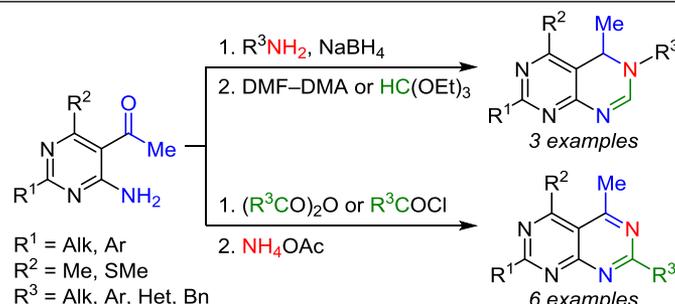


Синтез новых производных пиримидо[4,5-*d*]пиримидина из 4-амино-5-ацетилпиримидинов

Александр В. Комков¹, Михаил А. Козлов^{1*}, Михаил А. Презент¹, Андрей С. Дмитренко¹, Наталия Г. Колотыркина¹, Михаил Е. Миняев¹, Игорь В. Заварзин¹

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: kozlov.mikhail.a@gmail.com

Поступило 16.02.2022
Принято после доработки 17.03.2022



Предложены две схемы синтеза производных пиримидо[4,5-*d*]пиримидина из 4-амино-5-ацетилпиримидинов. Ацилирование 4-амино-5-ацетилпиримидинов с последующей циклизацией под действием NH_4OAc позволяет получить пиримидо[4,5-*d*]пиримидины с алкильными, арильными и гетарильными заместителями в положениях 2 и 7. Восстановительное аминирование ацетильной группы в 4-амино-5-ацетилпиримидинах и последующая циклизация под действием DMF-DMA или HC(OEt)_3 приводит к 6-алкил-3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидинам.

Ключевые слова: 4-амино-5-ацетилпиримидины, 3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидины, пиримидо[4,5-*d*]пиримидины, восстановительное аминирование, гетероциклизация.

Пиримидопиримидины привлекают большое внимание в связи с их высоким потенциалом применения в медицинской химии.^{1–3} Среди этого класса соединений наибольший интерес представляют пиримидо[5,4-*d*]пиримидины⁴ и пиримидо[4,5-*d*]пиримидины.^{5,6} Последние структурно похожи на пурины и изомерны птеридинам – соединениям, входящим в состав нуклеиновых и фолиевой кислот, и проявляют широкий спектр биологической активности: антипролиферативную,⁷ антиоксидантную,⁸ противовоспалительную,⁹ гепатопротекторную,¹⁰ диуретическую,^{11–13} противомикробную,^{14,15} антигипертензивную,¹⁶ а также являются ингибиторами фосфодиэстеразы,¹⁷ дигидрофолатредуктазы,¹⁶ киназы RAF ¹⁸ и протеинкиназы P38 .¹⁹

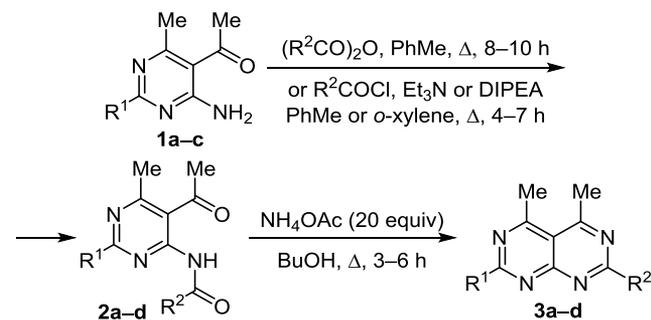
Аминозамещенные пиримидо[4,5-*d*]пиримидины обычно получают из пиримидинов с вицинально расположенными группами CN и NH_2 , MeS , MeO в реакциях с гуанидинами, амидами и формамидом.^{11–13,20} Однако пиримидо[4,5-*d*]пиримидины без заместителей или содержащие в качестве заместителей группы Alk , Ar и Het практически не были получены. Для синтеза

таких гетероциклов в качестве исходных соединений могли бы быть использованы пиримидины с вицинальными альдегидной, amino- или кетогруппами. Тем не менее в литературе описан всего один пример подобного превращения,^{21,22} причем авторы утверждают, что реакция крайне чувствительна к присутствию следов воды в реакционной смеси.

4-Амино-5-ацетилпиримидины, эффективные методы синтеза которых были разработаны нами ранее,^{23,24a} являются перспективными исходными соединениями для конструирования конденсированных гетероциклических систем. Ранее нами было показана возможность получения из таких пиримидинов широкого ряда замещенных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов.^{25–30} Кроме того, ранее мы использовали эти пиримидины для получения пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов в реакциях с диметилацеталем ДМФА (DMF-DMA) с последующей циклизацией при помощи NH_4OAc ,^{24a,31} а также путем их превращения в мочевины под действием изоцианатов с последующей циклизацией при помощи MeONa .^{24a}

В настоящем исследовании мы разработали два других способа синтеза пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов из 4-амино-5-ацетилпиримидинов. При кипячении *N*-ацилированных пиримидинов **2a–d** в BuOH с избытком NH₄OAc (обычный коммерческий реактив без дополнительной дегидратации) образуются пиримидо[4,5-*d*]пиримидины **3a–d** (табл. 1), а не соответствующие пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-оны.^{25a}

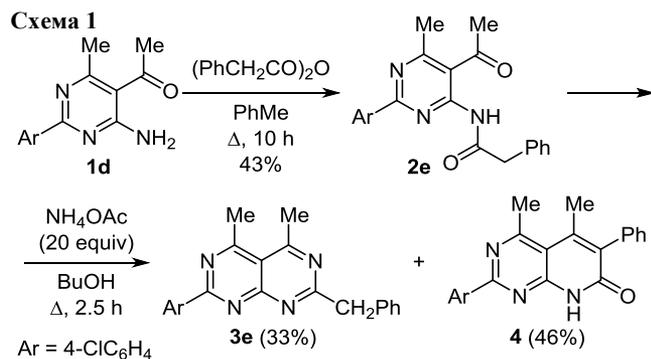
Таблица 1. Условия получения и выходы пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов **3a–d**



Соединение	R ¹	R ²	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %
1a	Me	<i>i</i> -Pr	2a	75	3a	48
1b	Ph	Ph	2b*	65	3b	66
1b	Ph	2-Тиенил	2c**	56	3c	67
1c	Циклопропил	Циклопропил	2d**	52	3d	57

* Получен ранее.^{24b}
** Получен ранее.^{25a}

Однако оказалось, что в аналогичных условиях из пиримидина **2e**, полученного при ацилировании пиримидина **1d** фенилуксусным ангидридом, наряду с целевым пиримидо[4,5-*d*]пиримидином **3e**, образуется также ранее нами синтезированный пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он **4**,^{25a} причем последний является преобладающим продуктом реакции (схема 1). Таким образом в данном случае аммиак может выступать и как реагент, и как основание. Интересно отметить, что циклизация в пиридопиримидин протекает, несмотря на то что аммиак является слабым основанием.

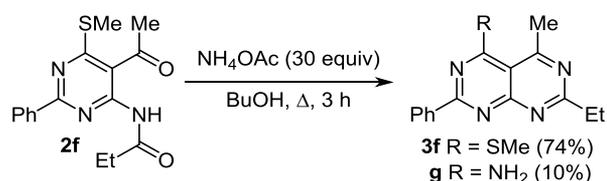


Соединения **3e** и **4** трудно разделить хроматографически, но пиридопиримидин **4**, в отличие от пиримидопиримидина **3e**, плохо растворяется в MeCN.

Использование MeCN позволило получить соединение **4** в чистом виде, а пиримидопиримидин **3e** с 76% чистотой.

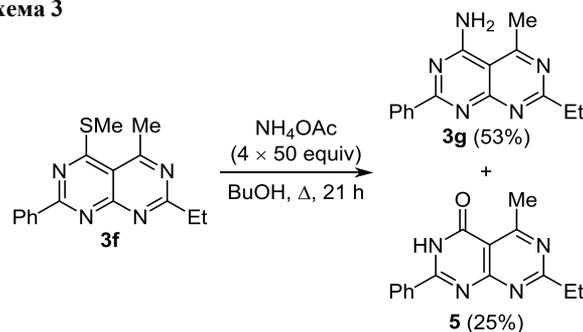
6-Метилсульфанилпиримидин **2f** при кипячении с NH₄OAc в BuOH превращается в основном в пиримидо[4,5-*d*]пиримидин **3f** с сохранением группы SMe, но также был выделен в небольшом количестве продукт замещения группы SMe аммиаком – пиримидопиримидин **3g** (схема 2).

Схема 2



Была исследована возможность целенаправленного превращения пиримидопиримидина **3f** в пиримидопиримидин **3g**. Для этого соединение **3f** продолжительное время кипятили с NH₄OAc в BuOH, периодически добавляя новую порцию реагента. При этом в качестве побочного процесса имело место замещение группы SMe водой с образованием соединения **5** (схема 3). Выделенное соединение **5** содержало неидентифицированную примесь.

Схема 3

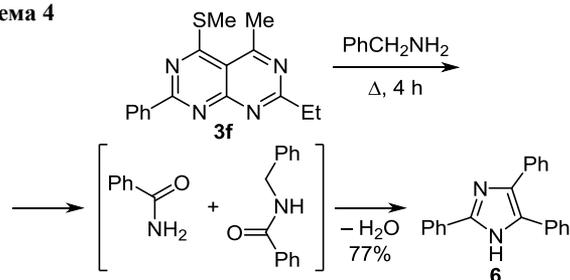


Мы предположили, что группа SMe в соединении **3f** может быть легко замещена более нуклеофильным бензиламино. Например, известно, что 2,5-бис-(метилсульфанил)пиримидо[4,5-*d*]пиримидин за 15 ч превращается в 5-бензиламино-2-метилсульфанилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин под действием избытка бензиламина в EtOH при комнатной температуре.¹¹

Однако после кипячения соединения **3f** в течение 7 ч с 4 экв. PhCH₂NH₂ в *n*-ксилоле и охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры почти количественно выпал исходный гетероцикл. Увеличение избытка амина до 40 экв. и более продолжительное кипячение в *n*-ксилоле также не привело к образованию целевого продукта. Причиной этого, вероятно, является стерическое влияние метильной группы в положении 5. При кипячении пиримидопиримидина **3f** в бензилаmine наблюдается полная конверсия исходного соединения, однако единственным продуктом реакции оказался 2,4,5-трифенилимидазол (**6**). В этих

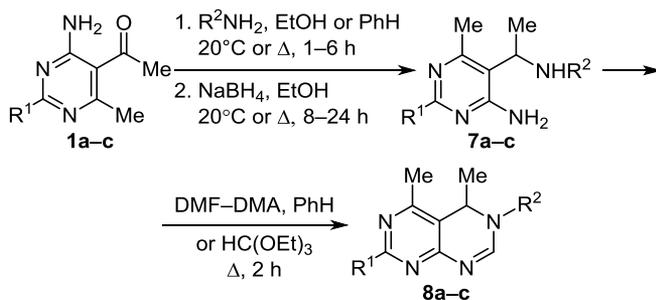
условиях пиримидопиримидин раскрывается, вероятно, с образованием бензамида и *N*-бензилбензамида, которые циклизуются в имидазол **6** (схема 4).

Схема 4



Другой предлагаемый нами способ синтеза пиримидопиримидинов заключается в первоначальной реакции пиримидинов **1a–c** с первичными аминами, восстановлении двойной связи в образовавшихся азометинах с получением пиримидинов **7a–c** и последующей циклизацией пиримидинов **7a–c** в 3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]-пиримидины **8a–c** под действием DMF–DMA или $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (табл. 2). В качестве аминов были использованы MeNH_2 , 2-фурфуриламин и циклопропиламмин, а в качестве восстановителей система $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4\text{--NaBH}_4$ в случае применения MeNH_2 или NaBH_4 в остальных случаях. При превращении пиримидина **1c** в пиримидопиримидин **8c** промежуточное соединение **7c** было выделено и охарактеризовано. Превращение пиримидина **1b** в соединение **7b** заключалось в образовании комплекса карбонильного соединения с $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, замещении его метиламином и восстановлении последнего действием NaBH_4 . Следует отметить, что восстановление азометина, содержащего циклопропановый заместитель при атоме азота, протекает тяжелее и требует кипячения в EtOH .

Таблица 2. Условия получения и выходы 3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидинов **8a–c**



Соединение	R ¹	R ²	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %
1a	Me	Фуран-2-илметил	7a	—*	8a	52**
1b	Ph	Me	7b ***	63	8b	84
1c	Циклопропил	Циклопропил	7c	41	8c	79

* Соединение **7a** было введено в следующую стадию без дополнительной очистки.

** Выход за 2 стадии.

*** В качестве восстановителя была использована система $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4\text{--NaBH}_4$.

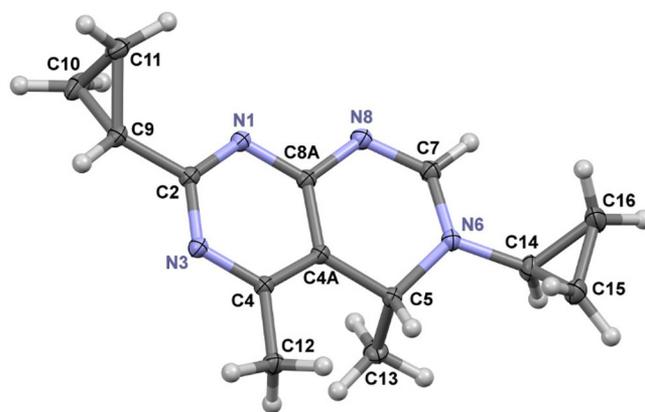


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **8c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Кристаллизационная молекула H_2O не показана.

По данным спектроскопии ЯМР, пиримидин **7c** существует в виде смеси ротамеров (соотношение 2:1 по данным спектра ЯМР ^1H), что, вероятно, связано с затрудненным вращением вокруг связи $\text{C}(5)\text{--CH}$. Мы предполагаем, что причиной этого является препятствование вращению со стороны групп 6- Me и 4- NH_2 . Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **7c** наблюдается двойной набор сигналов протонов групп CHCH_3 (квартеты при 4.27 и 4.11 м. д.), 6- CH_3 (2.35 и 1.99–2.05 м. д.) и CH_2CH (1.29 и 1.22–1.27 м. д.), а в его спектре ЯМР ^{13}C – двойной набор сигналов углерода групп NCHCH_3 (53.0 и 60.2 м. д.), CH_2CH (18.4 и 14.1 м. д.) и 6- CH_3 (21.6 и 21.0 м. д.).

Для подтверждения структуры полученных пиримидопиримидинов был выполнен рентгеноструктурный анализ соединения **8c**. Соединение $\text{8c}\cdot\text{H}_2\text{O}$ кристаллизуется из петролейного эфира в виде рацемического кристалла (пространственная группа $P2_1/c$, два энантиомера в ячейке, рис. 1). В кристалле чередующиеся цепи вдоль оси *c* (рис. S69, файл сопроводительных материалов).

Ранее восстановительное аминирование альдегидной группы в *o*-аминопиримидинальдегидах также применялось для получения дигидропиримидопиримидинов.^{18,19} При этом в качестве циклизующих агентов использовали COCl_2 , $\text{Cl}_3\text{CC}(\text{O})\text{Cl}$ и Woc_2O .

Таким образом, нами предложены методы получения из 4-амино-5-ацетилпиримидинов пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов и 5,6-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидинов, содержащих только алкильные и арильные заместители.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Alpha в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker AV-600 (600 и 151 МГц соответственно) и Bruker AV-400 (400 и 101 МГц соответственно). Внутренний стандарт – сигнал растворителя (CDCl_3 : 7.27 м. д. для ядер ^1H , 77.0 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMCO-}d_6$: 2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Отнесение сигналов в спектрах

ЯМР ^1H и ^{13}C сделаны на основании данных двумерных спектров ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC. Двумерный спектр ^1H - ^{15}N HMBC зарегистрирован на приборе Bruker AV-600, внешний стандарт – $\text{Me}^{15}\text{NO}_2$ (высокопольные химические сдвиги приведены со знаком минус). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker microTOF с использованием электрораспылительной ионизации с квадрупольно-времяпролетным детектированием. Температуры плавления определены на столике Кюфлера и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silicagel 60 F₂₅₄. Проявление в УФ свете (254 нм). Колоночная хроматография проведена на силикагеле 60 (63–200 мкм, Merck).

Все реакции проведены с использованием сухих растворителей. Пиримидины **1a**, **b**,²³ **1c**,^{25a} **2b**,^{24b} **2c-f**^{25a} получены согласно литературным методикам.

N-(5-Ацетил-2,6-диметилпиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид (2a). Смесь 0.62 г (3.8 ммоль) пиримидина **1a** и 0.93 мл (5.6 ммоль) изомаляного ангидрида в 6 мл PhMe кипятят в течение 8 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток промывают 6 мл петролейного эфира. Выход 0.66 г (75%), белое твердое вещество, т. пл. 169–170°C (PhH – петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3276 (NH), 2975, 2934, 2877, 1690 (CO), 1683 (CO), 1582, 1551, 1493, 1446, 1405, 1387, 1366, 1249, 1215, 1181, 1163, 1104, 1026, 989, 973, 929, 788, 706, 684. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (6H, д, $J = 6.8$, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 2.49 (3H, с, CH_3CO); 2.56 (3H, с, 6- CH_3); 2.57–2.64 (4H, м, CH, 2- CH_3); 8.46 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 18.9 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 23.8 (6- CH_3); 25.6 (2- CH_3); 31.0 (CH_3CO); 36.2 (CH); 121.0 (C-5); 153.3 (C-4); 165.3 (C-6); 167.5 (C-2); 175.8 (CON); 199.6 (CO). Найдено, m/z : 236.1397 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 236.1394.

2-Изопропил-4,5,7-триметилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин (3a). Смесь 96 мг (0.41 ммоль) пиримидина **2a** и 620 мг (8.1 ммоль) NH_4OAc в 6 мл BuOH кипятят в течение 3 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (2×15 мл), органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , упаривают и хроматографируют (элюент CHCl_3 , CHCl_3 –MeOH, 100:1). Выход 42 мг (48%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 172–173°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (6H, д, $J = 6.8$, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 2.85 (3H, с, 7- CH_3); 3.06 (3H, с, CH_3); 3.07 (3H, с, CH_3); 3.27–3.36 (1H, м, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.4 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 26.7 (7- CH_3); 28.2 (CH_3); 28.3 (CH_3); 38.2 (CH); 113.4 (C-4a); 163.0 (C-8a); 170.0 (C-4,5); 170.8 (C-7); 178.2 (C-2). Найдено, m/z : 217.1446 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 217.1448.

4,5-Диметил-2,7-дифенилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин (3b). Смесь 0.77 г (2.3 ммоль) пиримидина **2b** и 3.60 г (46.8 ммоль) NH_4OAc в 15 мл BuOH кипятят в течение 4 ч, охлаждают до 20°C, выпавший осадок отфильтро-

вывают. Выход 0.48 г (66%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 289–291°C (BuOH) (т. пл. 270°C³³). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.15 (6H, с, 2 CH_3); 7.52–7.57 (6H, м, H Ph); 8.71–8.80 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 28.2 (CH_3); 114.3 (C-4a); 128.4 (4CH Ph); 129.6 (4CH Ph); 131.8 (2CH Ph); 136.7 (2C Ph); 163.9 (C-8a); 165.9 (C-2,7); 170.0 (C-4,5). Найдено, m/z : 313.1453 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 313.1448.

4,5-Диметил-2-тиенил-7-фенилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин (3c). Смесь 60 мг (0.18 ммоль) пиримидина **2c** и 270 мг (3.56 ммоль) NH_4OAc в 10 мл BuOH кипятят в течение 5 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (2×15 мл), органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , упаривают и хроматографируют (элюент CHCl_3). Выход 38 мг (67%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 243–244°C (PhH – петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2924, 2852, 1554, 1519, 1454, 1432, 1416, 1373, 1359, 1337, 1319, 1291, 1225, 1176, 1155, 1115, 1038, 988, 912, 852, 831, 796, 703, 614, 582. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.12 (3H, с, CH_3); 3.14 (3H, с, CH_3); 7.18–7.25 (1H, м, H-4 Het); 7.48–7.58 (3H, м, H Ph); 7.63 (1H, д, $J = 4.2$, H-5 Het); 8.33 (1H, д, $J = 2.5$, H-3 Het); 8.72 (2H, д, $J = 7.5$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 28.2 (CH_3); 28.3 (CH_3); 114.2 (C-4a); 128.5 (2CH Ph); 128.6 (4-CH Het); 129.6 (2CH Ph); 131.7 (3-CH Het); 131.9 (CH Ph); 162.5, 163.8 (C-2,8a); 166.0 (C-7); 170.0, 170.4 (C-4,5). Найдено, m/z : 319.1010 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 319.1012.

4,5-Диметил-2,7-дициклопропилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин (3d). Смесь 65 мг (0.25 ммоль) пиримидина **2d** и 386 мг (5.00 ммоль) NH_4OAc в 10 мл BuOH кипятят в течение 6 ч, растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (2×15 мл), органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , упаривают, остаток хроматографируют (элюент CHCl_3 , CHCl_3 –MeOH, 150:1). Выход 34 мг (57%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 178–179°C (петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3014, 2920, 1553, 1461, 1443, 1412, 1380, 1342, 1288, 1274, 1178, 1091, 1054, 1032, 978, 939, 881, 830, 713, 564, 537. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.12–1.17 (4H, м, 2 CH_2); 1.32–1.37 (4H, м, 2 CH_2); 2.34–2.40 (2H, м, CH); 2.98 (6H, с, 2 CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 11.8 (4 CH_2); 18.9 (2 CH_3); 28.1 (2CH); 113.4 (C-4a); 162.7 (C-8a); 169.4 (C-4,5); 174.7 (C-2,7). Найдено, m/z : 241.1458 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 241.1448.

Взаимодействие N-[5-ацетил-6-метил-2-(4-хлорфенил)пиримидин-4-ил]-2-фенилацетамида (2e) с NH_4OAc . Смесь 57.6 мг (0.15 ммоль) пиримидина **2e** и 231 мг (3.00 ммоль) NH_4OAc в 10 мл BuOH кипятят в течение 2.5 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (2×30 мл), органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , упаривают. К остатку добавляют 10 мл MeCN, нагревают до кипения, охлаждают

до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и получают пиридопиримидин **4**. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток промывают 2 мл петролейного эфира и получают пиридопиримидин **3e** (содержит в качестве примеси 15% соединения **4** и 9% пиримидина **1d**).

2-Бензил-4,5-диметил-7-(4-хлорфенил)пиримидо[4,5-*d*]пиримидин (3e). Выход 18 мг (33%), желтое твердое вещество, т. пл. 210–215°C (PhH – петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3083, 3031, 2927, 2854, 1555, 1491, 1451, 1415, 1367, 1334, 1297, 1276, 1243, 1169, 1085, 1030, 1011, 967, 921, 849, 821, 758, 730, 700, 589, 542. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.08 (3H, с, CH_3); 3.14 (3H, с, CH_3); 4.44 (2H, с, CH_2); 7.23 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.31 (2H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.47–7.52 (4H, м, H Ph, H Ar); 8.69 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 28.2 (CH_3); 28.4 (CH_3); 46.4 (CH_2); 114.0 (C-4a); 126.7 (CH Ph); 128.5 (2CH Ph); 128.8 (2CH Ar); 129.4 (2CH Ph); 130.9 (2CH Ar); 135.0 (C Ar); 137.5 (C Ph); 138.4 (C Ar); 163.4 (C-8a); 164.8 (C-2); 170.6 (C-5(4)); 170.7 (C-4(5)), 172.2 (C-7). Найдено, m/z : 361.1215 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_4$. Вычислено, m/z : 361.1215.

4,5-Диметил-2-(4-хлорфенил)-6-фенилпиримидо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он (4).^{25a} Выход 25 мг (46%), светло-желтое твердое вещество, т. пл. 286–288°C (MeCN) (т. пл. 283–285°C^{25a}). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (3H, с, 5- CH_3); 2.95 (3H, с, 4- CH_3); 7.24 (2H, д, $J = 7.2$, H Ph); 7.38 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.45 (2H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.61 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 8.43 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 12.40 (1H, с, NH). Найдено, m/z : 362.1056 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, m/z : 362.1055.

Взаимодействие *N*-(5-ацетил-6-метилсульфанил-2-фенилпиримидин-4-ил)пропанамида (2f) с NH_4OAc . Смесь 0.21 г (0.67 ммоль) пиримидина **2f** и 1.54 г (20.0 ммоль) NH_4OAc в 10 мл BuOH кипятят в течение 3 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, добавляют 15 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (2 × 30 мл), органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , упаривают, остаток хроматографируют (элюент CHCl_3 , CHCl_3 –MeOH, 300:1, 150:1, 60:1, 30:1). Получают соединения **3f,g**.

5-Метил-4-метилсульфанил-2-фенил-7-этилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин (3f). Выход 0.145 г (74%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 224–225°C (PhH), R_f 0.30 (CHCl_3 –MeOH, 100:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2975, 2933, 1567, 1533, 1454, 1426, 1407, 1367, 1342, 1299, 1252, 1166, 1071, 1027, 964, 939, 856, 832, 800, 722, 690, 562. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.87 (3H, с, SCH_3); 3.12 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2); 3.16 (3H, с, CH_3); 7.50–7.58 (3H, м, H Ph); 8.70–8.74 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 12.6 (CH_2CH_3); 15.1 (SCH_3); 28.1 (CH_3); 33.3 (CH_2); 113.7 (C-4a); 128.5 (2CH Ph); 129.6 (2CH Ph); 132.0 (CH Ph); 136.7 (C Ph); 163.0 (C-8a); 163.9 (C-2); 169.3 (C-5); 174.1 (C-4); 175.0 (C-7). Найдено, m/z : 297.1167 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 297.1168.

4-Амино-5-метил-2-фенил-7-этилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин (3g). Выход 18 мг (10%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 274–275°C (PhH), R_f 0.07 (CHCl_3 –MeOH, 100:1), R_f 0.30 (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3524 (NH), 3420 (NH), 3283, 3175, 2970, 2935, 1629, 1556, 1536, 1461, 1444, 1409, 1369, 1306, 1212, 1181, 1057, 972, 921, 834, 705, 565. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.90 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2); 2.93 (3H, с, CH_3); 7.51–7.57 (3H, м, H Ph); 8.44–8.48 (2H, м, H Ph); сигнал группы NH_2 не наблюдается. Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 12.1 (CH_2CH_3); 26.0 (CH_3); 32.1 (CH_2); 103.6 (C-4a); 128.3 (2CH Ph); 128.4 (2CH Ph); 131.1 (CH Ph); 137.4 (C Ph); 163.1 (C-4(8a)); 164.4 (C-8a(4)); 165.2 (C-2); 168.1 (C-5); 172.8 (C-7). Найдено, m/z : 266.1406 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 266.1400.

Взаимодействие 5-метил-4-метилсульфанил-2-фенил-7-этилпиримидо[4,5-*d*]пиримидина (3f) с NH_4OAc . К раствору 70 мг (0.24 ммоль) соединения **3f** в 10 мл BuOH добавляют 0.91 г (11.80 ммоль) NH_4OAc . Полученную смесь кипятят в течение 21 ч, добавляя каждые 7 часов по 0.91 г NH_4OAc (суммарно 2.73 г (35.40 ммоль) NH_4OAc). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, добавляют 20 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (2 × 30 мл), органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , упаривают и хроматографируют (элюент EtOAc). Получают пиридопиримидин **5** и аминопиримидопиримидин **3g** (выход 33.2 мг (53%)), который по спектру ЯМР ^1H идентичен полученному ранее.

5-Метил-2-фенил-7-этилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин-4(3H)-он (5). Выход 16 мг (25%, содержит 10% неидентифицированной примеси), белое твердое вещество, т. пл. 235–237°C (PhH – петролейный эфир), R_f 0.52 (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.89–2.93 (5H, м, CH_2 , CH_3); 7.58 (2H, т, $J = 7.8$, H Ph); 7.65 (1H, т, $J = 7.8$, H Ph); 8.22 (2H, д, $J = 7.8$, H Ph), 12.88 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 12.1 (CH_2CH_3); 24.9 (CH_3); 32.2 (CH_2); 109.7 (C-4a); 128.3 (2CH Ph); 128.7 (2CH Ph); 131.9 (C Ph); 132.5 (CH Ph); 159.3 (C-4); 162.6 (C-8a); 164.5 (C-2); 171.0 (C-5); 174.3 (C-7). Найдено, m/z : 267.1244 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, m/z : 267.1240.

2,4,5-Трифенилимидазол (6). Раствор 53.5 мг (0.18 ммоль) пиридопиримидина **3f** в 2 мл PhCH_2NH_2 кипятят в течение 4 ч, охлаждают до 20°C, добавляют 4 мл PhH и 30 мл петролейного эфира, выпавшее масло выделяют декантацией, при кипении растворяют в 5 мл PhH, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 5 мл петролейного эфира, осадок отфильтровывают и получают 31 мг соединения **6**. Дополнительное количество гетероцикла **6** (10 мг) выделяют хроматографически (элюент CHCl_3 –MeOH, 300:1, 150:1). Выход 41 мг (77%), белое твердое вещество, т. пл. 270–271°C (EtOH) (т. пл. 271–273°C³³). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.22 (1H, т, $J = 7.3$, H 4-Ph); 7.30 (2H, т, $J = 7.7$, H 4-Ph); 7.34–7.40 (2H, м, H 2,5-Ph); 7.40–7.54 (6H, м, H 2,5-Ph); 7.55 (2H,

д, $J = 7.7$, Н 4-Ph); 8.09 (2H, д, $J = 7.7$, Н 2-Ph); 12.68 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 125.1 (2СН 2-Ph); 126.5 (2СН 2-Ph); 127.0 (2СН 4-Ph); 127.7 (СН 2-Ph); 128.1 (2СН 2-Ph); 128.2 (СН 5-Ph); 128.3 (С-5); 128.4 (2СН 5-Ph); 128.6 (2СН 2,5-Ph); 128.6 (2СН 2,5-Ph); 130.3 (СН 2-Ph); 131.0 (С 4-Ph); 135.1 (С 4-Ph); 137.1 (С-4); 145.4 (С-2). Найдено, m/z : 297.1394 [M+H] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2$. Вычислено, m/z : 297.1386.

6-Метил-5-[1-(метиламино)этил]-2-фенилпиримидин-4-амин (7b). К 16 мл абсолютного EtOH, насыщенного при 20°C MeNH $_2$, добавляют 0.23 г (1.0 ммоль) пиримидина **1b**, перемешивают в течение 1 ч, охлаждают до 0°C, при перемешивании добавляют 0.60 мл (2.0 ммоль) Ti(O*i*-Pr) $_4$. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляют 0.15 г (4 ммоль) NaBH $_4$ и перемешивают в течение 8 ч, добавляют 20 мл 1 М HCl, экстрагируют CH $_2$ Cl $_2$ (2 \times 10 мл). Водный слой отделяют, добавляют 24 мл 1 М водного раствора NaOH и экстрагируют CH $_2$ Cl $_2$ (3 \times 20 мл), органический слой отделяют, сушат над MgSO $_4$, упаривают при пониженном давлении. Выход 0.15 г (63%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 128–129°C (PhH – петролейный эфир). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3329 (NH), 3141 (NH), 2969, 2935, 2873, 2794, 1623, 1549, 1444, 1404, 1353, 1339, 1242, 1158, 1138, 1108, 1064, 1020, 970, 931, 916, 893, 798, 776, 710, 605, 568, 528, 452. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, д, $J = 6.7$, CH $_3$ CH); 2.34 (3H, с, NCH $_3$); 2.47 (3H, с, CH $_3$); 4.14 (1H, к, $J = 6.7$, CHN); 6.65 (2H, с, NH $_2$); 7.42–7.47 (3H, м, Н Ph); 8.31–8.34 (2H, м, Н Ph); сигнал группы NH не наблюдается. Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl $_3$), δ , м. д.: 18.7 (CH $_3$ CH); 21.9 (CH $_3$); 34.5 (NCH $_3$); 54.8 (CHN); 112.7 (С-5); 127.8 (2СН Ph); 128.2 (2СН Ph); 129.7 (СН Ph); 138.3 (С Ph); 161.9 (С-6); 162.1 (С-4); 162.2 (С-2). Найдено, m/z : 243.1608 [M+H] $^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 243.1604.

6-Метил-2-циклопропил-5-[1-(циклопропиламино)этил]пиримидин-4-амин (7c). Смесь 0.191 г (1 ммоль) пиримидина **1c** и 0.28 мл (4 ммоль) циклопропиламина в 7 мл EtOH кипятят в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, остаток промывают 10 мл петролейного эфира и получают 6-метил-2-циклопропил-5-[1-(циклопропилимино)этил]пиримидин-4-амин в виде смеси изомеров А и В в соотношении 3:1. Выход 0.166 г (72%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 195–196°C (PhH – петролейный эфир). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3361 (NH), 3328 (NH), 3152, 3009, 1660, 1634, 1559, 1438, 1368, 1324, 1263, 1099, 1070, 1031, 962, 930, 878, 820, 802, 728, 615, 555. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl $_3$), δ , м. д.: 0.65–1.31 (8H, м, CH $_2$ А, В); 1.98–2.06 (2H, м, СН А, В); 2.18 (3H, с, CH $_3$ C=N А); 2.25 (3H, с, 6-CH $_3$ А); 2.26 (3H, с, CH $_3$ C=N В); 2.38 (3H, с, 6-CH $_3$ В); 2.56–2.67 (1H, м, NCH А); 3.06–3.14 (1H, м, NCH В); 4.69 (2H, с, NH $_2$ В); 5.46 (2H, с, NH $_2$ А). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl $_3$), δ , м. д.: 8.3 (2CH $_2$ В); 9.0 (2CH $_2$ В); 9.57 (2CH $_2$ А); 9.62 (2CH $_2$ В); 17.4 (СН В); 17.7 (СН А); 20.5 (CH $_3$ C=N В); 21.7 (6-CH $_3$ А); 22.8 (6-CH $_3$ В); 26.5 (CH $_3$ C=N А); 33.9 (NCH В); 35.0 (NCH А); 111.8 (С-5 А); 115.2 (С-5 В); 158.5 (С-4); 160.6 (С-6 А); 161.0 (С-6 В);

162.4 (C=N А); 163.8 (C=N В); 169.4 (С-2 В); 170.7 (С-2 А). Найдено, m/z : 231.1611 [M+H] $^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 231.1604.

К 0.15 г (0.65 ммоль) 6-метил-2-циклопропил-5-[1-(циклопропилимино)этил]пиримидин-4-амин в 10 мл EtOH добавляют 0.123 г (3.25 ммоль) NaBH $_4$ и кипятят в течение 8 ч, растворитель отгоняют при пониженном давлении, добавляют 7 мл 10% водного раствора NH $_4$ Cl и экстрагируют EtOAc (3 \times 10 мл). Органический слой отделяют, сушат над MgSO $_4$, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют (элюент CHCl $_3$ –MeOH, 150:1, 100:1, 50:1, 15:1). Выход 85 мг (57%), смесь ротамеров А и В в соотношении 2:1, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.24–0.35 (6H, м, CH $_2$ А, В); 0.37–0.45 (2H, м, CH $_2$ В); 0.83–0.89 (4H, м, CH $_2$ А, В); 0.97–1.02 (4H, м, CH $_2$ А, В); 1.22–1.27 (4H, м, CH $_3$ CH В, CH $_2$ В); 1.29 (3H, д, $J = 6.7$, CH $_3$ CH А); 1.90–1.97 (2H, м, СН А, В); 1.99–2.05 (5H, м, NCH $_2$ А, NCH $_2$ В, 6-CH $_3$ В); 2.35 (3H, с, 6-CH $_3$ А); 4.11 (1H, к, $J = 7.1$, CHCH $_3$ В); 4.27 (1H, к, $J = 6.7$, CHCH $_3$ А); 6.22 (2H, с, NH $_2$ А); сигналы остальных групп NH и NH $_2$ не наблюдаются. Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl $_3$), δ , м. д.: 5.4 (2CH $_2$ А); 5.5 (2CH $_2$ В); 8.8 (CH $_2$ А, В); 9.0 (CH $_2$ А, В); 14.1 (CH $_3$ CH В); 17.3 (СН А, В); 18.4 (CH $_3$ CH А); 21.0 (6-CH $_3$ В); 21.6 (6-CH $_3$ А); 30.0 (СНН А, В); 53.0 (NCHCH $_3$ А); 60.2 (NCHCH $_3$ В); 112.7 (С-5 А, В); 160.8 (С-4 А, В); 161.9 (С-6 А, В); 168.4 (С-2 А, В). Найдено, m/z : 233.1757 [M+H] $^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 233.1761.

4,5,7-Триметил-3-(фуран-2-илметил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидин (8a). Смесь 0.165 г (1.0 ммоль) пиримидина **1a** и 0.13 мл (1.5 ммоль) фурфуриламина в 20 мл PhH кипятят в колбе с насадкой Дина–Старка в течение 6 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 20 мл абсолютного EtOH и 0.11 г (3.00 ммоль) NaBH $_4$ и перемешивают при 20°C в течение 24 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл 10% водного раствора NH $_4$ Cl и экстрагируют CH $_2$ Cl $_2$ (3 \times 20 мл), органический слой отделяют, сушат над MgSO $_4$, упаривают, к остатку добавляют 0.27 мл (2 ммоль) DMF–DMA и кипятят в течение 2 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток хроматографируют (элюент CHCl $_3$, CHCl $_3$ –MeOH, 100:1, 50:1). Выход 0.13 г (52%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 124–125°C (PhH – петролейный эфир). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3143, 3109, 2986, 2951, 2922, 1603, 1588, 1560, 1547, 1440, 1395, 1371, 1338, 1309, 1260, 1197, 1180, 1149, 1074, 1049, 1014, 967, 952, 910, 883, 847, 825, 807, 751, 712, 636, 616, 597, 561, 538, 503, 457. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, д, $J = 6.3$, 5-CH $_3$); 2.26 (3H, с, 4-CH $_3$); 2.57 (3H, с, 2-CH $_3$); 4.42 (1H, д, $J = 15.6$, CH $_2$); 4.52 (1H, д, $J = 15.6$, CH $_2$); 4.66 (1H, к, $J = 6.3$, СН); 6.37 (2H, с, Н-3,4 Het); 7.42 (1H, с, Н-5 Het); 7.44 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl $_3$), δ , м. д.: 19.8 (4-CH $_3$); 20.0 (5-CH $_3$); 25.7 (2-CH $_3$); 47.7 (CH $_2$); 49.8 (С-5); 109.7 (3-СН Het); 110.7 (4-СН Het); 112.2 (С-4a); 143.5 (5-СН Het); 148.2 (2-С Het); 155.2 (С-7); 159.9

(C-8a); 161.5 (C-4); 167.3 (C-2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , ^1H - ^{15}N HMBC), δ , м. д.: –268.0 (N-6, корреляция с протонами 5- CH_3 , CH_2 и H-7); –139.0 (N-8, корреляция с протоном H-7); –116.0 (N-1, корреляция с протонами 2- CH_3); –101.0 (N-3, корреляция с протонами 2,4- CH_3). Найдено, m/z : 257.1404 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 257.1397.

3,4,7-Триметил-7-фенил-3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]-пиримидин (8b). Смесь 0.121 г (0.5 ммоль) пиримидина **7b** и 4 мл (24.0 ммоль) $\text{HC}(\text{OEt})_3$ кипятят в течение 2 ч. $\text{HC}(\text{OEt})_3$ отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют (элюент CHCl_3 , CHCl_3 – MeOH , 100:1). Выход 0.106 г (84%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 175–176°C (PhH – петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2971, 2927, 1607, 1551, 1487, 1422, 1381, 1342, 1305, 1184, 1106, 1073, 1024, 958, 903, 781, 715, 694, 609. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.40 (3H, д, *J* = 6.0, 5- CH_3); 2.42 (3H, с, 4- CH_3); 3.16 (3H, с, NCH_3); 4.68 (1H, к, *J* = 6.0, CH); 7.38–7.47 (4H, м, H-7, H Ph); 8.47–8.53 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 19.5 (5- CH_3); 20.3 (4- CH_3); 38.4 (NCH_3); 52.1 (C-5); 112.5 (C-4a); 128.2 (4 CH Ph); 130.2 (CH Ph); 137.8 (C Ph); 155.7 (C-7); 159.9 (C-8a); 162.0 (C-4); 163.8 (C-2). Найдено, m/z : 253.1445 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 253.1448.

4,5-Диметил-3,7-дициклопропил-3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидин (8c). Смесь 0.11 г (0.47 ммоль) пиримидина **7c** и 0.12 мл (0.94 ммоль) DMF–DMA в 4 мл PhH кипятят в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют (элюент CHCl_3 , CHCl_3 – MeOH , 100:1). Выход 0.091 г (79%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 69–70°C (PhH – петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3081, 3010, 2981, 2927, 1606, 1562, 1543, 1440, 1422, 1362, 1301, 1279, 1245, 1185, 1171, 1095, 1066, 1035, 990, 965, 943, 877, 855, 813, 685, 623, 517. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.50–0.65 (1H, м, CH_2); 0.75–0.84 (1H, м, CH_2); 0.89–1.05 (4H, м, 2 CH_2); 1.08–1.20 (2H, м, CH_2); 1.39 (3H, д, *J* = 6.4, 5- CH_3); 2.02–2.16 (1H, м, CH); 2.33 (3H, с, 4- CH_3); 2.92–3.00 (1H, м, NCH); 4.67 (1H, к, *J* = 6.4, NCHCH_3); 7.51 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.8 (CH_2); 7.7 (CH_2); 9.8 (CH_2); 10.0 (CH_2); 17.8 (CH); 19.8 (4,5- CH_3); 31.4 (NCH); 51.4 (C-5); 112.2 (C-4a); 156.4 (C-7); 159.6 (C-8a); 161.2 (C-4); 171.1 (C-2). Найдено, m/z : 243.1606 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 243.1604.

Рентгеноструктурный анализ соединения 8c проведен при 100K на дифрактометре Bruker Quest D8 ($\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор), оснащенном детектором Photon-III (ϕ - и ω -сканирования). Данные по интенсивностям отражений получены с помощью программы SAINT.³⁴ Учет поглощения проведен полуэмпирически по эквивалентным отражениям с использованием программы SADABS.³⁵ Структура расшифрована с помощью программы SHELXT³⁶ и уточнена МНК в анизотропном (для атомов водорода – изотропном) полноматричном прибли-

жении по F^2 с использованием программы SHELXL.³⁷ Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурного эксперимента депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2151601).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HMBC, масс-спектры высокого разрешения всех синтезированных соединений, а также спектры ^1H - ^{13}C HSQC соединений **6**, **7c**, **8c**, COSY соединения **6**, ^1H - ^{15}N HMBC соединения **8a** и полные кристаллографические данные соединения **8c**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Buron, F.; Mérour, J. Y.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Routier, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 76.
- Mamaghani, M.; Hossein Nia, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 1700.
- Tadayon, M.; Garkani-Nejad, Z. *J. Recept. Signal Transduction* **2019**, *39*, 167.
- Abdel-Rahman, R.; El-mahdy, K. *Heterocycles* **2012**, *85*, 2391.
- Cruz, J. S.; de Aguiar, A. P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2021**, *21*, 2138.
- Monier, M.; Abdel-Latif, D.; El-Mekabaty, A.; Elattar, K. M. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 30835.
- Virgilio, A.; Spano, D.; Esposito, V.; Di Dato, V.; Citarella, G.; Marino, N.; Maffia, V.; De Martino, D.; De Antonellis, P.; Galeone, A.; Zollo, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *57*, 41.
- De la Cruz, J. P.; Carrasco, T.; Ortega, G.; de la Cuesta, F. S. *Lipids* **1992**, *27*, 192.
- Martin, M. W.; Newcomb, J.; Nunes, J. J.; Boucher, C.; Chai, L.; Epstein, L. F.; Faust, T.; Flores, S.; Gallant, P.; Gore, A.; Gu, Y.; Hsieh, F.; Huang, X.; Kim, J. L.; Middleton, S.; Morgenstern, K.; Oliveira-dos-Santos, A.; Patel, V. F.; Powers, D.; Rose, P.; Tudor, Y.; Turci, S. M.; Welcher, A. A.; Zack, D.; Zhao, H.; Zhu, L.; Zhu, X.; Ghiron, C.; Ermann, M.; Johnston, D.; Saluste, C.-G. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1637.
- Ram, V. J.; Goel, A.; Sarkhel, S.; Maulik, P. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1275.
- Taylor, E. C.; Knopf, R. J.; Meyer, R. F.; Holmes, A.; Hoefle, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5711.
- Weinstock, J.; Wiebelhaus, V. D. Patent US 3134778.
- Graboyes, H.; Jaffe, G. E.; Pachter, I. J.; Rosenbloom, J. P.; Villani, A. J.; Wilson, J. W.; Weinstock, J. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 568.
- Cieplik, J.; Pluta, J.; Gubrynowicz, O. *Acta Pol. Pharm.* **2003**, *60*, 487.
- Kitamura, N.; Ohnidhi, A. Patent EP163599; *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 186439u.
- Gebauer, M. G.; McKinlay, C.; Gready, J. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 719.
- Coates, W. J. Patent EP351058; *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 40711r.
- Oslob, J. D.; Zhu, J.; Barr, K.; Crossrow, J.; Raimundo, B.; Tanaka, H. Patent WO2006065703A1.
- Dunn, J. P.; Fisher, L. E.; Goldstein, D. M.; Harris, W.; Hill, C. H.; Smith, I. E. D.; Welch, T. R. Patent WO2001029042.
- Perez, M. A.; Soto, J. L. *Synthesis* **1981**, 955.
- Bredereck, H.; Simchen, G.; Krämer, M. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3743.
- Caluwe, P. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2359.

23. Dorokhov, V. A.; Gordeev, M. F.; Komkov, A. V.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1990**, 39, 130.
24. (a) Komkov, A. V.; Sakharov, A. M.; Bogdanov, V. S.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, 44, 1278. (b) Komkov, A. V.; Ugrak, B. I.; Bogdanov, V. S.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, 43, 1469.
25. (a) Komkov, A. V.; Kozlov, M. A.; Dmitrenok, A. S.; Kolotyrykina, N. G.; Minyaev, M. E.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 787. (b) Komkov, A. V.; Baranin, S. V.; Dmitrenok, A. S.; Kolotyrykina, N. G.; Zavarzin, I. V. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, 70, 378.
26. Komkov, A. V.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, 51, 1875.
27. Komkov, A. V.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, 56, 2293.
28. Komkov, A. V.; Yakovlev, I. P.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 784.
29. Komkov, A. V.; Prezent, M. A.; Ignatenko, A. V.; Yakovlev, I. P.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 2085.
30. Komkov, A. V.; Kozlov, M. A.; Nasyrova D. I.; Dmitrenok, A. S.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 15.
31. Dorokhov, V. A.; Gordeev, M. F.; Komkov, A. V.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1991**, 40, 142.
32. Attar, A.; Wamhoff, H.; Korte, F. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3524.
33. Jayram, J.; Jeena, V. *RSC Adv.* **2018**, 8, 37557.
34. Bruker *APEX-III*; Bruker AXS Inc.: Madison, 2020.
35. Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3.
36. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, A71, 3.
37. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.