ar}), 128.01

(CH_{Ar}), 127.77 (CH_{Ar}), 127.35 (CH_{Ar}), 127.20 (CH_{Ar}), 127.11 (C_{Ar}), 126.81 (CH_{Ar}), 125.11 (CH_{Ar}), 124.12 (CH_{Ar}), 122.14 (CH_{Ar}), 119.66 (CH_{Ar}), 119.20 (CH_{Ar}). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3111 (сл), 3059 (сл), 2957 (сл), 1692 (сил), 1582 (ср), 1498 (сл), 1472 (ср), 1451 (ср), 1394 (сл), 1305 (ср), 1260 (ср), 1179 (сл), 1087 (сл), 964 (сл), 825 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 404 (100), 376 (4), 242 (2), 240 (4), 215 (3), 202 (7), 187 (2), 152 (1), 90 (2), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₂₆H₁₆ON₂S: 404.09779, найден - 404.09777. Элементный состав вычислен (в %) для C₂₆H₁₆ON₂S: C, 77.20; H, 3.99; N, 6.93, найден, в %: C, 77.25; H, 3.97; N, 6.95.

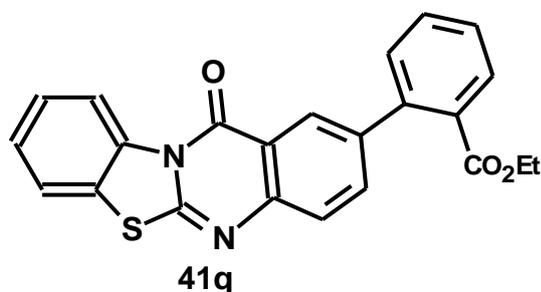
3.13.16. 2-(2-Формилбензо)-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 41p



Получен из **40** и 2-формилбензо-бороновой кислоты. Выход 55 мг (51%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 243-245°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 9.99 (с, 1H, CHO), 9.01 (д, ³J=8.82, 1H, CH_{Ar}), 8.44 (с, 1H, CH_{Ar}), 8.04 (д, ³J=8.47, 1H, CH_{Ar}), 7.75-7.80 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.62-7.72 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.41-7.56 (м, 4H, CH_{Ar}). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 191.81 (CHO), 160.85 (C_{Ar}), 156.13 (C_{Ar}), 150.48 (C_{Ar}), 148.96 (C_{Ar}), 147.06 (C_{Ar}), 144.04 (C_{Ar}), 136.69 (CH_{Ar}), 135.68 (C_{Ar}), 133.94 (CH_{Ar}), 133.84 (C_{Ar}), 131.22 (CH_{Ar}), 128.50 (CH_{Ar}), 128.44 (CH_{Ar}), 128.34 (CH_{Ar}), 127.15 (CH_{Ar}), 126.26 (CH_{Ar}), 123.88 (CH_{Ar}), 122.04 (CH_{Ar}), 119.53 (CH_{Ar}), 118.70 (C_{Ar}). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3111 (сл), 2922 (сл), 1738 (сл), 1684 (сил), 1585 (сил), 1564 (сил), 1542 (сил), 1469 (ср), 1455 (ср), 1409 (сл), 1338 (сл), 1307 (ср), 1269 (ср), 1191 (сл), 1096 (сл), 1020 (ср), 966 (ср), 846 (ср), 751 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 356 (100), 355 (18), 328 (30), 327 (31), 299 (28), 298 (16), 241 (5), 191 (4), 177 (14), 164 (13), 151 (10), 150 (32), 140 (11), 139 (12), 122 (6), 108 (5), 102 (5), 90 (9), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для

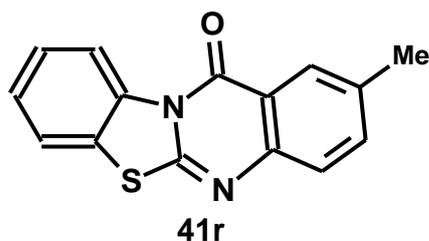
$C_{21}H_{12}O_2N_2S$: 356.06140, найден - 356.06091. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{21}H_{12}O_2N_2S$: С, 70.77; Н, 3.39; N, 7.86, найден, в %: С, 70.80; Н, 3.37; N, 7.83.

3.13.17. 2-(2-Этоксикарбонилфенил)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 41q



Получен из **40** и 2-этоксикарбонилфенил-бороновой кислоты. Выход 65 мг (53%), твёрдое белое вещество с т.пл. 199-200°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 9.03-9.06 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.40 (д, $^4J=2.40$, 1H, CH_{Ar}), 7.94 (дд, $^3J=7.61$, $^4J=1.24$, 1H, CH_{Ar}), 7.42-7.77 (м, 8H, CH_{Ar}), 4.13 (к, $^3J=7.10$, 2H, CH_2), 1.05 (т, $^3J=7.11$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 168.161 (CO_2Et), 160.89 (C_{Ar}), 157.12 (C_{Ar}), 146.51 (C_{Ar}), 141.40 (C_{Ar}), 139.57 (C_{Ar}), 136.27 (C_{Ar}), 135.86 (CH_{Ar}), 131.66 (CH_{Ar}), 131.14 (CH_{Ar}), 130.94 (C_{Ar}), 130.44 (CH_{Ar}), 127.87 (CH_{Ar}), 127.00 (CH_{Ar}), 126.92 (CH_{Ar}), 126.54 (CH_{Ar}), 125.52 (CH_{Ar}), 123.91 (C_{Ar}), 121.96 (CH_{Ar}), 119.47 (CH_{Ar}), 118.43 (C_{Ar}), 61.18 (OCH_2), 14.00 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3114 (сл), 3070 (сл), 2928 (сл), 1721 (сил), 1677 (сил), 1585 (ср), 1567 (сил), 1543 (сил), 1473 (ср), 1455 (ср), 1342 (сл), 1303 (сл), 1256 (сил), 1132 (ср), 1081 (ср), 966 (сл), 841 (сл), 757 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 400 (100), 356 (8), 355 (35), 329 (5), 328 (23), 327 (12), 299 (8), 298 (8), 272 (2), 139 (5), 90 (2), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HRMS (ESI, $M+H$) $^+$ вычислен для $C_{23}H_{16}O_3N_2S$: 401.09544, найден - 401.09603. (ESI, $M+Na$) $^+$ вычислен для $C_{23}H_{16}O_3N_2S$: 423.07738, найден - 423.07793. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{23}H_{16}O_3N_2S$: С, 68.98; Н, 4.03; N, 7.00, найден, в %: С, 68.95; Н, 4.08; N, 6.97.

3.13.18. 2-Метил-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 41r

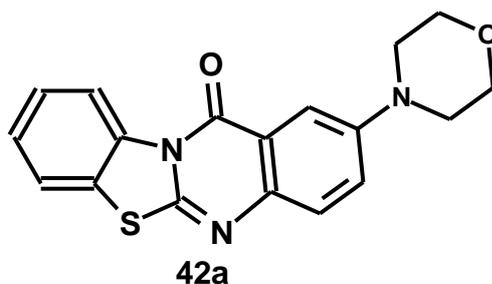


Получен из **40** и 2-метил-бороновой кислоты. Выход 49 мг (61%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 200-202°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.01-9.05 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.21-8.22 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.58-7.63 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.42-7.50 (м, 2H, CH_{Ar}), 2.52 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.03 (C_{Ar}), 156.14 (C_{Ar}), 145.46 (C_{Ar}), 136.59 (CH_{Ar}), 136.59 (CH_{Ar}), 136.35 (C_{Ar}), 136.186 (C_{Ar}), 126.81 (CH_{Ar}), 126.60 (CH_{Ar}), 125.88 (CH_{Ar}), 123.96 (C_{Ar}), 121.92 (CH_{Ar}), 119.44 (CH_{Ar}), 118.51 (C_{Ar}), 21.46 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3126 (сл), 3063 (сл), 3016 (сл), 1686 (сил), 1584 (ср), 1572 (м), 1552 (сил), 1484 (ср), 1454 (ср), 1381 (сл), 1303 (ср), 1250 (ср), 1197 (ср), 1024 (ср), 965 (ср), 828 (сил), 754 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 266 (100), 265 (37), 237 (25), 210 (2), 178 (2), 152 (1), 134 (8), 133 (4), 121 (3), 116 (2), 107 (5), 90 (9), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}$: 266.05084, найден - 266.05041. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}$: C, 67.65; H, 3.78; N, 10.52, найден, в %: C, 67.67; H, 3.81; N, 10.55.

3.14. Общая процедура синтеза 2-аминопроизводных-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов - **42a-j**

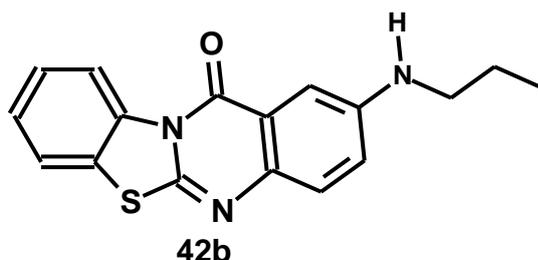
2-Бромо-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он **40** (1.0 экв., 0.302 ммоль), аминопроизводное (1.2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (4 моль%), XPhos (8 моль%), NaOtBu (1.4 экв.) были энергично перемешаны и нагреты в толуоле (2 мл) при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована этилацетатом. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, и растворитель был выпарен. Оставшийся твёрдый остаток был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

3.14.1. 2-Морфолино-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - **42a**



Получен из **40** и морфолина, согласно разработанной общей методики для **42a-j**. Выход 88 мг (86%), твёрдое слегка зелёное вещество с т.пл. 279-280°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 9.02-9.05 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.77 (д, $^4\text{J}=2.88$, 1H, CH_{Ar}), 7.62 (д, $^3\text{J}=8.70$, 2H, CH_{Ar}), 7.40-7.52 (м, 3H, CH_{Ar}), 3.90-3.93 (м, 4H, CH_2), 3.29-3.32 (м, 4H, CH_2). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 160.93 (C_{Ar}), 157.47 (C_{Ar}), 149.19 (C_{Ar}), 141.36 (C_{Ar}), 137.33 (C_{Ar}), 127.08 (CH_{Ar}), 26.84 (CH_{Ar}), 124.88 (CH_{Ar}), 124.80 (C_{Ar}), 124.16 (CH_{Ar}), 122.02 (C_{Ar}), 121.94 (CH_{Ar}), 119.44 (CH_{Ar}), 110.15 (CH_{Ar}), 66.84 (CH_2), 49.43 (CH_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3100 (сл), 3060 (сл), 2843 (сл), 1671 (сил), 1611 (ср), 1584 (ср), 1489 (ср), 1454 (ср), 1426 (сл), 1374 (ср), 1322 (ср), 1233 (ср), 1203 (ср), 1114 (сил), 956 (ср), 737 (сил), 716 (ср), 630 (сл), 566 (сл), 437 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 337 (100), 280 (17), 278 (13), 251 (12), 223 (9), 196 (2), 139 (18), 117 (2), 103 (1), 102 (1), 90 (3), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, $\text{M}+\text{H}$) $^+$ вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$: 338.09577, найден - 338.09625. (ESI, $\text{M}+\text{Na}$) $^+$ вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3\text{SNa}$: 360.07772, найден - 360.07826. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$: C, 64.08; H, 4.48; N, 12.45, найден, в %: C, 64.06; H, 4.51; N, 12.47.

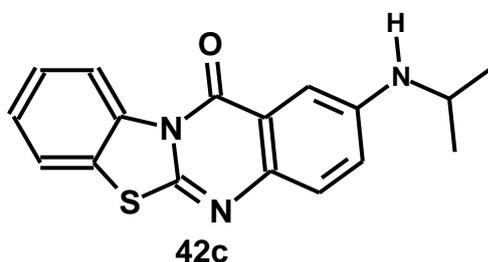
3.14.2. 2-(*n*-Пропиламино)-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 42b



Получен из **40** и *n*-пропиламина. Выход 78 мг (83%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 221-223°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.05 (дд, $^3\text{J}=7.92$, $^4\text{J}=1.71$,

1H, CH_{Ar}), 7.38-7.61 (м, 6H, NH, CH_{Ar}), 7.10 (дд, ³J=8.77, ⁴J=2.80, 1H, CH_{Ar}), 3.22 (т, ³J=7.12, 2H, CH₂), 1.66-1.78 (м, 2H, CH₂), 1.04 (т, ³J=7.42, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 161.45 (C_{Ar}), 152.41 (C_{Ar}), 147.11 (C_{Ar}), 139.96 (C_{Ar}), 136.69 (C_{Ar}), 127.31 (CH_{Ar}), 126.89 (CH_{Ar}), 124.53 (C_{Ar}), 123.32 (CH_{Ar}), 122.22 (CH_{Ar}), 122.10 (CH_{Ar}), 120.18 (C_{Ar}), 119.65 (CH_{Ar}), 105.19 (CH_{Ar}), 46.26 (CH₂), 22.89 (CH₂), 12.00 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3288 (сл), 2817 (сл), 1681 (сил), 1617 (сп), 1589 (сп), 1576 (сп), 1518 (сп), 1491 (сп), 1372 (сил), 1303 (сп), 1285 (сл), 1182 (сл), 1092 (сл), 1025 (сп), 968 (сл), 823 (сп), 774 (сп), 755 (сил), 654 (сп), 556 (сп), 424 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 309 (54), 280 (100), 266 (4), 253 (7), 224 (3), 223 (3), 211 (4), 196 (3), 179 (2), 150 (2), 140 (14), 126 (2), 109 (1), 90 (3), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₇H₁₅ON₃S: 309.09303, найден - 309.09232. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₇H₁₅ON₃S: C, 66.00; H, 4.89; N, 13.58, найден, в %: C, 66.02; H, 4.91; N, 13.56.

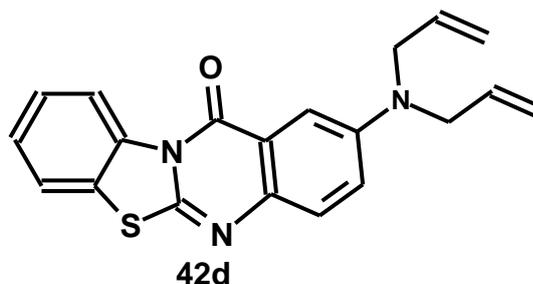
3.14.3. 2-(*и*-Пропиламино)-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 42с



Получен из **40** и *и*-пропиламина. Выход 69 мг (74%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 180-181°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 9.02-9.05 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.57-7.60 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.38-7.51 (м, 5H, NH; CH_{Ar}), 7.07 (дд, ³J=8.79, ⁴J=2.82, 1H, CH_{Ar}), 3.73-3.86 (м, 1H, CH), 1.28 (д, ³J=6.27, 6H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 161.32 (C_{Ar}), 152.28 (C_{Ar}), 145.95 (C_{Ar}), 139.73 (C_{Ar}), 136.58 (C_{Ar}), 127.29 (CH_{Ar}), 126.77 (CH_{Ar}), 124.42 (C_{Ar}), 123.61 (CH_{Ar}), 122.05 (CH_{Ar}), 121.99 (CH_{Ar}), 120.15 (CH_{Ar}), 119.52 (CH_{Ar}), 105.70 (C_{Ar}), 44.80 (CH), 23.03 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3342 (сп), 3131 (сл), 3042 (сл), 2872 (сл), 1671 (сил), 1615 (сп), 1573 (сил), 1510 (сп), 1456 (сп), 1313 (сп), 1271 (сл), 1172 (сп), 1121 (сп), 1084 (сл), 967 (сл), 870 (сл), 827 (сил), 753 (сил), 651 (сп), 533 (сп), 500 (сл), 424 (сп). Масс-спектр FD

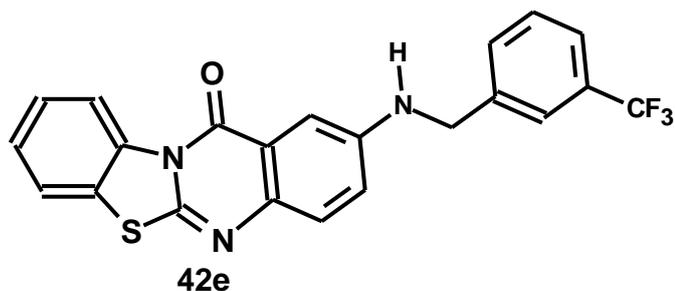
MS: m/z (%): 309 (56), 296 (6), 294 (100), 277 (4), 267 (6), 266 (10), 252 (12), 224 (4), 211 (10), 196 (3), 147 (15), 134 (5), 105 (3), 90 (5), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₇H₁₅ON₃S - 309.09303, найден - 309.09282. Элементный состав вычислен (в %) для C₁₇H₁₅ON₃S: С, 66.00; Н, 4.89; N, 13.58, найден, в %: С, 66.03; Н, 4.92; N, 13.55.

3.14.4. 2-(N,N-Диаллиламино)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 42d



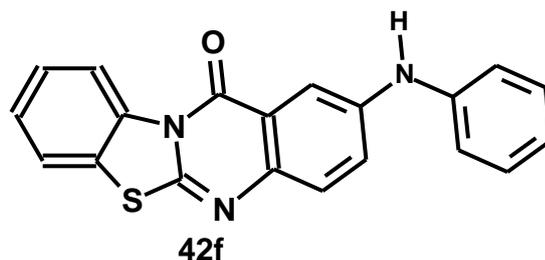
Получен из **40** и N,N-диаллиламина. Выход 66 мг (63%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 175-177°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 9.01-9.04 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.52-7.59 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.36-7.48 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.23 (дд, ³J=9.07, ⁴J=3.10, 1H, CH_{Ar}), 5.84-5.96 (м, 2H, CH), 5.19-5.25 (м, 4H, CH₂), 4.04-4.06 (м, 4H, CH₂). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 161.24 (C_{Ar}), 152.03 (C_{Ar}), 147.04 (C_{Ar}), 138.84 (C_{Ar}), 136.44 (C_{Ar}), 133.22 (CH_{Ar}), 126.91 (CH_{Ar}), 126.59 (CH_{Ar}), 126.56 (CH), 124.25 (C_{Ar}), 121.81 (CH_{Ar}), 121.37 (CH_{Ar}), 119.69 (C_{Ar}), 119.33 (CH_{Ar}), 116.67 (CH₂), 106.31 (CH_{Ar}), 53.14 (CH₂). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3123 (сл), 3068 (сл), 1675 (сил), 1611 (ср), 1568 (ср), 1498 (сил), 1453 (ср), 1391 (ср), 1304 (ср), 1249 (сл), 1185 (ср), 1056 (сл), 919 (ср), 811 (ср), 771 (ср), 717 (сл), 651 (ср), 604 (сл), 533 (сл), 456 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 347 (100), 346 (3), 320 (12), 307 (7), 306 (30), 305 (10), 304 (31), 292 (5), 291 (11), 280 (11), 251 (24), 223 (17), 196 (8), 155 (6), 134 (5), 108 (5), 90 (6), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₂₀H₁₇ON₃S - 347.10868, найден - 347.10859. Элементный состав вычислен (в %) для C₂₀H₁₇ON₃S: С, 69.14; Н, 4.93; N, 12.09, найден, в %: С, 69.17; Н, 4.95; N, 12.07.

3.14.5. 2-(3-Трифторметилбензиламино)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 42e



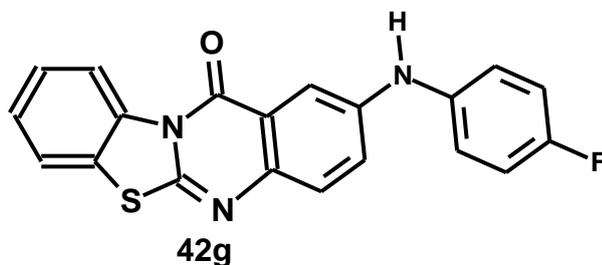
Получен из **40** и 3-трифторметилбензиламина. Выход 73 мг (56%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 158-160°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.99-9.02 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (с, 1H, NH), 7.37-7.60 (м, 9H, CH_{Ar}), 7.13 (дд, $^3\text{J}=8.79$, $^4\text{J}=2.79$, 1H, CH_{Ar}), 4.52 (с, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 161.04 (C_{Ar}), 152.80 (C_{Ar}), 146.01 (C_{Ar}), 140.34 (C_{Ar}), 139.77 (C_{Ar}), 136.35 (C_{Ar}), 130.94 (к, $^5\text{J}=1.10$, CH_{Ar}), 129.40 (CH_{Ar}), 127.34 (CH_{Ar}), 126.71 (CH_{Ar}), 125.20 (к, $^3\text{J}=9.35$, CH_{Ar}), 124.96 (к, $^1\text{J}=275.64$, CF_3), 124.82 (к, $^3\text{J}=9.35$, CH_{Ar}), 124.55 (к, $^4\text{J}=3.59$, C_{Ar}), 124.40 (к, $^2\text{J}=34.11$, C_{Ar}), 124.32 (к, $^4\text{J}=3.84$, CH_{Ar}), 124.23 (CH_{Ar}), 123.11 (CH_{Ar}), 119.90 (C_{Ar}), 119.41 (CH_{Ar}), 105.67 (CH_{Ar}), 48.05 (CH_2). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -62.58 (с, 3F, CF_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3345 (ср), 3063 (сл), 2926 (сл), 1667 (сил), 1617 (ср), 1572 (ср), 1489 (ср), 1454 (ср), 1321 (сил), 1272 (сл), 1115 (ср), 1070 (ср), 1025 (сл), 967 (сл), 858 (сл), 799 (ср), 749 (сил), 700 (сил), 652 (ср), 532 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 425 (100), 267 (14), 266 (87), 239 (11), 211 (20), 159 (13), 134 (4), 119 (3), 109 (10), 90 (4), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) вычислен для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{ON}_3\text{S}^+$ - 426.08824, найден - 426.08858. (ESI, $\text{M}+\text{Na}^+$) вычислен для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{ON}_3\text{SNa}^+$ - 448.07019, найден - 448.07076. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{ON}_3\text{S}$: C, 62.11; H, 3.32; N, 9.88, найден, в %: C, 62.13; H, 3.35; N, 9.86.

3.14.6. 2-Фениламино-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 42f



Получен из **40** и анилина. Выход 87 мг (83%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 242-243°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 8.86-8.89 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.64 (с, 1H, NH), 7.88-7.97 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.46-7.57 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.16-7.35 (м, 4H, CH_{Ar}), 6.91-6.97 (м, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 160.01 (C_{Ar}), 152.95 (C_{Ar}), 142.38 (C_{Ar}), 142.02 (C_{Ar}), 140.33 (C_{Ar}), 135.83 (C_{Ar}), 129.37 (CH_{Ar}), 126.95 (CH_{Ar}), 126.66 (C_{Ar}), 126.58 (CH_{Ar}), 125.21 (C_{Ar}), 123.60 (CH_{Ar}), 122.77 (CH_{Ar}), 120.97 (CH_{Ar}), 119.18 (CH_{Ar}), 118.22 (CH_{Ar}), 117.77 (CH_{Ar}), 108.78 (CH_{Ar}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3370 (ср), 3117 (сл), 3043 (сл), 2920 (сл), 1668 (сил), 1617 (ср), 1592 (ср), 1516 (ср), 1483 (сил), 1452 (ср), 1335 (ср), 1201 (ср), 1128 (ср), 1078 (ср), 1060 (сл), 1022 (ср), 904 (ср), 827 (ср), 749 (сил), 696 (сил), 500 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 343 (100), 342 (45), 343 (41), 314 (12), 238 (5), 192 (5), 157 (4), 131 (2), 109 (3), 90 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{S}$ - 343.07738, найден - 343.07724. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{S}$: C, 62.95; H, 3.82; N, 12.24, найден, в %: C, 62.97; H, 3.81; N, 12.22.

3.14.7. 2-(4-Фторфениламино)-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 42g

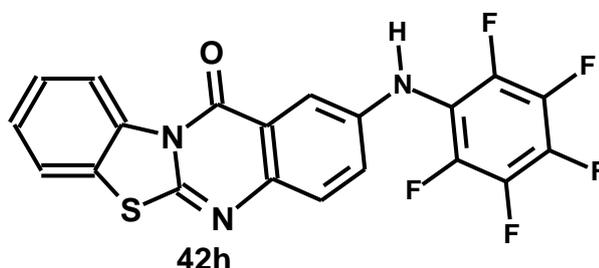


Получен из **40** и 4-фторанилина. Выход 68 мг (62%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 261-263°C. ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 8.87-8.90 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.59 (с, 1H, NH), 7.94-7.97 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.80 (д, $^4\text{J}=1.86$, 1H, CH_{Ar}), 7.50-7.60 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.18-7.20 (м, 4H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 160.02 (C_{Ar}), 142.59 (C_{Ar}), 140.68 (д, $^1\text{J}=245.36$, CF), 140.23 (C_{Ar}), 138.69 (C_{Ar}), 135.85 (C_{Ar}), 127.04 (CH_{Ar}), 126.70 (C_{Ar}), 126.61 (CH_{Ar}), 124.73 (C_{Ar}), 124.29 (д, $^4\text{J}=2.37$, C_{Ar}), 123.63 (CH_{Ar}), 122.79 (CH_{Ar}), 120.23 (д, $^3\text{J}=7.78$, CH_{Ar}), 119.23 (CH_{Ar}), 118.25 (CH_{Ar}), 116.00 (д, $^2\text{J}=22.47$, CH_{Ar}), 108.03 (CH_{Ar}). ЯМР ^{19}F

(CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: -121.90 (с, 1F, CF). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3352 (ср), 3118 (сл), 3044 (сл), 2918 (сл), 2849 (сл), 1663 (сил), 1618 (ср), 1573 (ср), 1504 (сил), 1453 (ср), 1307 (ср), 1203 (сил), 1132 (сл), 1095 (ср), 1023 (ср), 937 (сл), 831 (ср), 748 (сил), 695 (ср), 651 (ср), 506 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 361 (100), 360 (33), 332 (6), 238 (5), 211 (6), 180 (30), 166 (5), 156 (15), 108 (4), 90 (2), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, M+H)⁺ вычислен для C₂₀H₁₃FON₃S⁺: 362.07579, найден - 362.0764. Элементный состав вычислен (в %) для C₂₀H₁₂FON₃S: C, 66.47; H, 3.35; N, 11.63, найден, в %: C, 66.49; H, 3.38; N, 11.66.

3.14.8. 2-(2,3,4,5,6-Пентафторфениламино)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-

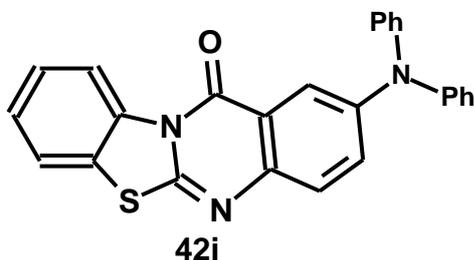
12-он - 42h



Получен из **40** и 2,3,4,5,6-пентафторанилина. Выход 71 мг (54%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 290-292°C. ЯМР ¹H (CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: 8.85-8.89 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.77 (с, 1H, NH), 7.94-7.98 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.43-7.61 (м, 5H, CH_{Ar}). ЯМР ¹³C (CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: 161.04 (C_{Ar}), 159.97 (C_{Ar}), 153.64 (C_{Ar}), 142.27 (C_{Ar}), 141.57 (C_{Ar}), 140.88 (C_{Ar}), 140.12 (C_{Ar}), 135.82 (C_{Ar}), 131.82 (C_{Ar}), 126.81 (C_{Ar}), 126.72 (C_{Ar}), 126.63 (C_{Ar}), 123.88 (C_{Ar}), 123.60 (CH_{Ar}), 122.80 (CH_{Ar}), 119.02 (CH_{Ar}), 118.24 (CH_{Ar}), 108.89 (CH_{Ar}). ЯМР ¹⁹F (CD₃SOCD₃), δ , м.д., Гц: -163.61- -163.70 (м, 3F, CF), -147.96 - -147.84 (м, 2F, CF). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3308 (ср), 1666 (сил), 1621 (ср), 1594 (ср), 1493 (сил), 1455 (ср), 1412 (ср), 1337 (ср), 1304 (ср), 1266 (ср), 1205 (ср), 1019 (сил), 983 (сил), 826 (ср), 744 (сил), 649 (ср), 530 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 433 (100), 415 (5), 385 (6), 266 (6), 238 (5), 217 (3), 193 (2), 168 (1), 108 (1), 90 (1), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, M+H)⁺ вычислен для C₂₀H₉F₅ON₃S⁺: 434.0381, найден - 434.03851; (ESI, M+Na)⁺ вычислен для C₂₀H₈F₅ON₃SNa⁺: 456.02004, найден -

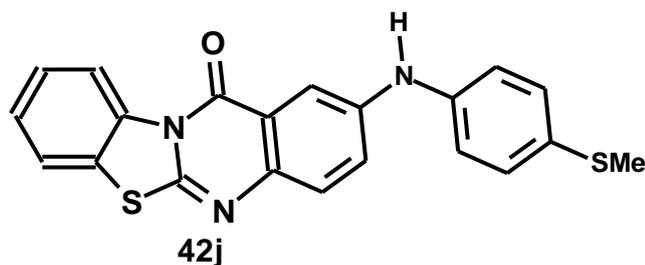
456.02043. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{20}H_8F_5ON_3S$: С, 55.43; Н, 1.86; N, 9.70, найден, в %: С, 55.45; Н, 1.88; N, 9.68.

3.14.9. 2-(N,N-Дифениламино)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 42i



Получен из **40** и N-фениланилина. Выход 63 мг (49%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 250-252°C. ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 8.95-8.99 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.03 (пт, $^4J=1.55$, 1H, CH_{Ar}), 7.54-7.62 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.41-7.47 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.26-7.32 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.04-7.15 (м, 6H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 160.55 (C_{Ar}), 154.78 (C_{Ar}), 147.31 (CH_{Ar}), 146.18 (C_{Ar}), 142.61 (C_{Ar}), 136.20 (C_{Ar}), 130.90 (CH_{Ar}), 129.65 (CH_{Ar}), 126.97 (CH_{Ar}), 126.80 (CH_{Ar}), 126.77 (C_{Ar}), 124.79 (CH_{Ar}), 124.03 (C_{Ar}), 123.79 (CH_{Ar}), 121.87 (CH_{Ar}), 119.62 (C_{Ar}), 119.32 (CH_{Ar}), 118.82 (CH_{Ar}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3116 (сл), 3064 (сл), 2959 (сл), 1672 (сил), 1611 (ср), 1566 (сил), 1545 (ср), 1354 (сил), 1303 (ср), 1237 (ср), 1210 (ср), 1151 (сл), 1029 (ср), 966 (ср), 825 (ср), 748 (сил), 692 (сил), 652 (ср), 507 (сил), 449 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 419 (100), 418 (48), 390 (5), 313 (5), 268 (4), 210 (4), 192 (2), 167 (2), 150 (2), 134 (1), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{26}H_{17}ON_3S$: 419.10868, найден - 419.10781. Элементный состав вычислен (в %) для $C_{26}H_{17}ON_3S$: С, 74.44; Н, 4.08; N, 10.02, найден, в %: С, 74.41; Н, 4.05; N, 10.05.

3.14.10. 2-((4-Метилтио)-фениламино)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - 42j

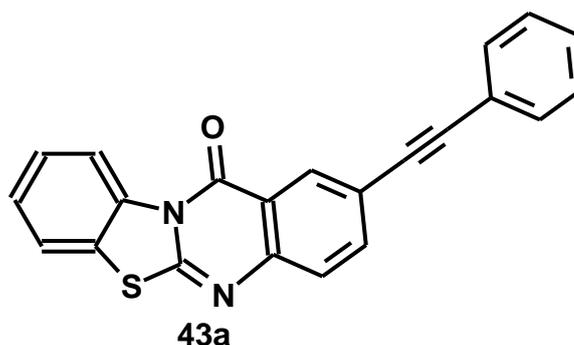


Получен из **40** и 4-метилтиофениламина. Выход 77 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 228-230°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.99-9.03 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.97 (д, $^4\text{J}=2.67$, 1H, CH_{Ar}), 7.56-7.62 (м, 2H, NH CH_{Ar}), 7.42-7.48 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.28 (д, $^3\text{J}=8.67$, 2H, CH_{Ar}), 7.18 (д, $^3\text{J}=8.85$, 1H, CH_{Ar}), 7.12 (д, $^3\text{J}=8.67$, 2H, CH_{Ar}), 2.48 (с, 3H, SCH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 160.80 (C_{Ar}), 154.07 (C_{Ar}), 141.92 (C_{Ar}), 141.77 (C_{Ar}), 140.07 (C_{Ar}), 136.30 (CH_{Ar}), 131.24 (C_{Ar}), 131.09 (C_{Ar}), 129.73 (CH_{Ar}), 127.39 (CH_{Ar}), 126.84 (CH_{Ar}), 125.63 (CH_{Ar}), 124.16 (C_{Ar}), 121.95 (CH_{Ar}), 119.86 (CH_{Ar}), 119.44 (CH_{Ar}), 115.90 (C_{Ar}), 111.28 (CH_{Ar}), 17.63 (SCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3362 (ср), 3115 (сл), 3022 (сл), 2917 (сл), 1737 (сл), 1664 (сил), 1616 (ср), 1590 (ср), 1568 (сил), 1510 (сил), 1479 (сил), 1386 (ср), 1201 (ср), 1131 (сл), 1083 (ср), 1009 (сл), 962 (ср), 860 (ср), 740 (сил), 650 (ср), 556 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 389 (100), 374 (52), 341 (11), 312 (4), 211 (4), 195 (4), 179 (3), 157 (3), 108 (3), 90 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{S}_2$: 389.06311, найден - 389.06480. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{S}_2$: C, 64.76; H, 3.88; N, 10.79, найден, в %: C, 64.74; H, 3.89; N, 10.81.

3.15. Общая процедура синтеза 2-алкинилпроизводных-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов - 43а-е

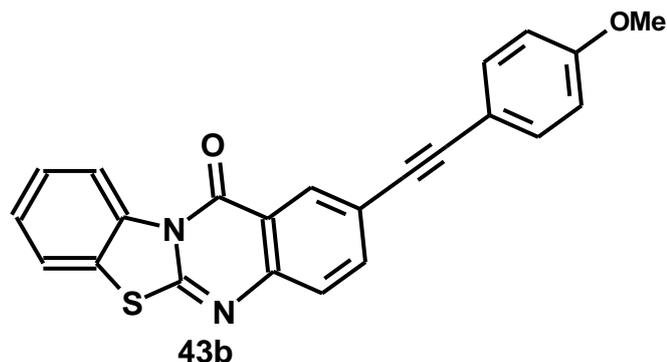
2-Бromo-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он (**40**) (1.0 экв., 0.302 ммоль), алкинпроизводные (1.5 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 моль%), XPhos (8 моль%), Et_3N (2.0 экв.), CuI (4 моль%) были энергично перемешаны и нагреты в сухом ДМФА (2 мл) при 150°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована этилацетатом. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, а растворитель был выпарен. Оставшийся твёрдый остаток был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

3.15.1. 2-Фенилэтинил-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 43а



Получен из **40** и фенилацетилена, согласно разработанной общей методики для **43a-e**. Выход 93 мг (78%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 209-212°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.03 (дд, $^3\text{J}=7.98$, $^4\text{J}=1.17$, 1H, CH_{Ar}), 8.50 (д, $^4\text{J}=1.96$, 1H, CH_{Ar}), 7.88 (дд, $^3\text{J}=8.44$, $^4\text{J}=1.90$, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (д, $^3\text{J}=8.52$, 2H, CH_{Ar}), 7.55-7.58 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.50 (дд, $^3\text{J}=7.96$, $^4\text{J}=1.66$, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (дд, $^3\text{J}=7.42$, $^4\text{J}=1.57$, 1H, CH_{Ar}), 7.36-7.58 (м, 3H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 159.98 (C_{Ar}), 157.54 (C_{Ar}), 146.63 (C_{Ar}), 137.45 (CH_{Ar}), 135.98 (C_{Ar}), 131.64 (CH_{Ar}), 130.43 (CH_{Ar}), 128.52 (CH_{Ar}), 128.37 (CH_{Ar}), 126.92 (CH_{Ar}), 126.86 (CH_{Ar}), 126.08 (CH_{Ar}), 126.08 (CH_{Ar}), 123.68 (C_{Ar}), 122.83 (C_{Ar}), 121.80 (CH_{Ar}), 120.88 (C_{Ar}), 119.34 (CH_{Ar}), 118.59 (C_{Ar}), 90.82 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 88.38 ($\text{CC}\equiv\text{C}$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3114 (сл), 3096 (сл), 2854 (сл), 1955 (сл), 1788 (сл), 1681 (сил), 1585 (сил), 1572 (сил), 1465 (сп), 1453 (сп), 1302 (сп), 1272 (сл), 1236 (сл), 1204 (сл), 1181 (сл), 1023 (сл), 965 (сл), 825 (сп), 747 (сил), 691 (сп), 643 (сп), 552 (сл). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 352 (100), 324 (6), 323 (4), 322 (6), 264 (2), 201 (1), 190 (8), 189 (3), 176 (18), 163 (7), 126 (3), 90 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{FON}_2\text{S}$ - 352.06649, найден - 352.06620. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{FON}_2\text{S}$: C, 74.98; H, 3.43; N, 7.95, найден, в %: C, 75.01; H, 3.41; N, 7.96.

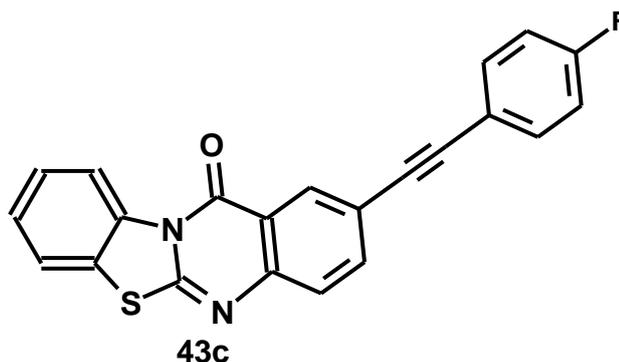
3.15.2. 2-(4-Метоксифенилэтинил-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он - **43b**



Получен из **40** и 4-метоксифенилацетилена. Выход 87 мг (75%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 220-222°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.99-9.02 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.52 (д, $^4\text{J}=1.89$, 1H, CH_{Ar}), 7.83 (дд, $^3\text{J}=8.47$, $^4\text{J}=1.99$, 1H, CH_{Ar}), 7.58-7.62 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.46-7.50 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.43 (дд, $^3\text{J}=7.56$, $^4\text{J}=1.44$, 1H, CH_{Ar}), 6.88 (д, $^3\text{J}=8.85$, 2H, CH_{Ar}), 3.82 (с, 3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 160.11 (C_{Ar}), 159.97 (C_{Ar}), 157.46 (C_{Ar}), 146.48 (C_{Ar}), 137.48 (CH_{Ar}), 136.13 (C_{Ar}), 133.28 (CH_{Ar}), 130.23 (CH_{Ar}), 127.03 (CH_{Ar}), 126.96 (CH_{Ar}), 126.13 (CH_{Ar}), 123.83 (C_{Ar}), 121.92 (CH_{Ar}), 121.41 (C_{Ar}), 119.46 (CH_{Ar}), 118.71 (C_{Ar}), 115.05 (C_{Ar}), 114.19 (CH_{Ar}), 91.09 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 87.34 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 55.43 (OCH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3470 (сл), 3107 (сл), 2832 (сл), 1693 (сил), 1601 (сп), 1566 (сп), 1508 (сил), 1456 (сп), 1307 (сп), 1241 (сп), 1173 (сп), 1107 (сл), 1024 (сп), 984 (сл), 904 (сл), 834 (сил), 753 (сил), 705 (сл), 647 (сл), 532 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 382 (100), 368 (10), 367 (36), 339 (11), 253 (2), 209 (2), 191 (22), 170 (30), 150 (6), 142 (3), 113 (3), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{FO}_2\text{N}_2\text{S}$: 382.07705, найден - 382.07714. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{FO}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 72.23; H, 3.69; N, 7.33, найден, в %: C, 72.24; H, 3.70; N, 7.35.

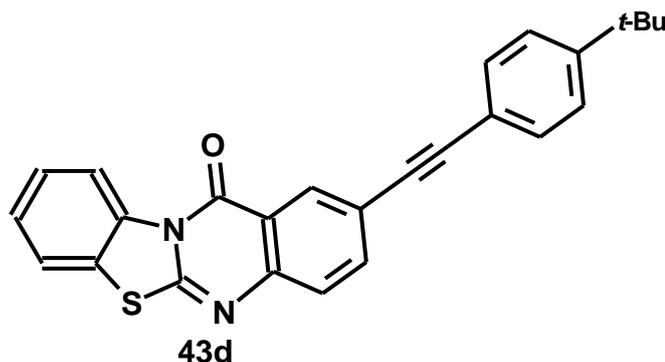
3.15.3. 2-(4-Фторофенилэтинил)-12H-бензотиазоло[2,3-b]хиназолин-12-он -

43c



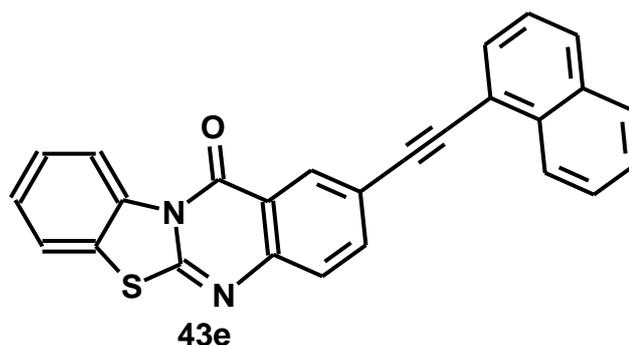
Получен из **40** и 4-фторофенилацетилен. Выход 60 мг (53%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 218-219°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.03-9.07 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.58 (д, $^4\text{J}=1.89$, 1H, CH_{Ar}), 7.88 (дд, $^3\text{J}=8.50$, $^4\text{J}=2.02$, 1H, CH_{Ar}), 7.65 (д, $^3\text{J}=8.82$, 2H, CH_{Ar}), 7.47-7.57 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.04-7.10 (м, 2H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 162.67 (д, $^1\text{J}=249.91$, C_{Ar}), 159.96 (C_{Ar}), 157.65 (C_{Ar}), 146.63 (C_{Ar}), 137.39 (CH_{Ar}), 135.98 (C_{Ar}), 133.58 (д, $^3\text{J}=8.38$, CH_{Ar}), 130.44 (CH_{Ar}), 126.98 (CH_{Ar}), 126.93 (CH_{Ar}), 126.11 (CH_{Ar}), 123.70 (C_{Ar}), 121.85 (CH_{Ar}), 120.71 (C_{Ar}), 119.37 (CH_{Ar}), 118.95 (д, $^4\text{J}=3.59$, C_{Ar}), 118.61 (C_{Ar}), 115.74 (д, $^2\text{J}=22.42$, CH_{Ar}), 89.76 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 88.08 ($\text{CC}\equiv\text{C}$). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -110.34 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3111 (сл), 3076 (сл), 3041 (сл), 2852 (сл), 1808 (сл), 1691 (сил), 1610 (сл), 1583 (сп), 1564 (сил), 1505 (сп), 1454 (сп), 1307 (сп), 1270 (сп), 1221 (сп), 1186 (сл), 1122 (сл), 1059 (сл), 1023 (сп), 942 (сл), 838 (сил), 781 (сп), 757 (сп), 697 (сл), 5741 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 370 (100), 342 (7), 208 (7), 206 (3), 237 (2), 206 (2), 181 (5), 134 (2), 108 (1), 107 (2), 90 (3), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{FON}_2\text{S}$ - 370.05706, найден - 370.05782. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{FON}_2\text{S}$: C, 71.34; H, 2.99; N, 7.56, найден, в %: C, 71.33; H, 3.01; N, 8.01.

3.15.4. 2-((4-*tert*-Бутил)фенилэтинил)-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 43d



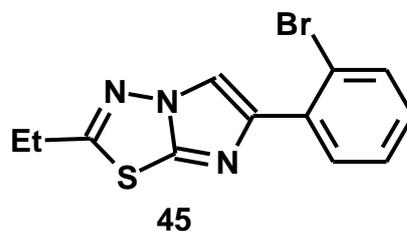
Получен из **40** и (4-*tert*-бутил)фенилацетилена. Выход 81 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 230-234°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.01-9.04 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.56 (д, $^4J=2.08$, 1H, CH_{Ar}), 7.87 (дд, $^3J=8.55$, $^4J=2.21$, 1H, CH_{Ar}), 7.60-7.64 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.38-7.51 (м, 6H, CH_{Ar}), 1.33 (с, 9H, 3CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 160.18 (C_{Ar}), 157.62 (C_{Ar}), 152.07 (C_{Ar}), 146.65 (C_{Ar}), 137.67 (CH_{Ar}), 136.18 (C_{Ar}), 131.58 (CH_{Ar}), 130.51 (CH_{Ar}), 127.108 (CH_{Ar}), 127.04 (CH_{Ar}), 126.19 (CH_{Ar}), 125.59 (CH_{Ar}), 123.87 (C_{Ar}), 121.99 (CH_{Ar}), 121.37 (C_{Ar}), 119.97 (C_{Ar}), 119.53 (CH_{Ar}), 118.75 (C_{Ar}), 91.26 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 87.96 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 34.99 ($\text{C}_{\text{m-бутил}}$), 31.32 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3066 (сл), 2956 (сл), 2865 (сл), 1688 (сил), 1586 (ср), 1565 (сил), 1540 (ср), 1478 (ср), 1456 (ср), 1406 (сл), 1361 (сл), 1306 (ср), 1270 (ср), 1222 (сл), 1183 (сл), 1103 (сл), 906 (ср), 831 (сил), 750 (ср), 726 (ср), 653 (ср), 559 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 408 (100), 394 (25), 393 (87), 378 (15), 377 (5), 365 (15), 352 (11), 265 (2), 214 (5), 196 (16), 182 (41), 168 (4), 150 (4), 134 (3), 115 (3), 90 (3), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ON}_2\text{S}$ - 408.12909, найден - 408.12882. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ON}_2\text{S}$: C, 76.44; H, 4.93; N, 6.86, найден, в %: C, 76.48; H, 4.91; N, 6.89.

3.15.5. 2-((1-Нафтил)этинил)-12H-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он - 43e



Получен из **40** и (1-нафтил)ацетилена. Выход 55 мг (45%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 198-199°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 9.02-9.05 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.68 (д, $^4\text{J}=1.86$, 1H, CH_{Ar}), 8.45 (д, $^3\text{J}=8.37$, 1H, CH_{Ar}), 7.99 (дд, $^3\text{J}=8.38$, $^4\text{J}=1.90$, 1H, CH_{Ar}), 7.86 (дд, $^3\text{J}=8.13$, $^4\text{J}=3.78$, 2H, CH_{Ar}), 7.79 (дд, $^3\text{J}=7.17$, $^4\text{J}=1.14$, 1H, CH_{Ar}), 7.61-7.69 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.44-7.57 (м, 4H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 160.19 (C_{Ar}), 157.74 (C_{Ar}), 151.13 (C_{Ar}), 146.89 (C_{Ar}), 137.66 (CH_{Ar}), 136.16 (C_{Ar}), 133.34 (C_{Ar}), 133.32 (CH_{Ar}), 130.74 (CH_{Ar}), 130.62 (CH_{Ar}), 129.22 (CH_{Ar}), 128.47 (C_{Ar}), 127.13 (CH_{Ar}), 127.10 (CH_{Ar}), 127.06 (CH_{Ar}), 126.66 (CH_{Ar}), 126.37 (C_{Ar}), 126.28 (CH_{Ar}), 125.41 (CH_{Ar}), 123.87 (CH_{Ar}), 121.99 (CH_{Ar}), 121.16 (C_{Ar}), 120.59 (C_{Ar}), 119.53 (CH_{Ar}), 93.47 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 89.22 ($\text{CC}\equiv\text{C}$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3359 (сл), 3111 (сл), 3007 (сл), 2918 (сл), 2236 (сл), 1915 (сл), 1796 (сл), 1684 (сил), 1566 (сил), 1483 (ср), 1455 (ср), 1305 (ср), 1193 (ср), 1124 (сл), 1026 (сл), 900 (ср), 830 (сил), 792 (сил), 767 (ср), 734 (ср), 650 (ср), 572 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 402 (100), 374 (7), 346 (3), 238 (10), 201 (18), 187 (4), 174 (5), 158 (6), 144 (3), 119 (4), 90 (3). $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{S}$: 402.08214, найден - 402.08305. Элементный состав вычислен (в %) для $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{S}$: C, 77.59; H, 3.51; N, 6.96, найден, в %: C, 77.55; H, 3.54; N, 6.97.

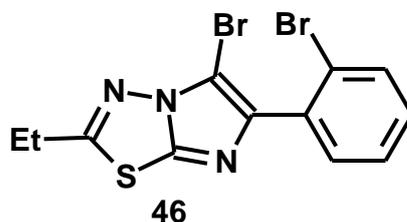
3.16. Синтез 6-(2-Бромфенил)-2-этил-имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола - **45**



В колбе, снабженной обратным холодильником, были растворены в *n*-бутаноле (50 мл) 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазол (1.70 г, 13 ммоль) и 2,2'-дибромоацетофенон (1.88 г, 6.8 ммоль). Реакционная масса была прокипячена 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры выпавший твёрдый осадок был отфильтрован и очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан). Было получено 1.76 г продукта **45** (86%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 110-112 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 8.39 (с, 1H, CH_{Ar}), 8.01 (дд, $^3\text{J}=7.9$, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (дд, $^3\text{J}=7.9$, $^4\text{J}=1.5$, 1H, CH_{Ar}), 7.34–7.39 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.10–7.16 (м, 1H, CH_{Ar}), 3.01 (к, $^3\text{J}=7.45$, 2H, CH_2), 1.43 (т, $^3\text{J}=7.53$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 166.3 (C_{Ar}), 144.6 (C_{Ar}), 143.3 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 121.0 (C_{Ar}), 113.4 (CH_{Ar}), 25.9 (CH_2), 13.1 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3140 (сл), 3069 (сл), 2962 (сл), 2869 (сл), 1688 (сл), 1608 (ср), 1520 (сил), 1445 (ср), 1376 (ср), 1261 (ср), 1182 (сил), 1015 (сил), 938 (сл), 853 (сил), 759 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 309 (77) 307 (77), 227 (29), 277 (40), 225 (28), 183 (32), 181 (32), 173 (52), 146 (100), 120 (5), 114 (7), 102 (41), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3^{81}\text{BrS}$: 308.97529, найден - 308.97518. HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{BrS}$: 306.97773, найден - 306.97720.

3.16.1. Синтез 5-бromo-6-(2-бromoфенил)-2-этилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадазола

- 46



6-(2-Бromoфенил)-2-этил-имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол **45** (1.40 г, 3.6 ммоль) был растворен в уксусной кислоте (15 мл). К массе было добавлено по каплям при комнатной температуре в течение 15 мин 0.26 мл брома, растворённого в 1.5 мл уксусной кислоты. Реакционная смесь была оставлена при перемешивании и комнатной температуре в течение 75 мин. После к смеси был

добавлен порциями охлажденный водный раствор NaOAc (410 мг, 5 ммоль). Образующийся пресипитат был собран фильтрованием и оставшиеся твёрдый остаток был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан). Получен продукт **46**, 1.35 г (76%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 109-110°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.69 (д, $^3\text{J}=8.1$, 1H, CH_{Ar}), 7.47 (д, $^3\text{J}=7.5$, 1H, CH_{Ar}), 7.38 (д, $^3\text{J}=7.3$, 1H, CH_{Ar}), 7.28 (д, $^3\text{J}=7.7$, 1H, CH_{Ar}), 3.09 (к, $^3\text{J}=7.5$, 2H, CH_2), 1.46 (т, $^3\text{J}=7.8$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 168.0 (C_{Ar}), 143.4 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 94.8 (C_{Ar}), 25.0 (CH_2), 12.8 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2979 (сл), 2934 (сл), 2915 (сл), 1594 (сл), 1524 (ср), 1467 (сил), 1426 (ср), 1322 (ср), 1284 (сл), 1106 (сил), 1044 (сил), 977 (сил), 754 (s сил), 724 (сил), 669 (ср), 638 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 389 (35), 387 (66), 385 (33), 253 (100), 251 (98), 226 (9), 201 (6), 172 (16), 151 (15), 149 (14), 146 (15), 128 (16), 120 (28), 102 (17), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{Br}_2\text{S}$: 384.88784, найден - 384.88737. HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{Br}^{81}\text{BrS}$: 386.88580, найден - 386.88539. HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3^{81}\text{Br}_2\text{S}$: 384.88375, найден - 388.88329

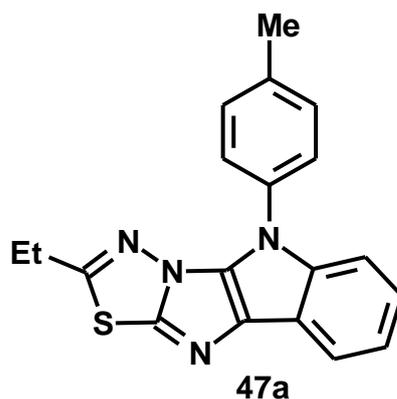
3.17. Общая процедура синтеза 2-этил-5-(замещенных)-5H-

[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-b]индолов - 47a-g

5-Бromo-6-(2-бromoфенил)-2-этилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадазол **46** (100 мг, 0.275 ммоль), производное анилина (0.412 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.025 ммоль), XantPhos (0.0750 ммоль), NaO*m*-Бут (0.750 ммоль) были нагреты в сухом ксилоле (2 мл) при 150°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована этилацетатом. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, и растворитель был выпарен. Оставшийся твёрдый остаток был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

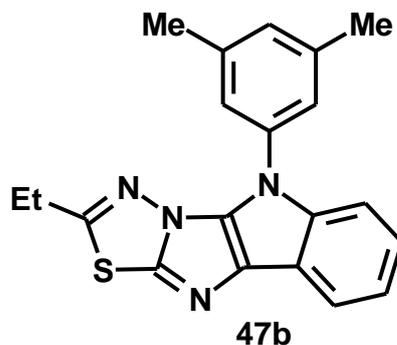
3.17.1 2-Этил-5-(*n*-толил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-b]индол -

47a



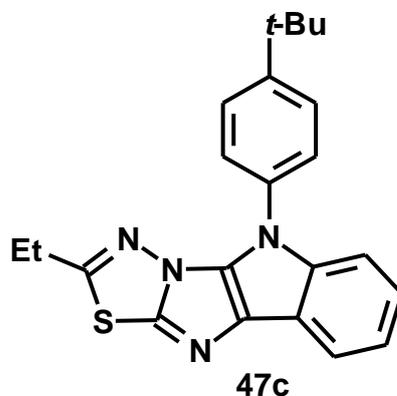
Получен из **46** и *n*-метиланилина согласно разработанной общей процедуре для **47a-g**. Выход 73 мг (84%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 187-188°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.96–8.01 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.60–7.63 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.55 (д, $^3\text{J}=8.4$, 2H, CH_{Ar}), 7.38 (д, $^3\text{J}=8.5$, 2H, CH_{Ar}), 7.26–7.30 (м, 2H, CH_{Ar}), 3.01 (к, $^3\text{J}=7.6$, 2H, CH_2), 2.47 (с, 3H, CH_3), 1.41 (т, $^3\text{J}=7.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 164.5 (C_{Ar}), 144.0 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 120.3 (C_{Ar}), 119.3 (C_{Ar}), 118.6 (CH_{Ar}), 111.4 (CH_{Ar}), 26.0 (CH_2), 21.4 (CH_3), 13.3 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3034 (сл), 2980 (сл), 2939 (сл), 2872 (сл), 1606 (сл), 1537 (сл), 1513 (сил), 1436 (сл), 1380 (сл), 1259 (сил), 1186 (сл), 1081 (сл), 970 (сл), 888 (сл), 797 (сил), 749 (ср), 736 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 332 (93), 278 (10), 277 (40), 276 (100), 263 (9), 262 (50), 250 (5), 219 (36), 166 (8), 138 (26), 102 (12), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: 332.10902, найден - 332.10875.

3.17.2. 2-Этил-5-(3,5-диметилфенил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-b]индол - 47b



Получен из **46** и 3,5-диметиланилина. Выход 59 мг (66%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 189-189°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.98-8.01 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.64-7.67 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.29-7.32 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.06 (с, 1H, CH_{Ar}), 3.05 (к, $^3\text{J}=7.53$, 2H, CH_2), 2.44 (с, 6H, CH_3), 1.43 (т, $^3\text{J}=7.5$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 166.2 (C_{Ar}), 143.6 (C_{Ar}), 139.6 (CH_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 121.7 (CH_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 117.8 (C_{Ar}), 111.7 (CH_{Ar}), 25.9 (CH_2), 21.5 (CH_3), 12.9 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3052 (сл), 3017 (сл), 2980 (сл), 2868 (сл), 1599 (сил), 1537 (ср), 1506 (сил), 1459 (сил), 1380 (сл), 1354 (сил), 1289 (сл), 1230 (сил), 1165 (ср), 1132 (сил), 847 (сил), 730 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 346 (100), 291 (35), 290 (36), 277 (16), 276 (85), 233 (20), 218 (5), 146 (4), 139 (9), 105 (5), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: 346.1247, найден - 346.1245.

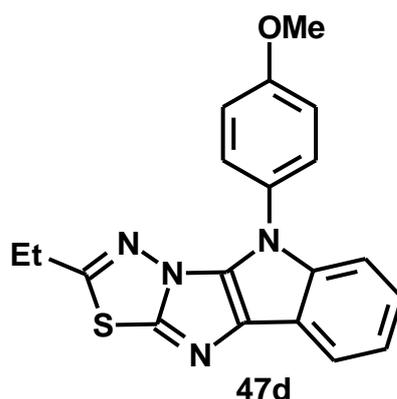
3.17.3. 2-Этил-5-[4-(1,1-диметилэтил)фенил]-5H-[1,3,4]тиадиазоло [2',3':2,3]имидазо[4,5-b]индол - 47c



Получен из **46** и 4-*tert*-бутиланилина. Выход 79 мг (81%), твёрдое слегка коричневое вещество с т.пл. 151-152°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.99-8.03 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.59-7.67 (м, 5H, CH_{Ar}), 7.30-7.34 (м, 2H, CH_{Ar}), 3.06 (к, $^3\text{J}=7.6$, 2H, CH_2), 1.43 (т, $^3\text{J}=7.5$, 3H, CH_3), 1.42 (с, 9H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 165.2 (C_{Ar}), 160.1 (C_{Ar}), 145.0 (CH_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 124.3 (C_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 121.4 (CH_{Ar}), 118.8 (C_{Ar}), 111.6 (CH_{Ar}), 34.9 (*Сm*-Бут), 31.6 (CH_3 *m*-Бут), 26.0 (CH_2), 13.2 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3159 (сл), 3052 (сл), 2963 (сл), 2868 (сл), 1736 (сл), 1681 (сл), 1608

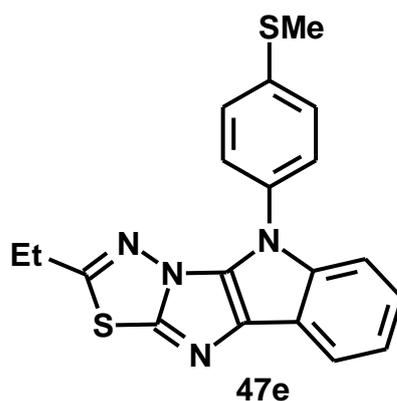
(ср), 1575 (ср), 1516 (сил), 1457 (сил), 1400 (сл), 1341 (ср), 1242 (ср), 1223 (сл), 1188 (ср), 1043 (ср), 952 (ср), 836 (сил), 733 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 374 (100), 359 (5), 305 (12), 304 (61), 263 (12), 262 (14), 205 (5), 180 (5), 145 (7), 102 (5), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $M+H$)⁺ вычислен для $C_{22}H_{23}N_4S$: 375.1638, найден - 375.1641.

**3.17.4. 2-Этил-5-(4-метоксифенил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3] имидазо[4,5-
b]индол - 47d**



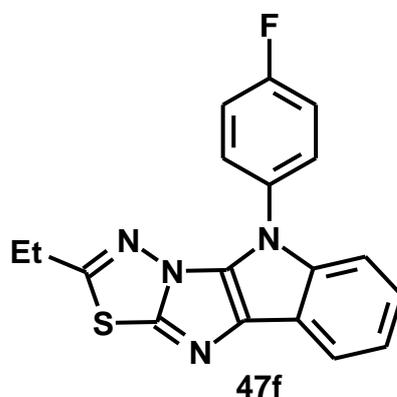
Получен из **46** и *p*-метоксианилина. Выход 65 мг (72%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 167-168°C. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 7.97-8.00 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.51-7.57 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.27-7.30 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.10 (д, ³J=8.9, 2H, CH_{Ar}), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 3.02 (к, ³J=7.5, 2H, CH₂), 1.41 (т, ³J=7.6, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 165.1 (C_{Ar}), 158.6 (C_{Ar}), 143.6 (C_{Ar}), 139.0 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 122.1 (C_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 118.5 (CH_{Ar}), 118.4 (C_{Ar}), 114.8 (CH_{Ar}), 111.1 (CH_{Ar}), 55.6 (OCH₃), 25.8 (CH₂), 13.1 (CH₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3051 (сл), 2975 (сл), 2871 (сл), 2037 (сл), 1905 (сл), 1738 (сл), 1612 (ср), 1575 (ср), 1510 (сил), 1463 (ср), 1444 (ср), 1403 (сл), 1356 (ср), 1247 (сил), 1174 (ср), 1129 (ср), 1019 (сил), 834 (сил), 741 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 348 (100), 293 (26), 292 (76), 278 (28), 235 (18), 192 (18), 154 (5), 139 (5), 128 (2), 102 (7), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{19}H_{16}ON_4S$: 348.1039, найден - 348.1035.

**3.17.5. 2-Этил-5-[(4-метилтио)фенил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3] имидазо
[4,5-b]индол - 47e**



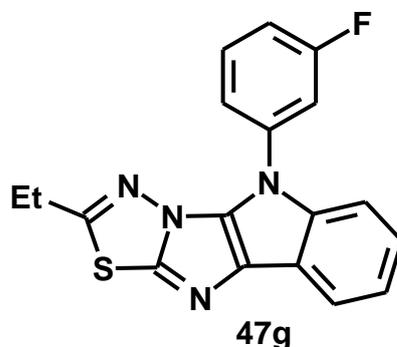
Получен из **46** и *n*-(метилтио)анилина. Выход 58 мг (61%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 216-217°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.98-8.01 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.56-7.60 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.45 (д, $^3\text{J}=8.6$, 2H, CH_{Ar}), 7.30-7.33 (м, 2H, CH_{Ar}), 3.06 (к, $^3\text{J}=7.5$, 2H, CH_2), 2.58 (с, 3H, SCH_3), 1.42 (т, $^3\text{J}=7.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 166.5 (C_{Ar}), 144.0 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 123.8 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 117.9 (C_{Ar}), 111.4 (CH_{Ar}), 25.8 (CH_2), 16.0 (SCH_3), 13.2 (CH_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3042 (сл), 2999 (сл), 2973 (сл), 2962 (сл), 2918 (сл), 1595 (сл), 1579 (ср), 1542 (ср), 1509 (сил), 1493 (сил), 1461 (сил), 1407 (ср), 1343 (ср), 1260 (сил), 1189 (ср), 1094 (сил), 960 (ср), 826 (сил), 741 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 364 (100), 309 (26), 308 (65), 294 (27), 263 (12), 262 (61), 204 (11), 182 (7), 147 (15), 102 (15), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2$: 364.0811, найден - 364.0806.

3.17.6. 2-Этил-5-[(4-фторо)фенил]-5H-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо [4,5-b]индол - 47f



Получен из **46** и *n*-фтороанилина. Выход 62 мг (70%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 183-184°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.98-8.02 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.57-7.66 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.53-7.57 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.28-7.33 (м, 4H, CH_{Ar}), 3.03 (к, $^3\text{J}=7.8$, 2H, CH_2), 1.41 (т, $^3\text{J}=7.6$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 166.2 (C_{Ar}), 161.6 (д, $^1\text{J}=247.5$, C-F), 149.9 (C_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 132.3 (д, $^4\text{J}=2.9$, C_{Ar}), 127.1 (д, $^3\text{J}=8.6$, CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 118.3 (C_{Ar}), 116.8 (д, $^2\text{J}=23.0$, CH_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 25.9 (CH_2), 13.2 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -114.7 (1F, C-F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3052 (сл), 2936 (сл), 2877 (сл), 1738 (сл), 1606 (ср), 1534 (ср), 1504 (сил), 1462 (ср), 1218 (сил), 1185 (ср), 1131 (ср), 966 (ср), 826 (сил), 752 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 336 (65), 281 (39), 280 (100), 223 (23), 195 (4), 186 (2), 140 (2), 128 (2), 108 (3), 102 (7), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{S}$ - 336.0840, найден - 336.0838.

3.17.7. 2-Этил-5-[(3-фторо)фенил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3] имидазо [4,5-*b*]индол - **47g**



Получен из **46** и *m*-фтороанилина. Выход 54 мг (62%), твёрдое слегка коричневое вещество с т.пл. 189-190°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.97-8.00 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.65-7.69 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.41-7.56 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.30-7.33 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.08-7.15 (м, 1H, CH_{Ar}), 3.05 (к, $^3\text{J}=7.6$, 2H, CH_2), 1.43 (т, $^3\text{J}=7.5$, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 165.2 (C_{Ar}), 163.3 (д, $^1\text{J}=247.6$, C-F), 144.2 (C_{Ar}), 138.3 (C_{Ar}), 138.0 (д, $^3\text{J}=9.9$, C_{Ar}), 130.9 (д, $^3\text{J}=9.4$, CH_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 120.4 (д, $^4\text{J}=3.2$, CH_{Ar}), 119.3 (C_{Ar}), 118.8 (CH_{Ar}), 113.8 (д, $^2\text{J}=21.5$, CH_{Ar}), 112.3 (д, $^2\text{J}=22.8$, CH_{Ar}), 111.3 (CH_{Ar}), 25.9 (CH_2), 13.0 (CH_3). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -110.6 (1F, C-F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3052 (сл), 2974 (сл), 1732

(сл), 1606 (сп), 1532 (сп), 1487 (сп), 1402 (сп), 1347 (сп), 1130 (сп), 788 (сил), 736 (сил). Масс-спектр FD MS; m/z (%): 336 (82), 281 (57), 280 (100), 248 (7), 223 (33), 195 (4), 168 (8), 140 (5), 127 (5), 102 (13), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₃FN₄S - 336.0840, найден - 336.0837

ВЫВОДЫ

1. Показано, что реакция 2-R-5-бром-1,3,4-тиадиазола **1a-c** с дикетеном **2** приводит к образованию N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетоацетамида **3a-c**, который при циклизации образует 2-R-5-метил-7H-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-b]пиримидин **4a-c**, где R=Br, H, C₂H₅S. Первичные, вторичные ароматические и гетероциклические амины, а также ароматические и гетероциклические тиолы замещаются 2-бромом 2-Бром-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-она - **4a** и образуют соответствующие амины и тиоляты. Замещение хлора и брома может протекать по углероду 6-C - **4a,c**, при его взаимодействии с NBC, NCS **4a,c**→**9a-c**. 2-Бром-6-хлоро-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-он - **9b** при аминировании диметиламином показал хемиоселективность с образованием 2-Диметиламино-6-хлор-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-он – **10**. Окисление соединения 2-Этилтио-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-он - **4c** мета-хлорнадбензойной кислотой приводит к селективному образованию сульфона - 2-Этилсульфонил-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-он – **12**.
2. Разработана новая стратегия стандартного блока для синтеза 2-арилзамещенных тиадиазолпиримидинов с использованием реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Эти условия реакции позволяют получить целевые продукты - двух разных производных тиадиазолпиримидинов с очень хорошими выходами. Все соединения были селективными ингибиторами h-NPPs и с небольшим эффектом на h-NTPDase1, h-NTPDase2, h-NTPDase3 и h-NTPDase8. Кроме того, полученные результаты

подтвердили, что большинство соединений представленных здесь, являются более эффективными ингибиторами h-NPP1, чем h-NPP3. Поэтому эти соединения проявляют более селективный потенциал ингибирования против h-NPP1. Результаты исследований представляют большой интерес для дальнейшего их применения в медицинской химии.

3. Показано использование 2-бром-7-трифторметил-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина в качестве шаблона, который задействован в реакции S_NAr и реакции Сузуки-Мияуры, приводящих к соответствующим 2-замещенным-7-трифторметил-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинам. Почти все полученные производные, составившие библиотеку, были мощными, но неселективными ингибиторами обоих изозимов щелочной фосфатазы (h-TNAP, h-IAP) со значением IC_{50} в микромолярном диапазоне. Эти новые ингибиторы AP могут далее использоваться в качестве ведущих соединений в фармацевтической химии. Особенно 2-н-Пропиламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - **28h** и 2-(4-Метилфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он - **29b**, которые показали обнадеживающую активность. Изучение стыковки (докинга) соединений позволило определить возможные отношения режима связывания на активном участке фермента.
4. Предложена функционализация легко доступных 8-хлор-2-метил бензотиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов с применением палладий каталитической реакции кросс-сочетаний Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы. Эти реакции позволяют синтезировать множество производных бензотиазолопиримидин-4-она. Три из испытанных производных - 8-(4-Метокси)фенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - **34d**, 8-(2-Метокси-5-фторфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - **32k** и 8-(4-Толил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он - **32b**, показали многообещающий антипролиферативный потенциал против линии клеток HeLa с

относительно меньшим ингибированием нормальных фибробластов (отборный индекс >3). Анализ некроза клеток подтвердил индукцию апоптоза S-фазы в клетках HeLa.

5. Проведены различные палладий каталитические реакции кросс-сочетаний (Сузуки-Мияуры, Соногаширы и Бухвальд-Хартвига) с 8-хлоро-3-фторозамещенными-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-]пиримидин-4-онами. Все реакции были полностью оптимизированы и привели к соответствующим продуктам, с хорошими и превосходными выходами. Синтезированные производные были оценены для их отношений активности структуры к моноаминоксидазам А и В. Большинство соединений проявили ингибирование в более низких микромолярных концентрациях и показали обнадеживающие ингибирования к изозимам MAO-A и MAO-B. Результаты *in vitro* тестов были согласованными с выполненными молекулярными исследованиями моделирования для ингибирования моноаминоксидазы А и В. Поэтому эти соединения могли бы быть многообещающей отправной точкой для разработки новых ингибиторов MAO-B.
6. Экстенсивно проведено применение палладий каталитической реакции Сузуки-Мияуры для легко доступного 2-бромзамещенного-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-b]хиназолин-12-она - **40**. При оптимизированных условиях соединение **40** показало широкую функциональную толерантность группы, и можно получить соответствующие продукты кросс-сочетания от умеренных до высоких выходов. Синтезированные производные были протестированы на ингибирующую активность против моноаминоксидазы А и В. Некоторые производные показали селективную активность против MAO-A, в то время как некоторые другие были активны против MAO-B. Молекулярные докинги были выполнены, чтобы получить дальнейшее понимание режима стыковки селективных ингибиторов.
7. Разработан синтез 2-амино- и 2-алкинилпроизводных- 12-бромзамещенных-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-b]хиназолин-12-онов с

применением палладиевым катализаторов в условиях реакции Бухвальд-Хартвига и Соногаширы. Исследование *in vitro* и *silico* приводит к выводу, что большая часть синтезированных производных проявляют многообещающий ингибирующий потенциал против моноаминоксидаз А и В.

8. Впервые были синтезированы производные 5-арил-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-b]индола с применением палладий каталитической двойной реакции Бухвальд-Хартвига, как заключительный шаг циклизации. При оптимизации условий реакции все продукты реакции были получены с хорошими и очень хорошими выходами. Из-за разнообразных биологических свойств производных имидазотиадиазолов, эти новые гетероциклические структуры будут находить потенциальное применение в медицинской химии.

Список сокращений и условных обозначений

Ar и Ar	арил
Ac	ацетил
Het и Гет	гетероциклический
ИК	инфракрасный
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
НТФ	нуклеозид-5'-трифосфата
NTPs	нуклеозидтрифосфата (пирофосфатаза нуклеотида)
ДМФ	диметилформаид
ДМА	N,N-диметилацетамид
ПФК и PPA	полифосфорная кислота
MAO	моноаминоксидазы
HL-60 (LI)	клеточная линия лейкемии человека
TBHP, t-BuOOH)	трет-бутилгидропероксид
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметоксиксантин
Davephos	диалкилбиарилфосфин
dba	добензилиденацетон
L	лиганд
X	галид
Tol	толил
DavePhos	(2-дициклогексилфосфино-2и'-(N,N-диметиламино)бифенил
BINAP	(2,2'-бис (дифенилфосфино) -1,1'-бинафтил))
Dppf	1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен
t-BuXPhos	2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
XPhos	2-дициклогексилфосфина-2',4',6'-триизопропилбифенил
DPEPhos	бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфир
h	человеческий

APs	щелочные фосфатазы
NTPDase	трифосфатнуклеозид дифосфогидролазы
UTP	урацил трифосфа
UDP	урацил дифосфата
NAD ⁺	никотинамидадениндинуклеотида
PLAP	изозим, найденный в плаценте
IAP	изозим, найденный в кишечнике
GCAP	изозим, найденный в зародышевых клетках
TNAP	тканеспецифическая щелочная фосфатаза
PPI	неорганический пирофосфат
АДФ	аденозиндифосфат
DMCO	диметилсульфоксид
Me	метил
Et	этил
Ph	фенил
м	мультиплет
с	синглет
д	дублет
дд	двойной дублет
ддд	двойной двойной дублет
пт	псевдо триплет
к	квартет
п	пентет
гепт	гептет
т	триплет
J	константа спин-спинового взаимодействия в ЯМР-спектрологии
м.д. или ppa	миллионная доля
δ	химические сдвиги в миллионной доле

μM	микромоль
IC_{50}	концентрация ингибирования
SEM	стандартное значение погрешности
<i>m</i> -	мета-
<i>p</i> -	пара-
<i>o</i> -	орто-
<i>n</i> Pr	нормальный пропил
<i>n</i> Bu	нормальный бутил
<i>t</i> Bu	<i>терт</i> -бутил
<i>n</i> Pent	нормальный пентил
Гет-Ар	гетероциклический - арильный
Гц	Герц
МТТ	3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолбромид
HeLa	клетка рака шейки матки
ВНК-21	нормальная клетка почки детёныша хомяка
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0] ундец-7-ен
ТСХ	тонкослойная хроматография
сл	слабый
ср	средний
сил	сильный
ν, cm^{-1}	волновое число колебаний, обратные сантиметры
<i>m/z</i>	величина заряженного молекулярного иона
т.пл.	температура плавления
мг	миллиграмм

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куканиев, М.А. Синтез и химические превращения конденсированных производных 1,3,4-тиадиазола: дис. ... д-ра хим. наук / М.А. Куканиев. - Душанбе, 1997. -463 с.
2. Арутюнян, А.А. Исследования в области синтеза пиримидинов и полициклических азаетероциклов: дис. ... д-ра хим. наук / А.А. Арутюнян. -Ереван, 2017. - 247 с.
3. Bhongade B. A., Talath S., Gadad R. A., Gadad A. K. Biological activities of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives: A review // J. Saudi Chem. Soc. - 2016. – V.20. - Supplement 1. - P. S463-S475.
4. Шарипова, Р.Я. Синтез, превращения и свойства 2-бром-5-нитро-6-метилимидазо-[2, 1-b]-1,3,4-тиадиазола: дис. ... канд. хим. наук / Р.Я. Шарипова. - Душанбе, 2004. – 104 с.
5. Кукакниев М. А., Сангов З. Г., Рахмонов Р. О., Хаджибаев Ю., Салимов Т. М., Игидов Н. М. 1,3,4-Тиадиазоло[3,2-а]пиримидины; синтез, свойства. - Душанбе, 2019. – С. 128.
6. Кукакниев М. А., Салимов Т. М., Хайдаров К. Х. Химия и биологическая активность 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. - М.: Компания Спутник, 2004. – С. 157.
7. Павленко, А. А., Новые линейно связанные и конденсированные системы на основе 2-амино(бензо)тиазолов и их производных: дис. ... канд. хим. наук / А.А. Павленко. -Воронеж, 2006. –С. 135.
8. Саид Вали Султан. Синтез и превращения полифункциональных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина: дис. ... канд. хим. наук / Саид Вали Султан. - Душанбе, 2012. – С. 107.
9. Сангов, З.Г. Синтез и антимикробная активность некоторых производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина: дис. ... канд. хим. наук / З.Г. Сангов. - Душанбе, 2004. - С. 114.

10. Glennon R. A., Rogers, M. E., Smith J. D., El-Said M. K., Egle J. L. Mesoionic xanthine analogs: phosphodiesterase inhibitory and hypotensive activity // J. Med. Chem. - 1981. – V. 24. - P. 658-661.
11. Glennon R.A., Tejani-Butt S. M., Padgett W., Daly J. W. Mesoionic xanthine analogs: antagonists of adenosine receptors // J. Med. Chem. - 1984. – V. 27. - P. 1364-1367.
12. Katritzky A. R., Caster K. C., Maren T. H., Conroy C. W., Bar-Ilan A. J. Synthesis and physicochemical properties of thiadiazolo[3,2-a]pyrimidinesulfonamides and thiadiazolo[3,2-a]triazinesulfonamides as candidates for topically effective carbonic anhydrase inhibitors // J. Med. Chem. - 1987. – V. 30. - P. 2058-2062.
13. Clare B. W., Supuran C. T. Carbonic anhydrase inhibitors. Part 86. A QSAR study on some sulfonamide drugs which lower intra-ocular pressure, using the ACE non-linear statistical method // Eur. J. Med. Chem. - 2000. – V. 35. - P. 859-865.
14. Lee B. H., Clothier M. F., Dutton F. E., Conder G. A., Johnson S. Anthelmintic β -hydroxyketoamides (BKAs) // Bioorg. Med. Chem. Lett. -1998. –V. 8. -P. 3317-3320.
15. Russo F., Santagati A., Santagati M. Synthesis of 1,3,4-thiadiazolo[3,2- α]pyrimidin-5-one and isomeric-7-one derivatives // J. Het. Chem. - 1985. – V. 22. - P. 297-299.
16. Suiko M., Maekawa K. Synthesis and Antitumor Activity of 2-Alkanesulfinyl (or Alkanesulfonyl)-7-methyl-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones // Agric. and Biol. Chem. - 1977. – V. 41. - № 10. - P. 2047-2053.
17. Suiko M., Taniguchi E., Maekawa K., Eto M. Mode of RNA Synthesis Inhibition by 1,3,4-Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines // Agric. and Biol. Chem. - 1980. –V. 44. - № 8. - P. 1923-1927.
18. Suiko M., Hayashida S., Nakatsu S. Relationship between the Structures and Cytotoxic Activities of 1,3,4-Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines // Agric. Biol. Chem. - 1982. – V. 46. - № 11. - P. 2691-2695.

19. Suiko M., Taniguchi E., Maekawa K., Eto M. RNA Synthesis Inhibition by 1,3,4-Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines // *Agric. Biol. Chem.* - 1979. – V. 43. - № 4. - P. 741-746.
20. Allen C. F., Beilfuss H. R., Burness G. A., Reynolds G.A., Tinker J. F. and VanAllan J. A. The Structure of Certain Polyazaindenes. II. The Product from Ethyl Acetoacetate and 3-Amino-1,2,4-triazole // *J. Org. Chem.* - 1959. – V. 24. - № 6. – P. 779-787.
21. Левин Я. Ф., Швинк Н.Ф., Кухтин В. А. Конденсированные гетероциклы. О продуктах конденсации этоксиметиленмалонового эфира с 2-аминотиазолами и 2-аминотиазолами // *ДАН СССР.* - Серия химия. - Сообщение 9. - 1964. - № 8. - С. 1481-1484.
22. Sahu J. K., Nayak A. Synthesis of condensed pyrimidines: Reactions of heterocyclic amines with ethoxymethylene malonate and ethyl benzoylacetate // *Indian J. Chem.* - 1986. - V. 25B. - № 6. - P. 654-655.
23. Doria G., Passaratti C., Magrini R., Tibolla M., Buttinoni A., Ferrari M., Tremolada L. Synthesis and anti-inflammatory activity of 5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxamides // *Farmaco Ed. So.* - 1986. - V. 1. - Is. 41. - № 10. - P. 737-746.
24. Tsuji T., Ueda T. Syntheses and reactions of 3-amino-4(3H)-pyrimidones // *Chem. Pharm. Bull.* - 1971. - V. 19. - № 12. - P. 2530-2533.
25. Tsuji T., Otsuka Y. Syntheses and reactions of N-aminothiouracil and thiadiazolo [3,2-a] pyrimidinones // *Chem. Pharm. Bull.* - 1978. – Is. 13. - V. 26. - № 9. - P. 2765-2767.
26. Tsuji T. Synthesis of two amidine derivatives by the Vilsmeier-Haack reaction of 3-amino-4(3H)-pyrimidinethione and their conversion into 5H-1,3,4-thiadiazolo [3,2-a]pyrimidin-5-ones // *Chem. Pharm. Bull.* - 1974. - V. 22. - № 2. - P. 471-472.
27. Paul H., Sitte A. Ueber einige Umsetzungen von 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazol mit ketocarbonsäureestern und mit diketenen // *Monatsh. Chem.* - 1971. - V. 102. - № 2. - P. 550-557.

28. Okabe T., Taniguchi E., Maekawa K. Reaction of 2-amino 5-substituted-1,3,4-thiadiazole with 1,3-dicarbonyl compound // *Fac. Agr. Kyushu Univ.* - 1973. - V. 17. - № 2. - P. 195-202.
29. Kornis G., Marks P. J., Chidester C. G. Reaction of beta-Keto Esters with 2-Amino-1,3,4-thiadiazoles. A Reinvestigation // *J. Org. Chem.* - 1980. - V. 45. - P. 4860-4863.
30. Shukurov S. S., Kukaniev M. A., Nasyrov I. M., Zakharov K. S., Karakhanov R. A. Synthesis and transformations of 2-(5-amino-(mercapto)-1,3,4-thiadiazolylthio)-7-methyl-5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines // *Russ. Chem. Bull.* - 1993. - V. 42. - P. 1871-1874.
31. Shukurov S. S., Kukaniev M. A., Nasyrov I. M., Zakharov K. S., Karakhanov R. A. Interaction of 2-bromo-7-methyl-5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2- α]pyrimidine with methylene-active compounds and acid hydrolysis of its products // *Russ. Chem. Bull.* - 1993. - V. 42. - P. 1874-1878.
32. Kukaniev M. A., Parkanyi C. Synthesis and Conversion of 6-Fluoro Derivatives of 1,3,4-Thiadiazolo-[3,2-a]pyrimidine // *J. Heterocycl. Chem.* - 2011. - V. 48. - P. 1308-1311.
33. Pilgram K., Jerome G., Kuderna R., Skiles D. Bridgehead nitrogen heterocycles. I. 2H(and 4H)-Pyrimido[1,2-b]pyridazin-2(and 4)-one, 3H-Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-one, and 7H-(1,3,4-)thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one systems // *J. Org. Chem.* - 1971. - V. 36. - № 23. - P. 3506-3510.
34. Tsuji T., Takenaka R. Convenient Synthesis of 2,7-Disubstituted 5H-1,3,4-Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones and Related Compounds // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* - 1982. - V. 55. - № 2. - P. 637-638.
35. Shafiee A., Lalezari I. Selenium heterocycles. 15. (1) Reaction of 2-aminoselenazoles and 2-amino-1,3,4-selenodiazoles with acetylenic // *J. Heterocycl. Chem.* - 1975. - V. 12. - № 4. - P. 675-681.
36. Silpa L., Petriguet J., Abarbri M. Direct Access to Fluorinated Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one Systems // *Synlett.* - 2014. - V. 25. - P. 1827-1830.

37. Lauer R. F., Zenchoff G. J. Cyclic condensation of 2-amino -1,3,4-tiadiazole with 1,3-dicarbonyl compounds // *J. Hetcycl. Chem.* - 1977. - V. 13. - № 2. - P. 291-293.
38. Bhosale V. N., Vartale S. P., Deshmukh V. K., Kuberkar S.V. Novel synthesis and antibacterial activity of 3-amino-8-chloro-4-oxo-(2H)/aryl/heterylpyrazolo-[3',4':4,5]pyrimido[2,1b][1,3]benzothiazoles // *J. Chem. Pharm. Res.* - 2010. - V. 2. - P. 51-58.
39. Sharma P. K., Kumar M., Mohan V. Synthesis and antimicrobial activity of 2H-pyrimido-[2,1-b]benzothiazol-2-ones // *Res. Chem. Intermed.* - 2010. - V. 36. - P. 985-993.
40. El-Sherbeny M.A. Synthesis of certain pyrimido[2,1-b]benzothiazole and benzothiazolo-[2,3-b]quinazoline derivatives for in vitro antitumor and antiviral activities. *Arzn.-Forsch // Drug Research.* - 2000. - V. 50. - № 9. - P. 848-853.
41. Trapani G., Carotti A., Franco A., Latrofa G., Gench G., Liso G. Structure-affinity relationships of some alkoxycarbonyl-2H- or -4H-pyrimido [2,1-b]benzothiazol-2- or 4-one benzodiazepine receptor ligands // *Eur. J. Med. Chem.* - 1993. - V. 28. - № 1. - P. 13-21.
42. Trapani G., Franco A., Latrofa G., Carotti A., Genchi G., Serra M., Biggioand G., Liso G. Synthesis and benzodiazepine receptor binding of some imidazo- and pyrimido[2,1-b]benzothiazoles // *Eur. J. Med. Chem.* - 1996. - V. 31. - № 7-8. - P. 575-587.
43. Hilal H. S., Ali-Shtayeh M. S., Arafat R., Al-Tel T., Voelter W., Barakat A. Synthesis of new series of heterocyclic scaffolds for medicinal purposes // *Eur. J. Med. Chem.* - 2006. - V. 41. - P. 1017-1024.
44. Ram V. J., Singha U. K., Guru O. Y. Synthesis of Pyrimidines and Azolopyrimidines as Leishmanicides // *ChemInform; Chemotherapeutic Agents. Part 11.* - 1990. - V. 21. [Электронный ресурс] / URL: <https://doi.org/10.1002/chin.199050220>

45. Chaitanya M. S., Nagendrappa G., Vaidya V. P. Synthesis, biological and pharmacological activities of 2-methyl-4H-pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazoles // *J. Chem. Pharm. Res.* - 2010. – V. 2. - P. 206-213.
46. Jones E. D., Vandegraaff N., Le G., Choi N., Issa W., Macfarlane K., Thienthong N., Winfield L. J., Coates J. A., Lu L., Li X., Feng X., Yu C., Rhodes D.I., Deadman J. J. Design of a series of bicyclic HIV-1 integrase inhibitors. Part 1: selection of the scaffold // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2010. – V. 20. - P. 5913-5917.
47. Gupta S. V., Baheti K. G., Ganorkar S. B., Dekhane D., Pawar S., Thore S. N. Synthesis and pharmacological investigation of novel 2-substituted-3-carboxamido-4H-pyrimidobenzothiazole derivatives as a new class of H₁-antihistaminic agent // *Med. Chem. Res.* - 2013. – V. 22. - P. 1065-1072.
48. Shukla G., Tiwari A. K., Singh V. K., Bajpai A., Chandra H., Mishra A. K. Effect of a Novel Series of Benzothiazolo-Quinazolones on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Biological Evaluations // *Chem. Biol. Drug Des.* - 2008. – V. 72. - P. 533-539.
49. Kandeel M.M. Synthesis and Biological Activity of Some New Diaryl Sulphones Containing Fused Thiazolo Pyrimidines // *J. Chin. Chem. Soc.* - 2001. – V. 48. - P. 37-43.
50. Alaimo R.J. The synthesis of some 4H-pyrido[2,1-b]benzothiazol-4-ones // *J. Heterocycl. Chem.* - 1973. - V. 10. - № 5. - P. 769-772.
51. Trapani G., Francol M., Latrofal A., Genchi G., Lisol G. Synthesis and benzodiazepine receptor binding of some pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-ones // *Eur. J. Med. Chem.* - 1992. - V. 27. - P. 39-44.
52. Kuttyrev A., Kappe T. Methanetricarboxylates as key reagent for the simple preparation of heterocarboxamides with potential biological activity. Part 2. Reaction of methanetricarboxylates with 2-aminopyridine, 2-aminopyrimidine, 2-aminothiazole and 2-aminobenzothiazole // *J. Heterocycl. Chem.* - 1999. - V. 36. - P. 237-240.

53. Wade J. J., Toso C. B., Matson C. J., Stelzer V. L. Synthesis and antiallergic activity of some acidic derivatives of 4H-pyrimido[2,1-b]benzazol-4-ones // *J. Med. Chem.* - 1983. - V. 26. - № 4. - P. 608-611.
54. Pingle M. S., Vartale S. P., Bhosale V. N., Kuberkar S. V. A convenient synthesis of 3-cyano-4-imino-2-methylthio-4H-pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazole and its reactions with selected nucleophiles // *ARKIVOC (X)*. - 2006. - P. 190-198.
55. Sayed S. M., Khalil M. A., Raslan M. A. A Facile synthesis of new 3-(1-methylbenzimidazol-2-yl) pyrazolopyrimidine and pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazole derivatives of potential bio-significant interest // *Am. J. Org. Chem.* - 2012. - V. 2. - № 6. - P. 151-160.
56. Rao G. D., Acharya B., Verma S., Kaushik M. N, N'-Dichlorobis (2,4,6-trichlorophenyl) urea (CC-2) as a new reagent for the synthesis of pyrimidone and pyrimidine derivatives via Bigi-nelli reaction // *Tetrahedron Lett.* - 2011. - V. 52. - P. 809-812.
57. Sahu P. K., Sahu P. K., Jain R., Yadav R., Agarwal D. D. Hydrotalcite: recyclable, novel heterogeneous catalyst for facile, environmentally benign and high yielding multi-component synthesis and mechanistic study under solvent free conditions // *Catal. Sci. Technol.* - 2012. - V. 2. - P. 2465-2475.
58. Sahu P. K., Sahu P. K., Lal J., Thavaselvam D., Agarwal, D. A facile green synthesis and in vitro antimicrobial activity 4H-pyrimido [2,1-b][1,3]benzothiazole derivatives using aluminum trichloride under solvent free conditions // *Med. Chem. Res.* - 2012. - V. 21. - P. 3826-3834.
59. Atar A. B., Jeong Y. S., Jeong Y. T. Iron fluoride: the most efficient catalyst for one-pot synthesis of 4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazoles under solvent-free conditions // *Tetrahedron.* - 2014. - V. 70. - № 34. - P. 5207-5213.
60. Kaur N., Kaur K., Raj T., Kaur G., Singh A., Aree T., Jang D. O. One-pot synthesis of tricyclic dihydropyrimidine derivatives and their biological evaluation // *Tetrahedron.* - 2015. - V. 71. - P. 332-337.
61. Nagarapu L., Gaikwad H. K., Palem J. D., Venkatesh R., Bantu R., Sridhar B. Convenient approach for the one-pot, three-component synthesis of

- triheterocyclic 4H-pyrimido[2,1-b]-benzothiazole derivatives using TBAHS // *Synth. Commun.* - 2013. - V. 43. - P. 93-104.
62. Sahu P. K., Sahu P. K., Agarwal D. D. Efficient and facile synthesis of heterocycles and their mechanistic consideration using kaolin // *RSC Adv.* - 2013. - V. 3. - P. 9854-9864.
63. Chadegani F., Darviche F., Balalaie S. A new and efficient method for the synthesis of pyrimido[2,1-b]benzothiazole derivatives // *Intern. J. Org. Chem.* - 2012. - V. 2. - P. 31-37.
64. Abdel-Mohsen H. T., Conrad J., Beifuss U. Laccase-catalyzed domino reaction between catechols and 6-substituted 1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-5-pyrimidinecarbonitriles for the synthesis of pyrimidobenzothiazole derivatives // *J. Org. Chem.* - 2013. - V. 78. - № 16. - P. 7986-8003.
65. Cheng C. C., Liu D. F., Chou T. C. Design of Antineoplastic Agents on the Basis of the "2-Phenyl-naphthalene-Type" Structural Pattern. I. Synthesis of Substituted 3-Phenylquinazolones, Benzoxazolo[2,3-b]quinazolones and Benzothiazolo[2,3-b]quinazolones // *Heterocycles.* - 1993. - V. 35. - P. 775-789.
66. Khalilzadeh M. A., Karimi-Maleh H., Gupta V. K. A Nanostructure Based Electrochemical Sensor for Square Wave Voltammetric Determination of L-Cysteine in the Presence of High Concentration of Folic Acid // *Electroanalysis.* - 2015. - V. 27. - P. 1766-1773.
67. Karimi-Maleh H., Tahernejad-Javazmi F., Gupta V. K., Ahmar H., Asadi M. H. A novel biosensor for liquid phase determination of glutathione and amoxicillin in biological and pharmaceutical samples using a ZnO/CNTs nanocomposite/catechol derivative modified electrode // *J. Mol. Liq.* - 2014. - V. 196. - P. 258-263.
68. LeMahieu R. A., Carson M., Welton A. F., Baruth H. W., Yaremko B. Synthesis and Antiallergy Activity of 5-Oxo-5H-thiazolo[2,3-h]quinazolinecarboxylic Acids // *J. Med. Chem.* - 1983. - V. 26. - № 1. - P. 107-110.

69. Deetz M. J., Malerich J. P., Beatty A. M., Smith B. D. One-step synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones // *Tet. Let.* - 2001. - Vol. 42. - № 10. - P. 1851-1854.
70. Pellon R. F., Docampo M. L., Fascio M. L. Mild Method for Ullmann Reaction of 2-Chlorobenzoic Acids and Aminothiazoles or Aminobenzothiazoles under Ultrasonic Irradiation Synth // *Commun.* - 2007. – V. 37. – P. 1853-1854.
71. Fakhari A. R., Hasheminasab K., Ahmar H. Alizadeh A. An Efficient Synthesis of Thio- and Thiazoloquinazolinones by the Electrochemical Oxidation of Catechols in the Presence of 2-Mercapto-4(3*H*)-quinazolinone // *Synthesis.* - 2008. - Vol. 24. – P. 3963-3966.
72. Bleda J. A., Fresneda P. M., Orenes R., Molina P. Preparation of Fused Tetracyclic Quinazolinones by Combinations of Aza-Wittig Methodologies and CuI-Catalysed Heteroarylation Processes // *Eur. J. Org. Chem.* - 2009. - Vol. 15. – P. 2490-2504.
73. Pello'n R.F. , Docampo M. L., Fascio M. L. Mild Method for Ullmann Reaction of 2-Chlorobenzoic Acids and Aminothiazoles or Aminobenzothiazoles under Ultrasonic Irradiation // *Synthetic Communications.* - 2007. – V. 37. - № 11. - P.1853-1864.
74. Liu M., Shu M., Yao C., Yin G., Wang D., Huang J. Synthesis of Pyrido-Fused Quinazolinone Derivatives via Copper-Catalyzed Domino // *Reaction Org. Lett.* - 2016. – V. 18. – P. 824-827.
75. Sun J., Tan Q., Yang W., Liu B., Xu B. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Annulation and Carbon-Carbon Bond Cleavage of Arylacetamides: Domino Synthesis of Fused Quinazolinones // *Adv. Synth. Catal.* - 2014. – V. 356. - P. 388-394.
76. Reissenweber G., Mangold D. Oxidation of Isatins to Isatoic Anhydrides and 2,3-Dioxo-1,4-benzoxazines // *Angew. Chem., Int. Ed.* - 1980. – V. 19. - P. 222-223.
77. Reissenweber G., Mangold D. Oxidation of Isatins to Anthranilic Acid Esters // *Angew. Chem., Int. Ed.* - 1980. – V. 20. - P. 882-883.

78. Ibraheem H., Al-Majedy Y., Al-Amiery A. 4-Thiadiazole: The Biological Activities // *Syst. Rev. Pharm.* - 2018. – V. 9. - P. 36-40.
79. Alwan W. S., Karpoormath R., Palkar M. B., Patel H. M., Rane R. A., Shaikh M. S., Kajee A., Mlisana K. P. Novel imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans* // *Eur. J. Med. Chem.* - 2015. – V. 95. - P. 514-525.
80. Ramprasad J., Nayak N., Dalimba U., Yogeewari P., Sriram D., Peethambar S. K., Achur R., Kumar H. S. S. Synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-benzimidazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* - 2015. – V. 95. - P. 49-63.
81. Cristina A., Leonte D., Vlase L., Bencze L. C., Imre S., Marc G., Apan B., Mogosan C., Zaharia V. Heterocycles 48. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives as Anti-Inflammatory Agents // *Molecules.* - 2018. – V. 23. - P. 2425-2443.
82. Kolavi G., Hegde V., Khazi I. A. Intramolecular amidation: synthesis of novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-b][1,3]thiazole fused diazepinones // *Tetrahedron Lett.* - 2006. – V. 47. - P. 2811-2814.
83. Fascio M. L., Errea M. I., D'Accorso N. B. Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties // *Eur. J. Med. Chem.* - 2015. – V. 90. - P. 666-683.
84. Abignente E., Arena F., Luraschi E., Saturnino C., Marmo E., Cazzola M., Rossi F., Lampa E. Research on heterocyclic compounds. XVIII. Imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives II // *Farmaco Ed. Sci.* - 1985. – V. 40. - P. 190-195.
85. Alagawadi K.R., Alegaon S.G. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new 2,4-thiazolidinediones bearing imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole moiety // *Arab. J. Chem.* - 2011. – V. 4. - P. 465-472.
86. Alegaon S.G., Alagawadi K.R. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives // *Eur. J. Chem.* - 2011. – V. 2. - P. 94-99.

87. Alegaon S.G., Alagawadi K.R., Sonkusare P.V., Chaudhary S.M., Dadwe D.H., Shah, A.S. Novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2012. – V. 22. - P. 1917-1921.
88. Andotra C.S., Langer T.C., Dham S., Kour P. Synthesis of some 2,6-disubstituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles and their biological activities // *Proc. Ind. Natl. Sci. Acad.* - 1993. – V. 63. - P. 589-593.
89. Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Malandrino S., Pifferi G. Synthesis and diuretic activity of (E)-2-methyl-6- phenylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-5-carboxaldehyde dimethylaminoacetohydrazone // *Arzneim-Forsch.* - 1994. – V. 44. - P. 618-619.
90. Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Bossa R., Salvatore G., Galatulas I. Synthesis and cardiotoxic activity of aryl- or pyridyl-substituted fused imidazoles // *Eur. J. Med. Chem.* - 1994. – V. 29. - P. 339-342.
91. Andreani A., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Simon W.A., Senn-Bilfinger, J. Synthesis and antisecretory activity of 6-substituted 5 cyanomethylimidazo[2,1-b]thiazoles and 2,6-dimethyl-5-hydroxymethylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole // *Arzneim-Forsch.* - 2000. – V. 50. - P. 550-553.
92. Atta K.F.M., Farahat O.O.M., Ahmed A.Z.A., Marei M.G. Synthesis and antibacterial activities of novel imidazo[2,1-b]-1,3,4- thiadiazoles // *Marei Molecules.* – 2011. – V. 16. - P. 5496-5506.
93. Dhepe S., Kumar S., Vinaykumar R., Ramareddy S.A., Karki S.S. Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activity of some imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives // *Med. Chem. Res.* - 2011. – V. 21. - P. 1550-1556.
94. Fajgelj S., Stanovnik B., Tisler M. Transformation of N-heteroarylformamidines. A novel synthesis of imidazo[2,1-b]thiazole and imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives // *Heterocycles.* - 1986. – V. 24. - P. 379-386.

95. Gadad A.K., Karki S.S., Rajurkar V.G., Bhongade B.A. Synthesis and biological evaluation of 6-aryl-N-[(dimethylamino)methylene]-5-formylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamides as antitumor agents // *Arzneim-Forsch.* - 1999. – V. 49. - P. 858-863.
96. Gadad A.K., Mahajanshetti C.S., Nimbalkar S., Raichurkar A. Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* - 2000. – V. 35. - P. 853-857.
97. Gadad A.K., Noolvi M.N., Karpoormath R.V. Synthesis and anti-tubercular activity of a series of 2-sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* - 2004. – V. 12. - P. 5651-5659.
98. Gadad A.K., Palkar M.B., Anand K., Noolvi M.N., Boreddy T.S., Wagwade J. Synthesis and biological evaluation of 2-trifluoromethyl/sulfonamido-5,6-diaryl substituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles: a novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors // *J. Bioorg. Med. Chem.* - 2008. – V. 16. - P. 276-283.
99. Hegde V.S., Kolavi G.D., Lamani R.S., Khazi I.M. Mannich bases and novel benzothiazole derivatives of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles and their biological evaluation // *J. Sulf. Chem.* - 2006. – V. 27. - P. 553-569.
100. Jadhav V.B., Kulkarni M.V., Rasal V.P., Biradar S.S., Vinay M.D. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles // *Eur. J. Med. Chem.* - 2008. – V. 43. – P. 1721-1729.
101. Karki S.S., Panjamurthy K., Kumar S., Nambiar M., Ramareddy S.A., Chiruvella K.K., Raghavan S.C. Synthesis and biological evaluation of novel 2-aryl-5-substituted-6-(4-fluorophenyl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* - 2011. – V. 46. - P. 2109-2116.
102. Kaur A., Kumar R., Kalidhar U. Synthesis, spectral studies and biological activities of some novel biphenyl imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* - 2012. – V. 3. - P. 1084-1096.

103. Noolvi M.N., Patel H.M., Singh N., Gadad A.K., Cameotra S.S., Badiger A. Synthesis and anticancer evaluation of novel 2-cyclopropylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives // *Eur. J. Chem.* - 2011. – V. 46. - P. 4411-4418.
104. Palkar M.B., Noolvi M.N., Maddi V.S., Ghatale M., Nargund L.G. Synthesis, spectral studies and biological evaluation of novel series of 2-substituted-5,6-diarylsubstituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives as possible anti-tubercular agents // *Med. Chem. Res.* - 2012. – V. 21. - P.1313-1321.
105. Zhang Y., Sun X.W., Hui X.P., Zhang Z.Y., Wang Q., Zhang Q. Synthesis and antibacterial activities of 4-amino-3-(1-aryl-5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)-5-mercapto-1,2,4-triazoles/2-amino-5-(1-aryl-5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazoles and their derivatives // *Chin. J. Chem.* - 2002. – V. 20. – P. 168-173.
106. Matsukawa T, Ban S. Chemotherapeutics XXVII. Reaction of α -bromoacetophenone with 2-amino-1,3,4-thiadiazoles // *Yakugaku Zasshi.* – 1952. – V. 72. -P. 610-614 (Chem. Abstr. - 1952. –V. 47. – 6409 g).
107. Jag M., Anjaneyulu G.S.R., Kiran. Heterocyclic systems containing a bridge-head nitrogen atom: reactions of 2-aminothiadiazoles with α -haloketones and ketones in the presence of NBS // *Ind. J. Chem.* - 1989. – V. 28. - P. 500-502.
108. Jag M., Singh V., Kataria S. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: facile synthesis and antimicrobial activity of imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles and their brominated products // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* - 1993. – V. 3B. - P. 43-46.
109. Scozzafava A., Supuran C.T Complexes with biologically active ligands. Part 10. Inhibition of carbonic anhydrase isoenzymes I and II with metal complexes of imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide // *Met.-Based Drugs.* - 1997. – V. 4. - P. 19-26.
110. Cativiela C., Garcia J.I., Marin A., Valls N., Elguero J. Molecular electrostatic potential-anthelmintic activity relationships of 5H-mebendazole and some related // *Farmaco heterocyclic carbamates.* - 1989. – V. 44. - P. 671-682.

111. Ivashchenko A.V., Torgova S.I., Karamysheva L.A., Abolin A.G. Imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles: a new class of liquidcrystalline compounds // *Liq. Cryst.* - 1990. – V. 7. - P. 475-485.
112. Pyl T., Waschke F., Bayer H. Über bicyclische Heterocyclen mit gemeinsamem Stickstoffatom, VI. Die Bildung von 1-Amino-2-mercapto-imidazolen aus 2-Benzylmercapto-imidazo [2.1-b][1.3.4]thiodiazolen // *Ann. Der. Chem.* - 1963. – V. 663. - P.113-119.
113. Шукуров С.Ш., Куканиев М.А., Осимов Д.М., Артыкова Д.А. Новый вариант синтеза 2R-тио-6-фенилимидазо-[2, 1-b]-[1,3,4]-тиадиазолов // *ХГС.* – 1994. - № 3. - С. 421-422.
114. Куканиев М.А., Сангов М.Ш., Шукуров С.Ш., Ходжибаев Ю., Хайдаров К.Х. Синтез и химические превращения 2-бром-6-фенилимидазо-2,1-b.-1,3,4-тиадиазола // *Доклады АН Республики Таджикистан.* - 1996. - Т. 39. - № 11-12. - С. 29.
115. Kamal A., Rao S. A. V., Reddy S.T., Polepalli S., Shaik S. P., Bagul C., Vishnuvardhana. M. V. P. S., Jaind N. Aryl-imidazothiadiazole analogues as microtubule disrupting agents // *Med. Chem. Commun.* - 2015. – V. 6. - P. 1842-1856.
116. Copin C., Henry N., Buron F., Routier S. Synthesis of 2,6-Disubstituted Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles through Cyclization and Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions // *Eur. J. Org. Chem.* - 2012. . – V. 16. - P. 3079-3083.
117. Copin C., Massip S., Léger J.-M., Jarry C., Buron F., Routier S. /S_NAr versus Buchwald–Hartwig Amination/Amidation in the Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole // *Series Eur. J. Org. Chem.* - 2015. . – V. 31. - P. 6932-6942.
118. Copin C., Buron F., Routier S. Palladium-Catalyzed Amination of C-5 Bromoimidazo[2,1-b]-[1,3,4]-thiadiazoles // *Eur. J. Org. Chem.* - 2016. . – V. 11. - P. 1958-1962.

119. Copin C., Henry N., Buron F., Routier S. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of 2,6-Disubstituted Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles // *Synlett.* - 2016. – V. 27. - P. 1091-1095.
120. Amatore C., Jutand A., Thuilliez A. Formation of Palladium(0) Complexes from Pd(OAc)₂ and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition // *Organometallics.* - 2001. – V. 20. - № 15. - P. 3241-3249.
121. Liane M., Klingensmith Eric R., Strieter Timothy E., Barder Stephen L. Buchwald. New Insights into Xantphos/Pd-Catalyzed C–N Bond Forming Reactions: A Structural and Kinetic Study // *Organometallics.* - 2006. – V. 25. - № 1. - P. 82-91.
122. Miyaura M., Yamada K., Suzuki A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides // *Tetrahedron Lett.* - 1979. – V. 20. - P. 3437-3440.
123. Guram A.S., Buchwald S. L. Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with *in situ* Generated Aminostannanes // *J. Am. Chem. Soc.* - 1994. – V. 116. - № 17. - P. 7901-7902.
124. Mikhail N., Glukhovtsev M. N., Pross A., Radom L. Is S_N2 Substitution with Inversion of Configuration at Vinylic Carbon Feasible? // *J. Am. Chem. Soc.* - 1994. – V. 116. - № 17. - P. 5969-5970.
125. Amatore C., Jutand A. Role of dba in the reactivity of palladium(0) complexes generated *in situ* from mixtures of Pd(dba)₂ and phosphines // *Coord. Chem. Rev.* - 1998. – V. 178-180. - Part 1. - P. 511-528.
126. Fairlamb I.J.S. π -Acidic alkeneligand effects in Pd-catalysed cross-coupling processes: exploiting the interaction of dibenzylidene acetone (dba) and related ligands with Pd(0) and Pd(ii) // *Org. Biomol. Chem.* - 2008. – V. 6. – P. 3645-3656.
127. Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases // *Synth. Commun.* - 1981. – V. 11. - P. 513-519.

128. Miyaura N., Ishiyama T., Sasaki H., Ishikawa M., Satoh M., Suzuki A. Palladium-catalyzed inter- and intramolecular cross-coupling reactions of B-alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane derivatives with 1-halo-1-alkenes or haloarenes. Syntheses of functionalized alkenes, arenes, and cycloalkenes via a hydroboration-coupling sequence // *J. Am. Chem. Soc.* - 1989. – V. 111. - P. 314-321.
129. Netherton M. R., Dai C., Neuschütz K., Fu G.C. J. Room-Temperature Alkyl–Alkyl Suzuki Cross-Coupling of Alkyl Bromides that Possess β Hydrogens // *J. Am. Chem. Soc.* - 2001. – V. 123. - P. 10099-10100.
130. Chemler S. R., Trauner D. S., Danishefsky S. J. The B-Alkyl Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2001. - V. 40. - P. 4544-4568.
131. Thompson W. J., Gaudino J. A general synthesis of 5-arylnicotinates // *J. Org. Chem.* - 1984. – V. 49. – P. 5237-5243.
132. Thompson W. J., Jones J. H., Lyle P. A., Thies J. E. An efficient synthesis of arylpyrazines and bipyridines // *J. Org. Chem.* - 1988. – V. 53. - P. 2052-2055.
133. Kosugi M., Kameyama M., Migita T. Palladium-catalyzed aromatic amination of aryl bromides N,N- diethylamino-tributyltin // *Chem. Lett.* - 1983. – № 12 (6). - P. 927-928.
134. Louie J., Hartwig J. F. Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents // *Tetrahedron Lett.* - 1995. - № 36 (21). - P. 3609-3612.
135. Guram A. S., Rennels R. A., Buchwald S. L. A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1995. - № 34 (12). - P. 1348-1350.
136. Heravi M.M., Kheilkordi Z., Zadsirjan V., Heydari M., Malmir M. Buchwald-Hartwig reaction: An overview // *J. Organomet. Chem.* - 2018. - V. 861. - P. 17-104.

137. Hartwig J. F., Shaughnessy K. H., Shekhar S., Green R. A. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides // *J. Org. React.* - 2019. – V. 100. - P. 14.
138. Sonogashira K. Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides // *J. Organomet. Chem.* - 2002. - V. 653. - Issues 1-2. - P. 46-49.
139. Frigoli S., Fuganti C., Malpezzi L., Serra S. A. Practical and Efficient Process for the Preparation of Tazarotene // *J. Org. Process Res. Dev.* - 2005. – V. 9. - № 5. - P. 646-650.
140. King A.O., Yasuda N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals // *Organometallics in Process Chemistry. Top. Organomet. Chem., Topics in Organometallic Chemistry.* - 2004. – V. 6. - P. 205-245.
141. Li J.J. *Organometallics* // Chapter 1. Name Reactions for Homologation, Part I. John Wiley and Sons. – 2009. - P. 100-106.
142. Chinchilla R., Nájera C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry // *J. Chem. Rev.* - 2007. – № 107 (3). - P. 874-922.
143. Stambuli J.P., Bühl M., Hartwig J. F. Synthesis, Characterization, and Reactivity of Monomeric, Arylpalladium Halide Complexes with a Hindered Phosphine as the Only Dative Ligand // *J. Am. Chem. Soc.* - 2002. – V. 124. - № 32. - P. 9346-9347.
144. Amatore. C., Jutand A. Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions // *Acc. Chem. Res.* - 2000. - № 33 (5). – P. 314-321.
145. Sikk L., Tammiku-Taul J., Burk P. Computational study of copper-free Sonogashira cross-coupling reaction // *Organometallics.* - 2011. – V. 30. - P. 5656-5664.
146. García-Melchor M., Pacheco M. C., Najera C., Lledo's, A., Ujaque G. Mechanistic exploration of the Pd-catalyzed copper-free Sonogashira reaction // *ACS Catal.* - 2012. – V. 2. - P. 135-144.

147. Mak A. M., Lim Y. H., Jong H., Yang Y., Johannes C.W., Robins E. G., Sullivan M. B. Mechanistic insights and implications of dearomative rearrangement in copper-free Sonogashira cross-coupling catalyzed by PdCy*Phine // *Organometallics*. - 2016. – V. 35. - P. 1036-1045.
148. Soheili A., Albaneze-Walker J., Murry J. A., Dormer P. G., Hughes D. L. Efficient and General Protocol for the Copper-Free Sonogashira Coupling of Aryl Bromides at Room Temp // *J. Org. Lett.* - 2003. - № 5 (22). - P. 4191-4194.
149. Chinchilla R., Nájera C. Recent Advances in Sonogashira Reactions // *J. Chem. Soc. Rev.* - 2011. - № 40 (10). - P. 5084-5121.
150. Martin G., Virant M., Pinter B., Košmrlj J. Mechanism of copper-free Sonogashira reaction operates through palladium-palladium transmetallation // *Nat. Commun.* - 2018. – V. 9. – P. 4814.
151. Tougeri A., Negri S., Jutand A. Mechanism of the Copper-Free Palladium-Catalyzed Sonogashira Reactions: Multiple Role of Amines // *Chem. Eur. J.* - 2007. - № 13 (2). - P. 666-676.
152. Plenio H. Catalysts for the Sonogashira Coupling -The Crownless Again Shall Be King // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2008. - № 47 (37). - P. 6954-6956.
153. Nicola Louisa Watts. Important the scope and understanding of the symmetric and asymmetric Suzuki coupling reaction: PhD-thesis. –Norwich, 2012. - P. 205.
154. Düfert M. A., Billingsley K. L., Buchwald S. L. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Unprotected, Nitrogen-Rich Heterocycles: Substrate Scope and Mechanistic Investigation // *J. Am. Chem. Soc.* - 2013. – V. 135 (34). - P. 12877-12885.
155. Martin R., Buchwald S. L. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands // *Acc. Chem. Res.* - 2008. – V. 41 (11). - P. 1461-1473.
156. Berthod M., Mignani G., Woodward G., Lemair M. Modified BINAP: The How and the Why // *J. Chem. Rev.* - 2005. – V. 105. - № 5. - P. 1801-1836.

157. Cardoso A. M., Schetinger M. R. C., Correia de S' P., S'evigny J. Impact of ectonucleotidases in autonomic nervous functions // *J. Auton. Neurosci.* - 2015. – V. 191. - P. 25-38.
158. Stefan C., Jansen S., Bollen M. Modulation of purinergic signaling by NPP-type ectophosphodiesterases // *Purinergic Signalling.* - 2006. – V. 2. - P. 361-370.
159. Burnstock G. Introduction: P2 receptors. *Curr. Top.* // *J. Med. Chem.* - 2004. – V. 4. - P. 793-803.
160. Rhett J. M., Fann S. A., Yost M. J. Purinergic signaling in early inflammatory // Events of the foreign body response: modulating extracellular ATP as an enabling technology for engineered implants and tissues *Tissue Eng. -Part B.* - 2004. -№ 20 (5). - P. 392-304.
161. Abbracchio M. P., Burnstock G., Verkhratsky A., Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview // *Trends Neurosci.* - 2009. - № 32 (1). - P. 19-29.
162. Yegutkin G.G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: Important modulators of purinergic signalling cascade // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2008. - №1783 (5). - P. 673-694.
163. Kukulski F., L'evesque S. A. S'evigny J. Impact of ectoenzymes on p2 and p1 receptor signaling // *Adv. Pharmacol.* - 2011. – V. 61. - P. 263-299.
164. Atkinson B., Dwyer K., Enjyoji K. Robson S. C. Ecto-nucleotidases of the CD39/NTPDase family modulate platelet activation and thrombus formation: Potential as therapeutic targets // *Blood Cells, Mol., Dis.* - 2006. - № 36 (2). - P. 217-222.
165. Beaudoin A. R., Sevigny J., Picher M. ATP diphosphohydrolases, apyrases and nucleotide phosphohydrolases: biochemical properties and functions // In *Biomembranes*, ed. A. G. Lee, Jai Press, Greenwich, CT. – 1996. – V. 5. - P. 369-401.
166. Schetinger M. R. C., Morsch V. M., Bonan C. D. Wyse A. T. NTPDase and 5'-nucleotidase activities in physiological and disease conditions: new perspectives for human health // *Bio Factors.* - 2007. - № 31 (2). - P. 77-98.

167. Lavoie E. G., Kukulski F., L'evesque S. A., Lecka J., Vigny J. S. Comparative hydrolysis of P2 receptor agonists by NTPDases 1,2,3 and 8 // *Biochem. Pharmacol.* - 2004. – V. 67. - P. 1917-1926.
168. Bigonnesse F., L'evesque S. A. Kukulski F. Cloning and Characterization of Mouse Nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase-8 // *Biochemistry.* - 2004. – V. 43. - P. 5511-5519.
169. Wang T. F., Guidotti G. Golgi localization and functional expression of human uridine diphosphatase // *J. Biol. Chem.* - 1998. – V. 273. - P. 11392-11399.
170. Biederbick A., Kosan C., Kunz J., Elsasser H. P. First Apyrase Splice Variants Have Different Enzymatic Properties // *J. Biol. Chem.* - 2000. – V. 275. - P. 19018-19024.
171. Tokumura A., Majima E., Kariya Y., Tominaga K., Kogure K., Yasuda K., Fukuzawa K. J. Identification of human plasma lysophospholipase D, a lysophosphatidic acid-producing enzyme, as autotaxin, a multifunctional phosphodiesterase // *J. Biol. Chem.* - 2002. - № 277 (42). - P.39436-39442.
172. Aerts I., Martin J.J., De Deyn P.P., Van Ginniken C., Van Ostade X., Kockx M., Dua G., Slegers H. The expression of ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (E-NPP1) is correlated with astrocytic tumor grade // *Clin. Neurol. Neurosurg.* - 2011. - № 113 (3). - P. 224-229.
173. Jansen S., Perrakis A., Ulens C., Winkler C., Andries M., Joosten R. P., Van Acker M., Luyten F. P., Moolenaar W. H., Bollen M. Structure of NPP1, an ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase involved in tissue calcification // *Structure.* - 2012. - № 20 (11). - P. 1948-1959.
174. Goding J. W., Grobber B., Slegers H. Physiological and pathophysiological functions of the ecto-nucleotide pyrophosphatase/ phosphodiesterase family // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2003. - № 1638 (1). - P. 1-19.
175. Younis H. Ecto-Nucleotidase Inhibitors: Recent Developments in Drug Discovery // *Mini-Rev. Med. Chem.* - 2015. – V. 15. - P. 21-33.
176. Al-Rashida M., Iqbal J. Therapeutic potentials of ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase, ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase,

- ecto-5'-nucleotidase, and alkaline phosphatase inhibitors // *Mini-Rev. Med. Chem.* - 2014. - № 34 (4). - P. 703-743.
177. Sharma U., Pal D., Prasad R. Alkaline Phosphatase: An Overview // *Indian J. Clin. Biochem.* - 2014. – V. 29. - P. 269-278.
178. Zimmermann H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides // *Naunyn Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* - 2000. – V. 362. - P. 299-309.
179. Bortolato M., Besson F., Roux B. Role of Metal Ions on the Secondary and Quaternary Structure of Alkaline Phosphatase From Bovine Intestinal Mucosa // *Proteins Struct. Funct. Bioinformat.* - 1999. – V. 37. - P. 310-318.
180. Đokic-Lisanin M., Pantovi V., Jovanovi Z., Samardzi G., Jurisi V. Values of alkaline phosphatase and their isoenzyme profiles in patients with cancer in respect to bone and liver metastasis // *Arch. Oncol.* - 2013. – V. 21. - P. 14-16.
181. Kozlenkov A., Le Du M.H., Cuniasse P., Ny T., Hoylaerts M.F., Millan J.L., Bone J. Miner. Residues determining the binding specificity of uncompetitive inhibitors to tissue-nonspecific alkaline phosphatase // *J. Res.* - 2004. – V. 19. - P. 1862-1872.
182. Sapir-Koren R., Livshits G. Bone mineralization and regulation of phosphate homeostasis // *IBMS BoneKEy.* - 2011. – V. 8. - P. 286-300.
183. Takinami H., Goseki-Sone M., Watanabe H., Orimo H., Hamatani R., Fukushi-Irie M., Ishikawa I. The mutant (F310L and V365I) tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene from hypophosphatasia // *J. Med. Dent. Sci.* - 2004. – V. 51. - P. 67-74.
184. Sheen C.R., Kuss P., Narisawa S., Yadav M.C., Nigro J., Wang W., Chhea T.N., Sergienko E.A., Kapoor K., Jackson M.R. Pathophysiological role of vascular smooth muscle alkaline phosphatase in medial artery calcification // *J. Bone Miner. Res.* - 2015. – V. 30. - P. 824-836.
185. Bentala H., Verweij W.R., Huizinga-Van der Vlag A., van Loenen-Weemaes A.M., Meijer D.K., Poelstra K. Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide // *Shock.* - 2002. – V. 18. - P. 561-566.

186. Lalles J.P. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet // *Nutr. Rev.* - 2010. – V. 68. - P. 323-332.
187. Nageshwari B., Ramchander M. Human Alkaline phosphatases in health and disease: A mini review // *Int. J. Res. Pharm. Sci.* - 2013. – V. 3. - P. 371-379.
188. Lomashvili K.A., Garg P., Narisawa S., Millan J.L., O'Neill W.C. Upregulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis: potential mechanism for uremic vascular calcification // *Kid. Int.* - 2008. – V. 73. - P. 1024-1030.
189. Delogu G. L., Pintus F., Mayán L., Matos M. J., Vilar S., Munín J., Fontenla J. A., Hripcsak G., Borges F., Viña D. MAO inhibitory activity of bromo-2-phenylbenzofurans: synthesis, in vitro study, and docking calculations // *Med. Chem. Commun.* - 2017. – V. 8. - P. 1788-1796.
190. Zhou S., Chen G., Huang G. Design, synthesis and biological evaluation of lazabemide derivatives as inhibitors of monoamine oxidase // *Bioorg. Med. Chem.* - 2018. – V. 26. - P. 4863-4870.
191. Youdim M. B. H., Edmondson D., Tipton K. F. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors // *Nat. Rev. Neurosci.* - 2006. – V. 7. - P. 295-309.
192. Maragos W. F., Young K. L., Altman C. S., Pocernich C. B., Drake J., Butterfield D. A., Seif I., Holschneider D. P., Chen K., Shih J. C. Striatal damage and oxidative stress induced by the mitochondrial toxin malonate are reduced in clorgyline-treated rats and MAO-A deficient mice // *Neurochem. Res.* - 2004. – V. 29. - P. 741-746.
193. Carradori S., Secci D., Petzer J. P. MAO inhibitors and their wider applications: a patent review // *Expert Opin Ther Pat.* - 2018. – V. 28. - P. 211-226.
194. Pisani L., Farina R., Catto M., Iacobazzi R. M., Nicolotti O., Cellamare S., Mangiatordi G. F., Denora N., Soto-Otero R., Siragusa L., Altomare C. D., Carotti A., Exploring Basic Tail Modifications of Coumarin-Based Dual Acetylcholinesterase-Monoamine Oxidase B Inhibitors: Identification of Water-Soluble, Brain-Permeant Neuroprotective Multitarget Agents // *J. Med. Chem.* - 2016. – V. 59. - P. 6791-6806.

195. Shalaby R., Petzer J. P., Petzer A., Ashraf U. M., Atari E., Alasmari F., Kumarasamy S., Sari Y., Khalil A. SAR and molecular mechanism studies of monoamine oxidase inhibition by selected chalcone analogs // *J. Enz. Inhibition Med. Chem.* - 2019. – V. 34. - P. 863-876.
196. Gökhan-Kelekçi N., Koyunoğlu S., Yabanoğlu S., Yelekci K., Özgen Ö., Uçar G., Erol K., Kendi E., Yeşilada A. New pyrazoline bearing 4(3H)-quinazolinone inhibitors of monoamine oxidase: Synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity // *J. Bioorg. Med. Chem.* - 2009. – V. 17. - P. 675-689.
197. Ahmad S., Zaib S., Jalil S., Shafiq M., Ahmad M., Sultan S., Iqbal M., Aslam S., Iqbal J. Synthesis, characterization, monoamine oxidase inhibition, molecular docking and dynamic simulations of novel 2,1-benzothiazine-2,2-dioxide derivatives // *J. Bioorg. Chem.* - 2018. – V. 80. - P. 498-510.
198. Mangiatordi G. F., Alberga D., Pisani L., Gadaleta D., Trisciuzzi D., Farina R., Carotti A., Lattanzi G., Catto M., Nicolotti O. A rational approach to elucidate human monoamine oxidase molecular selectivity // *Eur. J. Pharm. Sci.* - 2017. – V. 101. - P. 90-99.
199. Gray K. C., Palacios D. S., Dailey I., Endo M. M., Uno B. E., Wilcock B. C., Burke M. D. Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2012. – V. 109. - P. 2234-2239.
200. Cummins J., Tangney M. Bacteria and tumours: causative agents or opportunistic inhabitants // *Infect. Agent Cancer.* - 2013. – V. 8. - № 11. - P.1-8.
201. Kaelin W. G. Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy // *Nat. Rev. Cancer.* - 2005. – V. 5. - P. 689-698.
202. Zhu C. C., Chen C., Xu Z. Q., Zhao J. K., Ou B. C., Sun J., Zheng M. H., Zong Y. P., Lu A. G. CCR6 promotes tumor angiogenesis via the AKT/NF- κ B/VEGF pathway in colorectal cancer // *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* - 2018. – V. 1864. - P. 387-397.
203. Russo M., Russo G. L. Autophagy inducers in cancer // *Biochem. Pharmacol.* - 2018. – V. 153. - P. 51-61.

204. Ampferl R., Rodemann H.P., Mayer C., Höfling T.T.A., Dittmann K.
Glucose starvation impairs DNA repair in tumour cells selectively by blocking histone acetylation.// *Radiother. Oncol.* - 2018. – V. 126. - P. 465-470.
205. Hayden E.C. Cutting off cancer's supply lines // *Nature.* - 2009. – V. 458. - P. 686-687.
206. Thorburn A., Thamm D. H., Gustafson D. L. Autophagy and Cancer Therapy // *Mol. Pharmacol.* - 2014. – V. 85. - P. 830-838.
207. Christodoulou M. S., Colombo F., Passarella D., Ieronimo G., Zuco V., De Cesare M., Zunino F. Synthesis and biological evaluation of imidazolo[2,1-b]benzothiazole derivatives, as potential p53 inhibitors // *J. Bioorg. Med. Chem.* - 2011. – V. 19. - P. 1649-1657.
208. Repicky A., Jantova S., Cipak L. Apoptosis induced by 2-acetyl-3-(6-methoxybenzothiazol-2-yl-amino-acrylonitrile in human leukemia cells involves ROS-mitochondrial mediated death signaling and activation of p38 MAPK // *Cancer Lett.* - 2009. – V. 277. - P. 55-63.

ПУБЛИКАЦИИ

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Обзоры:

1. Холов М. Ш., Джафари Б., Лангер П., Самихов Ш. Р., Халикова М. Дж., Сафаров С. Ш. // Получение 8-Арил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она через реакцию кросс-сочетания Сузуки – Мияуры/ Вестник ТНУ, **2021**, 1, С. 180-193
2. Мамадшоева С. С., Джафари Б., Халикова М. Дж., Наимов И. З., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш. // Получение 2-арил -7-трифторметил-5- оксо-5Н -1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина/ Вестник ТНУ, **2020**, 4, С. 242-252
3. Джафари Б., Мамадшоева С., Халикова М., Саидов А. Самихов Ш., Рахимов И., Лангер П., Сафаров С. Щелочные фосфотазы (APs), 2-замещенные-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины как щелочные ингибиторы фосфотазы. Синтез, отношения активности структуры и исследования молекулярной стыковки // Вестник Таджикского национального университета. - 2020. - № 2. - С. 177-186.
4. Jafari B., Safarov S., Khalikova M., Ehlers P., Langer P. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-b]indoles // Synlett. - 2019. - № 30 (15). – P. 1791-1794.
5. Jafari B., Jalil S., Zaib S., Safarov S., Khalikova M., Khalikov D., Ospanov M., Yelibayeva N., Zhumagalieva Sh., Abilov Zh.A., Turmukhanova M.Z., Kalugin S.N., Salman Gh.A, Ehlers P., Hameed A., Iqbal J., Langer P. Synthesis of 2-Alkynyl- and 2-Amino-12H-benzothiazolo[2,3-b]quinazolin -12-ones and Their Inhibitory Potential against Monoamine Oxidase A and B // ChemistrySelect. - 2019. - V. 4. – Is. 47. - P. 13760-13767.
6. Jafari B., Jalil S., Zaib S., Iqbal J., Safarov S., Khalikova M., Isobaev M., Munshi A., Rahman Q., Ospanov M., Yelibayeva N., Kelzhanova N., Abilov Zh.A., Turmukhanova M.Z., Kalugin S.N., Ehlers P., Langer P. Synthesis of

- 2-Aryl-12H-benzothiazolo[2,3-b]quinazolin-12-ones and Their Activity Against Monoamine Oxidase // *ChemistrySelect*. - 2019. - V. 4. – Is. 3. - P. 11071-11076.
7. Jafari B., Safarov S., Langer P. [et. all] Synthesis and Inhibitory Activity towards Monoamine Oxidase A and B of 8-Functionalized 3-Fluoro-2-methylbenzo[4,5]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ones // *ChemistrySelect*. - 2019. - V. 4. - P. 7284-7291.
 8. Jafari B., Rashid F., Safarov S., Ospanov M., Yelibayeva N., Abilov Zh.A., Turmukhanova M.Z., Kalugin S.N., Ehlers P., Umar M.I., Zaib S., Iqbal J., Langer P. Synthesis of Novel Benzothiazolo[3,2-a]pyridimidin-4-ones with Potential Cytotoxic and Pro-Apoptotic Potential // *ChemistrySelect*. - 2018. - V. 3. - P. 12213-12218.
 9. Jafari B., Ospanov M., Ejaz S.A., Yelibayeva N., Khan Sh.U., Amjad S.T., Safarov S., Abilov Zh.A., Turmukhanova M.Zh., Kalugin S.N., Ehlers P., Lecka J., Sevigny J., Iqbal J., Langer P. 2-Substituted 7-trifluoromethylthiadiazolopyrimidones as alkaline phosphatase inhibitors. Synthesis, structure activity relationship and molecular docking study // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2018. – V. 144. - P.116-127.
 10. Jafari B., Yelibayeva N., Ospanov M., Ejaz S.A., Afzal S., Khan Sh.U., Abilov Zh.A., Turmukhanova M.Z., Kalugin S.N., Safarov S., Lecka J., Sevigny J., Rahman Q., Ehlers P., Iqbal J., Langer P. Synthesis 2-arylated thiadiazolopyrimidones by Syzuki-Miyaura cross-coupling: a new class of nucleotide of pyrophosphatase (NPPs) inhibitors // *RSC Adv*. - 2016. - № 6. – P. 107556-107571.
 11. Kukaniev M.A., Akbarova M.M., Sangov Z.G., Safarov S.S., Osimov D.M. Synthesis of 3-methyl-6-R-6H-thiazolo-[4,3-*b*]-1,2,4-triazolo[4,3-*d*]-1,3,4-thiadiazoles // *J. Het compounds*. - 2010. - V. 46. – P. 605-607.
 12. Kukaniev M.A., Osimov D.M., Sangov Z.G., Safarov S., Karimov M., Radjabov T. Polyfunctional nitriles in the synthesis of derivatives of 1,3,4-thiadiazolo-(3,2-a)pyrimidines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2008. -V. 44. – Is. 7. - №

- 882 (Translated from *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, № 7. – P. 1096-1100).
13. Safarov S., Kukaniev M.A., Karpouk E., Meier H. Preparation 2-Sulfonyl-5-methyl-7H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones // *J. Het. Chem.* - 2007. - V. 44. – P. 269-271.
 14. Куканиев М.А., Сафаров С. Синтез 2-амино-5-метил-7-оксо-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидина // Доклады АН Республики Таджикистан. - 2006. - Т. 49. - № 2. - С. 158-160.
 15. Kukaniev M.A., Safarov S. The synthesis of 2-amino-5-methyl-7-oxo-7-H-1,3,4-triadiazol[3,2-a]pyrimidine // *Bulletin of Astrophysical Institute.* - 2006. - V. 49 (2). - P. 158-161.
 16. Safarov S., Kukaniev M.A., Kolshorn H., Meier H. Preparation of 2-Amino-5-methyl-7H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones // *J. Het. Chem.* - 2005. - V. 42. - P. 1105-1109.

Публикации в материалах научных конференций:

17. Холов М. Ш., Джафари Б., Халикова М. Дж., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш. / Получение 8-арил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-a]пиримидин-4-она через реакцию кросс-сочетания Сузуки-Мияуры // Международная научно-практическая конференция "Современные проблемы химии, применение и их перспективы", Душанбе, 2021, С. 104-109
18. Холов М. Ш., Джафари Б., Халикова М. Дж., Карамбахшов Х. З., Саидов А. А., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С.Ш. / Синтез и ингибирующие свойства, новых производных бензотиазоло[3,2-a]пиримидин-4-онов // Материалы научной конференции «Наука, техника и развитие инновационных технологий», посвященной 30-летию юбилею независимости Туркменистана, Ашгабад, 2021, С. 485-487
19. Джафари Б., Мамадшоева С.С., Халикова М.Дж., Саидов А.А., Самихов Ш.Р., Лангер П., Сафаров С.Ш. 7-Трифторметил-5-оксо-5H-1,3,4-

- тиадиазоло[3,2-а]пиримидины как селективные ингибиторы щелочных фосфатаз (APs) TNAP, IAP, эктонуклеосид-трифосфат-дигидрофосфогидролаз (ENTPDase1, 2, 3 и 8), дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) // Республиканская научно-практическая конференция «Роль лекарственных средств в охране здоровья населения». – Спецвыпуск журнала «Наука и инновации». - Душанбе, 2020. - № 4. - С. 222-230.
20. Джафари Б., Мамадшоева С., Наимов И., Халикова М., Саидов А., Самихов Ш., Лангер П., Сафаров С. Ингибирующие свойства 7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов // Республиканская научно-практическая конференция «Инновационное развитие науки». - Душанбе, 2020. - С. 209-211.
21. Мамадшоева СДжафари., Б., Наимов И., Халикова М., Саидов А., Самихов Ш., Лангер П., Сафаров С. Синтез 2-аминозамещенных-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина // Международная научно-практическая конференция «Роль женщин-ученых в развитии науки, инноваций и технологий». - Душанбе, 2020. - С. 26-28.
22. Джафари Б., Халикова М., Лангер П., Саидов А., Сафаров С. Синтез ингибиторов h-NPP1, h-NPP3 и исследование влияния закономерности их структуры на ингибирующую активность // Республиканская конференция «Фармация – неотъемлемая часть социальной политики государства». Спецвыпуск журнала «Наука и инновации». - Душанбе, 2019. - № 3. -С. 144-154.
23. Jafari B., Khalikova M., Langer P., Safarov S. Design and synthesis of some Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles derivatives // Materials of international conference. - Dushanbe, 2016. - P. 37-39.

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Биологические протоколы

1а. Трансфекция клетки с человеческими NPPs. Плазмиды экспрессии человека NPPs (NPP1), (NPP3) или человеческого NTPDases, ((NTPDase1), (NTPDase2), (NTPDase3) и (NTPDase8) 40 были трансфицированы из COS-7 (simian (обезьяний)-origin-carrying) с использованием пластин на 10 см липофектамина. Полученные клетки (80-90%) инкубировались при 37°C в течение 5 ч в питательной среде (DMEM) (без эмбриональной бычьей сыворотки (FBS)) с 6 мкг плазмиды ДНК и 24 мл реагента липофектамина. В конце трансфекция была остановлена добавлением того же объема DMEM/F-12 с содержанием 20% FBS и клеток, полученных спустя 40-72 ч.

1б. Приготовление мембранных фракций. Для приготовления извлечения белка, трансфекцированные клетки были вымыты мгновенно солевым буферным раствором триса (трис(гидроксиметил)аминометана)-(НОСН₂)₃СNH₂ (4°C). Потом клетки были собраны в буфере для сбора урожая (95 ммоль NaCl, 0.1 ммоль PMSF и 45 ммоль трис при рН=7.5) и вымыты два раза центрифугированием в 300 г названного раствора в течение 5 минут при 4°C. Полученные клетки были повторно суспендированы в буфере для сборки урожая, содержащего 1 мкг в 10 мкл⁻¹ апротинина, и затем их расщепляли ультразвуком. Клеточные обломки и ядра были выделены минимальным центрифугированием (300 г при 4°C). Супернатант (сырой протеиновый экстракт) был аликвотирован и содержался при 80°C, пока не был использован для теста. Концентрация белка была определена с помощью Брэдфордской микропластины с использованием сыворотки бычьего альбумина, как справочного стандарта.

1в. Тест ингибирования трифосфатнуклеозида дифосфогидролазы. Ингибирующий эффект всех производных на нуклеозидтрифосфат дифосфогидролазу (h-NTPDase1, 2, 3 и 8) был проведен с небольшими видоизменениями спектрофотометрического метода. Тест был выполнен в

реакционном буфере, то есть 500 ммоль буфера трис-НСl (рН=7.4). Все синтезированные вещества были протестированы при итоговой концентрации 0.5 ммоль (диметилсульфоксида 1% (v/v)). 100 мкл объема тестируемого раствора содержал: 45 мкл буфера триса, 10 мкл тестируемого вещества с добавкой 10 мкл h-NTPDase1 (58×10^{-9} г протеина) или 10 мкл h-NPDase2 (79×10^{-9} г протеина) или h-NTPDase3 на 10 мкл (163×10^{-9} г протеина) или 10 h-NTPDase8 мкл (66×10^{-9} г протеина). Реакционная смесь была инкубирована в течение 10 минут при 37°C, и ее спектральная поглощательная способность была измерена при 630 нм, с использованием устройства для чтения штрих-кодов (BioTek ELx800, Instruments, Inc США). Затем 10 мкл субстрат-аденозинового трифосфата (АТФ) было добавлено в итоговую концентрацию 0.5 мкмоль. Реакционная смесь была снова инкубирована при 37°C в течение 20 минут, и затем было добавлено 25 мкл малахита (зеленый реактив). Изменение спектральной поглощательной способности было измерено через 6–8 минут. Вещества, которые показали более чем 50% ингибирование против любой изоформы NTPDase, были отобраны для дальнейшего определения их значения IC_{50} . Все эксперименты были выполнены в трех экземплярах. Значения IC_{50} были определены при помощи нелинейной кривой fitting по программе ПРИЗМА 5.0 (GraphPad, Сан-Диего, Калифорния, США).

1г. Тест ингибирования нуклеотида пирофосфатазы.

Ингибирующий эффект всех производных на нуклеотиде пирофосфатазы (h-NPP1 и h-NPP3) был выполнен согласно методу [21, с.144]. Реакционный буферный раствор, используемый для этого эксперимента, содержал 5 ммоль $MgCl_2$, 0.1 ммоль $ZnCl_2$, 50 ммоль трис-НСl (рН=9.5) и 25% глицерина. К полному объему испытуемого раствора (100 мкл), включающему 10 мкл (0.1 ммоль с конечной концентрацией) тестируемого вещества, были добавлены 10 мкл h-NPP1 (с конечной концентрацией 27 нг) или h-NPP3 (с конечной концентрацией 25 нг). Реакционную массу инкубировали в течение 10 минут при 37°C и измеряли её

спектральную поглощательную способность при 405 нм, с использованием устройства для чтения штрих-кодов (BioTek ELx800, Instruments, Inc США). Потом 10 мкл субстрата монофосфата *p*-нитрофенил-5-тимидина (*p*-Nph-5'-TMP, 0.5 ммоль) было добавлено, чтобы начать реакцию, и смесь оставляли инкубироваться при 37°C. Изменение спектральной поглощательной способности измеряли через 30 минут. Вещества, которые показали более чем 50% ингибирование фермента, были отобраны для дальнейшего определения их значений IC₅₀. Все эксперименты были выполнены в трех экземплярах. Значения IC₅₀ были определены при помощи нелинейного регрессионного анализа программы ПРИЗМА 5.0 (GraphPad, Сан-Диего, Калифорния, США).

1д. Механизм ингибирования. Дальнейшая характеристика взаимодействия более потенциальных ингибиторов h-NPP1 и h-NPP3, типы их ингибирования были определены кинетикой Michaelis–Menten. С этой целью, были измерены начальные величины ингибирования фермента на основе четырех различных концентраций (125, 250, 500 и 750 мкмоль) в отсутствии и в присутствии четыре различных концентраций (0, 0,50, 1,00 и 2,00 мкмоль) избранного представителя ингибиторов **5e** против h-NPP1 и **5j** против h-NPP3. Результаты были иллюстрированы двухсторонними графиками Линьюивер-Берка.

1е. Молекулярная стыковка соединений 24е, 24j. На рисунке П1 показано возможное взаимодействие вещества **24е**, смоделированного h-NPP1, в то время как на рисунке П2 иллюстрировано предполагаемое взаимодействие соединения **24j** внутри активных мест смоделированного h-NPP3. Для обеих смоделированных целей и фармацевтически активного ингредиента показан очень коррелятивный способ взаимодействия друг с другом в активных сайтах смоделированных структур целевых ферментов. Оба этих мощных состава сформировали две водородные связи (зеленый пунктир) и взаимодействие двух пи-катионов (золотой пунктир) на активных сайтах обоих смоделированных

целях, h-NPP1 и h-NNP3. Карбонильный кислород пириимидина в обоих соединениях сформировал одну водородную связь с Asn277 в h-NPP1 и h-NPP3 на расстоянии 2.74 Å и 2.93 Å, соответственно. Фтор во фторзамещенном пириимидине в фармацевтически активных ингредиентах **24e** и **24j** также сформировал по одной водородной связи с Leu290 на расстоянии 2.53 Å и 2.03 Å, соответственно. Пириимидин- и тиадиазольные кольца на обоих фармацевтически активных ингредиентах также сформировали взаимодействие двух пи-катионов с аминокислотной- Lys278 на расстоянии 4.01 Å и 3.95 Å на активных сайтах обоих целевых ферментов. Каждая боковая цепь метокси-группы в **24j** сформировала две дополнительные водородные связи на активном сайте h-NPP3. В них две дополнительные водородные связи, одна Н-связь была сформирована между кислородом одной метокси-группы и остатком аминокислоты Lys255 с расстоянием 1.99 Å, в то время как другая Н-связь была сформирована между кислородом другой метокси-группы в соединении **24j** и остатком аминокислоты Tyr451 на расстоянии 2.03 Å в активном сайте h-NPP3.

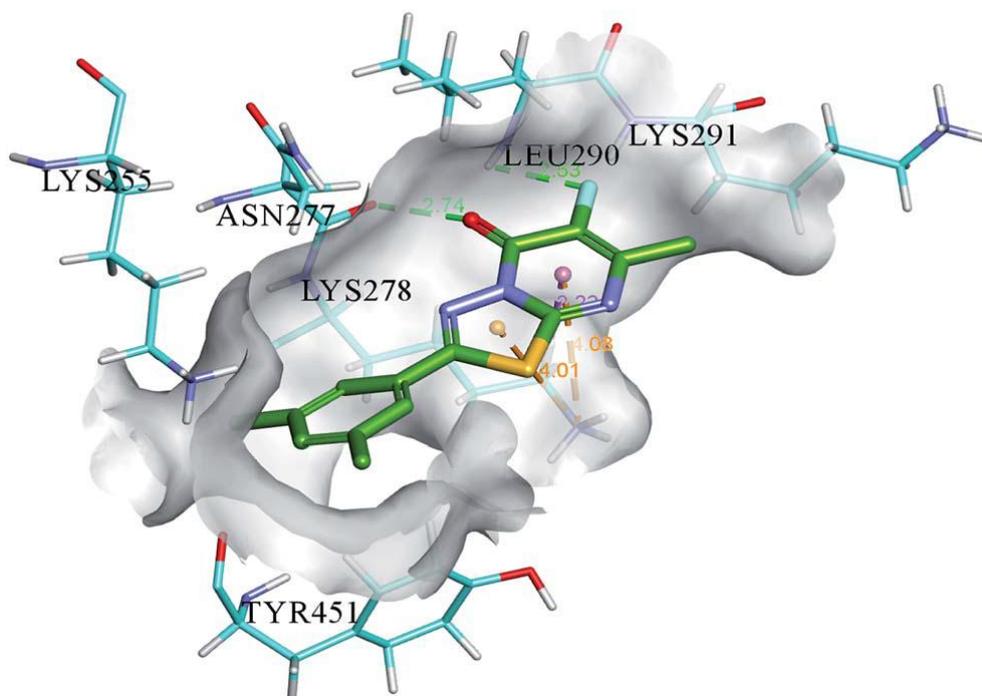


Рисунок П1 - Предполагаемый способ связывания **24e** (темно-зеленый) на активном сайте смоделированного (голубой) h-NPP1.

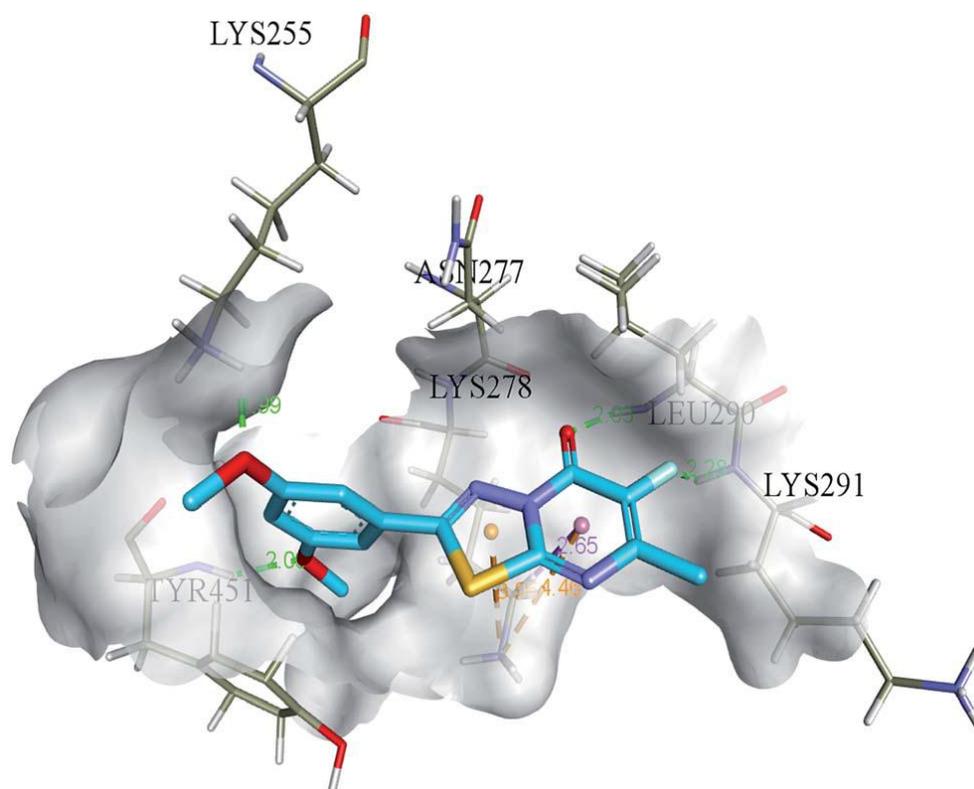


Рисунок П2 - Предполагаемый способ связи **24j** (лазурный) активного сайта смоделированного (серого) h-NPP3.

2. Молекулярные состыковки (докинг) соединений **29a** и **29q**

Молекулярные исследования стыковки были выполнены для нахождения возможной обязательной ориентации самых мощных соединений в моделях соответствия обоих изозимов. Рисунок П3 показывает постулируемое обязательное взаимодействие соединения **29a** с остатком аминокислоты h-TNAP модели. Модель показала семь взаимодействий соединения, четыре из которых являются водородными связями, как показано зеленой пунктирной линией, в то время как другие – являются π - π -взаимодействиями, сложенные, как показано розовой пунктирной линией. Карбонильная группа пиримидона формирует две водородные связи с остатками His154 и Arg167. Две другие водородные связи сформированы между атомами азота тиадиазола и колец пиримидина с остатком Arg151 и His434. Эти сильные обязательные взаимодействия различных цепей соединения **29a** являются, по-видимому, главной причиной для сильной ингибирующей активности против hTNAP. Состыковывающиеся исследования

соединения **29q** против h-IAP (рисунок П4) показали три сильных водородных связи и четыре π - π -укладки взаимодействий с различными остатками аминокислоты h-IAP. Четыре π - π -укладки взаимодействия были сформированы между фенилом, пиримидином, кольцом тиадиазола и остатками His320 и His317. Карбонильная группа соединения **29q** также формирует две водородные связи с остатками аминокислот Arg150 и His153.

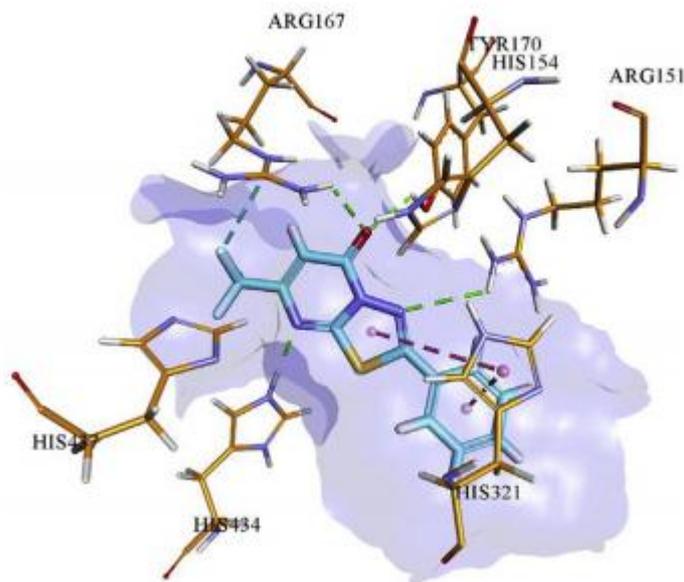


Рисунок П3 - Предполагаемое обязательное взаимодействие **29a** (голубой) на активном сайте (золотой) h-TNAP. Водородные связи и π - π -взаимодействия изображены, как зеленые и розовые пунктирные линии, соответственно.

Кислород атома метокси-группы вовлечен в третью водородную связь с остатком аминокислоты Gln108. У атома фтора обоих соединений **29a** и **29q** есть сильное обязательное взаимодействие с их соответствующими ферментами. Атом фтора соединения **29q** показал большее взаимодействие с h-IAP по сравнению с обязательным взаимодействием соединения **29a** с h-TNAP, как показано на рисунках П3 и П4.

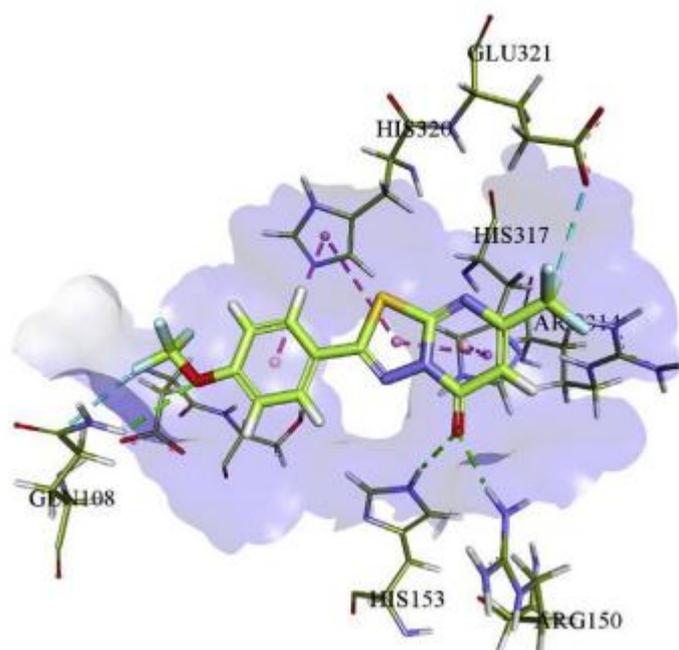


Рисунок П4 - Предполагаемое обязательное взаимодействие **29q** (светло-зеленый) на активном сайте h-IAP (маслина). Водородные связи и π - π -взаимодействие изображены, как зеленые и розовые пунктирные линии, соответственно.

3. Исследования стыковки ДНК и **34d**

Чтобы исследовать связующую способность мощного ингибитора **34d** к ДНК и его способность взаимодействовать с канавками ДНК, были выполнены исследования докинга, с использованием белка E2 вируса папилломы человека (HPV-18). Результаты исследований по стыковке представлены на рисунке П5 (а и б). Закрепление ингибитора в нити ДНК было найдено стабильным из-за формирования водородных связей между составными и парами оснований ДНК. Можно отметить от рисунка П5а, что соединение связывает в главных канавках ДНК, представляя связывание Н, а также гидрофобное взаимодействие П5б. 3D-диаграмма взаимодействия показала, что 2-метил-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он было найдено снаружи главных канавок, проявляет взаимодействие с основаниями - тиминном и аденином. Однако половина 8-((4-метоксифенил)этинила) была замечена на краях ДНК, представляя гидрофобное взаимодействие с основаниями. Было показано 2D-диаграммой взаимодействия,

что атом кислорода от пиридин-4-она был вовлечен в формирование стабильных водородных связей с NH-группой аденина (da909). Кроме того, гидрофобное взаимодействие наблюдалось с аденином и тиминем (da908, da609). Состыкование конформации ясно указало на режим связывания с канавками соединения с ДНК. Было также отмечено, что 2-метил-4Н-бензо[4,5]тиазоло [3,2-а] пиридин-4-он, как часть мощного ингибитора, предпочитает связываться в АТ богатой области ДНК, которая видна на 2D-диаграмме взаимодействия. Поэтому предположили, что формирования с водородными связями между соединениями и парами оснований ДНК были вовлечены в стабилизацию взаимодействия связующих канавок.

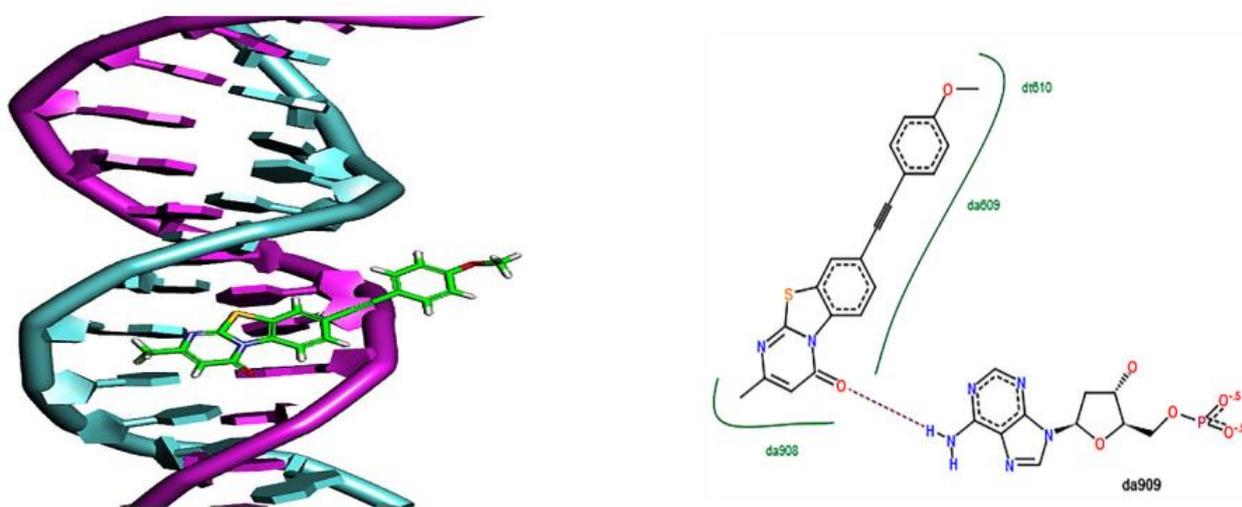


Рисунок П5 - 3D- (слева) и 2D- (справа) диаграмма взаимодействия мощного ингибитора **34d** в канавках ДНК.

4. Исследования молекулярного моделирования синтезированных соединений с моноаминоксидазами (35l и 36h для MAO-A и 35i и 35j для MAO-B)

Состыковывающиеся исследования (докинг) были проведены для исследования связующих взаимодействий соединений с MAO-A и MAO-B, при использовании рентгеноструктурных данных кристаллической структуры человеческой моноаминоксидазы А (2Z5Y) и моноаминоксидазы В (2V5Z). В

этом отношении, некоторые селективные и мощные ингибиторы были выбраны для каждого изозима, то есть **35i** и **36h** для MAO-A и **35i** и **35j** для MAO-B. Предварительно был проведен состыковывающийся анализ выбранных соединений со-кристаллических лигандов обоих белков, которые были состыкованы внутри активного центра. Состыковывающиеся исследования MAO-B были выполнены в цепи A протеина. Стыкование ингибиторов MAO-B и со-кристаллических лигандов - гармина и аденина, флавина и аденина динуклеотида внутри активного центра моноаминоксидазы A показано на рисунке П6.

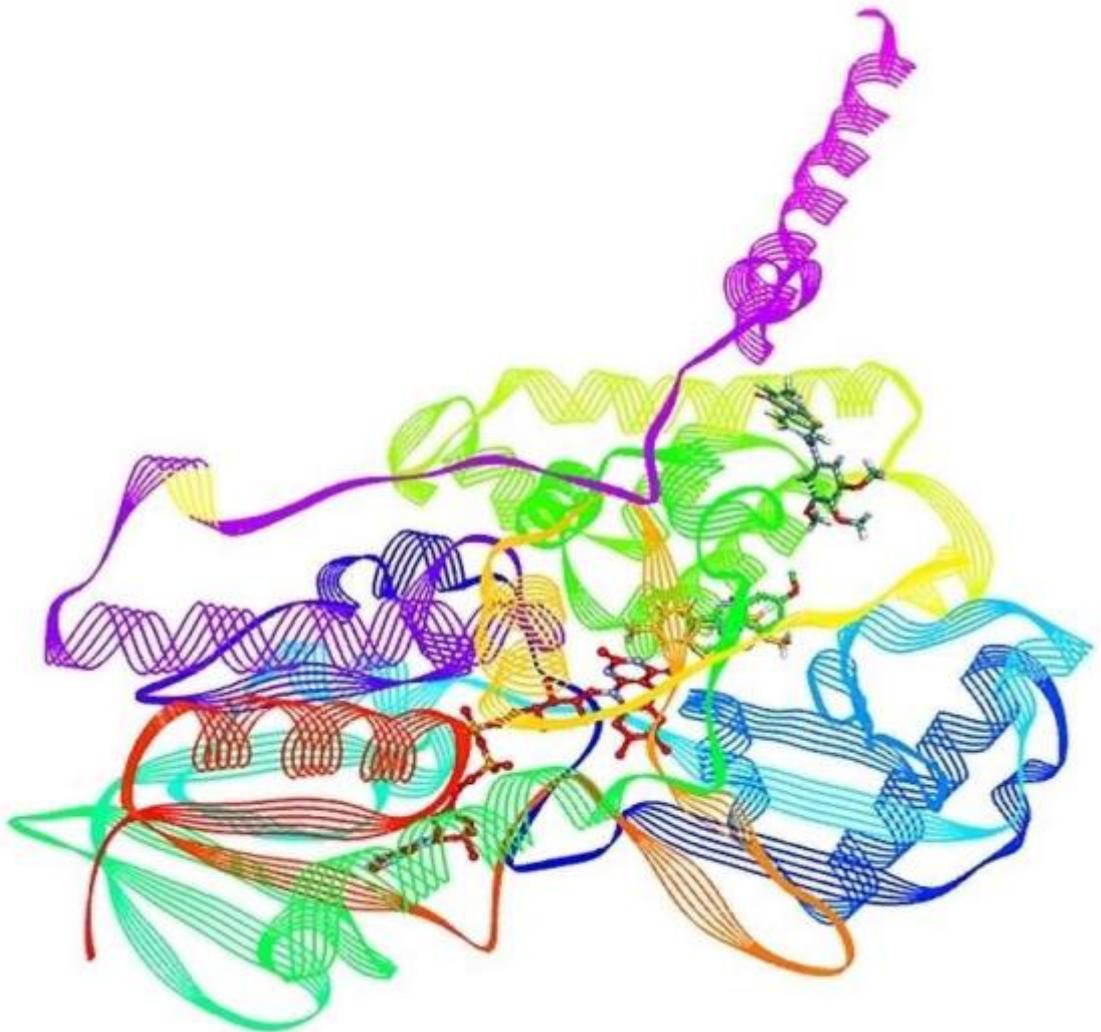


Рисунок П6 - Связывание избранных ингибиторов внутри активного сайта MAO-A (2Z5Y) с со-кристаллическими лигандами гармина и FAD.

Стыковочные позы были отобраны с ориентацией на кофактор флавинадениндинуклеотида (FAD). Результаты состыковывания на моноаминоксидазе А показывают, что со-кристаллический лиганд гармин подвергается π - π -взаимодействию с активными пространственными остатками, Phe208, Tyr407, Ile335, Ile180, которые ориентированы близко к FAD. Соединения **35I** и **36h** показывают взаимодействие с аминокислотными остатками протеина, и это чётко видно из связанных поз, которые не проявляются со стороны MAO-A. Причиной этого может быть стерическое препятствие. Связующее положение указывает, что конформационная установка энергетически поддерживалась, и производные лучше всего приспособлены в целевом расселении. Соединение **35I** помещается в активном центре MAO-A, рисунок П7а представляет размещение соединения рядом с FAD.

Кроме того, π - π -взаимодействия соединения **35I** мы наблюдаем с Tyr444 и Tyr407, наряду с благоприятными взаимодействиями других остатков. Соединения **35I** и **36h** адаптируют конформацию, на которой бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он, занимает долю гидрофобной полости, и 3,4,5-триметоксианилин и заместители с 8-метилами были ориентированы к каталитическому центру. Соединения **35I** и **36h** показывают подобную ингибирующую активность на моноаминоксидазы, однако соединение **35I**, содержащее 8-метильную группу, немного более перемещено к каталитическому центру по сравнению с соединением **36h**, которое связывается с входной полостью и располагается ближе к гидрофобной аминокислоте.

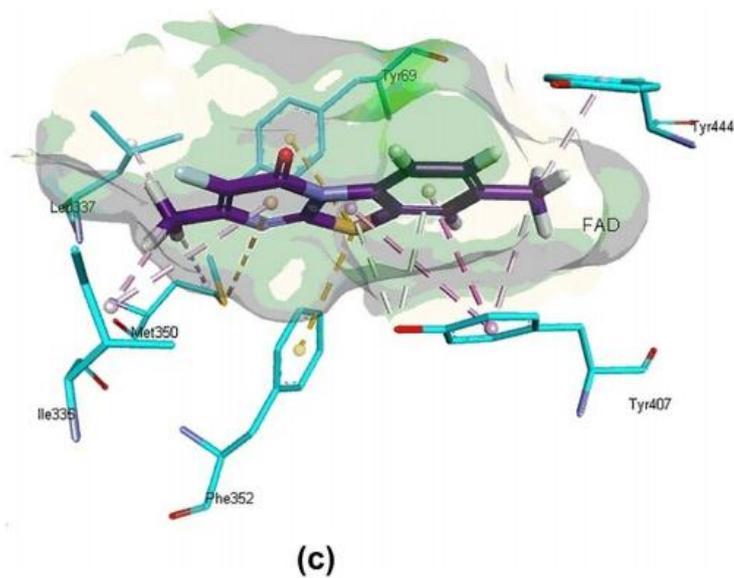
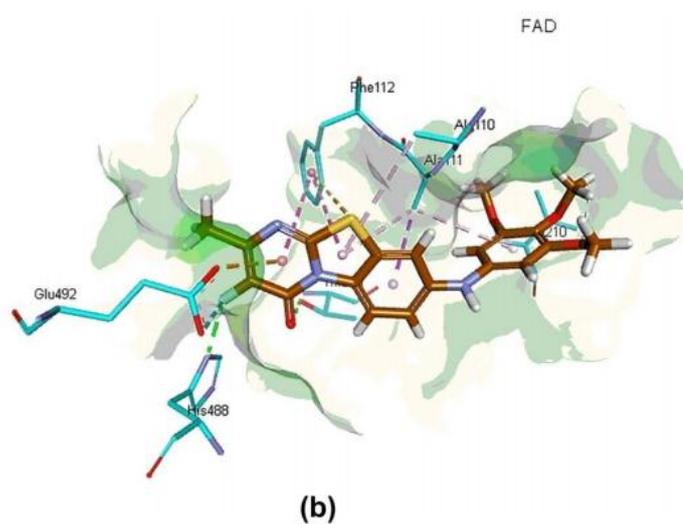
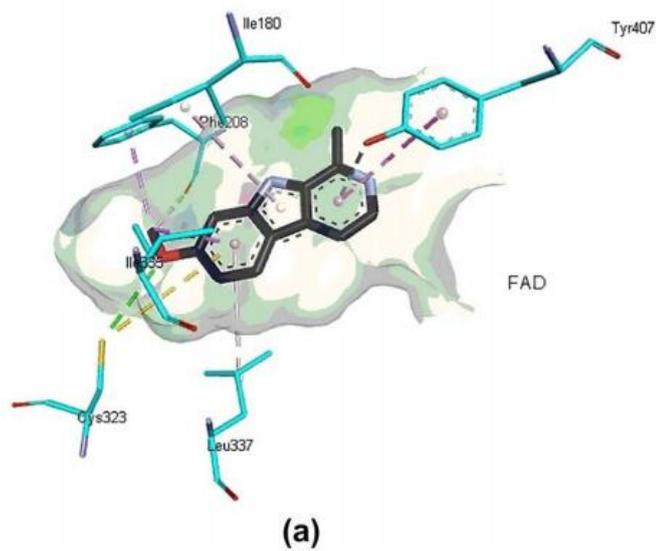


Рисунок П7 - 3D-позиции взаимодействия избранных ингибиторов MAO-A (2Z5Y): (a) - соединения **35i**; (b) – соединения **36h**; (c) – гармина.

5. Взаимодействие отобранных лигандов с моноаминоксидазой В (35i и 35j)

Присоединение селективных ингибиторов **35i** и **35j** и сокристаллических лигандов - сафинамида и флавинадениндуклеотида (FAD) внутри активного центра моноаминоксидазой В представлено на рисунке П8.

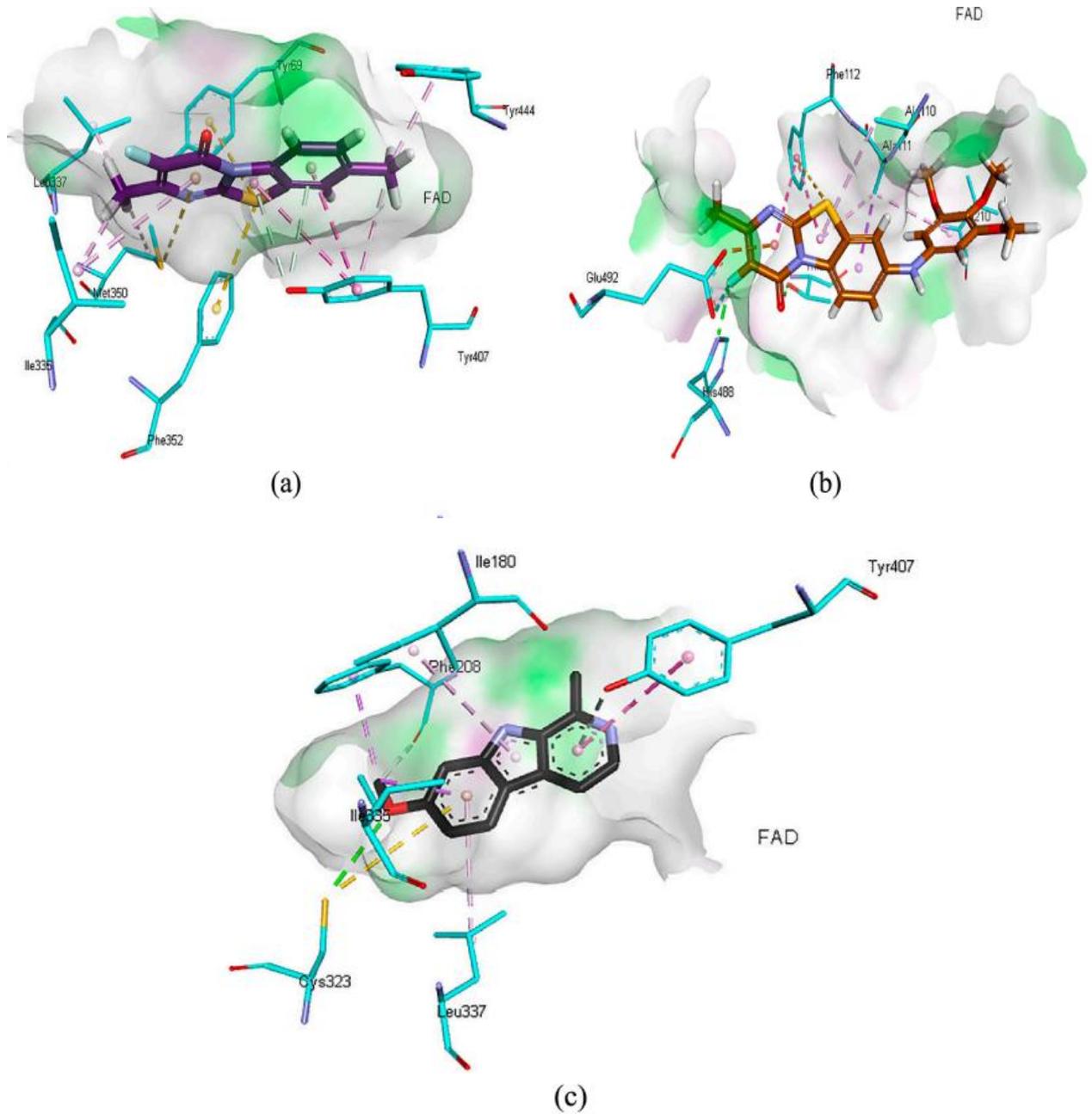


Рисунок П8 - 3D-позиции взаимодействия избранных ингибиторов MAO-B (2V5Z): (a) – соединения **35i**; (b) – соединения **35j**; (c) – сафинамида.

Связующие позиции были снова отобраны с ориентацией соединений к кофактору FAD (рисунок П8).

Связующие позиции **35i** и **35j** были сравнимы с родственными лигандами и проанализированы для возможной конформации.

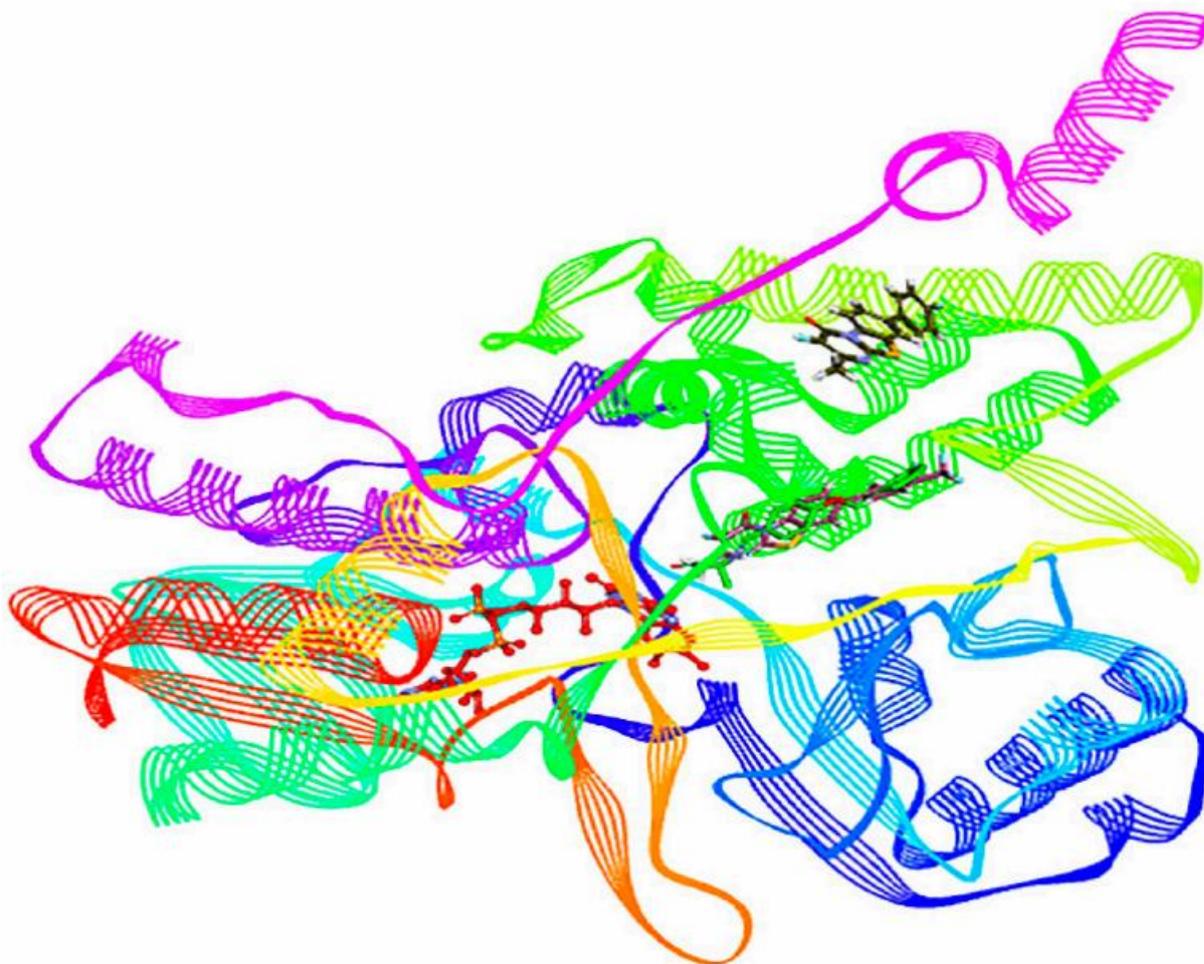


Рисунок П9 - Связывание селективных ингибиторов внутри активного кармана MAO-B (2V5Z) с со-кристаллическим лигандом, сафинамидом и FAD.

Связующие позиции сафинамида внутри активного центра моноаминоксидазы В показывают, что он ориентирован к Tyr398 и подвергается π -алкил-взаимодействиям с Phe343. Остаток Tyr326 подвергается дополнительным π - π -взаимодействиям с циклом сафинамида. Ile316 вовлечен в π - π -взаимодействия с половиной фторфенила **35i** (рисунки П9 и П10а), в то время как Ile199 формирует водородную связь с кислородом сафинамида. Соединение **35j** помещается в связывающем центре MAO-B и расположено очень тесно к

важному остатку активного центра, Tyr398 и Tyr435 наряду с FAD. Соединение показало значительное сходство с этой ориентацией в активном центре. Взаимодействие π - π и водородные связи показаны на рисунке П10b.

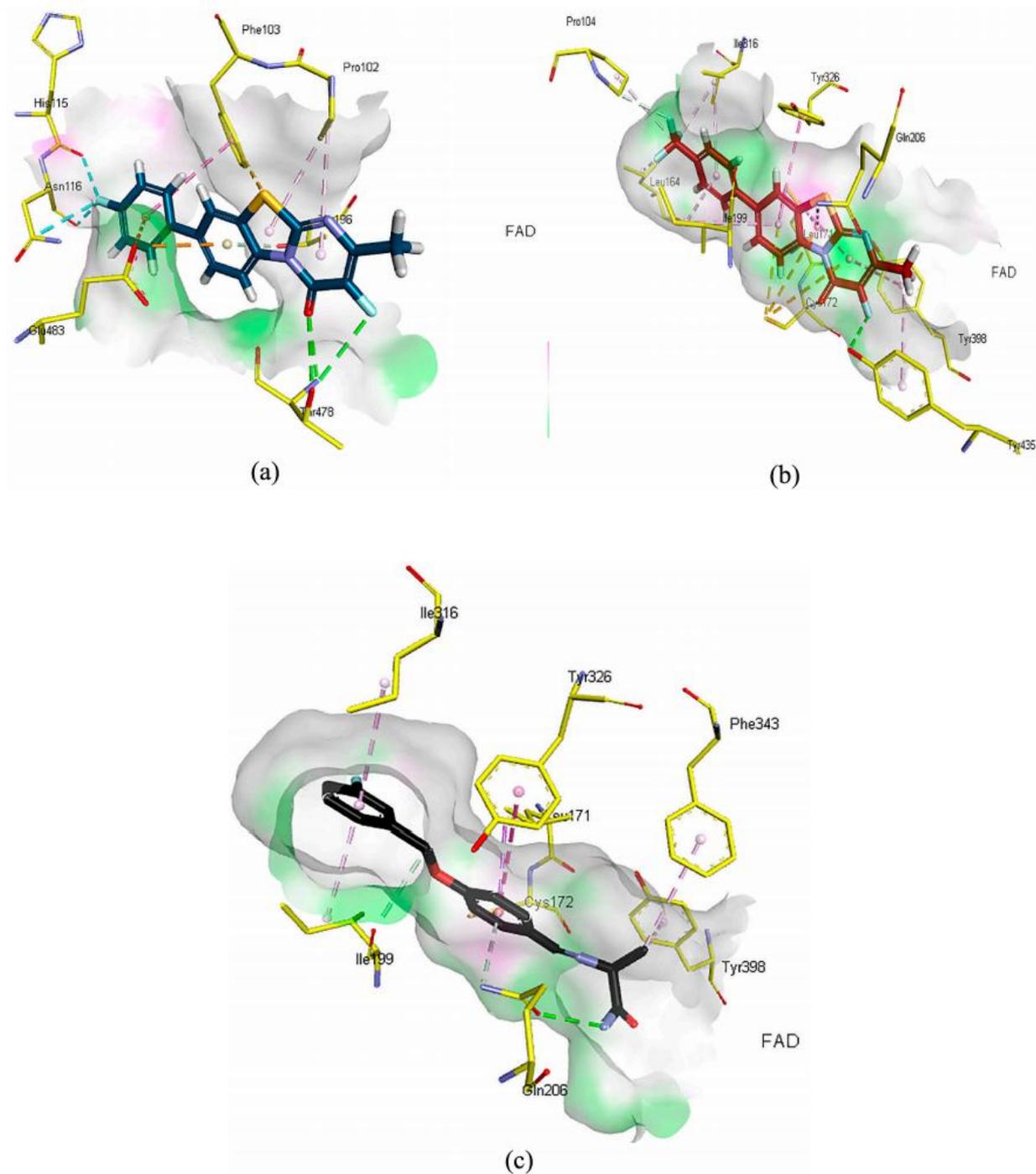


Рисунок П10 - 3D-позиции взаимодействия селективного ингибитора MAO-B (2V5Z): (a) –соединение **35i**; (b) –соединение **35j** и (c) - сафинамид.

Связывающие позиции соединения **35i** предлагают, что связывание происходит за пределами целевого пространства. Связывающий режим был отобран из-за продуктивных электростатических взаимодействий между лигандом и остатками аминокислоты моноаминоксидаз. Отобранная позиция указывает, что есть некоторое пространство между лигандом и FAD, однако Phe10, Pro102, His115, Asn116 и Glu438 вовлечены в некоторое взаимодействие с соединением **35i**. Соединения, отобранные для исследования стыковки, показывают взаимодействие с входной полостью, а связывание приводит к небольшому сдвигу в сторону каталитической щели протеина.

6. Молекулярное моделирование соединений 41k и 41f

Для анализа стыковки, кристаллическая структура человеческой моноаминоксидазы (hMAO-A: 2Z5Y) и моноаминоксидазы В (hMAO-B: 2V5Z), были загружены с банка данных белка. Оценка режима стыковки селективных и двойных ингибиторов была выполнена на основании симуляции моделирования, используя программное обеспечение LeadIT. Прежде, чем выполнить симуляции моделирования для селективных соединений, состыковочный анализ родственных лигандов был выполнен для обоих изозимов, а затем проведены исследования стыкования.

6а. Исследования моделирования ингибиторов моноаминоксидазы А

Соединение **41k** (селективный ингибитор против MAO-A) и **41f** (двойной ингибитор MAO-A и B) было выбрано для исследования стыковки наряду с родственным лигандом - гармином. 3D-режимы связывания соединений **41f**, **41k** и гармина представлены на рисунке П11.

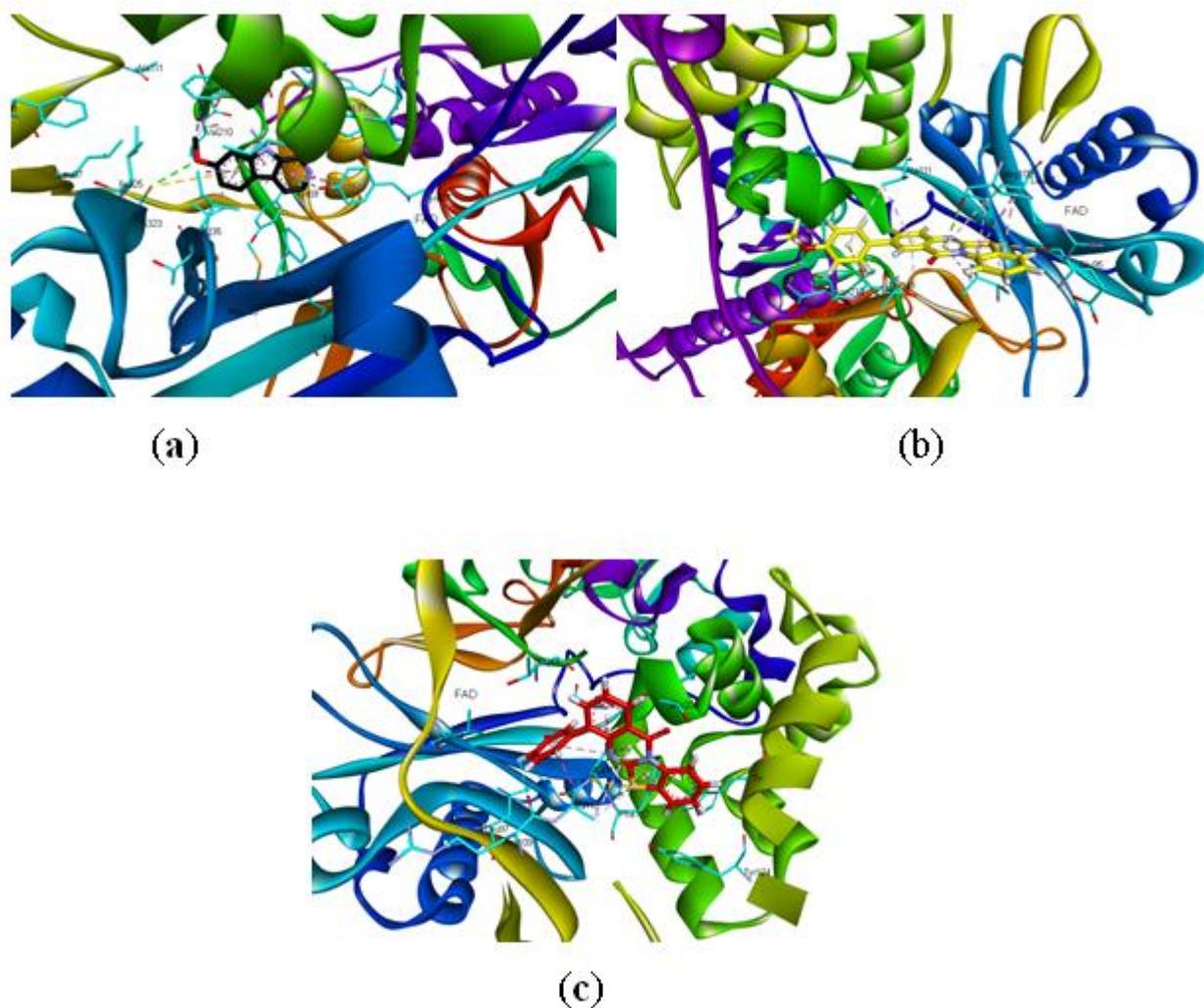


Рисунок П11 - 3D-позиции взаимодействия избранных ингибиторов MAO-A (2V5Y): (a) – гармина; (b) - соединения **41f**; (c) - соединения **41k**.

Анализ режима стыковки демонстрирует, что различные водородные связи и π - π -взаимодействия имеют место в случае гармина, когда он располагается в активном кармане MAO-A. Важные взаимодействия изображены на рисунке П11а. Аминокислоты, вовлечённые в активный сайт, определяются, как прикрепленные, и структура белка представлена в цветах радуги. Соединение **41f**, имеющее 4-метоксифенил-группу, было состыковано как заместитель, и рисунок 12b показывает, что половина анизолы была расположена далеко от субстратной полости, располагается в противоположной стороне от FAD внутри активного кармана. Однако скаффолд 12H-бензо[4,5]тиазоло[2,3-b]хиназолин-12-она был ориентирован на субстратную полость и, как определено, был вовлечен в

формирование нескольких важных взаимодействий. Соединение **41k**, имея 4-фторофенил, было состыковано в активном кармане MAO-A, и режим связи представлен на рисунке П11с. Диаграмма взаимодействия показывает, что половина 4-фторофенила соединения **41k** заняла субстратную полость, в то время как 12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он, в качестве основной структуры был расположен во входной полости. Кроме того, хиназолиновая половина взаимодействовала через атом азота, основывающего водородную связь с Ala111, в то время как кольцо бензотиазола формировало водородную связь с Phe112 через атом серы. Эти взаимодействия связей способствуют стабилизации закрепления лигандов на активном пространстве моноаминоксидазы.

6б. Исследование моделирований ингибиторов (41f и 41o) и моноаминной оксидазы В

Состыковывающие исследования были также выполнены для селективных ингибиторов моноаминоксидазы В, то есть для соединения **41o** (рисунок П12с), и для двойных ингибиторов, то есть для соединения **41f** (рисунок П12б), чтобы проверить режимы стыкования проанализированных соединений. Кроме того, сафинамид был состыкован в активном кармане моноаминоксидазы В в целях проверки достоверности исследования. Диаграмма взаимодействия (рисунок П12а) показывает несколько важных взаимодействий, включая водородные связи и π - π -взаимодействия.

При состыковке соединения **41o** его структура адаптировалась, причем половину бифенила занимает гидрофобная входная полость, в то время как ядро 12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она было помещено к каталитической щели. Ориентация ядра 12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она на активном сайте помогает расположению ядра ближе к FAD кофактора, где проходят π -анион- и π -донорные водородные связи с Glu483 и Thr196, соответственно.

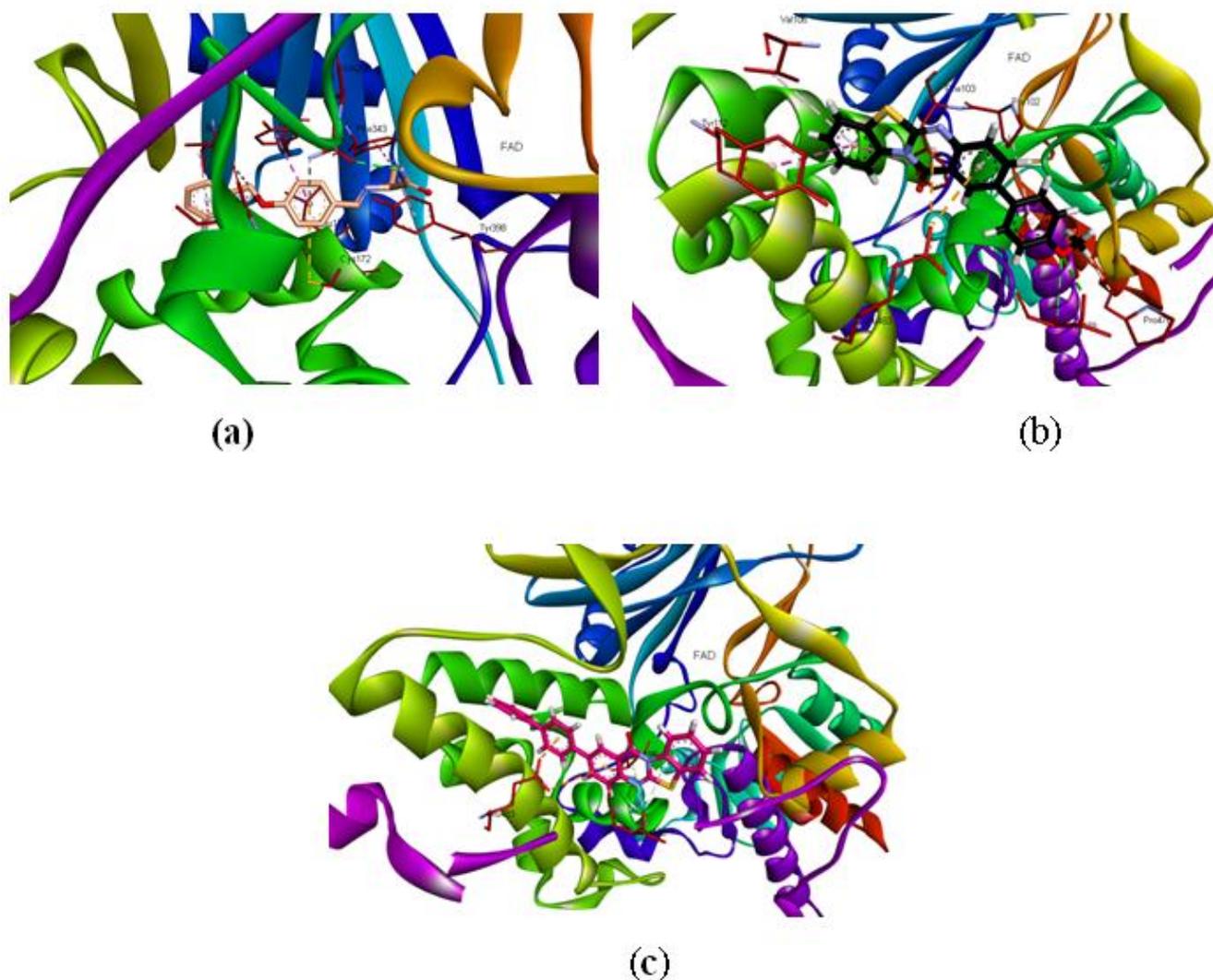


Рисунок П12 - 3D-позиции взаимодействия избранных ингибиторов MAO-B (2V5Z): (a) – SAG; (b) – соединение **41f**; (c) - соединение **41o**.

Стоит отметить, что соединение **41f**, содержащее 4-метилфенильный заместитель, образует водородную связь с Thr478. Кроме того, π -анионная связь формирует Glu483 с кольцом хиनाзолина. Аминокислоты Tyr112 и Phe103 вовлечены во взаимодействие π - π -укладки с кольцом бензотиазола. Однако Phe103 подвергается T-образному π - π -взаимодействию с кольцом хиназолина. Хотя изучение состыкования сафинамида было воспроизведено с надежностью в кристаллической структуре моноаминоксидазы B, соединения несколько отличались по ориентации. Соединение **41o** приспособливалось лучшим способом в активном кармане из-за его расположения к каталитической щели, а также к

входной полости и, по-видимому, поэтому показало селективное ингибирование против моноаминоксидазы В.

бв. Оценка типичного интерференционного соединения для пан-анализа

Синтезирование производных было теоретически исследовано, используя ZINC PAINS идентификатор образца PAINS. Ни одно из исследованных соединений не было определено, как PAINS или как известный агрегатор. Рассматривая теоретические результаты и экспериментальные данные, наши молекулы нельзя, таким образом, рассматривать в качестве ложных положительных ингибиторов.

7. Анализ молекулярной стыковки для соединений 42h и 43b

Исследования молекулярной стыковки были выполнены против человеческой моноаминоксидазы (hMAO-A: 2Z5Y) и моноаминоксидазы В (hMAO-B: 2V5Z), используя программное обеспечение LeadIT. Совместно кристаллизированные лиганды были извлечены и повторно состыковались в связывающем участке соответствующих белков, чтобы утвердить наши исследования стыковки. Гармин был состыкован в моноаминоксидазе А, тогда как сафинамид был состыкован в активном кармане моноаминоксидазы В.

7а. Исследование молекулярного моделирования моноаминоксидазы А

Выбранные соединения **42h** (мощный селективный ингибитор) и **43b** (ингибитор с двойным эффектом) были состыкованы на активном сайте моноаминоксидазы А. 3D-взаимодействия и наложение отобранных соединений и гармина изображены на рисунке П13. Рисунки П13С и П13F показывают, что оба соединения связывают во входной полости и ингибируют фермент. Со-кристаллизованный лиганд гармин связывается ближе к FAD в активном кармане, в то время как отобранные соединения связываются так или иначе далеко от FAD. Диаграмма взаимодействия для отобранных лигандов и гармина демонстрирует несколько взаимодействий в активном кармане моноаминоксидазы А.

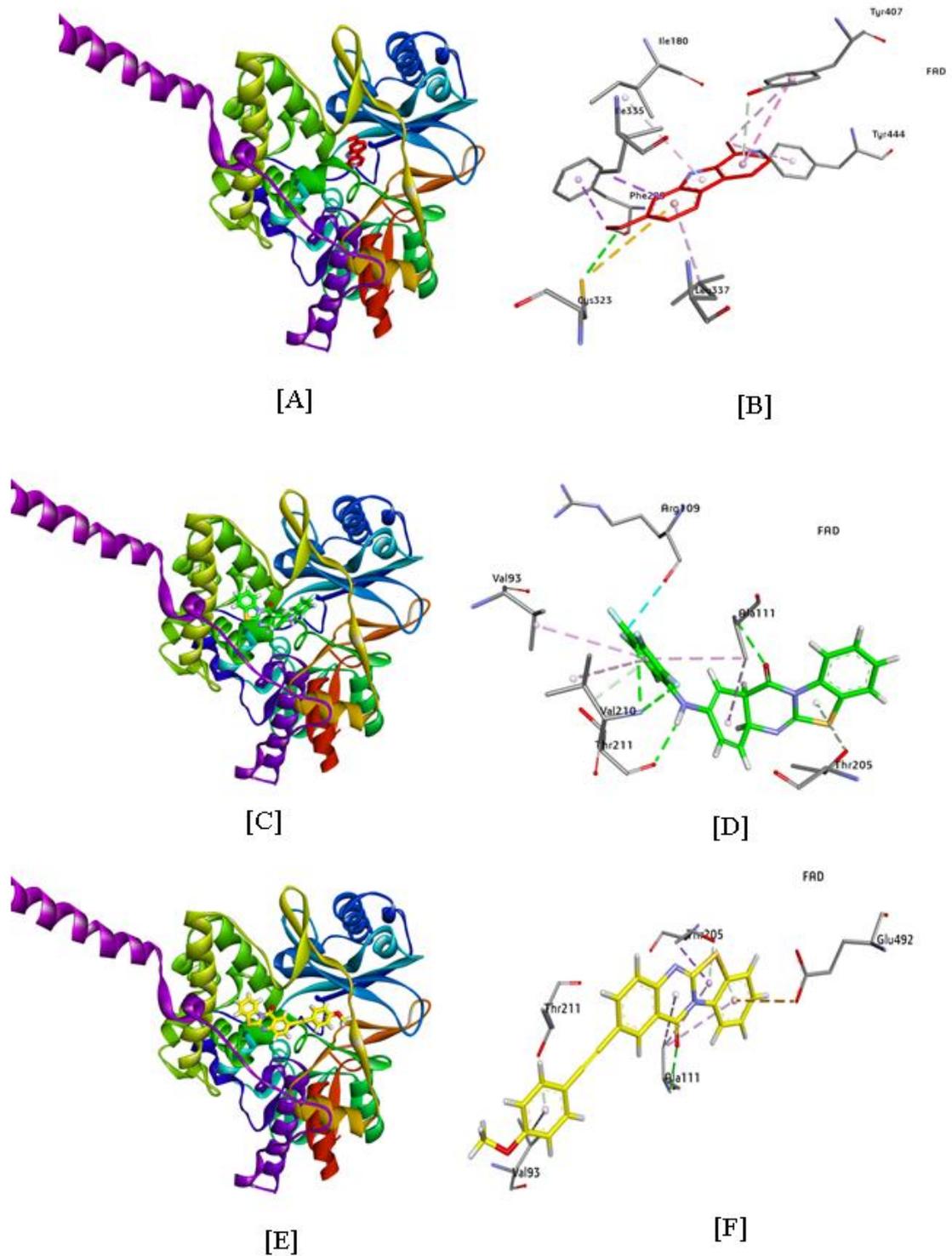


Рисунок П13 - Предполагаемые расположения связей сокристаллизованного лиганда гармина [B], самого мощного ингибитора **42h** [D] и ингибитора с двойным эффектом **43b** [F] на активном пространстве моноаминоксидазы (палкообразное изображение аминокислот). Кроме того, изображена структура белка цветом радуги с гармином соединений **42h** [C] и **43b** [E].

Энергии связи и визуальный осмотр лигандов, выровненных в активном кармане, вычислены и признаны. Важные взаимодействия, показанные гармином, являются π -алкил-взаимодействием с Tyr444 (5,49 Å) и π - π -нековалентным (штабелирование) (4,93 Å) взаимодействием, π -алкил (4,82 Å) и π -донорные (3,47 Å) взаимодействия с Tyr407. Точно так же гармин формирует π -сульфурное взаимодействие (5,92 Å) и водородную связь (3,71 Å) с Cys323. Соединение **42h** демонстрирует π -арил-взаимодействие с Val93 (5,19 Å), Val210 (5,44 Å) и Ala111 (4,63 Å). Кроме того, две водородных связи сформированы с Val210 (3,63 Å, 2,85 Å), одна с Thr211 (2,24 Å) и одна с Ala111 (2,81 Å). Исследование соединения **43b** показало, что Ala111 формирует водородную связь (2,79 Å) в дополнение к трем π -алкил-связям (4,99 Å, 5,29 Å и 5,25 Å). Кроме того, π -донорное взаимодействие показано с Thr211 (3,49 Å) и Thr205 (3,99 Å и 3,68 Å), в то время как Val93 формирует π -алкильное (5,12 Å) взаимодействие с соединением **43b**. Остальные типы взаимодействия и их длины связи всех отобранных соединений приведены в таблице S1. Отобранные соединения состыкованы внутри активного пространства моноаминоксидазы A и прогнозируемые количественные показатели связей используются для рационализации экспериментально отмеченных сходств и селективности соединений (таблица S1).

76. Исследование молекулярного моделирования моноаминной оксидазы В для соединений 42e и 43b

Рисунок П14 представляет предполагаемые режимы связывания для отобранных соединений **42e**, **43b** и сафинамида в активном кармане моноаминоксидазы В. Соединения хорошо расположены внутри связывающего кармана и были определены различные значимые взаимодействия. Сафинамид, как сокристаллизованный лиганд, связывается с FAD-кофактором. Взаимодействие, проявленное сафинамидом внутри активного кармана моноаминоксидазы В, включает π -алкильное взаимодействие с Ile316 (4,67 Å), Ile199 (4,21 Å), Tyr398 (4,11 Å) и Phe343 (4,64 Å). Кроме того, Gln206 формирует водородную связь (2,79 Å) с сафинамидом.

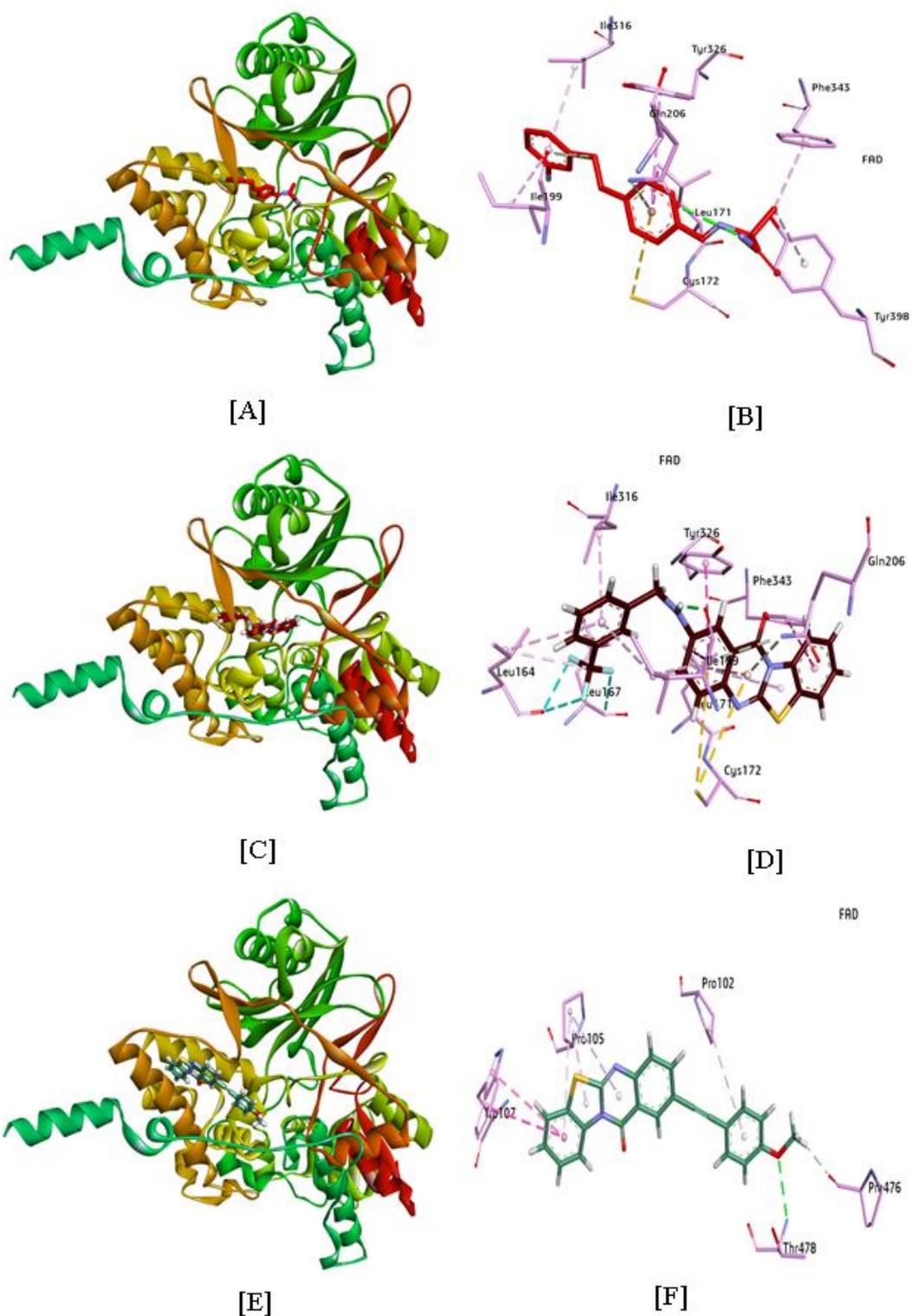
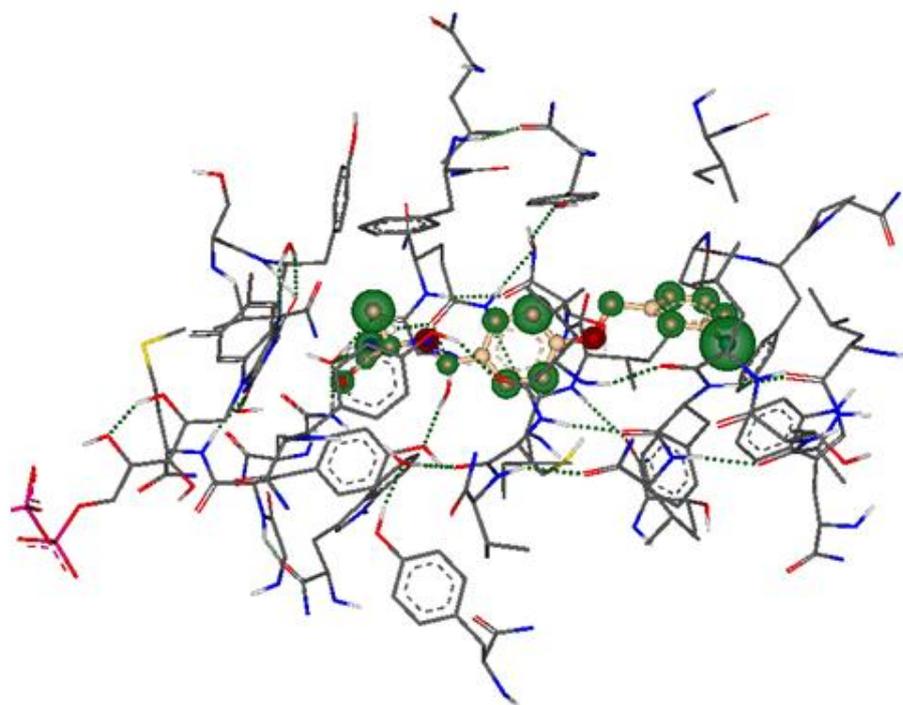


Рисунок П14 - Предполагаемые расположения связи сокристаллизованного лиганда сафинамида [B], самый мощный ингибитор **42e** [D] и ингибитор с двойным эффектом **43b** [F] на активном пространстве моноаминоксидазы В (палкообразное изображение аминокислот). Кроме того, изображена структура белка с сафинамидом соединений **42e** [C] и **43b** [E] (цветом радуги).

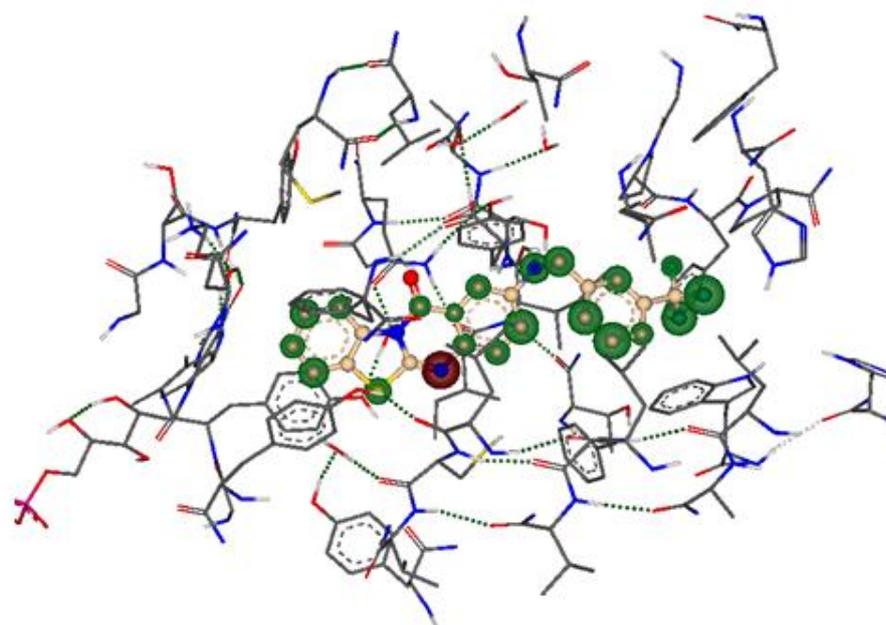
Мощный ингибитор **42e** показал π - π -T-образные взаимодействия с аминокислотами Phe343 (5,03 Å) и Tyr326 (5,05 Å). Кроме того, π -алкильные связи показаны с Ile316 (4,52 Å), Leu164 (5,29 Å), Ile199 (4,63 Å и 4,57 Å) и Leu171 (4,99 Å и 4,24 Å). Водородная связь сформирована между Ile199 (1,57 Å) и комплексом **42e**. Кроме того, два π -сульфурных взаимодействия замечены между карбонильной частью соединения и боковой цепью Cys172 (5,51 Å и 5,42 Å). Широкая сеть взаимодействий формирует мощный и активный ингибитор моноаминоксидазы В. Таким образом, взаимодействие проявляется между показанными ингибиторами моноаминоксидазы В. Кроме того, расположение связанного отборного ингибитора показало, что он значительно перекрывается с сокристаллизованным лигандом на активном пространстве моноаминоксидазы В (рисунок П15В).

Учитывая селективность и потенциал соединения **42e**, было проведено визуальное и интерактивное исследование с инструментом SeeSAR LeadIT. Оптимизация подтверждает вероятность и сходство соединения внутри активного кармана. Подобное визуальное наблюдение было выполнено для сафинамида и представлено на рисунке П15А. Отмечается, что совместимые структурные выравнивания были получены для сафинамида и соединения **42e**, и благоприятные позиции показаны зеленым цветом на рисунке П15.

Соединение **43b** связывается через π -алкильную связь с предельными гидрофобными аминокислотами Pro102 (5,30 Å) и Pro105 (5,39 Å, 4,56 Å и 5,38 Å). Кроме того, Thr478 вовлекается формированием водородной связи (2,87 Å) с кислородом в часть метокси-соединения **43b**. Арильное кольцо показывает прямые π - π -T-образные взаимодействия с Trp107 (5,41 Å и 5,24 Å). Детали взаимодействий с их типами и длиной связи представлены в таблице S1. Состыковывающиеся результаты ингибитора моноаминоксидазы В показали, что эти соединения проявляют значительные взаимодействия с важными остатками в активном кармане и стабилизированы внутри белка.



[A]



[B]

Рисунок П15 - Визуальный осмотр со-кристаллизованного лиганда моноаминоксидазы В, сафинамида и потенциального ингибитора **42e** [B] в цепи белка. Зеленым цветом выделены благоприятные атомы, способствующие взаимодействию в активном кармане, темно-коричневым цветом выделены неблагоприятные атомы внутри активного сайта после связывания.

Визуальное исследование со-кристаллизованного лиганда моноаминоксидазы В, сафинамида и мощного ингибитора (**42e**) показало, что были обнаружены значительные и подходящие конформации, с использованием инструмента SeeSAR программного обеспечения LeadIT.

Таблица S1 - Взаимодействие со-кристаллизующихся лигандов, активных соединений и двойных ингибиторов на активных сайтах MAO-A и MAO-B.

Мишень / белок	Соединение	Водородная связь	π - π -взаимодействие	Другие взаимодействия
Моноаминоксидаза А / 2Z5Y	гармин	Cys323 Н-связь (3.71 Å)	Tyr407, π - π -слоложение (4.93 Å)	Leu337, π -alkyl (4.95 Å); Ile335, π -сигма (3.91 Å); Phe208, π -сигма (3.99 Å); Ile180, π -алкил (5.41 Å); Cys323, π -сульфур (5.92 Å); Tyr407, π -алкил (4.82 Å); π -донор (3.47 Å); Tyr444, π -алкил (5.49 Å)
	42h	Val210 две Н-связи (3.63 Å и 2.85Å), Thr211 Н-связи (2.24 Å), Ala111 Н-связи (2.81 Å)	-	Arg109, контакт с фтором (3.27 Å); Val93, π -алкил (5.19 Å); Ala111, алкил (4.56 Å) и π -алкил (4.63 Å); Thr205, π -донор (4.10 Å); Thr211, π -донор (3.81 Å); Val210 π -алкил (5.44 Å)
	43d	Ala111 Н-связи (2.79 Å)	-	Thr211, π -донор (3.49 Å); Val93, π -алкил (5.12 Å); Thr205, π -сигма (3.78 Å); π -донор (3.99 и 3.68 Å), Ala111, три π -алкил (4.99 Å, 5.29 Å и 5.25 Å); Glu492, π -анион (4.22 Å);

Моноаминоксидаза В / 2V5Z	Сафина-мид	Gln206 Н-связи (2.79 Å), Ile199 углерод Н-связь (3.75 Å)	Tyr326, π-π-Т-деление (5.62 Å)	Phe,343 π-алкил (4.64 Å), Leu171, π-сигма (3.91 Å), Cys172, π-сульфур (4.76 Å); Tyr398, π-алкил (4.11 Å); Gln206, π-донор (4.01 Å), Ile199, π-алкил (4.21 Å); Ile316, π-алкил (4.67 Å)
	42e	Ile199 углерод Н-связь (1.57 Å)	Phe343, π-π-Т-деление (5.03 Å), Tyr326, π-π-Т-деление (5.05 Å)	Leu171, π-алкил (4.99 Å и 4.24 Å); π-сигма (3.84 Å); Ile316, π-алкил (4.52 Å); Leu164, π-алкил (5.29 Å), алкил (4.23 Å), водород (контакт с фтором (3.11 Å и 2.90 Å); Leu167, водород (фтор (3.54 Å)); алкил (4.24 Å); Cys172, π-сульфур (5.51 Å и 5.42 Å); Gln206, π-донор (3.65 Å и 3.96 Å); Ile199, π-алкил (4.63 Å и 4.57 Å)
	5b	Pro476 углерод Н-связь (2.16 Å), Thr478 Н-связь (2.87 Å)	Trp107 π- π, Т-деление (5.41 Å и 5.24 Å)	Pro,102 π-алкил (5.30 Å); pro 105, π-алкил (5.39 Å, 4.56 Å и 5.38 Å)