

СИНТЕЗ 7-(2-(ДИМЕТИЛАМИНО)ВИНИЛ)-ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНИТРИЛОВ И ИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С N1 СИНТОНАМИ

© 2024 г. В. А. Поликарчук^{а,*}, М. С. Деркачев^а, Х. С. Шихалиев^а

^а ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
Россия, 394018 Воронеж, Университетская пл., 1

*e-mail: polikarchyk@mail.ru

Поступила в редакцию 26.10.2023 г.

После доработки 05.11.2023 г.

Принята к публикации 07.11.2023 г.

Продemonстрирована возможность применения новых 7-метилазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов для построения аннелированных по пиримидиновому циклу гетероциклических систем. Каскадные циклизации осуществлены через промежуточное получение диметиламиновинил-производных. Показана особенность протекания каскадных реакций при использовании аммиака и алифатических аминов в качестве N1 синтонов в зависимости от использованных условий проведения процессов.

Ключевые слова: пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, 3-оксобутаннитрил, гетероциклизация, N1 синтон, диметиламиновинил-производное, аннелирование, пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин

DOI: 10.31857/S0514749224050117 EDN: RCTRZF

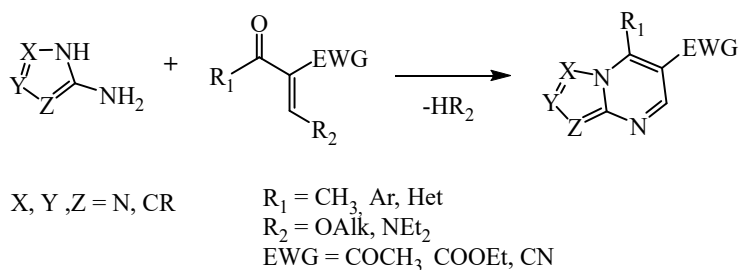
ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время широко применяемым приемом поиска новых типов эффективных лекарственных средств является соединение в одной молекуле-лидере различных фармакофорных групп, в том числе гетероциклов. Часто это позволяет создать новое гибридное соединение с более высокой биологической активностью, селективностью и снизить нежелательные побочные эффекты [1–8]. Следует также отметить, что некоторые гибридные полиазагетероциклические соединения применяются в качестве добавок в процессах электрохимического меднения [9, 10].

Одним из способов объединения фармакофорных фрагментов является функционализация связанных с гетероциклом активированных метильных групп с образованием реакционноспособных заместителей и последующее их взаимодействие с реакционными центрами второго фармакофора. 7-Метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы — малоизученные производные азолопиримидинового скаффолда, имеющие значитель-

ный синтетический потенциал за счет активации метильной группы в положении 7 акцепторной цианогруппой в положении 6 пиридинового фрагмента бицикла. Синтез 7-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрила описан только в одной известной работе [11], но доказательство структуры продукта реакции не является убедительным. Однако структуры 7-метилазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов, содержащие в качестве азольного фрагмента бицикла 1,2,4-триазол или бензимидазол, доказаны однозначно [12]. Также существует достаточное количество работ, посвященных синтезу азолопиримидиновых систем, содержащих арильный [13–18] или гетерильный заместитель вместо метильной группы в положении 7 бицикла [19–21], либо ацетильную [22–24] или сложноеэфирную [25–28] функцию в положении 6. При этом общая методология синтеза таких гетероциклических систем заключается во взаимодействии аминокетонных и продуктов конденсации β-дикетонных, β-кетозэфиров или α-цианокетонных ортоэфирных или диметилацеталем диметилформамида (ДМАДМФ) (схема 1).

Схема 1. Общая схема синтеза 7-замещенных азолопиримидинов, содержащих в положении 6 электронакцепторную группу



Кроме того, в работах [24, 26, 29–33] для ряда 7-метилзамещенных азолопиримидинов показана возможность конденсации с ДМАДМФ с образованием 7-((2-диметиламино)винил)-производных, которые затем вводились в реакцию гетероциклизации с участием N1 синтонов, что в конечном результате приводило к надстройке пиридинового цикла на шестичленный фрагмент азолопиримидинового бицикла.

В этой работе представлены наши результаты по оригинальному синтезу 7-(2-(диметиламино)винил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов и исследованию их реакций гетероциклизаций с участием ряда N1 синтонов, обладающих нуклеофильными свойствами. Полученные гетероциклические соединения могут представлять интерес как потенциально физиологически активные вещества, а также как полифункциональные добавки для процессов металлизации в микроэлектронике.

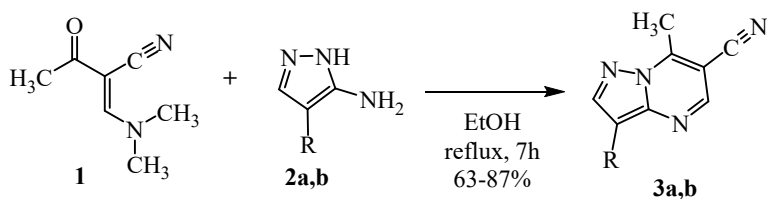
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нашего исследования был синтезирован известный (2-(диметиламино)метил)-3-оксобутаннитрил **1** [34, 35]. Далее, с целью получения азолопиримидиновых систем, была осуществлена конденсация (2-(диметиламино)метил)-3-оксобутаннитрила **1** с амина-

пиразолами **2a, b** при кипячении реагентов в этаноле в течение 7 часов, по аналогии с реакцией, описанной для 6-ацетил-7-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов [24]. В результате были выделены с выходами 63–87% 3-*R*-7-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы **3a, b** (схема 2). В ЯМР 1H спектрах соединений **3a, b** содержатся синглетные сигналы протонов метильной группы при 2.96–2.97 м.д. и синглетные сигналы единственного СН протона новообразованного пиримидинового цикла при 8.75–9.02 м.д. Кроме того, в этих спектрах наблюдаются ожидаемые сигналы протонов незамещенного пиразольного цикла (для вещества **3a**) при 6.95–8.49 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) 2.2 Гц, а для **3b** наблюдается синглет протона незамещенного пиразольного цикла 8.84 м.д. и сигналы протонов соответствующие фенильной группе в области 7.31–8.13 м.д. В ИК спектрах характерной является полоса поглощения валентных колебаний цианогруппы при 2227–2232 cm^{-1} , а также аналогичного типа сигналы C=N связи при 1607–1608 cm^{-1} .

В дальнейшем, нами было осуществлено взаимодействие соединений **3a, b** с ДМАДМФ **4** при кипячении в толуоле в течение 2 часов, по аналогии с известной методикой [24]. В результате были выделены 3-*R*-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]

Схема 2. Синтез 3-*R*-7-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **3a, b**



2-3, R = H (a), R = Ph (b)

пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы **5a, b** (схема 3). В спектрах ЯМР ^1H соединений **5a, b** присутствуют сигналы протонов диметиламинных групп при 3.05–3.07 и 3.29–3.31 м.д., а также сигналы винильных протонов в виде дублетов при 5.52–5.56 и 9.35–9.35 м.д. Значения величин вицинальных КССВ между протонами составляют ~ 12 Гц, что свидетельствует о нахождении диметиламиновинил-производных **5a, b** в *E*-конфигурации С=С-связи. В ИК спектрах сохраняется характерная полоса поглощения валентных колебаний

цианогруппы при 2199–2206 cm^{-1} и появляются полосы валентных колебаний, относящиеся к сопряженной с ароматической системой С=С-связи, при 1612–1614 cm^{-1} с дополнительной полосой поглощения при 1578–1586 cm^{-1} .

Далее нами было исследовано взаимодействие соответствующих 6-цианопроизводных **5a, b** с трехкратным избытком ацетата аммония при их кипячении в уксусной кислоте. Этот синтетический прием был основан на аналогии с реакциями

Схема 3. Синтез 3-*R*-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **5a, b**

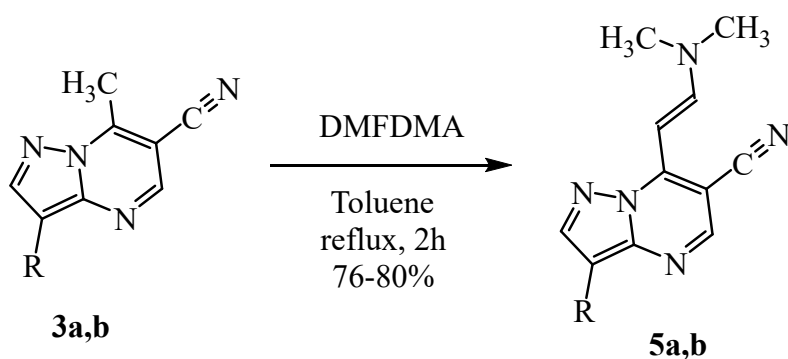
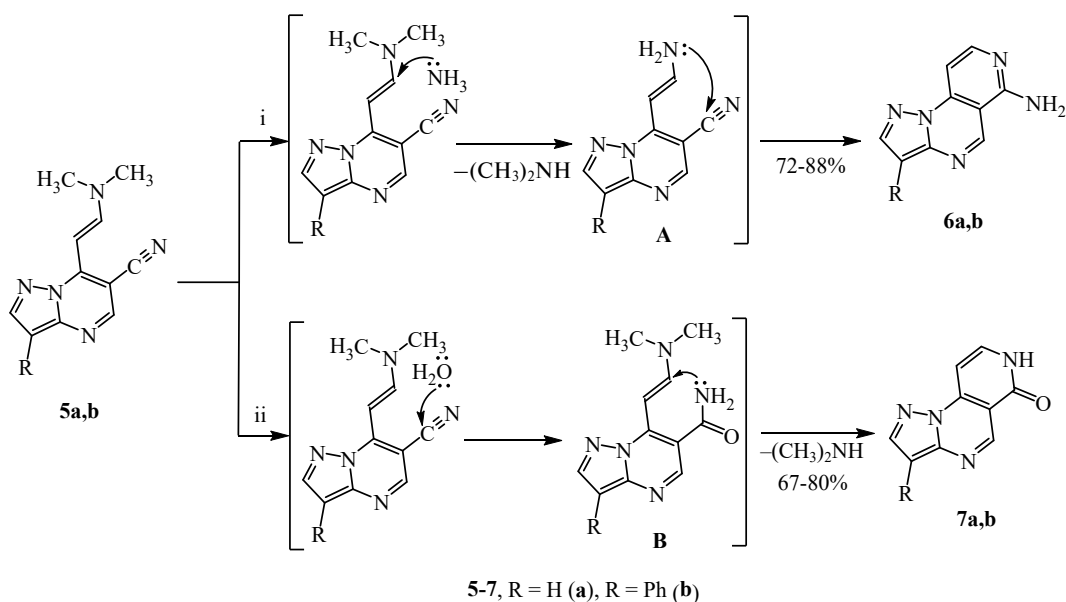


Схема 4. Взаимодействие 3-*R*-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов с ацетатом аммония и аммиаком



- i. NH_3 , DMF, heating, 80 °C, 4h
- ii. $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, CH_3COOH , reflux, 8h

аннелирования пиридинового цикла к азолопири-
мидинам с помощью диметиламиновинил-произ-
водных последних с вицинальной ацетильной или
сложноэфирной функцией [24, 26]. Однако, вместо
ожидаемых продуктов 3-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пири-
до[3,4-*e*]пиримидин-6-аминов **6a, b**, нами были с
хорошими выходами 67–80% получены 3-*R*-пи-
разоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-оны
7a, b. В то же время, нагревание при $t = 80^\circ\text{C}$ и
перемешивание реагентов **5a, b** в ДМФА с водным
раствором аммиака, вместо ацетата аммония, при-
водит исключительно к 3-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пири-
до[3,4-*e*]пиримидин-6-аминам **6a, b** с выходами
72–88% (схема 4).

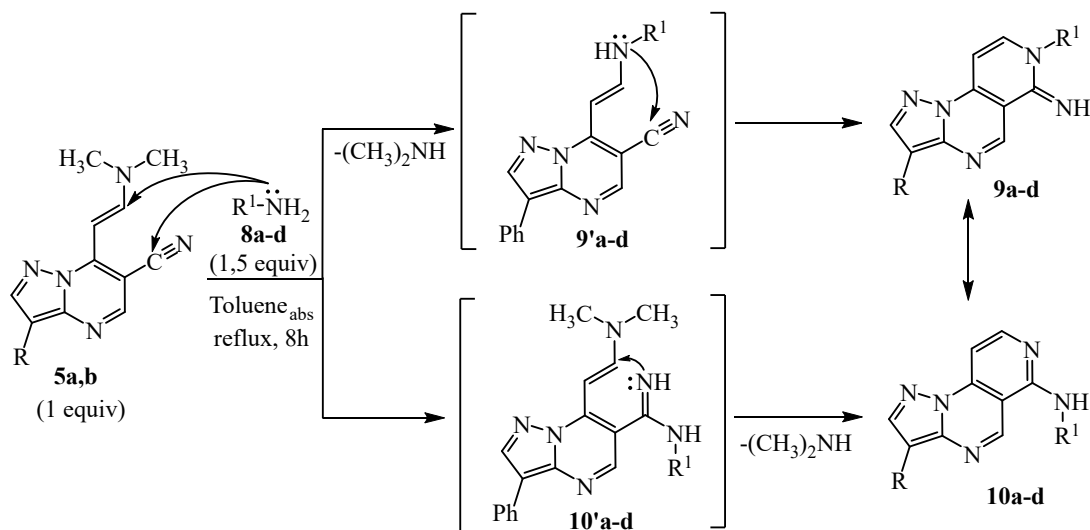
В спектрах ЯМР ^1H продуктов **6a, b** и **7a, b** по
сравнению со спектрами исходных соединений
5a, b отсутствуют сигналы винильных протонов.
Но наблюдаются сигналы однопротонных дубле-
тов, новообразованного пиридинового цикла при
7.09–7.33 ($J = 5.6\text{--}7.2$ Гц) и 7.91–8.33 м.д. ($J = 5.6\text{--}$
7.2 Гц), а также уширенные сигналы NH_2 группы
при 7.58–7.66 м.д. или NH группы при 12.18–12.20
м.д. для соединений **6a, b** и **7a, b** соответственно.
Характеристики и спектральные данные выделен-
ных соединений **7a, b** полностью совпадают с ран-
ее полученными и охарактеризованными в работе
[26]. В ИК спектрах соединений **6a, b** и **7a, b** исче-
зает полоса поглощения валентных колебаний ци-
аногруппы. Для соединений **6a, b** появляются две

характерные полосы, относящиеся к аминогруппе
при 3345–3381 cm^{-1} с дополнительной полосой по-
глощения при 3114–3193 cm^{-1} . Для соединений **7a, b**
характерной является полоса поглощения валент-
ных колебаний NH-группы при 3125–3330 cm^{-1} и
соответствующая 6-членному лактамному фраг-
менту полоса поглощения при 1661–1669 cm^{-1} .

Таким образом, можно предположить, что, с
высокой долей вероятности, реакция соединений
5a, b в ДМФА с водным раствором аммиака начи-
нается с переаминирования диметиламиногруп-
пы с образованием интермедита **A**. Последующая
гетероциклизация интермедита **A** по цианогруппе,
приводит к конечным продуктам **6a, b**. При про-
ведении реакции в уксусной кислоте с ацетатом
аммония, изначально происходит гидролиз циано-
группы до амида **B**, катализированный кислой сре-
дой. Дальнейшее взаимодействие амидного фраг-
мента интермедита **B** с диметиламиновинильной
группой приводит к внутримолекулярной цикли-
зации с образованием 3-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пири-
до[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-онов **7a, b** (схема 4).
Такой маршрут каскадного процесса согласуется с
ранее описанными [36–38] маршрутами схожих ре-
акций аннелирования пиридинового цикла.

Далее нами была исследована реакция
3-*R*-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]пиразоло-
[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **5a, b** с али-
фатическими аминами **8a–d**, использованными

Схема 5. Взаимодействие 3-*R*-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **5a, b** с аминами



5a,b, $R = \text{H}$ (**a**), Ph (**b**)

8a-d, $R = \text{HOCH}_2\text{CH}_2$ (**a**), $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (**b**), PhCH_2 (**c**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**d**)

9a-d, $R = \text{H}$, $R^1 = \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (**a**); $R = \text{Ph}$, $R^1 = \text{HOCH}_2\text{CH}_2$ (**b**); $R = \text{Ph}$, $R^1 = \text{PhCH}_2$ (**c**); $R = \text{Ph}$, $R^1 = 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**d**)

в качестве N1 синтонов (схема 5). Известно, что циклизация диметиламиновинил-производных с вицинальной ацетильной или сложноэфирной функцией с аминами так же приводит к аннелированию пиридинового цикла, как и в случае с аммиаком [30–32, 39–40]. Однако, подобные реакции для структурно близких орто-диметиламиновинилазоло[1,5-*a*]пиримидинкарбонитрилов до нас не были изучены. Наш интерес к ним также был обусловлен тем, что, в зависимости от селективности первичного взаимодействия амина **8**, в результате реакции могут образовываться несколько изомеров **9** и **10**. Имины **9** получаются в результате первоначальной реакции переенаминирования диметиламиновинил-производного **5** с амином и последующей циклизацией с раскрытием цианогруппы. Обратная последовательность реагирования исходных компонентов приводит к образованию пиразолопиридопиримидинов **10**. Также нельзя исключать возможности взаимного превращения вероятных изомеров **9** и **10** в результате протекания перегруппировки Димрота (схема 5).

Данные спектров ЯМР ^1H выделенных веществ не позволяют сделать однозначный выбор в пользу какой-либо структуры **9a–d** или **10a–d** вследствие идентичности набора сигналов (однопротонные дублеты новообразованного пиридинового цикла при 6.61–6.68 и 7.82–8.37 м.д., уширенные синглеты иминной группы при 8.56–8.76 м.д. и пиримидинового цикла при 9.20–9.43 м.д.).

Для определения наиболее вероятной структуры и ее преимущественной таутомерной формы выделенные вещества дополнительно были проанализированы комплексом двумерной спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBC) на примере соединения

9b. В спектре NOESY наблюдаются корреляционные пики N-CH₂ протонов с сигналом метинового протона при C-8, но отсутствуют корреляционные пики с протоном при C-5. Более того, наличие в спектре HMBC трех диагностических корреляций сигналов N-CH₂ протонов с сигналами атома C-8 и узлового атома C-6 через три связи и с сигналом соседнего атома углерода CH₂-группы через две связи, а также корреляция сигнала протона при C-8 с сигналом углерода N-CH₂ фрагмента (рис. 1) подтверждают предполагаемую иминную таутомерную форму пиридо[3,4-*e*]азоло[1,5-*a*]пиримидинов **9** и позволяет исключить образование аминов **10**.

В ИК-спектрах продуктов **9a–d** по сравнению со спектрами исходных соединений **5a, b** исчезает полоса поглощения валентных колебаний цианогруппы, но появляются характерная полоса поглощения иминогруппы при 3278–3315 см⁻¹, а также полосы для связи C=NH при 1630–1631 см⁻¹.

В препаративном плане наилучшие результаты нами были получены при проведении вышеописанной реакции при кипячении енаминов **5a, b** с 50%-ным мольным избытком амина **8** в безводном толуоле в течение 22 ч. Однако и в этом случае выходы 3-*R*-7-*R'*-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-иминов **9a–d** оставались невысокими 45–54% вследствие образования сложной смеси. Попытки провести реакцию в щелочных условиях с использованием комбинации ДМФА + K₂CO₃, или в кислотных — с использованием в качестве растворителя уксусной кислоты, или замена растворителя на ДМФА, ацетонитрил, а также изменения мольного соотношения реагентов и времени кипячения не приводили к существенному изменению выхода продуктов **9a–d**. Таким

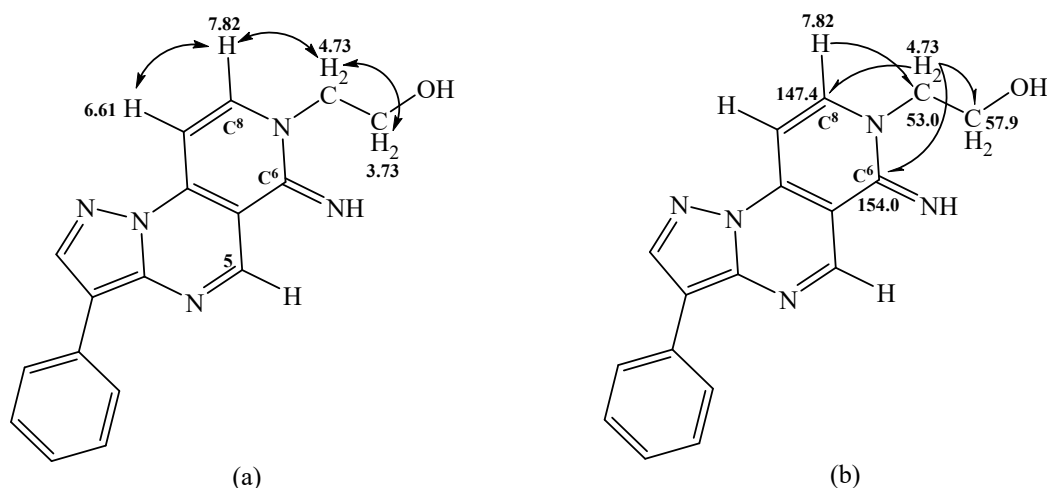


Рис. 1. Отдельные корреляционные взаимодействия в спектре NOESY (a) и в спектре HMBC (b) соединения **9b** (δ, м. д.).

Таблица 1. Корреляционные взаимодействия сигналов соединения **9b**, основанные на 1D (^1H , ^{13}C) и 2D (NOESY, HSQC, HMBC) ЯМР-спектроскопии

Атомы ^1H (δ , м.д.)	HSQC (δ , м.д.) ($\text{H}\rightarrow\text{C}$)	HMBC (δ , м.д.) ($\text{H}\rightarrow\text{C}$)
$\text{CH}_2\text{-O}$ (3.73)	$\text{CH}_2\text{-O}$ (57.9)	N-CH_2 (53.0)
N-CH_2 (4.73)	N-CH_2 (53.0)	$\text{CH}_2\text{-O}$ (57.9), C^8 (147.4), C^6 (154.0)
H^9 (6.61)	C^9 (88.5)	C^{5a} (106.0), C^{9a} (142.2), C^8 (147.4)
H_{Ph}^4 (7.26)	C_{Ph}^4 (126.2)	$\text{C}_{\text{Ph}}^{2,6}$ (125.9), $\text{C}_{\text{Ph}}^{3,5}$ (128.6)
$\text{H}_{\text{Ph}}^{3,5}$ (7.44)	$\text{C}_{\text{Ph}}^{3,5}$ (128.6)	$\text{C}_{\text{Ph}}^{2,6}$ (125.9), C_{Ph}^4 (126.2), C_{Ph}^1 (131.8)
H^8 (7.82)	C^8 (147.4)	N-CH_2 (53.0), C^9 (88.5), C^{9a} (142.2), C^6 (154.0)
$\text{H}_{\text{Ph}}^{2,6}$ (8.14)	$\text{C}_{\text{Ph}}^{2,6}$ (125.9)	C^3 (110.3), C_{Ph}^4 (126.2), $\text{C}_{\text{Ph}}^{3,5}$ (128.6)
H^2 (8.76)	C^2 (143.2 или 143.3)	C^3 (110.3), C^2 или C^{3a} (143.2 или 143.3)
H^5 (9.23)	C^5 (147.9)	C^{5a} (106.0), C^{9a} (142.2), C^2 или C^{3a} (143.2 или 143.3), C^6 (154.0)

образом, низкий выход продуктов **9** не позволяет исключать образование альтернативной структуры **10**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex 70 с использованием приставки НПВО Platinum ATR (Bruker) в диапазоне частот 4000–400 см^{-1} с разрешением 2 см^{-1} . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , NOESY, HMBC, HSQC были зарегистрированы в ДМСО- d_6 на приборах “Bruker DRX-500” (рабочие частоты 500.1 и 125.8 МГц соответственно) и “Bruker DPX400” (400.1 и 100.6 МГц). ТМС являлся внутренним стандартом. Хроматографический анализ проводился на приборе Agilent Technologies 1260 infinity с масс-детектором Agilent 6230 TOF LC/MS (времяпролетный детектор масс высокого разрешения), метод ионизации – двойное электрораспыление (dual-ESI). Запись и регистрация сигналов проводилась в положительной полярности; небулайзер (N_2) 20 psig, газ-осушитель (N_2) 6 мл/мин, 325°C; диапазон обнаружения масс составляет 50–2000 Дальтон. Напряжение на капилляре 4.0 кВ, фрагментаторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6 × 50 мм, 2.7 мкм). Градиентное элюирование: ацетонитрил–вода (0.1% муравьиной кислоты), скорость потока 0.4 мл/мин. Программное обеспечение для обработки результатов исследований – MassHunter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Температуру плавления определяли на приборе Stuart SMP 30. Контроль за протеканием реакции и чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F254, элюентами являлись

смеси хлороформ-метанол в различных объемных соотношениях. Хроматограммы проявлялись в УФ-свете или в парах йода.

Аминопиразол **2b** получен по литературной методике [41], 3-оксобутаннитрил **3** получен по литературной методике [42], другие реагенты и растворители приобретены у коммерческих производителей (Acros Organics, Alinda Chemical Ltd.) и использованы без дополнительной очистки.

Синтез (E)-(2-(диметиламино)метил)-3-оксобутаннитрила (1). В 15 мл этилацетата растворяли 2,97 мл (3,2 ммоль) 3-оксобутаннитрила **3** и к раствору прикапывали 5.18 мл (3.9 ммоль) ДМАДМФ **4** при перемешивании в течение 10 минут. По окончании реакции, (контроль методом ТСХ) в реакционную смесь добавляли 0.54 г NaHCO_3 (6.4 ммоль) в воде 15 мл и полученную двухфазную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Далее собирали органический слой и сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли на ротаторном испарителе с образованием светло-коричневого масла, которое разбавляли *i*-PrOH и охлаждали до 0–3°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным *i*-PrOH и перекристаллизовывали из *i*-PrOH. Выход 368 мг (84%), кристаллы белого цвета, т.пл. 74–76°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2192 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1652 о.с ($\text{O}=\text{C}$), 1587 о.с ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.17 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3N), 3.28 с (3H, CH_3N), 7.83 с (1H, CH). Найдено, m/z : 139.0870 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 139.0866.

Синтез 3-R-7-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов 3a, b (общая методика). Смесь 1.5 ммоль соответствующего аминопиразола **1a, b** и 235 мг (1.7 ммоль) (*E*)-2-((диметиламино)метил)-3-оксобутаннитрил **2** кипятят в течение 7 часов в 10 мл EtOH до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 8:1.

7-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил (3a). Выход 148 мг (63%), бежевые иголки, т.пл. 136–137°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: ИК спектр, ν , см⁻¹: 2232 с (C≡N), 1608 с (C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.96 с (3H, CH₃), 6.95 д (1H, H³_{пираз}, *J* 2.2 Гц), 8.49 д (1H, H²_{пираз}, *J* 2.2 Гц), 8.75 с (1H, H⁵_{пирим}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 16.3, 94.5, 98.8, 115.4, 147.6, 147.7, 148.7, 153.5. Найдено, *m/z*: 159.0661 [M+H]⁺. C₈H₆N₄. Вычислено, *m/z*: 159.0665.

7-метил-3-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил (3b). Выход 304 мг (87%), желтые кристаллы, т.пл. 240–242°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2237 с (C≡N), 1607 с (C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.97 с (3H, CH₃), 7.31 т (1H, H_{ph}, *J* 7.4 Гц), 7.47 т (2H, H_{ph}, *J* 7.9 Гц), 8.13 д.д (2H, H_{ph}, *J* 7.1, 0.8 Гц), 8.84 с (1H, H²_{пираз}), 9.02 с (1H, H⁵_{пирим}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 15.9, 94.7, 111.5, 114.9, 126.1, 126.6, 128.5, 130.7, 143.5, 145.3, 148.6, 153.7. Найдено, *m/z*: 234.0977 [M+H]⁺. C₁₄H₁₀N₄. Вычислено, *m/z*: 235.0979.

Синтез 3-R-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов 5a, b (общая методика). Смесь 1.5 ммоль соответствующего пиразолопиримидина **3a, b** и 214 мг (1.8 ммоль) диметилацетата диметилформамида **4** кипятят в течение 2 часов в 15 мл толуола. После окончания реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 4:1.

7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил (5a). Выход 254 мг (80%), желтые кристаллы, т.пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2206 с (C≡N), 1614 с., 1578 с (C=C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.05 с (3H, CH₃N), 3.29 с (3H, CH₃N), 5.52 д (1H, CH=CHN(CH₃)₂, *J* 12.4 Гц), 6.63 д (1H, H³_{пираз}, *J* 2.3 Гц), 8.28 д (1H, H²_{пираз}, *J* 2.3 Гц), 8.35 с (1H, H⁵_{пирим}), 9.35 д (1H, CH=CHN(CH₃)₂, *J* 12.4 Гц).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 36.6, 45.9, 83.7, 96.9, 118.1, 145.6, 148.0, 149.0, 149.6, 155.8. Найдено, *m/z*: 214.1092 [M+H]⁺. C₁₁H₁₁N₅. Вычислено, *m/z*: 214.1088.

7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]-3-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил (5b). Выход 328 мг (76%), желтые кристаллы, т.пл. 205–207°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2199 с (C≡N), 1612 с., 1586 с (C=C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.07 с (3H, CH₃N), 3.31 с (3H, CH₃N), 5.56 д (1H, CH=CHN(CH₃)₂, *J* 12.4 Гц), 7.25 т (1H, H_{ph}, *J* 7.3 Гц), 7.43 т (2H, H_{ph}, *J* 7.3 Гц), 8.12 д (2H, H_{ph}, *J* 7.5 Гц), 8.44 с (1H, H²_{пираз}), 8.79 с (1H, H⁵_{пирим}), 9.35 д (1H, CH=CHN(CH₃)₂, *J* 12.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 36.7, 45.9, 83.8, 84.2, 109.5, 118.0, 126.0, 126.0, 128.5, 131.8, 143.5, 145.0, 148.3, 149.8, 155.9. Найдено, *m/z*: 290.1405 [M+H]⁺. C₁₇H₁₅N₅. Вычислено, *m/z*: 290.1401.

Синтез 3-R-пиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-6-аминов 6a, b (общая методика). При температуре 80°C 1.5 ммоль соответствующего енамина **5a, b** перемешивают в растворе, состоящем из 10 мл 25% водного раствора NH₃ и 4 мл ДМФА, в течение 4 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) реакционную массу охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 5 : 1.

Пиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-6-амин (6a). Выход 199 мг (72%), желтое аморфное вещество, т.пл. 267–269°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3345 ср., 3193 с., 1591 с (NH₂), 1295 с (C-N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.81 д (1H, H³_{пираз}, *J* 2.1 Гц), 7.31 д (1H, H⁹_{пирид}, *J* 5.6 Гц), 7.58 уш.с (2H, NH₂), 8.23 д (1H, H²_{пираз}, *J* 2.1 Гц), 8.31 д (1H, H⁸_{пирид}, *J* 5.7 Гц), 9.25 с (1H, H⁵_{пирим}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 96.7, 99.0, 99.6, 141.6, 144.2, 146.3, 148.1, 153.0, 158.2. Найдено, *m/z*: 186.0777 [M+H]⁺. C₉H₇N₅. Вычислено, *m/z*: 186.0774.

3-фенилпиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-6-амин (6b). Выход 343 мг (88%), желтое аморфное вещество, т.пл. 273–275°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3444 ср., 3311 ср., 1590 с (NH₂), 1298 с (C-N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 7.29 т (1H, H_{ph}, *J* 7.4 Гц), 7.33 д (1H, H⁹_{пирид}, *J* 5.7 Гц), 7.47 т (2H, H_{ph}, *J* 7.6 Гц), 7.66 уш.с (2H, NH₂), 8.16 д (2H, H_{ph}, *J* 7.8), 8.33 д (1H, H⁸_{пирид}, *J* 5.7 Гц), 8.74 с (1H, H-2), 9.33 с (1H, H⁵_{пирим}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:

96.8, 99.0, 99.6, 125.8, 125.9, 128.4, 130.9, 141.6, 144.3, 146.4, 148.2, 152.9, 158.3. Найдено, m/z : 262.1082 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{11}N_5$. Вычислено, m/z : 262.1088.

Синтез 3-R-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-онов 7a, b (общая методика). Смесь 1.5 ммоль соответствующего енамина **5a, b** и 347 мг (4.5 ммоль) ацетата аммония **12** кипятят в 15 мл уксусной кислоте в течение 8 часов до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 6 мл *i*-PrOH, образующийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 4:1.

пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-он (7a). Выход 186 мг (67%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. $>300^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3125 сл., 1556 с (NH лактам), 1661 с (C=O лактам), 1253 с (C-N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.85 с (1H, $\text{H}^3_{\text{пираз}}$), 7.09 д (1H, $\text{H}^9_{\text{пирид}}$, J 7.2 Гц), 7.91 д (1H, $\text{H}^8_{\text{пирид}}$, J 7.2 Гц), 8.34 с (1H, $\text{H}^2_{\text{пираз}}$), 8.98 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пирим}}$), 12.18 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 93.0, 98.7, 107.4, 141.5, 144.3, 145.8, 147.7, 148.2, 160.4. Найдено, m/z : 187.0618 $[M+H]^+$. $C_9H_6N_4O$. Вычислено, m/z : 187.0615.

3-фенил-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-он (7b). Выход 313 мг (80%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. $>300^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330 сл., 1557 с., (NH лактам), 1669 с (C=O лактам), 1298 с (C-N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.09 д (1H, $\text{H}^9_{\text{пирид}}$, J 7.2 Гц), 7.29 т (1H, H_{Ph} , J 7.4 Гц), 7.46 т (2H, H_{Ph} , J 7.5 Гц), 7.92 д (1H, $\text{H}^8_{\text{пирид}}$, J 7.2 Гц), 8.15 д (2H, H_{Ph} , J 7.7 Гц), 8.85 с (1H, $\text{H}^2_{\text{пираз}}$), 9.05 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пирим}}$), 12.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 93.0, 107.7, 111.4, 126.0, 126.4, 128.7, 131.4, 141.8, 143.6, 143.7, 144.6, 148.5, 160.3. Найдено, m/z : 263.0924 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{10}N_4O$. Вычислено, m/z : 263.0928.

Синтез 3-R-7-R'-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-иминов 9a–d (общая методика). Смесь 1.5 ммоль енамина **5a, b** и 2.3 ммоль соответствующего амина **8a–d** кипятят в 15 мл безводном толуоле в течение 22 часов до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. К смолообразному остатку добавляют 6 мл *i*-PrOH, образующийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 5 : 1.

2-(6-иминопиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-7(6*H*)-ил)пропан-1-ол 9a. Выход 190 мг (52%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. $207\text{--}208^\circ\text{C}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3315 сл (NH), 3211 ш (OH), 1630 с (C=NH), 1055 с (C-OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.86 п (2H, CH_2 , J 6.3 Гц), 3.33 уш.с (2H, OH+NH+ H_2O), 3.45 т (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 4.07 т (2H, CH_2 , J 6.7 Гц), 6.67 д (1H, $\text{H}^9_{\text{пирид}}$, J 7.4 Гц), 6.75 д (1H, $\text{H}^3_{\text{пираз}}$, J 2.2 Гц), 7.89 д (1H, $\text{H}^8_{\text{пирид}}$, J 7.4 Гц), 8.26 д (1H, $\text{H}^2_{\text{пираз}}$, J 2.2 Гц), 9.20 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пирим}}$)

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.4, 53.0, 57.9, 96.6, 99.0, 109.6, 142.2, 144.1, 147.0, 147.8, 152.7, 158.8. Найдено, m/z : 244.1197 $[M+H]^+$. $C_{12}H_{13}N_5O$. Вычислено, m/z : 244.1193.

2-(6-имино-3-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-7(6*H*)-ил)этан-1-ол 9b. Выход 206 мг (45%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. $228\text{--}230^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3322 сл (NH), 3205 ш (OH), 1631 с (C=NH), 1056 с (C-OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.33 уш.с (2H, OH + NH + H_2O), 3.73 т (2H, CH_2 , J 4.7 Гц), 4.73 т (2H, CH_2 , J 4.7 Гц), 6.61 д (2H, $\text{H}^9_{\text{пирид}}$, J 7.4 Гц), 7.26 т (1H, H_{Ph} , J 7.4 Гц), 7.44 т (2H, H_{Ph} , J 7.6 Гц), 7.82 д (1H, $\text{H}^8_{\text{пирид}}$, J 7.3 Гц), 8.14 д (2H, H_{Ph} , J 7.8 Гц), 8.76 с (1H, $\text{H}^2_{\text{пираз}}$), 9.23 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пирим}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 53.0 (NCH_2), 57.9 (CH_2O), 88.5 (C^9), 106.0 (C^{5a}), 110.3 (C^3), 125.9 ($\text{C}^{2,6}_{\text{Ph}}$), 126.2 (C^4_{Ph}), 128.6 ($\text{C}^{3,5}_{\text{Ph}}$), 131.8 (C^1_{Ph}), 142.2 (C^{9a}), 143.2 (C^2 или C^{3a}), 143.3 (C^2 или C^{3a}), 147.4 (C^8), 147.9 (C^5), 154.0 (C^6). Найдено, m/z : 306.1354 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{15}N_5O$. Вычислено, m/z : 306.1350.

7-бензил-3-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-имин 9c. 284 мг (54%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. $216\text{--}217^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3278 сл (NH), 1631 с (C=NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.82 с (2H, CH_2), 7.24 т (1H, H_{Ph} , J 7.3 Гц), 7.29 т (1H, H_{Ph} , J 7.3 Гц), 7.31–7.37 м (3H, H_{Ph} + $\text{H}^9_{\text{пирид}}$), 7.41 д (2H, H_{Ph} , J 7.4 Гц), 7.47 т (2H, H_{Ph} , J 7.6 Гц), 8.16 д (2H, H_{Ph} , J 7.8 Гц), 8.37 д (1H, $\text{H}^8_{\text{пирид}}$, J 5.7 Гц), 8.75 с (1H, $\text{H}^2_{\text{пираз}}$), 8.76 уш.с (1H, NH), 9.43 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пирим}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 44.0, 96.9, 100.6, 111.7, 126.1, 126.4, 126.7, 127.3, 128.3, 128.7, 131.7, 139.8, 141.8, 142.2, 142.3, 147.5, 153.0, 156.0. Найдено, m/z : 352.1552 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{17}N_5$. Вычислено, m/z : 352.1557.

7-(2-метоксибензил)-3-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-имин 9d. 274 мг (48%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. 207–208°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3302 сл (NH), 1630 с (C=NH), 1247 ср., 1022 с (Ph-O-Me). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 5.15 с (2H, CH₂), 6.68 д (2H, H⁹_{пирид}, *J* 7.5 Гц), 6.91 т (1H, H_{Ph}, *J* 7.5 Гц), 7.05 д (1H, H_{Ph}, *J* 8.3 Гц), 7.17 д (1H, H_{Ph}, *J* 7.0 Гц), 7.24–7.32 м (2H, H_{Ph}), 7.45 т (2H, H_{Ph}, *J* 7.8 Гц), 7.93 д (1H, H⁸_{пирид}, *J* 7.5 Гц), 8.56 уш.с (1H, NH), 8.79 с (1H, H²_{пираз}), 9.23 с (1H, H⁵_{пирим}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 48.6, 55.5, 89.2, 106.3, 110.3, 110.8, 120.3, 124.0, 125.9, 126.2, 128.6, 128.8, 128.9, 131.8, 142.1, 143.3, 143.4, 146.7, 148.0, 157.1. Найдено, *m/z*: 382.1667 [M + H]⁺. C₂₃H₁₉N₅O. Вычислено, *m/z*: 382.1663.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, была продемонстрирована возможность применения синтезированных 7-метилазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов как гетероциклических билдинг-блоков для построения аннелированных по пиримидиновому циклу гетероциклических систем, через промежуточное получение диметиламиновинил производных, которые затем вводились в реакции с аммиаком или алифатическими аминами. Реакции протекают не совсем однозначно и их направления зависят от природы используемого N1 синтона. В результате был получен ряд замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидинов с перспективой их дальнейшей функционализации для синтеза гибридных молекул с различной физиологической активностью и использования в качестве полиаза-гетероциклических добавок в электрохимических процессах.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2022–2024 годы, проект № FZGU-2022-0003.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lazar C., Kluczyk A., Kiyota T., Konishi Y. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6973–6982. doi 10.1021/jm049637%2B
- Hernandes-Olmos V., Knappe T., Heering T., von Knethen A., Kilu W., Kaiser A., Wurglics M., Helmstdter M., Merk D., Shubert-Zsilavec M., Parnham M.J., Steinhilber D., Proschak E. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 115082. doi 10.1016/j.bmc.2019.115082
- Meunier B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 69–77. doi 10.1021/ar7000843
- Matesic L., Locke J., Vine K., Ranson M., Bremner J. B., Skropeta D. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 6810–6819. doi 10.1016/j.tet.2012.06.049
- Medvedeva S.M., Potapov A.Yu., Gribkova I.V., Katkova E.V., Sulimov V.B., Shikhaliev Kh.S. *Pharm. Chem. J.* **2018**, 51, 975–979. doi 10.1007/s11094-018-1726-4
- Медведева С.М., Кошелева Е.А., Бердникова М.А., Шихалиев Х.С. *ХГС.* **2018**, 54(8), 784–788. [Medvedeva S.M., Kosheleva Y.A., Berdnikova M.A., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54(8), 784–788.] doi 10.1007/s10593-018-2351-6
- Новичихина Н.П., Шестаков А.С., Потапов А.Ю., Кошелева Е.А., Шаталов Г.В., Вережников В.Н., Вандышев Д.Ю., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. *Изв. РАН. Серия хим.* **2020**, 4, 787–792. [Novichikhina N.P., Shestakov A.S., Potapov A.Yu., Kosheleva E.A., Shatalov G.V., Verezchnikov V.N., Vandyshev D.Yu., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S., *Russ. Chem. Bull.* **2020**, 69, 787–792.] doi 10.1007/s11172-020-2834-3
- Brown J. P., Jackman L. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 3132–3141. doi 10.1039/JR9640003132
- Li J., Zhou G., Hong Y., Wang C., He W., Wang S., Chen Y., Wen Z., Wang Q. *ACS Omega.* **2020**, 5, 4868–4874. doi 10.1021/acsomega.9b03691
- Yang S., Thacker Z., Allison E., Bennett M., Cole N., Pinhero P. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2017**, 9, 40921–40929. doi 10.1021/acsami.7b04721
- Erian A.W., Sherif S.M., Alassar A.Z.A., Elkholy Y.M. *Tetrahedron.* **1994**, 50(6), 1877–1884. doi 10.1016/S0040-4020(01)80859-0
- Černuchová P., Vo-Thanh G., Milata V., Loupy A., Jantová S., Theiszová M. *Tetrahedron.* **2005**, 61(22), 5379–5387. doi 10.1016/j.tet.2005.03.066
- Al-Mousawi S.M., Mohammad M.A., Elnagdi M.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38(4), 989–991. doi 10.1002/jhet.5570380430
- Choi C., Carlo A.A., Cronin C.N., Jing K., Kung D.W., Liu J., Lombardo V.M., Turco A.R., Yin J., Yu A., Wright S.W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, 13(2), 250–256. doi 10.1021/acsmchemlett.1c00634
- Al-Afaleq E.I. *Synth. Commun.* **2000**, 30(11), 1985–1989. doi 10.1080/00397910008087248

16. Al-Saleh B., Abdel-Khalik M.M., Al-Enzy A., Elnagdi M.H. *J. Chem. Res. (S)*. **1999**, 23(11), 654–655. doi 10.1177/174751989902301109
17. Al-Zaydi K.M., Al-Shiekh M.A.A., Hafez E.A.A. *J. Chem. Res. (S)*. **2000**, 2000(1), 13–15. doi 10.3184/0308234001031657
18. Attia M.H., Elrazaz E.Z., El-Emam S.Z., Taher A.T., Abdel-Aziz H.A., Abouzid, K.A. *Bioorg. Chem.* **2020**, 94, 103458. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103458
19. Dawood K.M., Farag A.M., Kandeel Z.E. *J. Chem. Res. (S)*. **1999**, (2), 88–89. doi 10.1177/174751989902300211
20. Radwan M.A., Ragab E.A., Shaaban M.R., El-Nezhawy A.O. *Arkivoc*. **2009**, 7, 281–291.
21. El-Mekabaty A., Fadda A.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55(10), 2303–2308. doi 10.1002/jhet.3288
22. El-Mekabaty A., Hasel A.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50, 1608–1615. doi 10.1007/s10593-014-1630-0
23. Макаров В.А., Тафеенко В.А., Граник В.А. *ХГС*. **1998**, 34(12), 1423–1427. [Makarov V.A., Tafeenko V.A., Granik V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, 34(12), 1423–1427.] doi 10.1007/BF02317814
24. Bruni F., Chimichi S., Cosimelli B., Costanzo A., Guerrini G., Selleri S. *Heterocycles*. **1990**, 31(6), 1141–1149. doi 10.3987/COM-90-5408
25. Danagulyan G.G., Mkrtchyan A. D., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 485–491. doi 10.1007/s10593-005-0176-6
26. Bruni F., Selleri S., Costanzo A., Guerrini G., Casilli M. L., Giusti L. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32(1), 291–298. doi 10.1002/jhet.5570320149
27. Salaheldin A.M., Khairou K.S. *Zeitschrift für Naturforschung B*. **2013**, 68(2), 175–181. doi 10.5560/znb.2013-2252
28. Chimichi S., Cosimelli B., Bruni F., Selleri S. *Magnetic resonance in chemistry*. **1992**, 30(11), 1117–1121. doi 10.1002/mrc.1260301116
29. Bruni F., Chimichi S., Cosimelli B., Costanzo A., Guerrini G., Selleri S. *Heterocycles*. **1990**, 31, 1635–1640. doi 10.3987/COM-90-5471
30. Selleri S., Bruni F., Costanzo A., Guerrini G., Aiello P.M., Iavarone G., Martini C. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27(9), 985–990. doi 10.1016/0223-5234(92)90033-W
31. Chimichi S., Boccalini M., Selleri S., Costagli C., Guerrini G., Viola, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6(4), 739–744. doi 10.1039/b717835b
32. Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю., Полухин Е.Л., Сливкин А.И. *Изв. РАН. Серия хим.* **2009**, 9, 1934–1937. [Shikhaliev, K.S., Potapov, A.Y., Polukhin, E.L., Slivkin, A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, 58, 1996–1999.] doi 10.1007/s11172-009-0273-2
33. Шихалиев Х.С., Крысин М.Ю., Зорина А.В., Столповская Н.В., Медведева С.М. Пат. Росс. заявка RU 2619932C1, **2017**.
34. Kim B.R., Lee H.G., Kang S.B., Jung K.J., Sung G.H., Kim J.J., Yoon Y.J. *Tetrahedron*. **2013**, 69(48), 10331–10336. doi 10.1016/j.tet.2013.10.007
35. Anderson L., Zhou M., Sharma V., McLaughlin J.M., Santiago D.N., Fronczek F.R., McLaughlin, M.L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(12), 4288–4291. doi 10.1021/jo100272d
36. Abdelhamid I.A., Ghozlan S.A.S., Kolshorn H. *Heterocycles*. 2007, 71(12), 2627–2637. doi 10.3987/COM-07-11141
37. Al-Mousawi S. M., El-Asasery M. A., Mahmoud H.M. *Molecules*. **2013**, 18(6), 7081–7092. doi 10.3390/molecules18067081
38. Brough, S. J., Luker T. J., Roberts B. G., St-Gallay S. A. Пат. Междунар. заявка WO 2010/039079 A1, **2010**.
39. Потапов А.Ю., Полухин Е.Л., Шихалиев Х.С., Вережников В.Н. *Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация*. **2011**, 2, 41–45.
40. Shaw J.T., Acciai G.F., Babin J.E., Sensenig L.A. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23(2), 381–383. doi 10.1002/jhet.5570230214
41. Gilligan P.J., Baldauf C., Cocuzza A., Chidester D., Zaczek R., Fitzgerald L. W., Hartig P. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8(1), 181–189. doi 10.1016/S0968-0896(99)00271-0
42. Kuroki M., Kono S., Shioka K. Пат. Америк. заявка US 4,152,336, **1977**.

Synthesis of 7-(2-(Dimethylamino)vinyl)-pyrazolo[1,5-*a*]-pyrimidine-6-carbonitriles and Their Heterocyclizations with N1 Synthons

V. A. Polikarchuk^{a,*}, M. S. Derkachev^a and Kh. S. Shikhaliev^a

*Voronezh State University,
Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394006 Russia
e-mail: polikarchyk@mail.ru

Received October 26, 2023; revised November 5, 2023; accepted November 7, 2023

The possibility of using new 7-methylazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbonitriles for the construction of heterocyclic systems annulated at the pyrimidine ring has been demonstrated. Cascade cyclizations are carried out by intermediate preparation of dimethylaminovinyl derivatives. The peculiarity of using ammonia or aliphatic amines as N1 synthons in cascade reactions, depending on the process conditions used, is shown.

Keywords: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, 3-oxobutanenitrile, heterocyclization, N1 synthon, dimethylaminovinyl derivative, annulation, pyrazolo[1,5-*a*]pyrido[3,4-*e*]pyrimidine