

Юго-Западный государственный университет
Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

На правах рукописи

Подольникова Анна Юрьевна

**Синтез гетероконденсированных и линейно
связанных систем на основе пиразоло[5,1-с]
[1,2,4]триазинов**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Миронович Л.М.

Москва - 2016

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| Введение. | 3 |
| Глава 1. Литературный обзор (синтез и реакционная способность производных 1,2,4-триазина) | 8 |
| 1.1. Синтез производных 1,2,4-триазинов и гетероконденсированных систем на их основе. | 8 |
| 1.2. Реакционная способность 1,2,4-триазинов и конденсированных систем, включающих 1,2,4-триазиновый фрагмент. | 17 |
| 1.3. Применение производных 1,2,4-триазина. | 25 |
| Глава 2. Обсуждение результатов эксперимента. | 29 |
| 2.1. Синтез объектов исследования. | 29 |
| 2.2. Синтез новых гетероконденсированных и линейно связанных систем на основе 3- <i>трет</i> -бутил-9- <i>R</i> - пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4] триазин-4(6 <i>H</i>),11(10 <i>H</i>)-дионов(тионов. | 35 |
| 2.3. Синтез 3-[(акрид-9-он-10-ил)метил]-5- <i>R</i> -6- <i>R</i> -1,2,4-триазинов. | 66 |
| 2.4. 7-Амино-3- <i>трет</i> -бутил-8- <i>R</i> -пиразоло[5,1- <i>c</i>][1,2,4]триазин-4(6 <i>H</i>)-оны в реакциях гетероциклизации и функционализации. | 68 |
| Глава 3. Экспериментальная часть. | 88 |
| 3.1 Синтез исходных соединений | 88 |
| 3.2 Синтез новых соединений | 93 |
| Выводы. | 120 |
| Список литературы. | 121 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Стимулом развития исследований в химии гетероциклических соединений, в том числе производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, является их биологическая активность. Синтез новых азотистых гетероциклов, в том числе конденсированных систем, на основе пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов является важной составной частью органической химии и привлекает внимание исследователей во всем мире.

Благодаря обнаружению в ряду 1,2,4-триазинов соединений, обладающих высокой биологической активностью, усиленно исследуются их гетероконденсированные производные. Так, наличие пиразольного кольца в молекуле привело к получению различных анальгетиков, противовоспалительных, жаропонижающих, антибактериальных средств. Производные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов эффективны против вируса ВИЧ и находят применение в качестве антиоксидантов. Современные препараты на основе пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов показали сильную противоопухолевую активность, контролируют рост и прогрессирование раковых клеток, так же являются хорошими ингибиторами ангидразы и используются в настоящее время как диуретики. Пиразоло[4,3-*c*][1,2,4]триазин-сульфонамиды являются ингибиторами тирозиназы для предотвращения постоянной пигментации радужной оболочки, что препятствует развитию глаукомы.

В синтетическом плане пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины так же представляют интерес как предшественники других конденсированных гетероциклических систем. Наличие в синтезируемых нами пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинах вициально расположенных аминогруппы и цианогруппы позволяет провести циклоконденсацию с получением различных гетероконденсированных систем, например, пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов.

Такие реакции представляют научный интерес, поскольку открывают новые пути к синтезу различных конденсированных гетероциклических

соединений, содержащих в своем составе пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазиновый фрагмент.

Кроме того, производные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина, содержащие функциональные группы, представляют интерес как предшественники других конденсированных азотсодержащих соединений.

В связи с практической значимостью соединений ряда пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов разработка новых методов синтеза гетероконденсированных систем и различных производных на их основе является **актуальной задачей**.

Ранее синтезированы замещенные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины. В продолжение исследований нами проведена функционализация по аминогруппе с применением методов и приемов органической химии, а также меж(внутри)молекулярная конденсация под действием карбонильных соединений с получением новых гетероконденсированных систем различных классов, содержащих пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазиновый фрагмент в своем составе.

Цель исследования заключалась в разработке методов синтеза новых производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и гетероконденсированных систем на их основе, изучения химических свойств и строения полученных соединений.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

-разработка оптимальных методов синтеза функционально замещенных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов;

-изучение и проведение меж(внутри)молекулярной гетероконденсации пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с получением новых гетероконденсированных соединений различных классов;

-изучение химических свойств гетероконденсированных соединений, включающих пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазиновый фрагмент в своем составе;

-изучение строения полученных соединений.

Объект исследования – реакционная способность 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов и 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов.

Предмет исследования – 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны, 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазины и их производные.

Методы исследования – органический синтез (термический и микроволновой), элементный анализ, спектральные методы (УФ-, ИК -, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , масс-спектрокопия). Ход прохождения реакции и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV – 254.

Научная новизна.

- Впервые получены новые производные по аминогруппе 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов с использованием реакций diazotирования, формилирования, ацилирования, нуклеофильного присоединения-отщепления.

- Разработаны новые синтетические подходы к получению ранее не описанных имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов действием α -дикарбонильных соединений на 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины.

- Впервые синтезированы 3-*трет*-бутил-9-метил-7-фенил-12-*R*-7*H*,8*H*-пиримидо[2,3;2',3']пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны конденсацией 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с бензальацетоном.

- Впервые получены 3-*трет*-бутил-9-*R*-6*H*,10*H*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитионы и исследована их реакционная способность по тиоксогруппе с получением алкилмеркапто-, гидразинопроизводных. На основе гидразинопроизводных получен ряд ранее не описанных арилиденгидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов.

- Впервые синтезированы 3-*трет*-бутил-13*H*-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны и

3-*трет*-бутил-9-*R*-11-азидопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионы диазотированием в различных условиях 3-*трет*-бутил-11-гидразино-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионов.

- Усовершенствованы методы синтеза труднодоступных производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с использованием микроволнового синтеза на системе MARS (Microwave Acceleration Reaction System) фирмы CEM Corporation.

Практическая значимость работы. Разработан ряд препаративно доступных и эффективных способов получения новых функционально замещенных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов и гетероконденсированных соединений, включающих фрагмент триазинового кольца. По результатам работы разработаны и внедрены в учебный процесс методические материалы по курсу «Основы химии гетероциклических соединений».

Личный вклад автора. Непосредственно автором осуществлен синтез новых производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазинов и гетероконденсированных систем на их основе. Проведено установление структуры и анализ результатов с оформлением публикаций; самостоятельно проведено обобщение отдельных этапов исследований и диссертационной работы в целом. Совместно с научным руководителем д.х.н. Миронович Л.М. проводилось планирование этапов проведения работы и обсуждение полученных результатов.

Апробация работы.

Основные результаты работы докладывались на II и III Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012, 2014); The 6th International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (Харьков, 2012); Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты химической науки, товарной экспертизы и образования» (Чебоксары, 2013);

5-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2013» (Воронеж, 2013); VI Международной конференции ИОХ РАН, посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН (Москва, 2014); 3-й Международной молодежной научной конференции «Поколение будущего: «Взгляд молодых ученых» (Курск, 2014); Международной научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015» (Иркутск, 2015); Международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века» (Нефтекамск, 2015); Международной молодежной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии» (Курск, 2015); Международном Конгрессе «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений (Москва, 2015).

ГЛАВА 1 Литературный обзор (синтез и реакционная способность производных 1,2,4-триазина)

1,2,4-Триазины представляют собой класс гетероциклических соединений, интенсивное изучение которых связано с разнообразием химических свойств соединений, их широкими синтетическими возможностями, а также наличием среди них большого количества физиологически активных веществ синтетического характера.

1.1 Синтез производных 1,2,4-триазинов и гетероконденсированных систем на их основе

Существует много различных методов получения 1,2,4-триазинов. Выбор исходных реагентов зависит от возможности получения 1,2,4-триазинов с заданными функциональными группами.

Схема 1.1



Классическим методом получения замещенных 3-тиоксо(оксо, amino)-1,2,4-триазинов является конденсация тиосемикарбазида, аминогуанидина, семикарбазида с α -дикарбонильными соединениями, α -кетокислотами, α -дикетонами щавелевой кислоты, галогенангидридами α -галогенкарбоновых кислот [1-5] (схема 1.1).

В случае применения глиоксаля получают незамещенные 3-X-1,2,4-триазины (где X = O, S, NH) [4]. Реакции, обычно, проводят в водной щелочи при кипячении. Продукт легко выделяется при подкислении до pH 7.

Гидразиды α -ациламиноакриловых кислот (ацетуровую, гиппуровую и энантиламинокоричную) при нагревании в слабощелочной среде циклизируются с получением замещенных 1,2,4-триазин-6(1H)-онов (схема 1.2) [2].

Схема 1.2

Замещенные 1,2,4-триазин-6(1H)-оны могут быть получены взаимодействием гидразонил галогенидов с α -аминоэфирами в триэтилаmine, который одновременно служит и растворителем [11]. Использование амидразонов и α -галогенэфиров приводит к образованию 1,3,5-тризамещенных-1,2,4-триазин-6(1H)-онов [12,13].

К современным методам получения 5,5-дизамещенных 1,2,4-триазинов можно отнести взаимодействие амидокетонов с гидразином с последующей обработкой промежуточного продукта сероуглеродом (схема 1.3) [6].

С целью получения не описанных ранее производных 5-метиленил-1,2,4-триазина изучена реакция взаимодействия диацетила, фенилгидразина с тиокарбгидразидом и его N-замещенными. Так, взаимодействие диацетила с тиокарбгидразидом в спиртовой среде (метанол) при нагревании приводит к выделению 4-амино-6-метил-5-метиленил[1,2,4]триазин-3(2*H*)-тиона (схема 1.4) [7].

Схема 1.4

Описано [8-10] использование гидразонил хлоридов для получения замещенных 1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов.

Схема 1.5

Хлор легко замещается на амин (диметиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин) в среде диоксана, дальнейшая обработка продукта замещения

формальдегидом при насыщении в спиртовой среде приводят к замещенным 1,2,4-триазин-5(4*H*)-онам (схема 1.5).

В химии гетероциклических соединений широко используют для синтеза металлкатализируемые реакции. Металлкатализируемые реакции используют и для получения производных 1,2,4-триазинов, в качестве исходных соединений применяют диазокарбонильные соединения [14-16]. Описан синтез 1,2,4-триазинов через введение карбеновой N-H группы в присутствии родиевых катализаторов [17-20].

В качестве нового способа построения 1,2,4-триазинового цикла описана реакция α -диазо- β -кетозэфиров с гидразином и амидом, приводящая к метил 1,2,4-триазин-5-карбоновой кислоте или аммиаком и гидразидом карбоновой кислоты с получением метил-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (схема 1.6). Реакции ведут в присутствии окислителя [21].

Схема 1.6

Большое внимание уделяется получению хинолиновых производных 1,2,4-триазинов, проявляющих противосудорожное действие [22, 23]. Так, 1-(6-алкокси-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-илиденил)гидразины конденсируются с уксусной кислотой с получением 8-(бензилокси)-2-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазино[4,3-*a*]хинолин-1-она [24].

В литературе широко освещены методы синтеза амина-1,2,4-триазинов [5, 25-31]. Классической схемой получения 3-амино-5-R-6-R-1,2,4-триазинов является реакция α -дикетонов с аминогуанидином (схема 1.7) [32].

Для получения 5-амино-1,2,4-триазинов используют циклизацию 1- R^1 -4- R^2 -1-амино-4-циано-2,3-диазабутадиенов-1,3 (схема 1.8) [33]. В случае следов воды проходит гидролиз аминогруппы, поэтому реакции проводят в абсолютных растворителях.

Широко описано получение производных пиразоло-1,2,4-триазинов, обладающих спектром биологической активности [34-42]. Существует два принципиальных метода их получения:

- а) синтоном построения является пиразол;
- б) синтоном построения является 1,2,4-триазин.

В качестве циклизующего агента применяют метиленактивные соединения. Так, действием нитрита натрия (серная кислота) на 5-амино-4-гетарилазо-3-метил-1*H*-пиразол с последующим взаимодействием продукта диазотирования с метиленактивными соединениями получены соответствующие пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазины (схема 1.9) [43].

Можно использовать соли диазония. Так, соль 4-(3,4-диметоксифенил)-3-этилпиразол-5-диазония легко сочетается с ацетилацетоном с образованием пиразолилгидразонов, циклизация которых в серной кислоте на холоду приводит к пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинам (схема 1.10) [45].

Схема 1.10

Другой метод получения пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов основан на конденсации 4-амино-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она с метиленактивными соединениями в среде пиридина при кипячении (схема 1.11) [44].

Схема 1.11

Замещенные имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазины представляют интерес, так как проявляют антибактериальную и противовирусную активности [46]. Ранее не описанные производные метил-2-(4-оксо-8-арил-2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*-имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазин-3-ил)ацетатов получены взаимодействием соответствующих моноциклических 1-арил-2-гидразоимидазолидинов с диметилфумаратом [47].

Взаимодействием 1-амино-2-гидразинобензимидазолов с α -кетокarbонильными соединениями, α -кетокислотами или их эфирами в среде ледяной уксусной кислоты получают замещенные бензимидазо[2,3-*b*]1,2,4-триазины (схема 1.12) [48,49].

Схема 1.12

Описано получение пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2,4(1*H*,3*H*)-диона конденсацией этил(2-карбамоил-1*H*-пиррол-1-ил)карбамида. Реакцию ведут в этаноле в присутствии этилата натрия (схема 1.13) [50].

Схема 1.13

Использование формамида при его конденсации с 1-амино-2,4-ди(метоксикарбонил)-3-метил-1*H*-пирролом в спиртовой среде приводит к метил 4-оксо-5-метил-3*H*-пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоновой кислоты (схема 1.14) [51,52].

Схема 1.14

Производные 1,2,4-триазинов, имеющие оксогруппу, интересны в плане проявления фармакологической активности [53-56]. Один из методов получения производных 1,2,4-триазин-6-онов – взаимодействие гидразинилгалогенидов с α -аминоэфирами в присутствии ТЭА. Полученные триазины вступают в реакции конденсации с ароматическими альдегидами (бензальдегидом, 2-фуральдегидом и тиофен-2-карбоксальдегидом) в среде уксусной кислоты в присутствии ацетата калия с выделением соответствующих 5-арилиден-4*H*-1,2,4-триазин-6-онов (схема 1.15) [57].

Схема 1.15

Описан метод синтеза производных 1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов путем взаимодействия фуранил-2,3-диона с йодистоводородной солью S-

метилизотиосемикарбазида, реакцию ведут в среде ацетонитрила (схема 1.16) [58, 59].

Схема 1.16

В случае взаимодействия арилметилкетонов с диэтилоксалатом в среде метанола в присутствии метилата натрия получают этил 4-арил-2,4-диоксобутановой кислоты, конденсация которого с йодистоводородной солью S-метилизотиосемикарбазида в пиридине приводит к 3-метилмеркапто-6-(2-оксо-2-арилэтил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону. Обработка пентасульфидом фосфора которого приводит к внутримолекулярной конденсации с выделением 3-метилмеркапто-7-арилтиено[2,3-*e*][1,2,4]триазину (схема 1.17) [60].

Схема 1.17

Одним из методов синтеза тиазоло[3,2-*b*]- или тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов является конденсация тетрагидро[1,2,4]триазин-3(2*H*)-тионов с галогенуксусной кислотой и ее эфирами в спиртовой среде [61].

Обезболивающее и противовоспалительное действие оказывают препараты, имеющие в своем составе тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,2-

b][1,2,4]триазины. На первой стадии их получения этил 4,5-диметил-2-(1*H*-тетразол-1-ил)тиофен-3-карбоновой кислоты кипятили с гидразингидратом и выделяли 2,3-диамино-6,7-диметилтиено[2,3-*b*]пиримидин-4-он, который при нагревании с фенацилбромидами или его 4 замещенными в среде этанола в присутствии *n*-толуолсульфокислоты приводит к замещенному тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,2-*b*][1,2,4]триазину (схема 1.18) [62].

Схема 1.18

1.2 Реакционная способность 1,2,4-триазинов и конденсированных систем, включающих 1,2,4-триазиновый фрагмент

Реакционная способность 1,2,4-триазинов до 1990 года описано подробно в обзоре [5]. В данном обзоре литературы мы приведем новые сведения по реакционной способности функционально замещенных 1,2,4-триазинов. Широкие перспективы в синтезе новых производных 1,2,4-триазина открывает наличие метилмеркаптогруппы в кольце. Описан синтез новых моно- и дизамещенных-1,2,4-триазинов, содержащих тиофеновые и фурановые кольца.

Схема 1.19

Так реакцией кросс-сочетания 5-ацетил-3-метилмеркапто-1,2,4-триазина с 2-(три-*n*-бутилстаннил)тиофеном в среде тетрагидрофурана в присутствии палладиевого катализатора получают 5-ацетил-3-тиофен-2-ил-1,2,4-триазин (схема 1.19) [63].

Взаимодействием гидразингидрата с 6-бензил-2-метил-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4*H*)-оном приводит к замещению метилмеркаптогруппы на гидразиновую. 3-Фенилметиленигидразино-1,2,4-триазин получают при взаимодействии с бензальдегидом, который под действием хлорида железа в этаноле приводит к замыканию цикла с выделением 6-бензил-8-метил-3-фенилтриазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазин-5(8*H*)-она (схема 1.20) [66].

Схема 1.20

Ароматические альдегиды в абсолютном этаноле в присутствии каталитических количеств серной кислоты реагируют с 4-амино-6-*R*-1,2,4-триазин-5-он-3(2*H*)-тионами с выделением 4-арилиден-6-*R*-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-он-3(2*H*)-тионов [64].

Схема 1.21

При конденсации 4-арилден-1,2,4-триазинов с меркаптоуксусной кислотой в диоксане (безводном) получены 3-тиазолидинил-1,2,4-триазины, а взаимодействие 4-арилден-1,2,4-триазинов с монохлоруксусной кислотой в среде ДМФА приводит к 3-карбоксиметилмеркапто-1,2,4-триазинам (схема 1.21) [65].

Перспективными ингибиторами ВИЧ являются производные на основе 3-гидразино-1,2,4-триазина [67, 68]. Производные 3-аминопиразолил-1,2,4-триазинов получены при взаимодействии 3-гидразино-6-R-1,2,4-триазин-5(2*H*)-она с цианоксусным эфиром или малондинитрилом в щелочной среде (схема 1.22) [69].

Схема 1.22

Аминозамещенные 1,2,4-триазины реакционноспособны и на их основе получают новые конденсированные соединения. Так, описано взаимодействие 4-амино-3-меркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов с хлорангидридами (оксалилхлоридом, хлорацетилхлоридом) с получением соответствующих [1,2,4]триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов (схема 1.23) [70].

Схема 1.23

Кипячение 4-амино-3-меркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она с CS₂ в щелочной среде приводит к выделению [1,3,4]тиадиазола[2,3-*c*][1,2,4]-

триазина, а при его взаимодействии с малонодинитрилом получают пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрилы (схема 1.24) [71].

Схема 1.24

В связи проявлением пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазинов биологической активности [72] исследована его реакционная способность. Так, при кипячении 5-азидопроизводного в этаноле выделен 7-метил-5-фенил-1*H*-пиразоло[4,3-*e*]тетразоло[4,5-*b*][1,2,4]триазин (схема 1.25) [76].

Схема 1.25

Способность образовывать новые циклы на основе пиразоло-*c*][1,2,4]триазинов показана в работах [73-75,77,78] (схема 1.26).

Схема 1.26

Пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазины схожи по своей структуре с пуриновыми нуклеозидами, которые находят широкое применение в фармакологии [79]. Описано получение новых соединений на их основе. Так,

3-метил-5-метилсульфанил-1*H*-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазин получен реакцией 5-ацетил-3-метилсульфонил-1,2,4-триазина с гидрохлоридом гидразина. Взаимодействие пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазина с виниловым эфиром привело к выделению 1-(1-этоксиэтил)-3-метил-5-метилсульфанил-1*H*-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазина [80] (схема 1.27).

Схема 1.27

Сужение шестичленного триазинового цикла происходит в реакциях 6-арил-3-хлор-1,2,4-триазинов с α -хлоркарбанионами, в качестве которых применяют арилхлорметилсульфоны, хлорметил *трет*-бутилсульфон, хлорметилсульфонамиды с выделением производных пиразола (схема 1.28) [81].

Схема 1.28

Высокой реакционной способностью обладают галогензамещенные 1,2,4-триазины.

Схема 1.29

3-Бром-5,6-дифенил-1,2,4-триазин легко вступает в реакции нуклеофильного замещения с первичными аминами. Реакции проводят в

присутствии карбоната калия и с хорошим выходом выделяют 3-алкиламино-1,2,4-триазины (схема 1.29) [82].

Продолжаются исследования реакционной способности N-оксидов 1,2,4-триазинов. 5-Арилтио-1,2,4-триазины получают из 1,2,4-триазин-4-оксидов по схеме: вначале проводят замещение атома водорода в положение 5 триазинового кольца арилтионами в присутствии трихлоруксусной кислоты с последующей обработкой промежуточного продукта бензоилхлоридом (схема 1.30) [83].

Схема 1.30

Производные 1,2,4-триазинов подвергаются перегруппировкам. Так, 5-R-6-R¹-3-(2-пиридин)-1,2,4-триазины перегруппировываются в среде толуола в 10-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-a]индолы (схема 1.31) [84].

Схема 1.31

В качестве препаратов, обладающих противэпилептическими свойствами, нашли применение производные 3,5-диамино-6-R-1,2,4-триазинов, среди которых 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин (ламотриджин) имеет огромное промышленное значение [85-96]. Одним из методов получения ламотриджина (3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-

триазина) является взаимодействие 2,3-дихлорбензоилцианида с эквивалентными количествами димезилатной соли аминогуанидина в присутствии метансульфокислоты и оксида магния [89].

Противоэпилептическое действие оказывают 1,2,4-триазины, содержащее в качестве заместителя индольное кольцо. На схеме 1.32 показаны химические превращения 5-амино-6-(3,5-дизамещенные-2-фенил-1*H*-индол-1-ил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тионов под действием различных агентов [97].

Схема 1.32

В последнее время широко описано ацилирование замещенных 1,2,4-триазинов, приводящее к внутримолекулярной циклизации, с образованием соединений, обладающих противоопухолевой активностью [98,99]. В зависимости от природы ацилирующих агентов (уксусный ангидрид или этилхлорацетат), могут быть получены замещенные триазоло[2,1-*a*][1,2,4]триазины или триазино[2,1-*a*][1,2,4]триазины соответственно [100] (схема 1.33).

1.3. Применение производных 1,2,4-триазина

Гетероциклические соединения ряда 1,2,4-триазина являются биологически активными соединениями, обладающие фармакологической, пестицидной активностями, являются добавками для различных отраслей промышленности, в том числе, пищевой промышленности, животноводстве. Среди пестицидов широкое применение получили 4-амино-1,2,4-триазины, обладающие гербицидной активностью [101-105].

6-Ацил-1,2,4-триазин-3,5-дионы и их производные проявляют гербицидные свойства в посевах злаковых культур (ячмень, пшеница). Одновременно на этих же культурах отмечается рострегулирующая активность [106,107].

В качестве рост стимулирующего средства описано применение гексагидро-1,2,4-триазинона-3 [108] и азометинов 1,2,4-триазинов [109,110].

Рострегулирующей активностью обладают 3,5-дизамещенные 1,2,4-триазины-6, которые используются в сельскохозяйственной практике для повышения урожая культур [111].

Фунгицидную активность проявляют 3-арил-1,2,4-триазин-6-оны. Так препараты на основе 3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазин-6(1*H*)-она применяются при борьбе с фитопатогенами *Leptosphaeria podogum* [112].

В качестве инсектицидов применяют некоторые производные 1,2,4-триазина. В частности препараты на основе 4,5-дигидро-6-метил-4-[(3-

пиридинилметиленамино]-1,2,4-триазин-3(2*H*)-она используют для защиты медоносных пчел *Apis Mellifera* от вредоносных насекомых [113].

Производные 1,2,4-триазин-3,5-диона обладают ценными терапевтическими свойствами и применимы, в частности, для лечения расстройств, которые реагируют на модулирование рецептора допамина D₃, например таких заболеваний как шизофрению, депрессию и болезнь Паркинсона [114,115]. Некоторые амино-1,2,4-триазины являются антагонистами аденозина и применяются для лечения патологий, в том числе воспалительного повреждения тканей и нейродегенеративных расстройств [116].

Соединения на основе 1,2,4-триазинов оказывают влияние на центральную нервную систему и являются противосудорожными средствами [117]. К таким средствам относится знаменитый препарат «Ламотриджин» или 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин [85-93, 118-123].

Описываются новые производные триазина (антипротозойная композиция), которые являются полезными для борьбы с паразитическими протозойными возбудителями, в частности кокцидиями и им подобными. Кокцидиоз, который является одной из болезней, вызывающих наиболее серьезный экономический ущерб при разведении животных, главным образом вызывается несколькими видами простейших рода *Eimeria*, такими как *E.tenella*, *E.necatrix*, *E.acervulira*, *E.maxima*, *E.brunetti* и *E.mivati* [124].

Противоопухолевую активность проявляют различные бензелиден-1,2,4-триазины [125,126] и [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазины [127]. Среди новых производных 1,2,4-триазина были найдены 6-[2-фуран-2-ил)этенил]-1,2,4-триазин-5-оны, которые применяют в качестве противоопухолевых средств [128].

Разработаны новые лекарственные средства на основе замещенных спиро-1,2,4-бензотриазин-3,5-дионов, оказывающие действие на ЦНС и нашедших применение для лечения и терапии различных патологий, связанных с ЦНС, таких как психическое и двигательное расстройства [129].

Как антиконвульсанты широко применяются препараты на основе 5,6-бисарил-1,2,4-триазин-3-тиола [130,131].

В качестве антиоксидантов в настоящее время нашли применение новые производные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов [132].

Комплексные соединения 4- (4-цианобензилиденамино)-3-меркапто-5-оксо-1,2,4-триазина на основе Co (II), Ni (II), Cu (II) и Zn (II) обладают хорошо выраженным противогрибковым эффектом [133-135]. Так же установлено, что биядерные комплексы Cu (II) и Mn (II) с амидом 5-бензилиден-3-(4-хлорфенил)-6-оксо-5,6-дигидро-1*H*-[1,2,4]триазин-2-тиокарбоновой кислоты проявляют ингибирующую активность в отношении клеток карциномы молочной железы и клеток рака толстой кишки [136].

Комплексы 4-амино-6-метил-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-он на основе Cu (II), Ni (II), Co (II), Zn (II), Fe (III) показали антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий (золотистого стафилококка и сенной палочки), грамотрицательные бактерии (сальмонелла *Typhimurium* и кишечная палочка), дрожжи (*Candida Albicans*) и грибок (*Aspergillus fumigatus*) [137].

В качестве противомикробных средств находят применение различные гетероциклические производные 1,2,4-триазина [138-144].

Пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазины показали значительную противогрибковую активность в отношении патогенного гриба рода *Candida tenuis* [145].

Еще одним сильнодействующим противовирусным препаратом на основе триазинов является «триазавирин» или натриевая соль 2-метилсульфанил-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7(4*H*)-она, дигидрат. Он эффективен против 15 видов гриппа, включая вирус А/Н1N1 (свиного гриппа) и Н5N1 (птичьего гриппа) на любой стадии болезни. Является синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов (гуанина) [146-150].

В настоящее время в качестве новых противоопухолевых и болеутоляющих препаратов используют соединения ряда 8-арил-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазин-3,4-дионов [151-153]. 3,4-Дифенил-7-(гетеро)арилимидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазины прошли клинические испытания и показали высокую цитотоксическую активность при лейкозе и аденокарциномы молочной железы [154]. Ряд производных 1,2,4-триазина, имеющих в своем составе фрагмент пиперазина так же проявляет противоопухолевую активность [155].

В настоящее время установлено, что 5,6-диарил-1,2,4-триазин-3-тиолы оказывают нейропротекторное действие и используются для лечения нейродегенеративных заболеваний [156].

Производные 1,2,4-триазинов применяются для очистки отработанного радиоактивного топлива [157, 158]. Так, 6,6'-бис (5,6-диалкил-[1,2,4]триазин-3-ил)-2,2'-бипиридин используется в качестве растворителя в процессе экстракции актинидов для разделения актинидов в отработанном ядерном топливе [159].

В настоящее время предложено использовать 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-она в качестве потенциальных противовоспалительных и анальгетических средств [160].

Современные препараты на основе пирроло[2,1-*e*][1,2,4]триазинов показали сильную противоопухолевую активность, контролируют рост и прогрессирование раковых клеток. В качестве ингибиторов киназы в последнее время активно используют 5-(4-морфолинопирроло[2,1-*e*][1,2,4]триазин-2-ил)пиримидин-2-амины [161]. Новые пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазин-сульфонамиды являются хорошими ингибиторами ангидразы и используются в настоящее время как диуретики [162]. Пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазин-сульфонамиды являются ингибиторами тирозиназы для предотвращения постоянной пигментации радужной оболочки, что препятствует развитию глаукомы [164].

Антипролиферативным действием обладают производные 7,8-дигидроимидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она [163].

Анализ литературного обзора по методам получения и свойствам производных ряда 1,2,4-триазина, показал перспективность получения гетероконденсированных систем, содержащих в своем составе триазиновый цикл. Гетероконденсированные соединения, содержащие триазиновый цикл, в том числе пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновый, пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновый и другие представляют теоретический и практический интерес для различного рода исследований, а также являются перспективными в практическом плане в качестве биологически активных соединений.

ГЛАВА 2 Обсуждение результатов эксперимента

Среди производных 1,2,4-триазина по реакционной способности выделяется 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилмеркапто-5-оксо-1,2,4-триазин, который является хорошим синтоном для синтеза новых соединений на его основе. Это обусловлено наличием в составе его молекулы реакционных групп: амино-, метилмеркапто-, оксо-, что позволяет проводить многочисленные реакции с использованием методов и приемов органической химии с получением новых производных. Кроме того, наличие в молекуле 1,2,4-триазина амино- и метилмеркаптогруппы, расположенных у соседних атомов гетероцикла дает возможность проводить различные реакции внутримолекулярной и межмолекулярной конденсации с получением новых гетероконденсированных систем различного типа (глава 1). Нами осуществлен синтез новых гетероконденсированных систем на основе 1,2,4-триазинов и изучена их реакционная способность в реакциях нуклеофильного замещения, нуклеофильного присоединения-отщепления, конденсации с карбонильными соединениями, диазотирования и других.

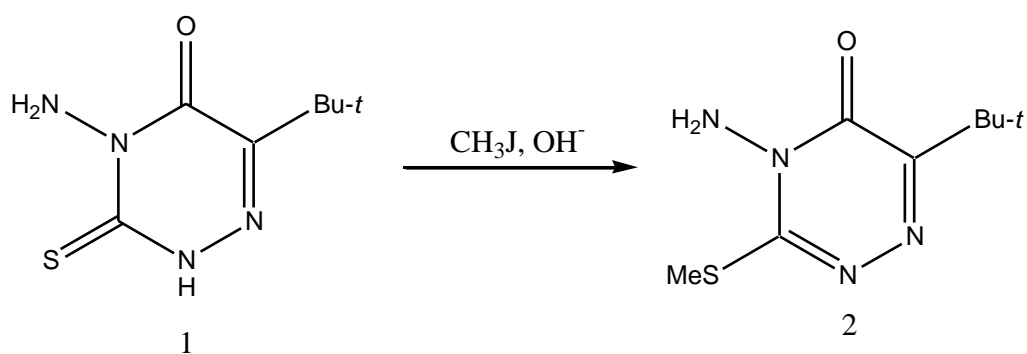
2.1 Синтез объектов исследования

Объектами исследования выбраны: 4-амино-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-3-(2*H*)-тион-5(4*H*)-он (1), 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (2), этил 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбоновая кислота (3), 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрил (4), 3-*трет*-бутил-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дион (5), 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбамид (6), 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота (7) и этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-тиоксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота (8).

4-амино-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-3-(2*H*)-тион-5(4*H*)-он (1) получали путем конденсации тиокарбгидразида с калиевой солью

триметилпировиноградной кислоты в щелочной среде при кипячении в течение 4 ч и выделили белое кристаллическое вещество с температурой плавления 212-214°C, температура плавления которого и спектральные характеристики соответствуют описанным [65]. Метилирование соединения 1 йодистым метилом в водно-метанольном растворе щелочи при комнатной температуре привело к 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону (2). Температура плавления (125,5-126,5°C) и спектральные характеристики соединения 2 соответствуют литературным данным (схема 2.1) [166].

Схема 2.1



Соединение 2 использовали для циклоконденсации с метиленактивными соединениями при кипячении в безводном пиридине, такими как цианоуксусный эфир и малондинитрил (схема 2.2).

Схема 2.2

Описано получение соединений 3 и 4 термическим способом [44].
Нами для увеличения выхода, сокращения времени прохождения реакции и

быстрейшей наработки осуществлен синтез соединений 3,4 в условиях микроволнового излучения. Задавались параметры процесса: мощность 400 Вт, время реакции 1 ч, температура кипения растворителя. Выделены белые кристаллические вещества с т.пл. 241-242°C - этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) и с т.пл. >305°C (разл.) - 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрил (4). Полученные соединения 3 или 4 не давали температуры депрессии при смешении образцов, полученных термическим и микроволновым методом. Спектральные данные совпадали.

В спектрах ЯМР ^1H (рис. 2.1б) соединения 3 исчезает синглет протонов метилмеркаптогруппы при 2.56 м.д., имеющийся в наличии в спектре ЯМР ^1H 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (2) (рис. 2.1а). Синглет протонов аминогруппы сдвигается в слабое поле по сравнению с исходным соединением: 5.8 м.д. (2), 6.25 м.д. (3,4). В спектре соединения 3 триплет протонов метильной группы этильного остатка расположен при 1.27 м.д., а квадруплет метиленовой группы – при 4.27 м.д.

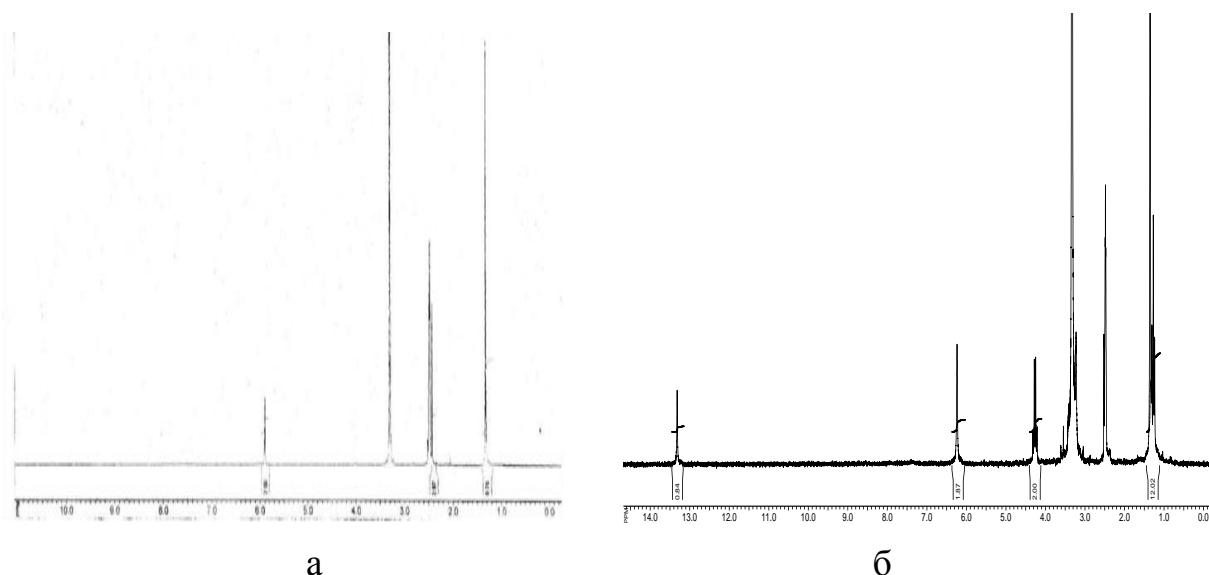


Рис. 2.1. Спектры ЯМР ^1H : 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (2) (а); этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) (б)

В ИК спектре соединения 4 (рис.2.2а) имеется в наличии характеристическая полоса поглощения при 2225 см^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$). В ИК спектрах соединений 3,4 присутствуют полосы поглощения валентных колебаний группы $\text{C}=\text{O}$ ($1640\text{-}1644\text{ см}^{-1}$) в положении 4 пиразолотриазина. При 1660 см^{-1} расположено валентное колебание ($\text{C}=\text{O}$) эфирной группы соединения 3. Масс-спектры соединений 3,4 подтверждают их строение: $279\text{ [M}^+]$ (3); $232\text{ [M}^+]$ (4).

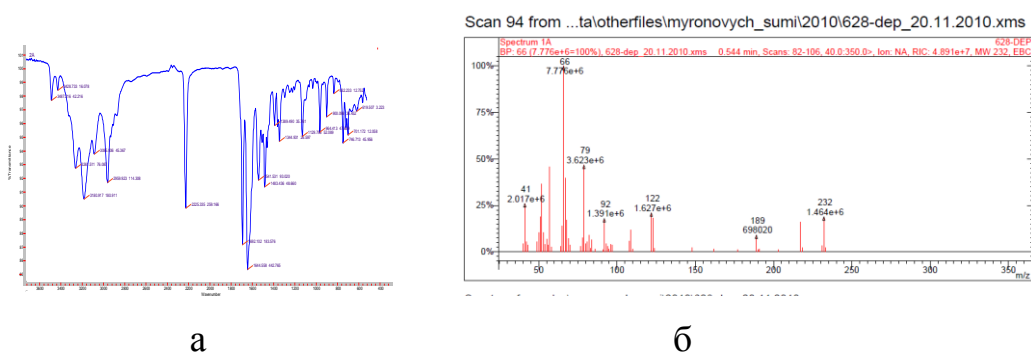


Рис. 2.2. 7-Амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрил: ИК спектр (а), масс-спектр (б)

Строение 7-амино-3-*tert*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила (4) также подтверждает спектр ЯМР ^{13}C (рис. 2.3). Сигнал атомов углерода в *tert*-бутильной группе находится при 27,89 м.д., имеется сигнал атома углерода при 112,59 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Сигнал атома углерода С-4 дает расщепление при 146,6-146,68 м.д.

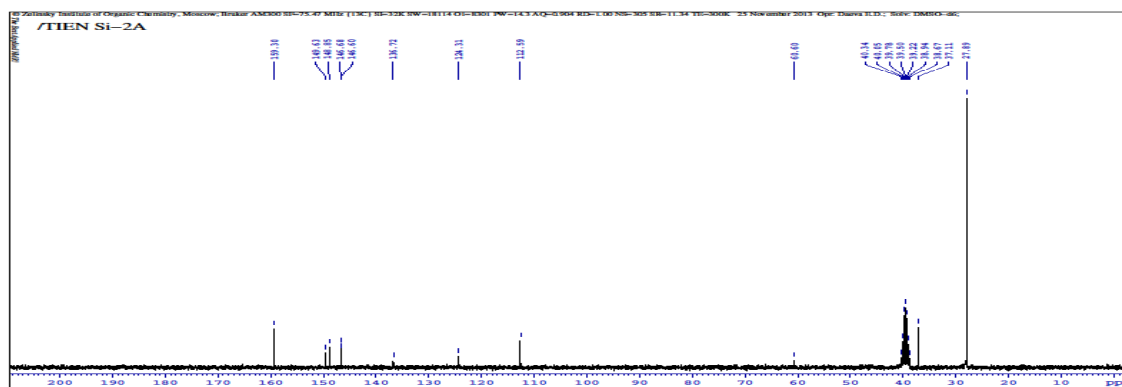


Рис. 2.3. Спектр ЯМР ^{13}C 7-амино-3-*tert*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазина-8-карбонитрила

При кипячении 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила (4) в избытке муравьиной кислоты получен 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дион (5) (схема 2.3) [167].

Схема 2.3

В ИК спектре соединения 5 исчезает характеристическая полоса поглощения нитрильной группы при 2228 см^{-1} , имеющаяся в ИК спектре исходного соединения, и появляется новая полоса поглощения при 1685 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям карбонильной группы в положении 11 гетероцикла 5. Сохраняется характеристическая полоса поглощения при 1673 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям карбонильной группы в положении 4 пиразолотриазина.

В спектре ЯМР ^1H отсутствует имеющийся в наличии синглет протонов аминогруппы при 6.25 м.д. для соединения 4. Появляется синглет протона группы $\text{C}^9\text{-H}$ при 8.1 м.д., что соответствует литературным данным. Синглеты групп NH расположены при 12.01 м.д. и 14.67 м.д.

Масс-спектр 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона (5) подтверждает его строение ($[\text{M}^+]$ 260).

При кипячении 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила (4) в щелочной среде выделен 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбамид (6) (схема 2.4) [167].

Кипячение в щелочной среде этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) с последующей нейтрализацией калиевой соли соединения 7 приводит к выделению 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (7) [44].

Схема 2.5

Этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-тиоксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (8) получен кипячением соединения 3 в среде пиридина с пентасульфидом фосфора (схема 2.6).

Схема 2.6.

Температура плавления соединения 8 (145-150°C) и спектральные характеристики соответствовали описанным в [74].

В данном подразделе приведен синтез исходных соединений.

2.2. Синтез новых гетероконденсированных и линейно связанных систем на основе 3-*трет*-бутил-9-*R*- пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионов(тионов)

Интерес в плане синтетических возможностей представляют производные пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*), 11(10*H*)-дионов. Описано получение их кипячением 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила с муравьиной кислотой [167]. Не описано получение аналогичных конденсированных систем, имеющих метильный заместитель в положении 9 гетероцикла. Нами исследовано взаимодействие 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила (4) с уксусной кислотой, ледяной уксусной кислотой, уксусным ангидридом и смесью ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида. Экспериментально установлено, что применение уксусной кислоты, имеющей в наличии воду, не приводит к конденсации 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила при кипячении в ее избытке. Выделены исходные продукты по данным хроматографического анализа. Кипячение 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила (4) в ледяной уксусной кислоте также не приводит к образованию 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона (9), как это было описано при получении 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона (5), где замыкание цикла проходит в среде муравьиной кислоты при кипячении.

Для получения 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона (9) из 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила (4) использовали смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида. Кипячение соединения 4 со смесью ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида ведет к сильному осмолению и практически не позволяет выделить продукт реакции. Во избежание осмоления реакцию вели, не допуская кипения раствора (не более 60°C) в течение 18 ч. Проводили хроматографический контроль прохождения реакции по исчезновению в пробе исходного карбонитрила (4). Использовали трехкратный избыток уксусного ангидрида (схема 2.7).

Схема 2.7



3-*трет*-Бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дион получен и при кипячении смеси уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты с 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбамидом (6), но данный метод не использовали в дальнейшем, в связи с дополнительной стадией – гидролизом соединения 4, вследствие чего общий выход конечного продукта ниже.

Предложен следующий механизм замыкания цикла (схема 2.7а). Уксусная кислота или уксусный ангидрид ацилирует аминогруппу в

положении 7 пиазоло[5,1-с][1,2,4]триазина с образованием 7-ацилпроизводного по общепринятому механизму. Дальнейшая атака нуклеофила, в качестве которого выступает аминогруппа карбамидного остатка, по карбонильному атому углерода ацильного остатка приводит к конечному продукту – 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диону. Вероятно, что в случае цианогруппы в положении 8 пиазоло[5,1-с][1,2,4]триазина, реакция проходит через стадию образования амида, вследствие гидролиза цианогруппы в кислой среде, при нагревании с уксусной кислотой 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонитрила.

Схема 2.7а

3-*трет*-Бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дион представляет собой бежевое кристаллическое вещество с т.пл. > 300°C, нерастворимое в воде, кислородсодержащих растворителях. Строение его подтверждено данными элементного анализа и спектральными методами анализа.

В ИК спектре соединения 9 исчезает полоса поглощения нитрильной группы при 2228 см^{-1} , имеющаяся в ИК спектре исходного соединения 4, и появляется новая полоса поглощения при 1675 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям карбонильной группы в положении 11 гетероцикла. Сохраняется характеристическая полоса поглощения при 1690 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям карбонильной группы в положении 4 пиазолотриазина (4) (рис.2.4а).

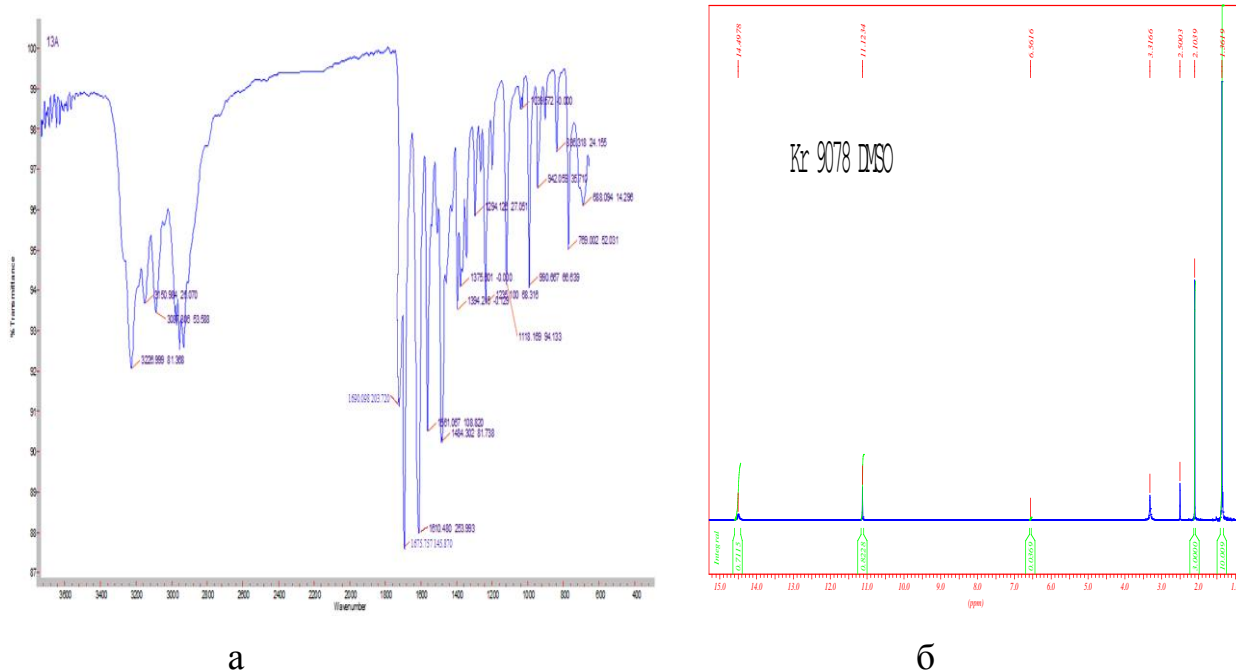


Рис. 2.4. 3-*tert*-Бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиазоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дион: ИК спектр (а); спектр ЯМР ^1H (б)

В спектре ЯМР ^1H соединения 9 отсутствует синглет протонов аминогруппы при 6.25 м.д., имеющийся в спектре исходного соединения 4. Появляется синглет протонов группы CH_3 - при 2.1 м.д. Синглеты групп NH расположены при 11.1 м.д. и 14.5 м.д. (рис. 2.4б).

В УФ спектре соединения 9 имеются четыре максимума поглощения λ_{max} 340 ($\lg \varepsilon$ 1,447), 277 ($\lg \varepsilon$ 0,977), 248 ($\lg \varepsilon$ 1,805), 219 ($\lg \varepsilon$ 2,427).

Неожиданный результат получен нами при кипячении 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбамида (6) в избытке

уксусного ангидрида. По данным элементного анализа и спектральных характеристик нами выделен 6,10-диацетил-3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дион (10) (схема 2.8). Реакцию вели при кипячении в избытке уксусного ангидрида в течение 3 ч. Проводили хроматографический контроль прохождения реакции.

Схема 2.8

Наряду с замыканием новой гетероконденсированной системы проходит дальнейшее ацелирование 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-диона по атомам азота гетероцикла с образованием 6,10-диацетил-3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона (10).

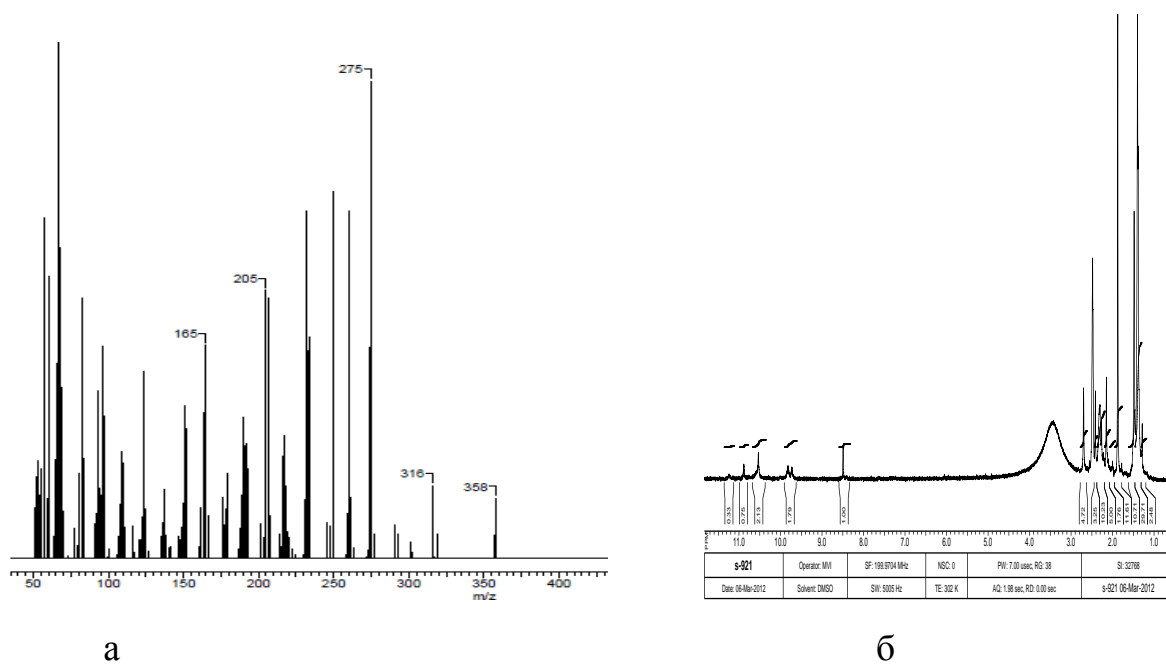
Встречным синтезом – ацелированием уксусным ангидридом 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-диона (9) в отсутствие растворителя выделен 6,10-диацетил-3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дион

(10). Образцы соединений, полученных описанными методами, не давали температуры депрессии при смешивании образцов, а их спектральные характеристики совпадали.

Соединение 10 – желтое кристаллическое вещество, нерастворимое в воде.

В ИК спектре 6,10-диацетил-3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона характеристические колебания карбонильных групп находятся при 1741, 1709, 1676, 1636 см^{-1} . Исчезают характеристические колебания при 1634 (амид I), 1624, 1601 (амид II), имеющиеся в ИК спектре карбамида (6).

Масс спектр 6,10-диацетил-3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона подтверждает его структуру: $[M^+]$ 358 (11.6) (рис. 2.5а).



а

б

Рис. 2.5. 6,10-Диацетил-3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-дион: масс-спектр (а); спектр ЯМР ^1H (б)

В спектре ЯМР ^1H соединения 10 появляются два синглета протонов интенсивностью по 3Н при 1,5 и 1,89 м.д., отнесенные к протонам метильных групп ацетильных остатков. Сохраняется синглет протонов метильной

группы в положении С⁹ гетероцикла 10 при 2,3 м.д. (рис.2.5б), который для 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диона (9) расположен при 2,1 м.д.

Синтезированные 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионы (5,9) использовали для получения новых неописанных производных. Хорошо известно, что оксогруппа в гетероциклических соединениях замещается на тиоксогруппу по общепринятому механизму нуклеофильного замещения (через комплекс Мейзенгеймера). Наличие двух оксогрупп в 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионах (5,9) позволяет провести нуклеофильное замещение их на тиоксогруппы. Реакции проводили в среде безводного пиридина при кипячении с избытком пентасульфида фосфора в течение 5-6 ч. Избыток пентасульфида фосфора удаляли после окончания реакции добавлением дистиллированной воды. Во всех случаях выделили 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитионы (11,12) (схема 2.9).

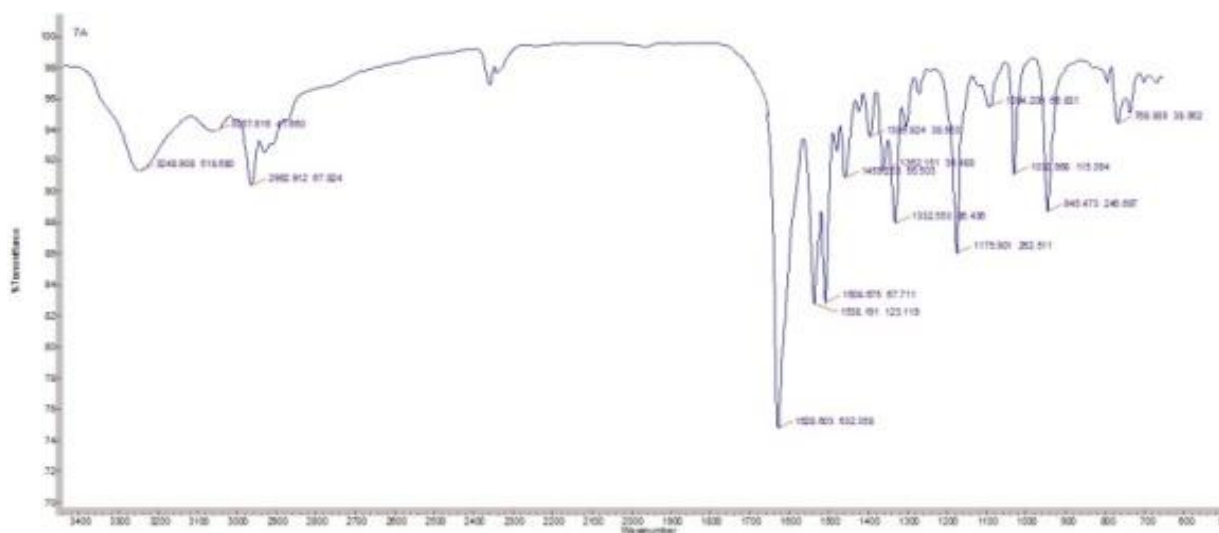
Схема 2.9

В качестве побочного продукта из фильтрата при получении соединения 11 выделили с невысоким выходом (8 %) 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11(10*H*)-он-4(6*H*)-тион (13). При получении соединения 12 из фильтрата не удалось выделить побочный продукт, т.к. обнаружены только его следы.

Соединения 11-13 представляют кристаллические окрашенные вещества, стабильные при хранении, нерастворимые в воде.

Строение соединений установлено совокупностью данных элементного анализа, УФ-, ИК-, ЯМР ¹H-, ЯМР ¹³C-, масс спектрометрии.

На рис.2.6а приведен ИК спектр 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (11); а также фрагменты ИК спектров 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11(10*H*)-он-4(6*H*)-тиона (13) (рис.2.6б) и 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (12) (рис.2.6в)



а

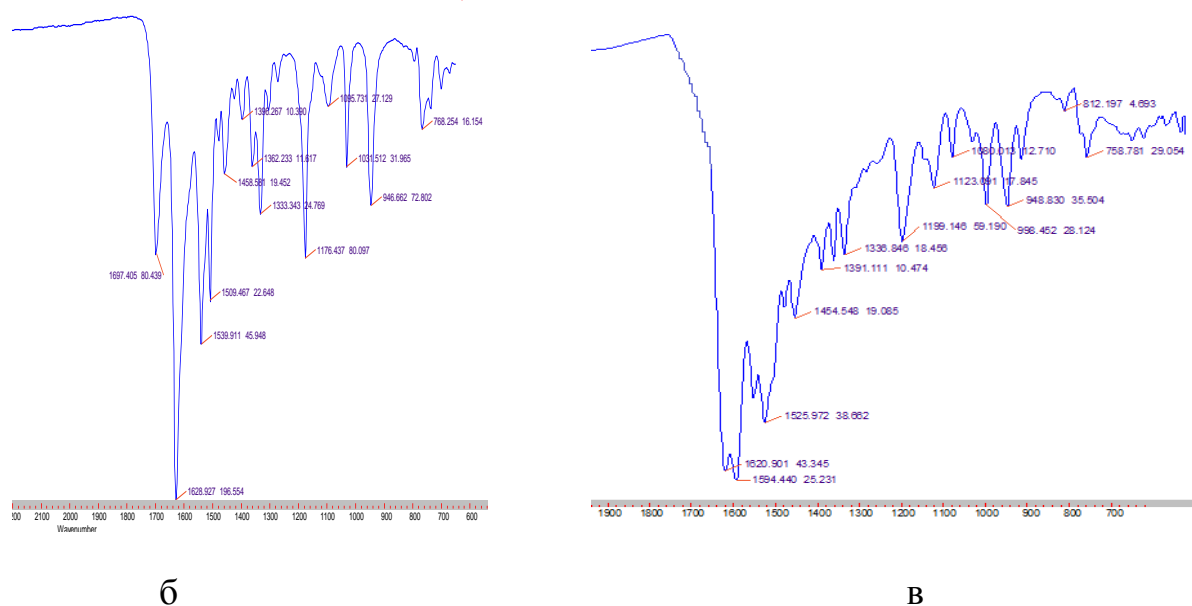


Рис. 2.6. ИК спектр 3-*tert*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (а); фрагменты ИК спектров: 3-*tert*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11(10*H*)-он-4(6*H*)-тиона (13) (б) и 3-*tert*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (в)

Сравнение ИК спектров соединений 11-13 показывает, что в ИК спектре 3-*tert*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11(10*H*)-он,4(6*H*)-тиона (13) при 1679 см^{-1} имеется характеристическое колебание карбонильной группы ($\text{C}^{11}=\text{O}$), отсутствующее в ИК спектрах соединений 11,12. Отнесение полосы поглощения проведено на основании теоретических данных и следующих выводов из экспериментальных данных по растворимости в щелочной среде. Соединения 11,12 растворимы в щелочной среде, что обусловлено таутомерным превращением тионной формы в тиольную форму 11а,12а (схема 2.10), вследствие наличия протона при атоме азота в положении N^{10} гетероцикла. Соединение 13 нерастворимо в щелочной среде, что можно объяснить невозможностью перехода тионной формы в таутомерную тиольную форму, вследствие отсутствия протона при атоме N^5 . Возможен таутомерный переход оксогруппы в гидроксигруппу,

находящейся в положении 11 гетероцикла, но дальнейшие исследования по метилированию тиоксогруппы, показали, что соединение 13 не подвергается метилированию йодистым метилом. Все перечисленные факторы однозначно подтверждают отнесение полос поглощения в ИК спектрах соединений 11-13.

Схема 2.10

Валентные колебания групп C=S расположены при 1272 и 1175 cm^{-1} (соединение 11); 1199 и 1123 cm^{-1} (соединение 12) и 1176 cm^{-1} (соединение 13), что соответствует литературным данным [170]. “Скелетные” колебания триазинового кольца находятся при 1094, 1030, 945 cm^{-1} .

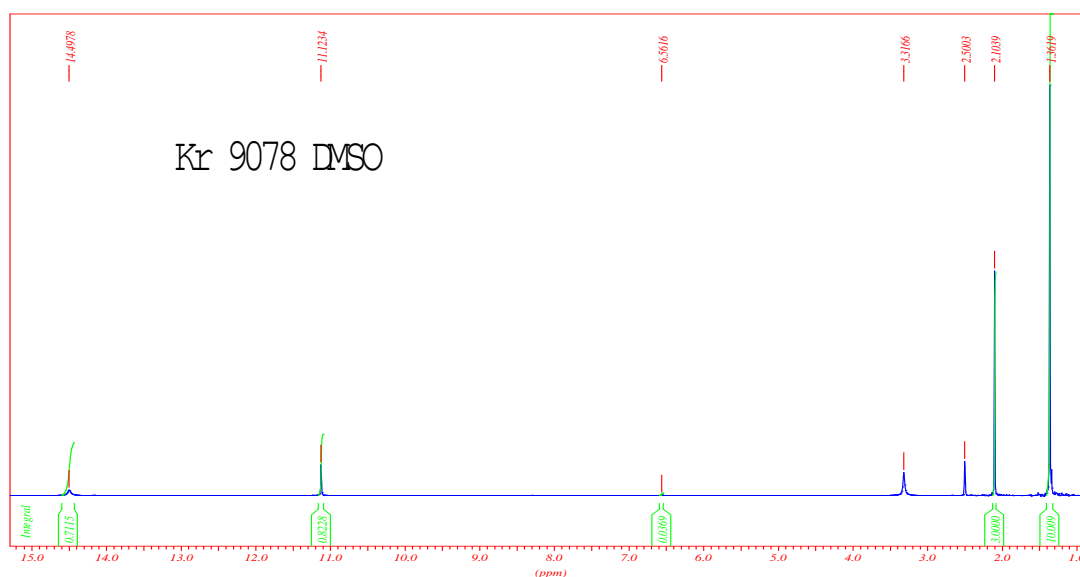


Рис. 2.7. Спектр ЯМР ^1H 3-*tert*-бутил-9-метилпиримидо [4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона

Спектры ЯМР ^1H подтверждают структуры соединений 11-13. Типичный спектр приведен на рис.2.7. При 1,36 - 1,38 м.д. расположен синглет протонов *трет*-бутильной группы, интенсивностью 9H. Синглет протона при C^9 гетероцикла находится при 8,15 м.д. соединений 11,13, а синглет метильной группы соединения 12 расположен при 2,1 м.д. Синглеты протонов при атомах азота соединений 11-13 расположены при 11,1 м.д. и 13,2-14,5 м.д.

Для 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (11) снят спектр ЯМР ^{13}C (рис. 2.8). Отнесение сигналов атомов углерода следующее: 27,83 ($\text{C}-(\text{C}\text{H}_3)_3$); 37,57 ($\text{C}-(\text{C}\text{H}_3)_3$); 101,6 (C-12); 143,46 (C-7) ; 147,75 (C-3); 149,29-150,88 (C-4); 155,25 (C-13); 163,35 (C-9); 179,97 (C-11). Сравнение со спектром ЯМР ^{13}C (рис.2.3) 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила (4) показывает, что отсутствует сигнал атомов углерода при 112,59 м.д., отнесенный к атому углерода цианогруппы соединения 4. Сигналы атомов углерода *трет*-бутильного заместителя практически не меняют свои значения (27,89 ($\text{C}-(\text{C}\text{H}_3)_3$); 37,11 ($\text{C}-(\text{C}\text{H}_3)_3$) для соединения 4).

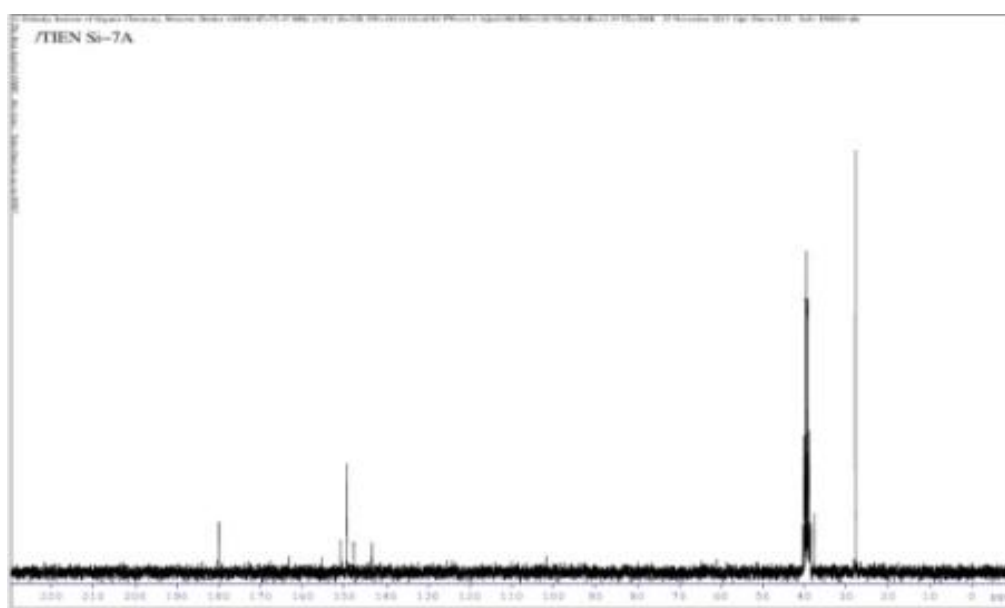
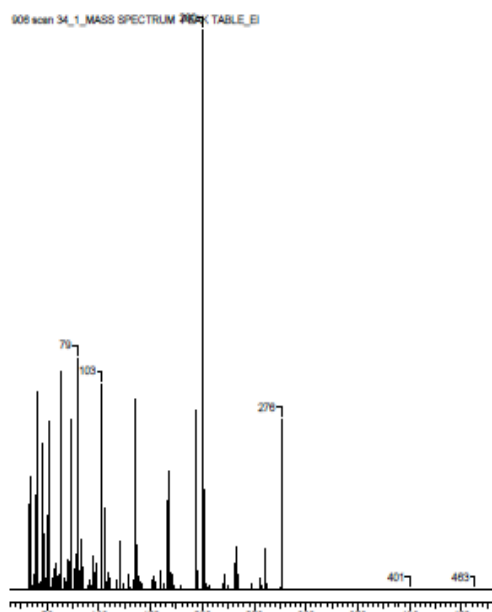


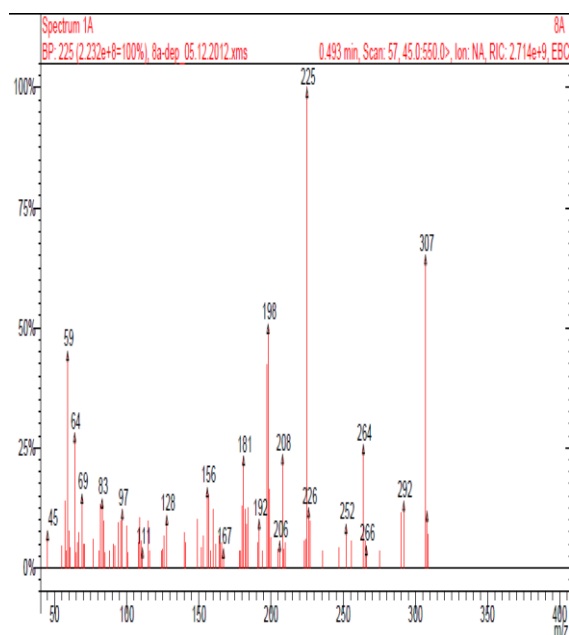
Рис. 2.8. Спектр ЯМР ^{13}C 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона

Сигнал атома углерода в положении C⁴ соединения 11 (149,29-150,88 (C-4) несколько сдвинут, что можно объяснить наличием тиоксогруппы в гетероцикле, а для соединения 4 составляет 146,6-146,68 (C⁴).

Масс спектры 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (307 [M⁺]) и 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11(10*H*)-он-4(6*H*)-тиона (276 [M⁺]) подтверждают их структуру (рис.2.9).



а



б

Рис. 2.9. Масс спектры: 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4] пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11(10*H*)-он-4(6*H*)-тиона (а); 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (б)

3-*трет*-Бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитионы (11,12) имеют в своем составе две тиоксогруппы. Хорошо известно, что тиоксо(метилмеркапто)группы легко подвергаются нуклеофильному замещению при действии аминов и их производных, гидразина, спиртов и других нуклеофильных агентов. Наличие двух тиоксогрупп в гетероцикле вызывает вопрос: по какому положению будет

проходить атака нуклеофила? Рассмотрение структуры соединений 11,12, а также соединения 13 позволяет утверждать, что нуклеофильное замещение будет проходить по тиоксогруппе в положение C¹¹ гетероцикла, что можно объяснить таутомерным равновесием (схема 2.10), которое сдвинуто в сторону меркаптоформы в щелочной среде (11а,12а). Тиоксогруппа в положении 4 гетероцикла не переходит в таутомерную меркаптоформу, что обусловлено строением гетероциклической системы. Экспериментально подтверждено, что 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-11(10*H*)-он-4(6*H*)-тион (13) не вступает в реакции нуклеофильного замещения по тиоксогруппе в положении C⁴ гетероцикла.

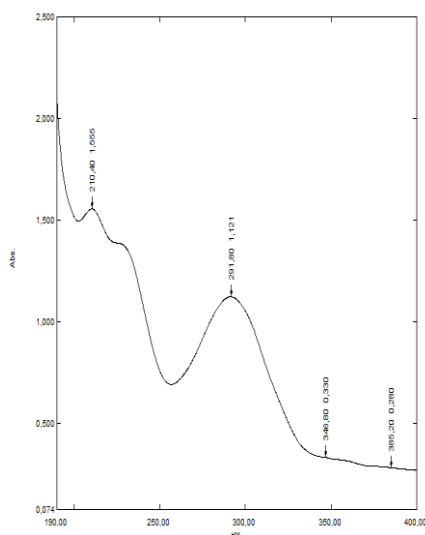
При кипячении 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (11,12) с гидразингидратом в спиртовой среде в течение 12-20 ч выделили с неплохими выходами (78-61%) 3-*трет*-бутил-11-гидразино-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионы (14,15) (схема 2.11).

Схема 2.11

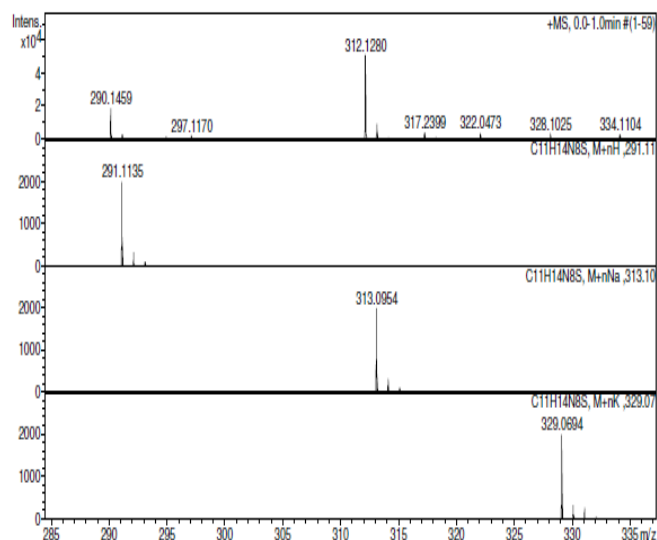
Конечные продукты выделяли подкислением разбавленной HCl до pH 5-6. Получили окрашенные кристаллические вещества, стойкие при хранении, плавящиеся без разложения. Механизм нуклеофильного замещения тиоксогруппы на гидразиновую протекает по общепринятому механизму для гетероциклических соединений через комплекс Мейзенгеймера.

Строение соединений 14,15 установлено по данным элементного анализа и спектральным характеристикам.

В УФ спектрах соединений 14,15 имеется в наличии максимумы поглощения при 319,6 (0,502), 263,8 (2,17), 213,6 (1,511) (соединение 14) и 281,8 (1,121), 210,4 (1,555) (соединение 15). УФ спектр соединения 15 приведен на рис.2.10а. Масс спектр 3-*tert*-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона(14) подтверждает его структуру (рис.2.10б).



а



б

Рис. 2.10. УФ спектр 3-*tert*-бутил-9-метил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (а); масс спектр 3-*tert*-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (б)

В ИК спектрах соединений 14,15 имеются характеристические полосы поглощения группы NH при 3452 см^{-1} (соединение 14) и 3444 см^{-1} (соединение 15) и группы NH_2 при 3307 и 3198 см^{-1} , соответственно. Характеристическое колебание группы $\text{C}=\text{S}$ расположено при $1199\text{--}1200\text{ см}^{-1}$. ИК спектр соединения 15 представлен на рис.2.11а

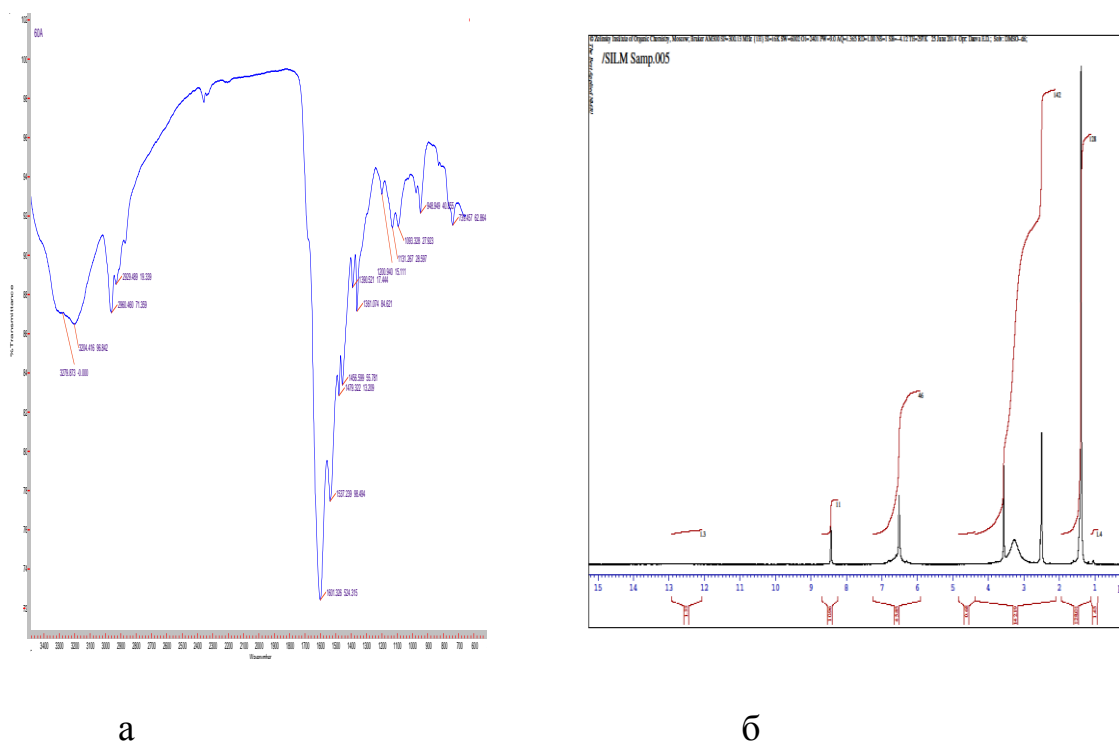


Рис. 2.11. ИК спектр 3-*tert*-бутил-11-гидразино-9-метилпиримидо [4',5':3,4]пирозоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона(а); спектр ЯМР ^1H 3-*tert*-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пирозоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона(б)

В спектрах ЯМР ^1H соединений 14,15 (рис.2.11б) сохраняется синглет протонов *tert*-бутильной группы при 1,35-1,4 м.д. При 6,5-6,6 м.д. расположены сигналы протонов гидразиновой группы интенсивностью 3Н. Синглет протона при C^9 гетероцикла расположен при 8,4 м.д. (соединение 14), а синглет протонов метильной группы соединения 15 – при 2,45 м.д.

На основе гидразинопроизводных 1,2,4-триазина описаны многочисленные производные, которые легко получают с использованием

методов и приемов органической химии. В литературе описано [169], что при действии нитрита натрия в кислой среде на гидразинопроизводные различных гетероциклических систем выделяют соответствующие тетразолопроизводные. В качестве кислой среды применяют различные минеральные кислоты. Нами исследованы реакции взаимодействия нитрита натрия в среде ортофосфорной кислоты или полифосфорной кислоты с гидразинопроизводными 1,2,4-триазина. В зависимости от применяемой кислоты в качестве среды при взаимодействии 3-*tert*-бутил-11-гидразино-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионов (14,15) с нитритом натрия выделены конденсированные системы различного строения: 3-*tert*-бутил-11-азидо-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионы (16,17) (схема 2.12) и 3-*tert*-бутил-9-*R*-13*H*-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-*c*] [1,2,4]триазин-4-оны (18,19) (схема 2.12).

Схема 2.12

Во всех случаях реакцию вели при 0°C и перемешивании. Водный раствор нитрита натрия добавляли при интенсивном перемешивании и перемешивали 30 мин (соединения 16,17) или 3 ч (соединения 18,19). Продукты реакции выпадали в осадок (хроматографический контроль прохождения реакции). Получили кристаллические окрашенные соединения,

растворимые в кислородсодержащих растворителях, нерастворимые в воде, хлороформе, бензоле.

По данным элементного анализа и спектральным характеристикам установлено, что кипячение соединений 14,15 в среде полифосфорной кислоты приводит не к ожидаемым *3-трет-бутил-9- R -13H-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-тионам* (18а,33а) (схема 2.13), а к продукту гидролиза соединений 18а,33а по тионной группе в положении C^4 гетероцикла – *3-трет-бутил-9- R -13H-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-4-онам* (18,33).

Схема 2.13

Соединения 18,33 представляют окрашенные кристаллические вещества, нерастворимые в воде и растворимые в пиридине, ДМФА.

В ИК спектре *3-трет-бутил-11-азидо-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тиона* (16) (рис.2.12а) при 2137 см^{-1} имеется характеристическая полоса поглощения, отнесенная к валентным колебаниям группы N_3 , отсутствующая в ИК спектре соединений 18,33 (рис.2.12б). В ИК спектре *3-трет-бутил-13H-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она* (18) появляется полоса поглощения карбонильной группы ($\text{C}^4=\text{O}$) при 1708 см^{-1} , отсутствующая в ИК спектре соединения 16 и исходного *3-трет-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4] триазин-4(6H)-тиона* (14) (рис.2.12в). В ИК спектре соединения 18 нет в наличии характеристической полосы поглощения тионной группы (при 1199 см^{-1} для соединения 14 и при 1200 см^{-1} для соединения 15).

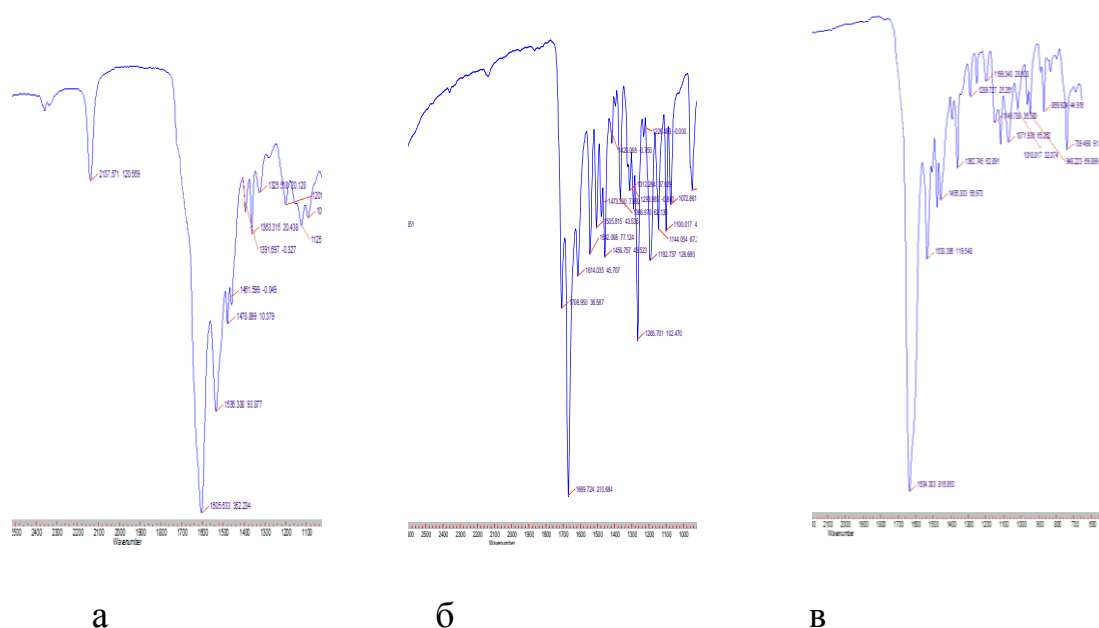


Рис. 2.12. Фрагменты ИК спектров: *3-трет-бутил-11-азидо-пиримидо[4',5':3,4] пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тиона* (а); *3-трет-бутил-13H-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4] триазин-4-она*; *3-трет-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4] триазин-4(6H)-тиона* (в)

Масс спектры соединения 18 (2.13 а) и соединения 16 (рис.2.13 б) подтверждают их структуру.

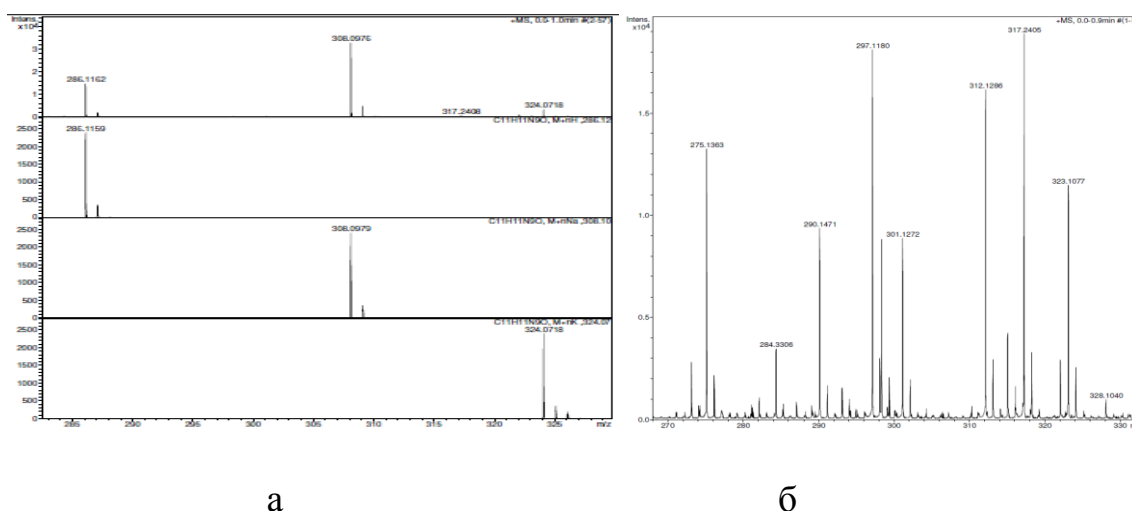


Рис. 2.13. Масс спектры: 3-*трет*-бутил-13*H*-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она (а); 11-азидо-3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*)-тиона (б)

Широко используют внутримолекулярную конденсацию при действии карбонильных соединений на гидразиновую группу, в случае наличия атома азота в соседнем положении гетероциклов различного типа, с получением новых гетероконденсированных систем. Нами исследовано взаимодействие соединения 14 с муравьиной кислотой (схема 2.14).

Реакцию проводили при кипячении в течение 6-7 ч 3-*трет*-бутил-11-гидразино-9-*H*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона в избытке муравьиной кислоты.

Планировали прохождение реакции формилирования по гидразиногруппе с последующей внутримолекулярной конденсацией формильной группы 3-*трет*-бутил-11-(2-формилгидразино)-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионов (19) по атому азота N¹⁰ гетероцикла с образованием новой гетероконденсированной системы – типа 19а.

Однако, данные элементного анализа и спектральные характеристики показали, что в условиях эксперимента проходит только формилирование по гидразиновой группе с получением 3-*трет*-бутил-11-(2-формилгидразино)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (19). Дальнейшая внутримолекулярная циклизация не проходит в условиях проведенного эксперимента. Сделана попытка провести реакцию внутримолекулярной циклизации путем кипячения соединения 19 в полярном растворителе в условиях термического и микроволнового нагрева для получения сложной конденсированной системы, включающей тетразольный цикл. Установлено по данным хроматографии, что реакция не проходит. В ИК спектре соединения 19 появляется полоса поглощения карбонильной группы при 1679 см^{-1} , отсутствующая в спектрах исходных соединений. Сохраняется характеристическое колебание тионной группы при 1175 см^{-1} (рис.2.14а).

В спектре ЯМР ^1H , например, соединения 19 (рис. 2.14б) синглет протона $\text{C}^9\text{-H}$ расположен при 8,35 м.д., а синглет протона группы CHO находится при 10,48 м.д.

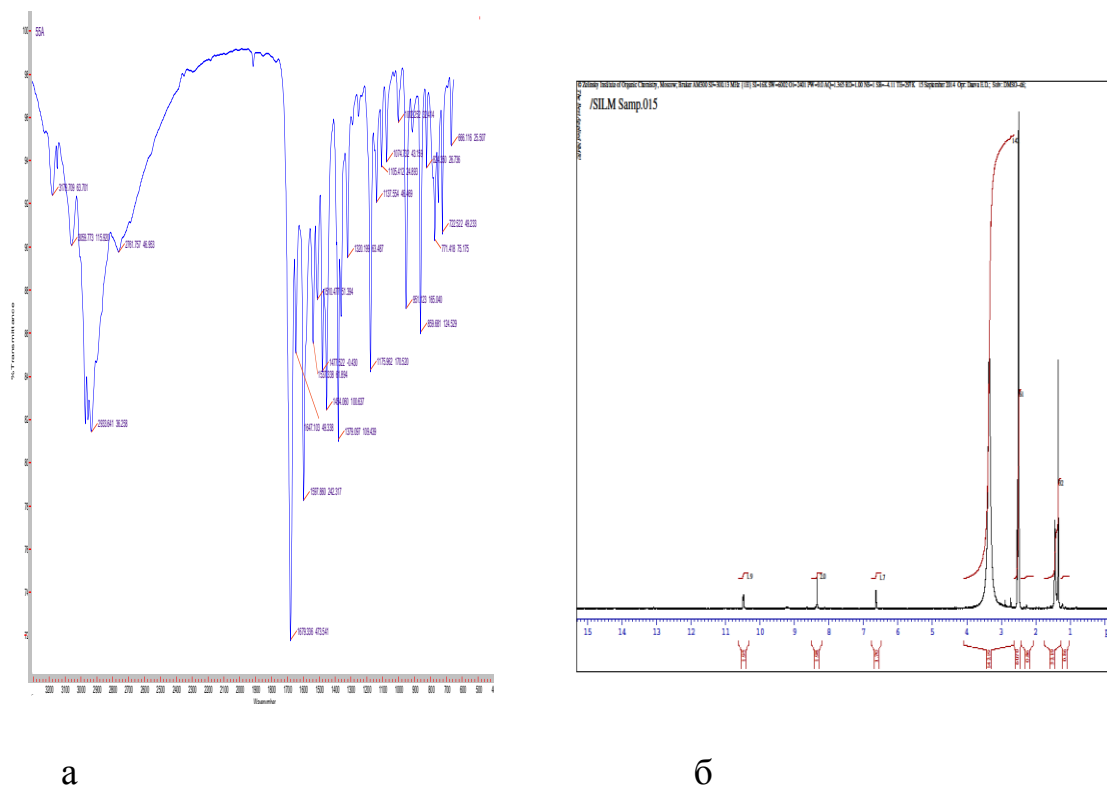


Рис. 2.14. ИК спектр (а) и спектр ЯМР ^1H (б) 3-*tert*-бутил-11-(2-формилгидразино)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона

Гидразинопериодные гетероциклических соединений легко вступают в реакции с ароматическими альдегидами. 3-*tert*-Бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (14) при взаимодействии с ароматическими альдегидами (бензальдегидом, *n*-бромбензальдегидом, *n*-нитробензальдегидом, *n*-хлорбензальдегидом, *n*-диметиламинобензальдегидом, 3,4-дигидроксибензальдегидом) в спиртовой среде при кипячении в присутствии каталитических количеств серной кислоты образуют соответствующие гидразоны – 3-*tert*-бутил-11-арилиденгидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны (20-25) (схема 2.15). В зависимости от природы ариальдегида выхода

продуктов реакции составляют 66-85 %. Соединения 20-25 нерастворимы в воде, спирте, ацетоне, бензоле, но хорошо растворимы в пиридине, ДМФА.

Схема 2.15

ИК спектры соединений 20-25 подтверждают их строение. Типичный ИК спектр приведен на рис.2.15 а.

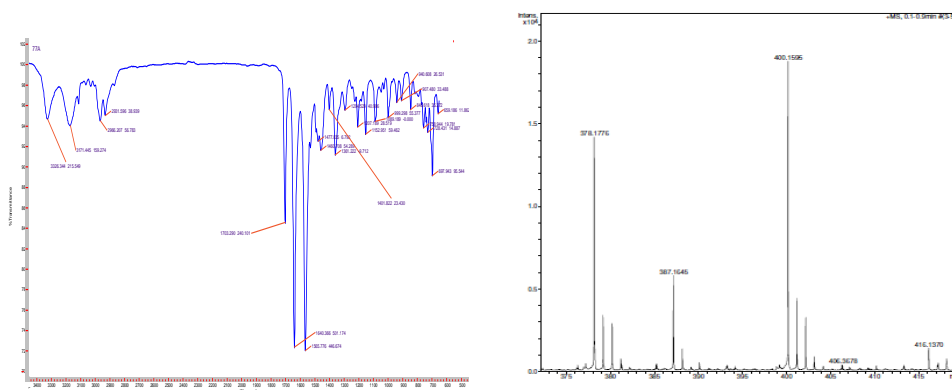


Рис. 2.15. 3-*tert*-Бутил-11-фенилиденгидразинопиримидо[4',5':3,4]пиазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он: ИК спектр (а); масс спектр (б)

В спектрах ЯМР ^1H соединений 20-25 имеются в наличии синглеты протонов *tert*-бутильной группы при 1.29-1.33 м.д. Мультиплеты протонов фенильного кольца расположены при 7.7-8.3 м.д. В зависимости от наличия заместителей в фенильном кольце наблюдают мультиплеты протонов интенсивностью 5Н, 4Н или 3Н (рис.2.1а).

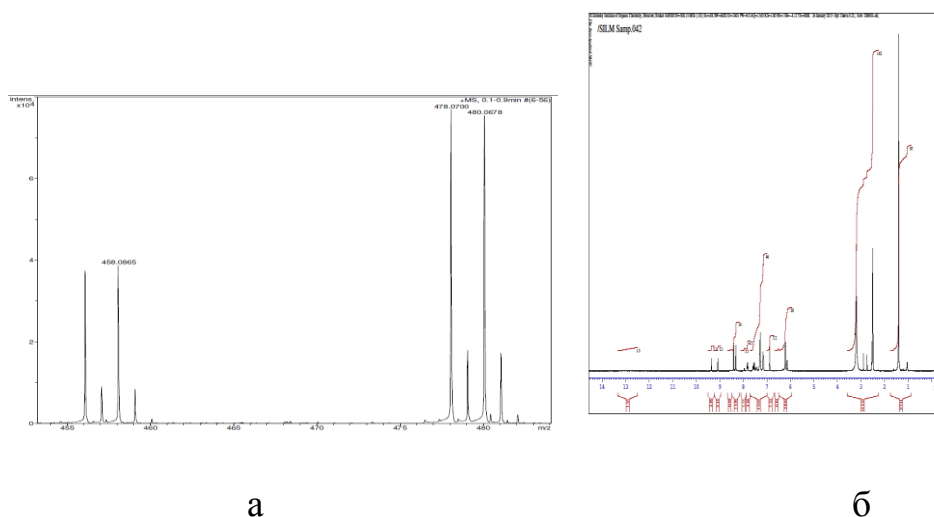


Рис. 2.16. Масс-спектр 3-*tert*-бутил-11-(*n*-бромфенилиден гидразино)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она; спектр ЯМР ^1H 3-*tert*-бутил-11-гидразино-10-(1'-фенилбутанон-3'-ил)пиримидо[4',5':3,4] пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (б)

Масс спектр соединения 21 приведен на рис. 2.16 а, а соединения 20 – рис.2.15б. 3-*tert*-Бутил-11-гидразино-10-(1'-фенилбутанон-3'-ил)пиримидо [4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (34) получили при кипячении (30 ч) бензальацетона с соединением 14 в спиртовой среде. Вместо ожидаемого гидразона прошло алкилирование по атому N^{10} гетероцикла (схема 2.15а). Осуществляли хроматографический контроль прохождения реакции.

Схема 2.15а

В ИК спектре соединения 34 при 1699 см^{-1} находится валентное колебание группы C=O, а при 1175 см^{-1} – валентное колебание группы C=S. Спектр ЯМР ^1H подтверждает структуру, δ , м.д: 1,4 с (9H, Bu-*t*), 2,5 с (3H, CH₃), 2,7-2,9 д (2H, CH₂), 6,1-6,2 д (NHNH₂), 6,8 с (NHNH₂), 7,1-7,6 м (5H, Ph), 8,4 с (1H, CH), 8,9 с (1H, CH_{альд}) (рис.2.16б).

Тиоксогруппа легко подвергается алкилированию под действием алкилирующих агентов. Нами исследованы реакции алкилирования под действием йодистого метила и алкилгалогенидов. Во избежание осмоления реакции проводили в водно-спиртовом растворе щелочи при невысоких температурах. Метилирование 3-*трет*-бутил-9-R-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (11,12) йодистым метилом проводили при комнатной температуре в водно-метанольном растворе едкого натра (схема 2.16). Продукт метилирования выпадает в осадок по мере прохождения реакции. Проводили хроматографический контроль прохождения реакции. Выделили 3-*трет*-бутил-11-метилмеркапто-9-R-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионы (26, 27), представляющие собой кристаллические вещества, нерастворимые в воде и кислородсодержащих органических растворителях, но растворимые в пиридине.

Схема 2.16

R H (11, 26), Me (12,27)

В ИК спектрах соединений 26,27 исчезает характеристическая полоса поглощения при 1199-1272 см^{-1} ($\text{C}=\text{S}$), имеющаяся в ИК спектрах исходных соединений (11,12) и сохраняется полоса поглощения при 1156 – 1147 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям тионной группы в положении 4 гетероцикла (рис. 2.17а).

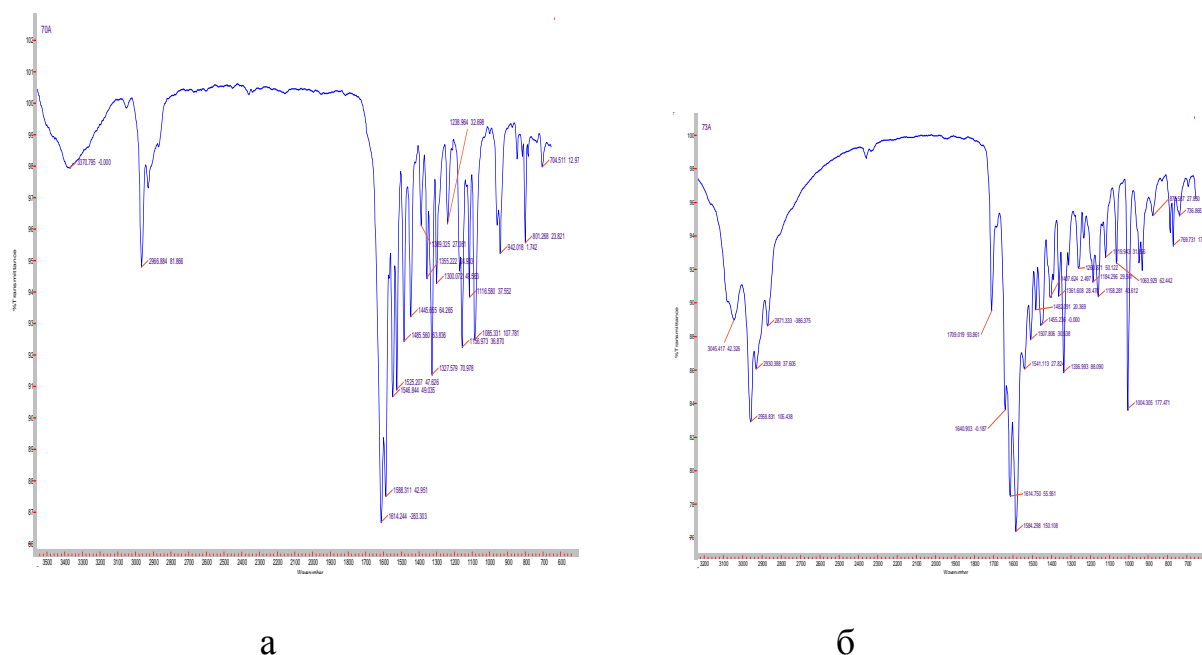


Рис. 2.17. ИК спектр 3-*tert*-бутил-11-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (а) и 3-*tert*-бутил-11-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (б)

В спектре ЯМР ^1H , например, 3-*tert*-бутил-11-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (26) появляется синглет протонов метилмеркаптогруппы при 4,1 м.д. интенсивностью 3*H*.

Алкилирование протекает и с другими алкилирующими агентами, например, с бромистым *n*-бутилом. Реакцию проводили в водно-метанольном растворе щелочи при комнатной температуре действием бромистого *n*-бутила на 3-*tert*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*), 11(10*H*)-дитион (11) в течение 12 ч и вместо ожидаемого 3-*tert*-бутил-11-

(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (28а) выделили 3-*трет*-бутил-11-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (28) (схема 2.17).

Схема 2.17

В отличие от реакции с йодистым метилом, продукт алкилирования в осадок не выпадал. Для выделения продукта, реакционную смесь подкисляли 7%-ой HCl до слабокислой реакции. Наличие кислой среды приводит к нуклеофильному замещению (гидролизу) тиоксогруппы на оксогруппу.

3-*трет*-Бутил-11-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он представляет собой белое кристаллическое вещество, нерастворимое в воде. Строение установлено по данным элементного анализа, УФ-, ИК-, ЯМР ¹H-, масс-спектрологии.

ИК спектр 3-*трет*-бутил-11-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (28) приведен на рис. 2.17б. Появляется характеристическая полоса поглощения при 1709 см⁻¹ (C=O),

отсутствующая в ИК спектре исходного соединения. В спектре ЯМР ^1H отнесение сигналов протонов: 0,9-1 м (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,45 с (9H, Bu-*t*); 2,65-2,8 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 3,4-3,45 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 8,8 с (1H, CH), 13,4 с (уш., 1H, NH) (рис. 2.18а). Масс спектр соединения 28 подтверждает его структуру 333,1492 [$M + \text{H}$] $^+$, 355,1312 [$M + \text{Na}$] $^+$ (рис. 2.18б).

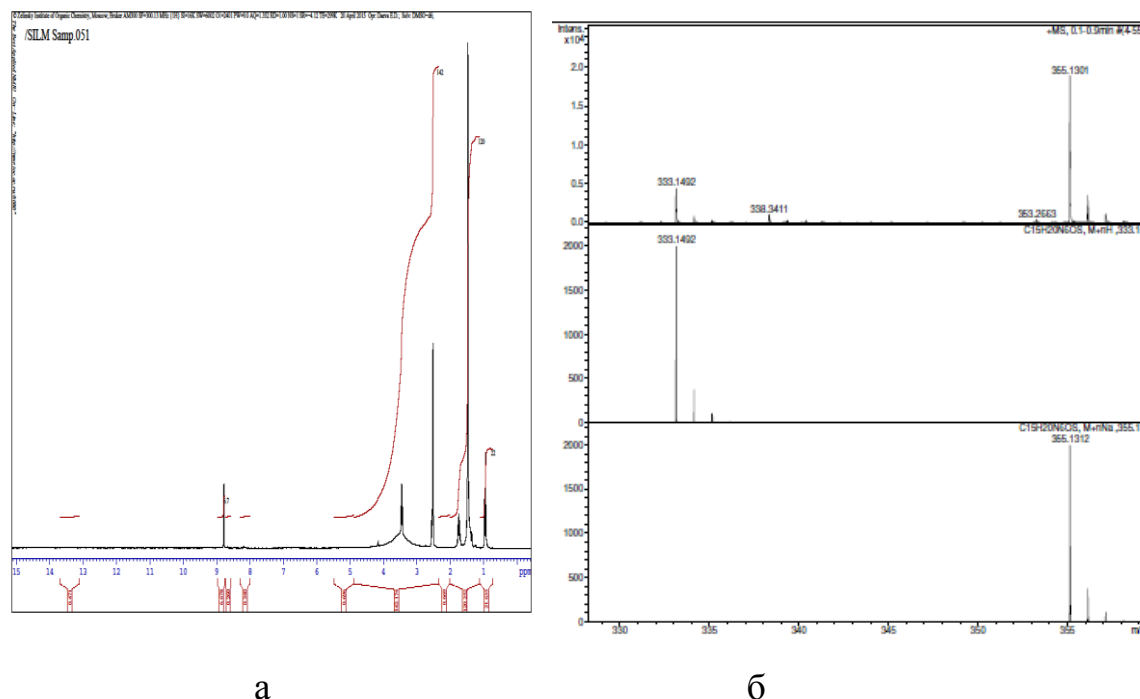


Рис. 2.18. 3-*tert*-Бутил-11-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он: спектр ЯМР ^1H (а); масс спектр (б)

Интересные результаты получены при взаимодействии 3-*tert*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*), 11(10*H*)-дитиона (11) с *n*-бутиловым эфиром монохлоруксусной кислоты (схема 2.18). В зависимости от температуры и времени проведения реакции выделены соединения различного строения. В случае проведения реакции в водно-метанольном растворе щелочи при комнатной температуре получен 3-*tert*-бутил-11-[(*n*-бутоксигэтаноеат)меркапто]пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (29). Повышение температуры реакции до 40°C приводит к выделению соединения, спектральные характеристики которого

совпадали со спектральными характеристиками соединения, полученного при метилировании йодистым метилом 3-*tert*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (11). Образцы соединений, полученных по описанным выше методам, не давали температуры депрессии при смешивании образцов и температуры плавления совпадали. Соединение идентифицировали как 3-*tert*-бутил-11-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (26).

Йодистый метил и *n*-бутиловый эфир монохлоруксусной кислоты являются алкилирующими агентами. В щелочной среде таутомерное равновесие тиоксо – меркаптоформа для соединения 11 сдвинуто в сторону меркаптоформы (схема 2.11).

Схема 2.18

Механизм метилирования не отличается от общепринятого, но наличие сложной конденсированной системы, влияющей на распределение электронной плотности оказывает влияние на выход продукта, который несколько ниже (78%) , чем обычно при метилировании более простых молекул, например 4-амино-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она (89%).

Аналогично проходит алкилирование *n*-бутиловым эфиром монохлоруксусной кислоты. Повышение температуры реакции и наличие щелочной среды приводит к гидролизу 3-*трет*-бутил-11-[(*n*-бутоксиданоат)меркапто]пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-тиона (29) по сложноэфирной связи с дальнейшим декарбоксилированием промежуточного (из реакционной смеси не выделяли) 3-*трет*-бутил-11-карбоксиметилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-тиона (29а) и выделением в качестве конечного продукта – 3-*трет*-бутил-11-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-тиона (26). Проводили хроматографический контроль прохождения реакции.

Встречным синтезом из соединения 29 при нагревании в щелочной среде выделен 3-*трет*-бутил-11-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-тион (26).

3-*трет*-Бутил-11-[(*n*-бутоксиданоат)меркапто]пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-тион (29) представляет собой светло-коричневое вещество, плавящееся с осмолением в отличии от 3-*трет*-бутил-11-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-тиона (26) являющегося белым кристаллическим веществом температура плавления которого выше 300°C. Выхода составляют 55% и 64 % соответственно.

В ИК спектре соединения 29 (рис.2.19а) появляется характеристическое колебание карбонильной группы при 1699 см⁻¹, отсутствующих в спектре соединения 26. Сохраняется характеристическое колебание тионной группы

при 1232 см^{-1} (для соединения 26 при 1156 см^{-1} , рис.2.17а). Спектр ЯМР ^1H приведен на рис. 2.19б.

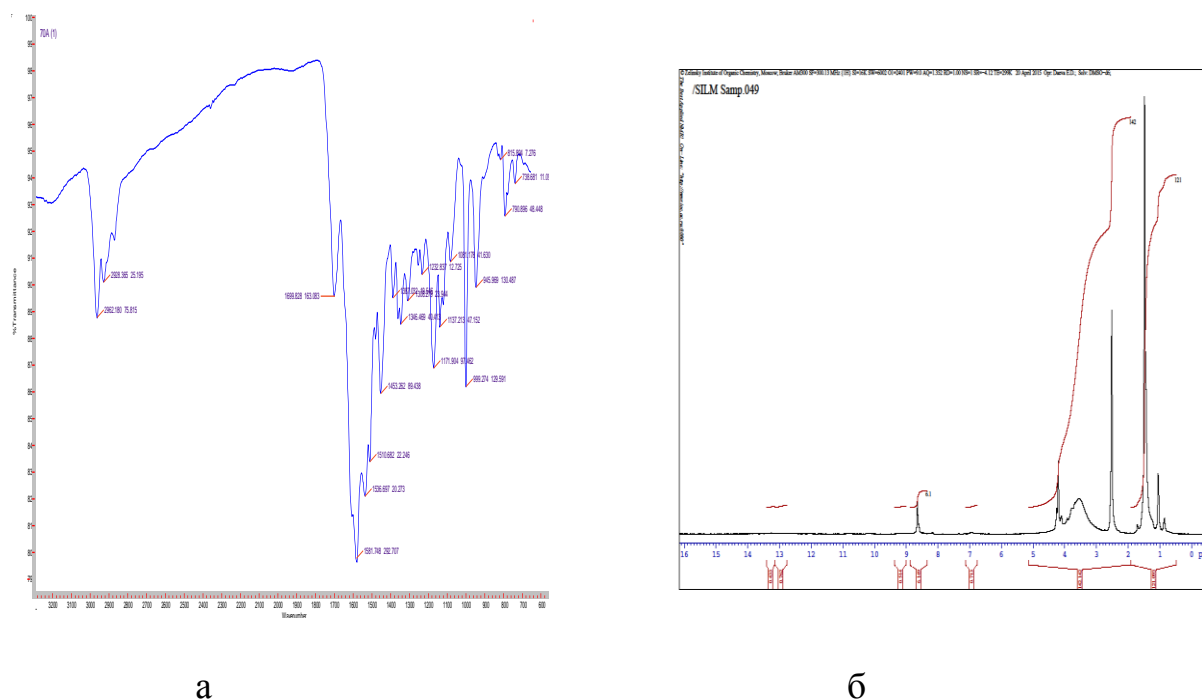


Рис. 2.19. 3-*tert*-Бутил-11-[(*n*-бутоксиданоат)меркапто]пиримидо [4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион: ИК спектр (а); спектр ЯМР ^1H (б)

Спектр ЯМР ^1H приведен на рис. 2.19б. В спектре ЯМР ^1H соединения 29 имеются в наличии сигналы протонов бутильного остатка, интенсивности которых соответствуют действительности. Синглет протонов метиленовой группы расположен при 2,7 м.д., а синглет протона атома углерода (C^9) находится при 8,6 м.д.

Биологическая активность полученных соединений спрогнозирована программой PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). 3-*tert*-Бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионы (5,9) показали наличие противосудорожной активности, противоопухолевой активности, а так же являются активаторами роста клеток соединительной ткани организма. Соединения (11,12) являются потенциальными противовирусными препаратами ($\text{Pa}>0,879$); могут находить применение в качестве компонентов, входящих в состав

противоопухолевых препаратов. *3-трет*-Бутил-9-*R*-13*H*-тетразоло [1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-*c*] [1,2,4]триазин-4-оны (18, 33) потенциально эффективны для борьбы с нейродегенеративными заболеваниями ($P_a > 0,666$), а также в качестве препаратов с противодиабетической активностью ($P_a > 0,441$).

Замещенные пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины так же проявляют противомикробную активность в отношении различных патогенных микроорганизмов.

В данном разделе приведен синтез *3-трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионов взаимодействием 7-амино-*3-трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила(карбамида) с карбоновыми кислотами и их производными. Показано, что действие уксусного ангидрида приводит замыканию цикла с последующим ацилированием по атомам азота гетероцикла. Действие пентасульфида фосфора приводит к замещению оксогрупп на тиоксогруппы с выделением *3-трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-тионов, гидразинолиз которых приводит к замещению тиоксогруппы на гидразиновую в положении C¹¹ гетероцикла. Показано, что обработка нитритом натрия гидразинопроизводных при 0°С приводит в зависимости от применяемой кислоты к 11-азидо-*3-трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиону (ортофосфосфорная кислота) или *3-трет*-бутил-13*H*-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4] пиразоло[5,1-*c*] [1,2,4]триазин-4-ону (полифосфорная кислота). Кипячение гидразинопроизводных с муравьиной кислотой позволило получить *3-трет*-бутил-11-(2-формилгидразино)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионы. Алкилирование проводили алкилирующими агентами в водно-метанольном растворе щелочи и выделили *3-трет*-бутил-11-(*R*-меркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионы.

Проведен синтез 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионов и взаимодействием с P₂S₅ получены его тиоаналоги. Исследованы реакции нуклеофильного замещения, алкилирования по тиоксогруппе. На основе гидразинопроизводных получены новые производные и гетероконденсированные системы.

2.3 Синтез 3-[(акрид-9-он-10-ил)метил]-5-*R*-6-*R*-1,2,4-триазинов

Как было описано выше, отсутствие 100% гидразина не дало нам возможности получить 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбогидразид, который планировали использовать в реакциях различного типа по гидразиновой группе карбгидразидного остатка. Например, дальнейшей гетероконденсации с получением новых производных, содержащих 1,2,4-триазиновый цикл в качестве заместителя (основной метод получения алкил(арил)-1,2,4-триазинов).

Нами получен гидразид (акрид-9-он-10-ил)уксусной кислоты (30) [168] при взаимодействии 85%-ного гидразингидрата в условиях микроволнового излучения в системе MARS фирмы SEM Corporation (параметры процесса: мощность микроволнового излучения – 400 Вт; температура – 82°C; время – 80 мин) с *n*-бутиловым эфиром *N*-акридонуксусной кислоты.

В УФ спектре гидразида (акридон-9-ил-10)уксусной кислоты максимумы поглощения низкой интенсивности расположены при 341 нм и 389 нм, а при 257 нм и 233 нм расположены максимумы поглощения высокой интенсивности. В ИК спектре гидразида (акридон-9-ил-10)уксусной кислоты валентное колебание карбонильной группы (C=O) кислотного остатка расположено при 1659 см⁻¹, а валентное колебание карбонильной группы (C=O) гетероцикла находится при 1625 см⁻¹. В области 750 – 900 см⁻¹ находятся характеристические полосы поглощения фенильных колец. Валентные колебания связей C=C расположены в области 1400 – 1500 см⁻¹.

Гидразид (акрид-9-он-10-ил)уксусной кислоты (30) использовали для получения 3-[(акрид-9-он-10-ил)метил]-5-*R*-6-*R*-1,2,4-триазинов (31,32).

Реакции проводили при кипячении в течение 3 ч в среде ледяной уксусной кислоты соединения 30 с ацетатом аммония и α -дикарбонильными соединениями (диацетилом, бутандионом-2,3) (схема 2.19).

Схема 2.19

Выхода реакции конденсации составляют 45% (31) и 36% (32). Получили окрашенные кристаллические вещества, плавящиеся без разложения, устойчивые при хранении. Проводили хроматографический контроль прохождения реакции.

Строение соединений 31,32 подтверждено данными элементного анализа и ИК-, УФ-, ЯМР ^1H -спектроскопии.

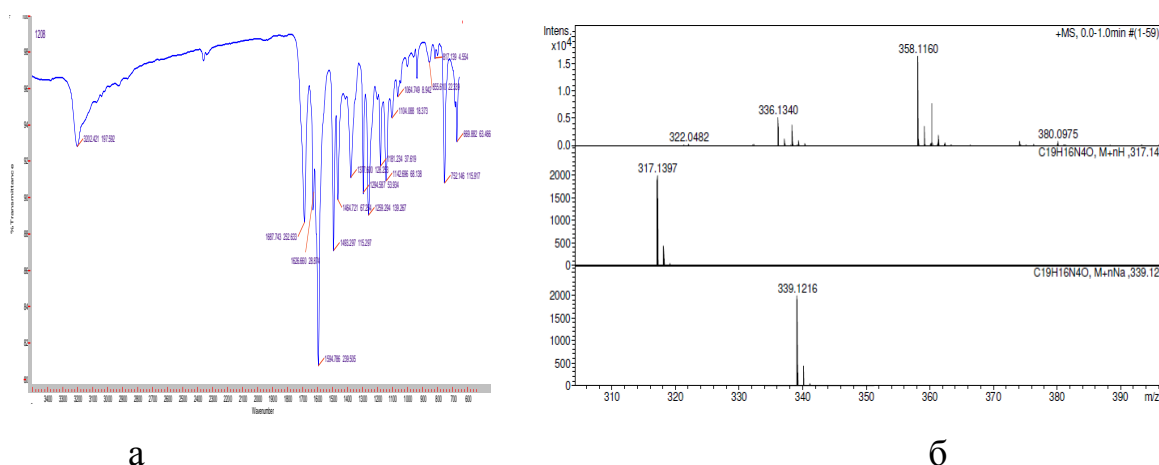


Рис. 2.28. 3-[(Акрид-9-он-10-ил)метил]-5,6-диметил-1,2,4-триазин: ИК спектр (а); масс-спектр (б)

В ИК-спектрах соединений 31,32 (рис.2.20а) присутствуют полосы соответствующие колебаниям N-H связи (3200см^{-1} для соединения 31 и при 3196 см^{-1} для соединения 32). Валентное колебание группы $\text{C}^9=\text{O}$ находится при $1685\text{-}1687\text{ см}^{-1}$ (для акридон-9 валентное колебание карбонильной группы – при 1626 см^{-1}). В области $669\text{-}757\text{ см}^{-1}$ находятся характеристические полосы поглощения бензольных колец.

Масс-спектр соединения (31) подтверждает его строение: $317.1397 [M + H]^+$, $339.1216 [M + Na]^+$ (2.20б).

В спектрах ЯМР ^1H мультиплет протонов фенильных колец, входящих в состав акридинового кольца, расположен при 7,1- 7,5 м.д. (32) и 7,3-8,4 м.д. (31) интенсивностью 8H. При 7,6-8,4 м.д. находится мультиплет протонов фенильных заместителей, интенсивностью 10H, отнесенный к фенильным заместителям в положении 5 и 6 триазинового кольца. Синглет протонов метиленовой группы расположен при 5,75 м.д. (31) и 6.3 м.д. (32).

По данным PASS, 3-[(акрид-9-он-10-ил)метил]-5-R-6-R-1,2,4-триазины (31,32) показали высокую биологическую активность, связанную с регулированием образования женских половых гормонов (Prostaglandin E1 antagonist, Gestagen antagonist).

2.4 7-Амино-3-*трет*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-оны в реакциях гетероциклизации и функционализации

В органической химии широко используют метод получения гидразидов кислот, используя сложные эфиры кислот, в том числе гетероциклических. Описано [44] получение 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбгидразида кипячением этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) со 100% гидразином в спиртовой среде. Отсутствие безводного гидразина привело к замене его 85% гидразингидратом. Кипячение этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой

кислоты (3) в спиртовой среде в течение 3-4 ч с гидразингидратом (85%) привело к выделению кристаллического продукта, который по данным элементного анализа и спектральным характеристикам, был идентифицирован как 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-4(6*Н*)-он (35) (схема 2.20).

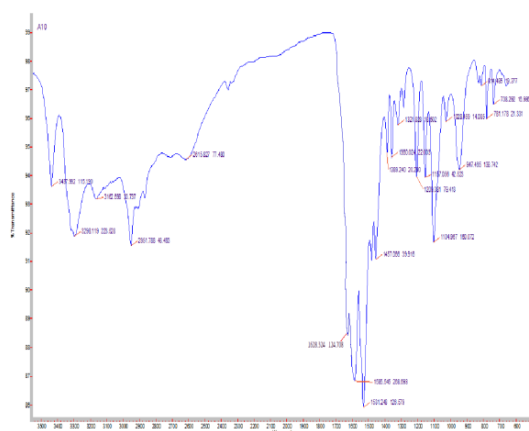
Схема 2.20

В присутствии воды направление реакции меняется и вместо нуклеофильного замещения этоксигруппы на гидразиновую проходит нуклеофильное замещение ее на гидроксигруппу (гидролиз) с выделением 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*Н*-пиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (7), которая в условиях эксперимента – продолжительного кипячения – подвергается декарбоксилированию.

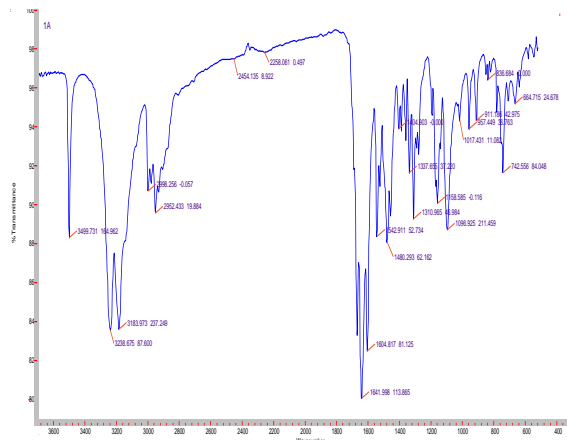
Описано получение [44] 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*Н*-пиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (7) щелочным гидролизом этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*Н*-пиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3). Реакция проходит через стадию образования калиевой соли 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*Н*-пиразоло[5,1-

с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (7а). Свободную кислоту получали обработкой разбавленной соляной кислотой. Мы модифицировали синтез получения 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (35), проводя реакцию в среде ДМФА при кипячении этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3). Таким образом, нами модифицирован метод получения 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (35) и в дальнейшем его получение проводили термолизом в ДМФА этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3). Образцы соединений, полученных по описанным выше методам, не давали температуры депрессии при смешивании образцов, а их спектральные характеристики совпадали. Соединение 35 представляет собой светло-розовое кристаллическое вещество с температурой плавления выше 300°C, нерастворимое в воде, спирте, ацетоне, но растворимое в диоксане, пиридине, ДМФА.

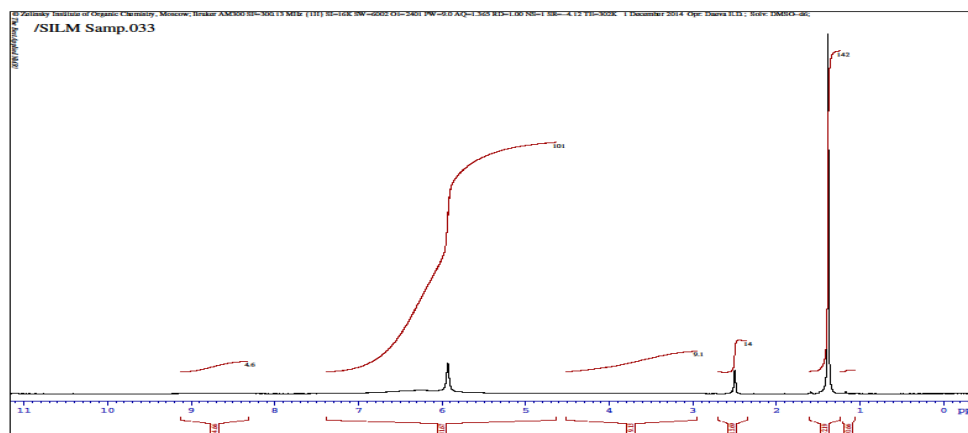
ИК спектр 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (35) приведен на рис.1.21а. Для сравнения на рисунке 1.21б приведен ИК спектр этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3).



а



б



В

Рис. 2.21. ИК спектры: 7-амино-3-*tert*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (а); этил 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (б); спектр ЯМР ^1H 7-амино-3-*tert*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (в)

В ИК спектре 7-амино-3-*tert*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она исчезает характеристическая полоса поглощения при 1660 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям карбонильной группы сложноэфирного остатка этил 7-амино-3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты.

Валентное колебание группы $\text{C}^4=\text{O}$ гетероцикла находится при 1628 см^{-1} (для исходного соединения 3 – при 1641 см^{-1}). Остальные полосы поглощения соответствуют литературным данным.

В спектре ЯМР ^1H соединения 35 (рис.2.21в) синглет протонов аминогруппы находится при 5,7 м.д.; синглет протонов *tert*-бутильной группы расположен при 1,4 м.д., а синглет протона $\text{C}^8\text{-H}$ находится при 8,4 м.д. Интенсивности протонов соответствуют действительности. В УФ спектре имеются три максимума поглощения λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 211 (2,005), 256 (2,078), 332 (0,681).

Известно [70, 71, 78], что аминогруппа в алифатических и ароматических соединениях, в том числе гетероциклических, вступает в

многочисленные реакции: конденсации, алкилирования, ацилирования, диазотирования и другие. Нами проведено формилирование аминогруппы 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (35) формальдегидом. Реакцию проводили в щелочной среде при комнатной температуре в течение 20 ч и выделили 3-*трет*-бутил-7-[(гидроксиметил)амино]пиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (36) (схема 2.21).

Схема 2.21

3-*трет*-Бутил-7-[(гидроксиметил)амино]пиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (36) представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в пиридине, ДМФА, ДМСО.

Гидроксигруппу в положение 7 гетероцикла можно ввести используя известную реакцию в органической химии – диазотирования. Диазониевые соли широко применяются как перспективные реагенты в гетероциклическом синтезе. Это обусловлено тем, что они проявляют свойства, присущие ароматическим диазониевым солям, в том числе наличие эндоциклического атома азота позволяет проводить реакции гетероконденсации, с получением ранее не описанных производных [171].

Схема 2.22

Наиболее важны реакции, идущие с выделением азота. При нагревании растворов арилдиазония (обычно процесс ведут в 40-50 % растворе серной кислоты) диазогруппа замещается гидроксилом.

Диазотирование 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (35) проводили нитритом натрия в солянокислой среде при 0°C в течение 30 мин. Промежуточную соль диазония отфильтровывали и кипятили ее 2 ч в разбавленной соляной кислоте (схема 2.22). Выделили коричневое кристаллическое вещество, строение которого соответствовало 3-*трет*-бутил-7-гидроксипиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-ону (37).

В ИК спектре 3-*трет*-бутил-7-[(гидроксиметил)амино]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она валентное колебание гидроксигруппы расположено при 3361 см⁻¹ (рис.2.22а), валентное колебание гидроксильной группы 3-*трет*-бутил-7-гидроксипиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она находится при 3170 см⁻¹. Валентные колебания карбонильной группы в гетероцикле имеют обычные значения и расположены при 1690- 1695 см⁻¹.

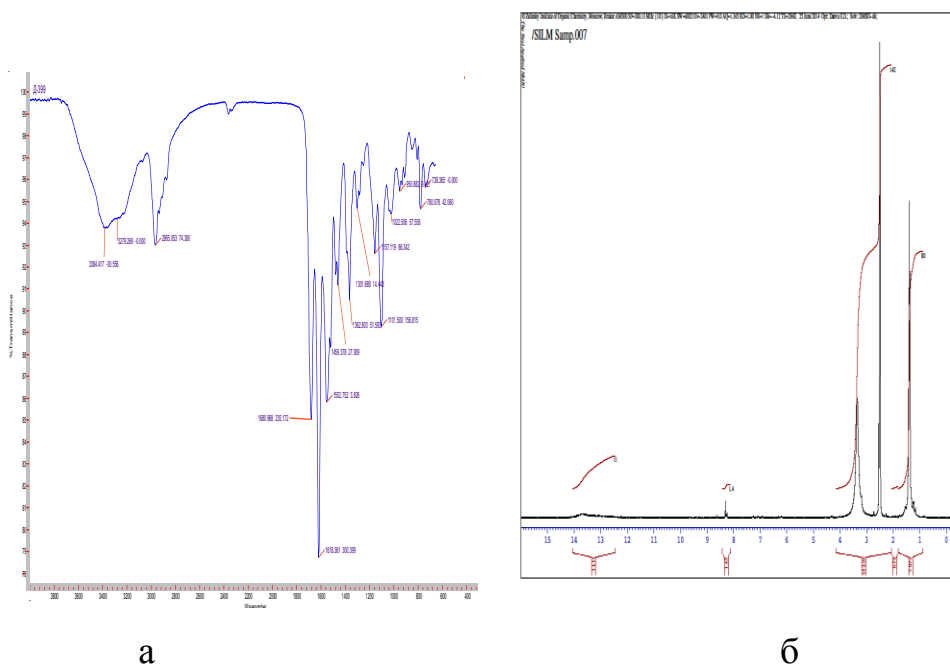


Рис. 2.22. ИК спектр 3-*трет*-бутил-7-[(гидроксиметил)амино]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (а); спектр ЯМР ¹H 3-*трет*-бутил-7-гидроксипиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (б)

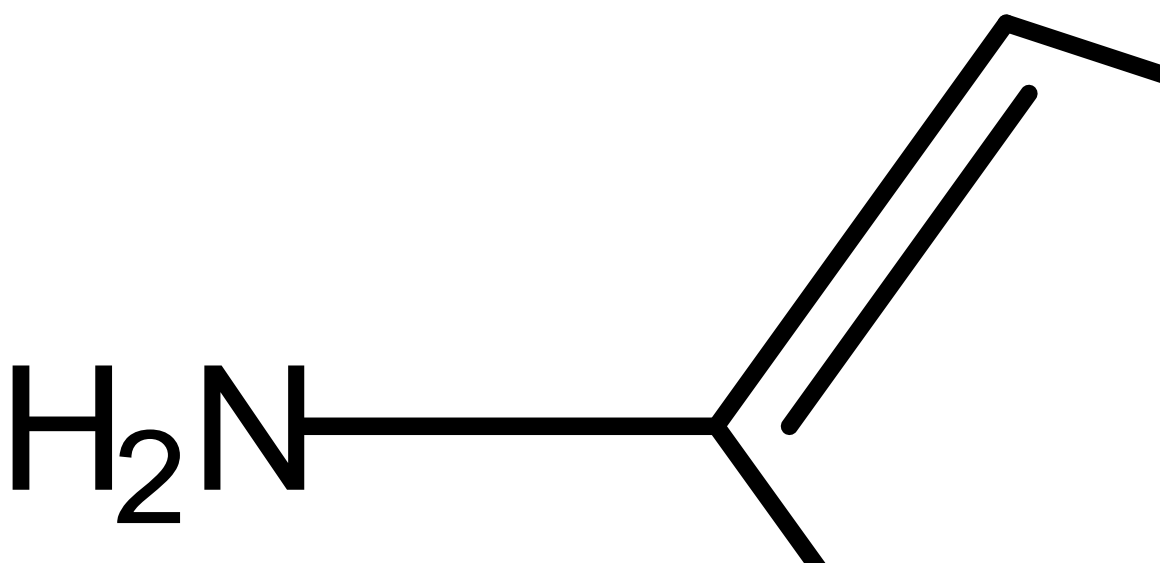
Спектры ЯМР ^1H подтверждают структуру соединений 36,37. Спектр ЯМР ^1H 3-*трет*-бутил-7-гидроксипиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-она приведен на рис. 2.22б.

Синглет протонов гидроксигруппы соединения 36 расположен при 4,05 м.д, а гидроксигруппы соединения 37 – при 3,35 м.д. Синглет протона при C^8 гетероцикла расположен при 6,9 м.д. (36) и 8,3 м.д. (37).

Аминогруппа в положении 7 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-она (35) вступает в реакции конденсации с альдегидами, кетонами с образованием иминов. В качестве карбонильных соединений мы использовали α -дикетоны, бензальацетон, ароматические альдегиды.

В зависимости от условий проведения реакции при использовании α -дикетонов получены гетероциклические соединения различного строения – 9H-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин (39).

Схема 2.23



Кипячение 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (35) с дифенилэтандионом в ледяной уксусной кислоте привело к выделению 3-*трет*-бутил-7-[(бензоилфенилметилен)амино]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (40), а кипячение соединения 35 с дифенилэтандионом в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония позволило получить 3-*трет*-бутил-4-оксо-7,8-дифенил-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин (39) (схема 2.23).

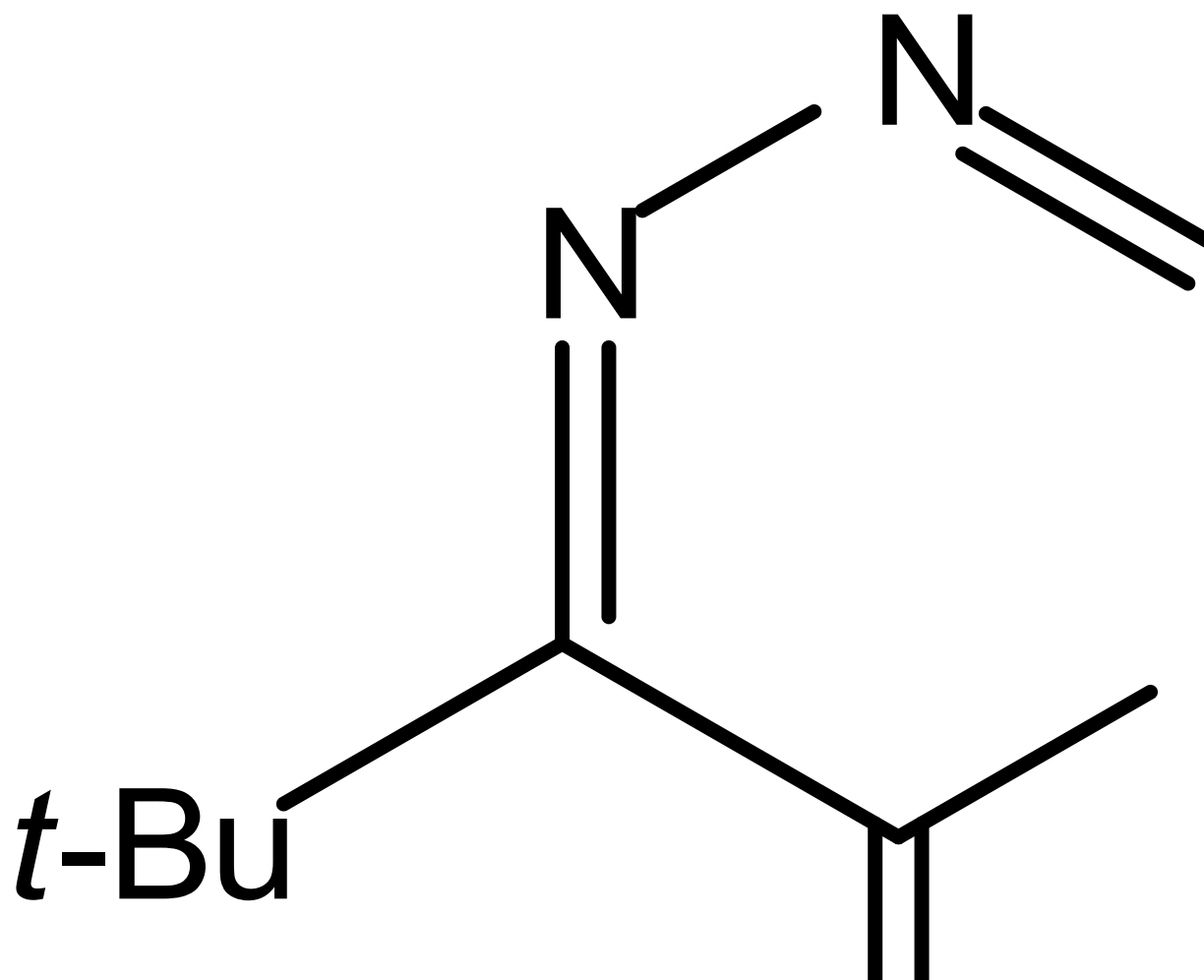
Применение α -дикетонов приводит к реакции нуклеофильного присоединения-отщепления карбонильных соединений к аминотриазинам с получением метилиденаминопроизводных. Предложен следующий механизм протекания реакции (схема 2.23а).

Повышение электрофильности карбонильного атома углерода (электрофильный катализ нуклеофильного присоединения) проходит в результате протонирования α -дикетона. Далее следует нуклеофильная атака неподеленной пары электронов атома азота аминогруппы гетероцикла с образованием протонированного аминакарбинола.

Обратимый перенос протона с атома азота на атом кислорода происходит на следующей стадии. Несмотря на то, что основность аминного атома азота выше, чем гидроксильного атома кислорода, в реакционной смеси присутствует определенное количество протонированного по кислороду аминакарбинола и быстро происходит отщепление молекулы воды с образованием карбокатиона.

Стабилизация молекулы происходит в результате отщепления протона с образованием конечного продукта – имиона.

Наличие ацетата аммония позволяет замкнуть новый цикл (имидазо) по атому азота в положении 6 пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина. Замыкание цикла проходит при длительном кипячении (15 ч). Проводили хроматографический контроль прохождения реакции.



Соединения 38-40 представляют собой окрашенные кристаллические вещества, причем соединения 38,39 плавятся без разложения, в отличие от соединения 40, которое при плавлении разлагается.

Структура соединений 38-40 установлена по совокупности элементного анализа и спектральных характеристик.

Сравнение ИК спектров соединений 38-40 показало, что во всех ИК спектрах имеются характерные полосы поглощения карбонильных групп гетероцикла при $1672 - 1683 \text{ см}^{-1}$, а для соединения 40 появляется интенсивная полоса поглощения при 1700 см^{-1} , отнесенная к валентным колебаниям карбонильной группы остатка Ph-C(O)-C(Ph)= . Остальные полосы поглощения соответствуют литературным данным.

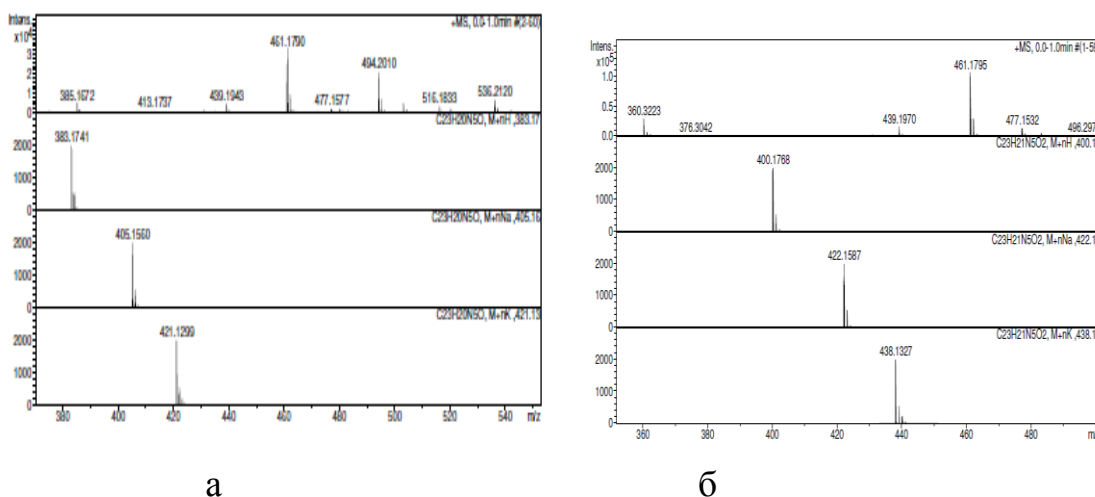


Рис. 2.23. Масс спектры: *3-трет*-бутил-4-оксо-7,8-дифенил-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин (а); *3-трет*-бутил-7-[(бензоилфенилметилен)амино]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (б)

Масс спектры соединений 39, 40 подтверждают их структуру (рис.2.23).

В спектрах ЯМР ^1H мультиплеты фенильных заместителей расположены при 7,3-7,4 м.д. (соединение 39) и 7,4-7,6 м.д. (соединение 40), а синглеты метильных групп при 2,05-2,2 м.д. (соединение 38). Интенсивности протонов соответствуют синтезированным соединениям. Синглет протона при атоме углерода пиразольного кольца находится при 6,35 (39), 6,0 (38) и 6,65 м.д. (40).

В УФ спектре *3-трет*-бутил-7-[(бензоилфенилметилен)амино]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она появляется максимум поглощения при 256,4 (0,356) нм, отсутствующий в УФ спектре *3-трет*-бутил-4-оксо-7,8-дифенил-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина и сохраняется максимум поглощения при 341,4 (0,264) нм (для соединения 39 – и 326 (0,178) нм).

Сняты спектры ЯМР ^{13}C для *3-трет*-бутил-4-оксо-7-*R*-8-*R*-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, которые представлены на рис. 2.24.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений 38,39 сигналы атомов углерода *tert*-бутильной группы находятся при 27,58-27,79 (C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃) и 36,76 ($\underline{\text{C}}$ -(CH_3)₃) (соединение 38), а для соединения 39 при 28,06 (C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃); 37,06 ($\underline{\text{C}}$ -(CH_3)₃).

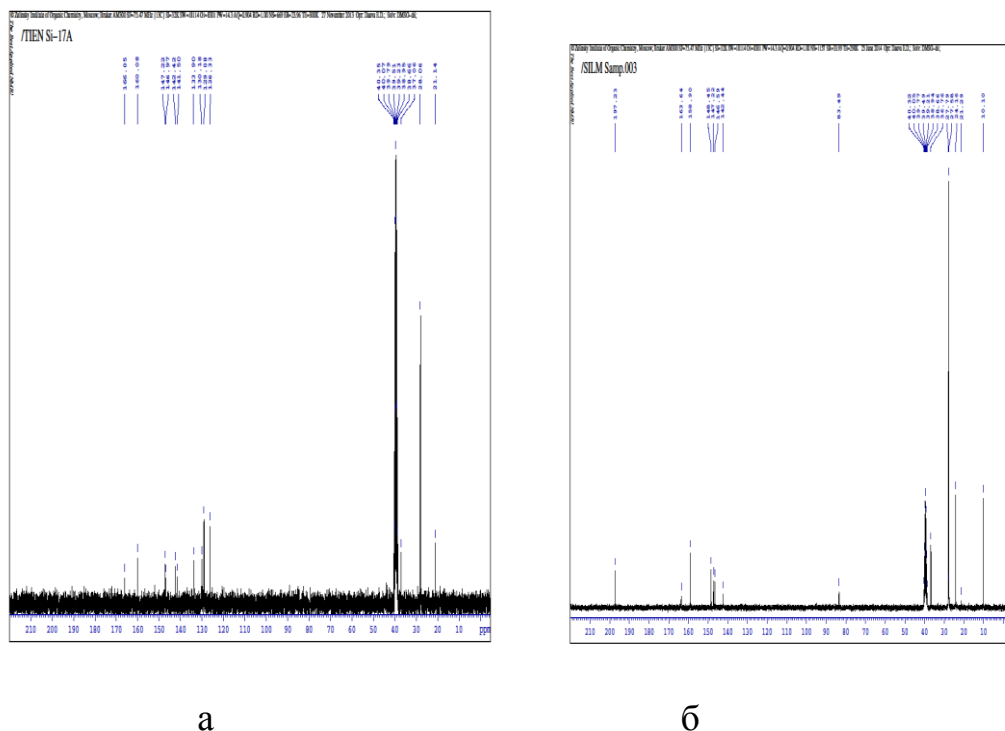


Рис. 2.24. Спектры ЯМР ^{13}C : 3-*tert*-бутил-4-оксо-7,8-дифенил-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина (а); 3-*tert*-бутил-4-оксо-7,8-диметил-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина (б)

Сигналы атомов углерода фенильных заместителей соединения 39 находятся при 129,08 и 130,18 м.д., а сигналы атомов углерода метильных групп соединения 38 расположены при 10,10 и 24,16 м.д., что соответствует литературным данным [5].

Исследовано взаимодействие 7-амино-3-*tert*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов (7, 35) с бензальацетоном (схема 2.24). Реакцию проводили в спиртовой среде при кипячении в течение продолжительного времени (30 ч). Проводили хроматографический контроль прохождения реакции. В результате получили 3-*tert*-бутил-9-метил-7-фенил-12-*R*-7*H*,8*H*-пиримидо[2,3;2',3']пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны (41,42).

Попытки провести реакцию конденсации 7-амино-3-*трет*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онон (R –COOEt, –CONH₂, –CN) с бензальацетоном в условиях описанного выше эксперимента не увенчались успехом. Получено несколько продуктов реакции, которые мы не смогли идентифицировать, причем по данным масс-спектров видно, что происходит разрушение цикла.

3-*трет*-Бутил-9-метил-7-фенил-12-R-7*H*,8*H*-пиримидо[2,3;2',3'] пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны – окрашенные кристаллические вещества, нерастворимое в воде и спирте, но растворимые в ацетоне, хлороформе, диоксане, пиридине.

Схема 2.24

Предложен следующий механизм конденсации (схема 2.25): предполагаем, что проходит нуклеофильная атака атома N⁶ гетероцикла, имеющего неподеленную пару электронов по электрофильному центру, в качестве которого выступает атом углерода при двойной связи, с образованием карбокатиона. Наличие аминогруппы в положении 7 карбокатиона позволяет осуществить замыкание цикла в результате нуклеофильной атаки по карбонильному атому углерода с последующим отщеплением воды. Возможна атака атома N⁶ гетероцикла по карбонильному атому углерода бензальацетона, но в условиях рассмотренного эксперимента она не происходит.

В ИК спектре соединения 41 валентное колебание карбонильной группы находится при 1681 см^{-1} (рис.2.25а).

В спектрах ЯМР ^1H синглет протонов метильной группы расположен при 2,2 м.д. (41) и 2,35 м.д. (42); мультиплет протонов фенильного заместителя находится при 7,25-7,65 м.д.

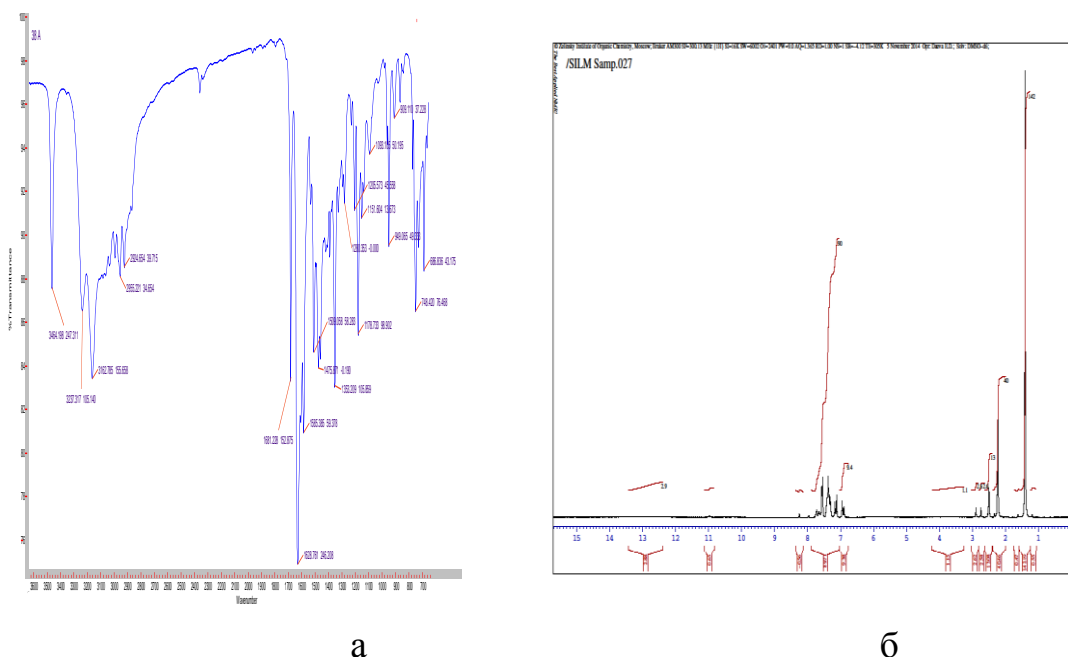


Рис. 2.25. 3-*tert*-Бутил-9-метил-7-фенил-7*H*,8*H*-пиримидо[2,3;2',3'] пиазоло [5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он: ИК спектр (а); спектр ЯМР ^1H (б)

Дуплет протонов (интенсивностью 2H) при атоме углерода в положении 8 гетероцикла находится при 7,15 м.д.(41) и 7,6 м.д.(42), а синглет протона при атоме углерода C⁷ расположен при 6,8-6,9 м.д.; при 6.95 м.д. находится синглет протона при атоме C¹² гетероцикла (41) (рис.2.25б).

Исследованы реакции взаимодействия ароматических альдегидов с 7-амино-3-*трет*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онами (3,4,35). Реакции проводили в среде полярного растворителя с добавлением каталитических количеств серной кислоты (схема 2.26).

Схема 2.26

В качестве ароматических альдегидов использовали бензальдегид, *n*-(N,N-диметиламино)бензальдегид, фурфурол. Кипятили в течение 5-7 ч. Осуществляли хроматографический контроль прохождения реакции. Во всех случаях выделили 7-(Ar-метиленамино)-3-*трет*-бутил-8-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин]-4(6*H*)-оны (43-47).

Реакции проходят по общеизвестному механизму нуклеофильного присоединения-отщепления альдегидов к аминам с образованием иминов. Полученные имины устойчивые кристаллические соединения, что обусловлено строением аминов, входящих в состав гетероциклических соединений, и применением ароматических альдегидов. Выхода реакций не очень высокие и колеблются в пределах 48 – 72%.

Строение соединений 43-47 установлено по совокупности данных элементного анализа, УФ-, ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопии.

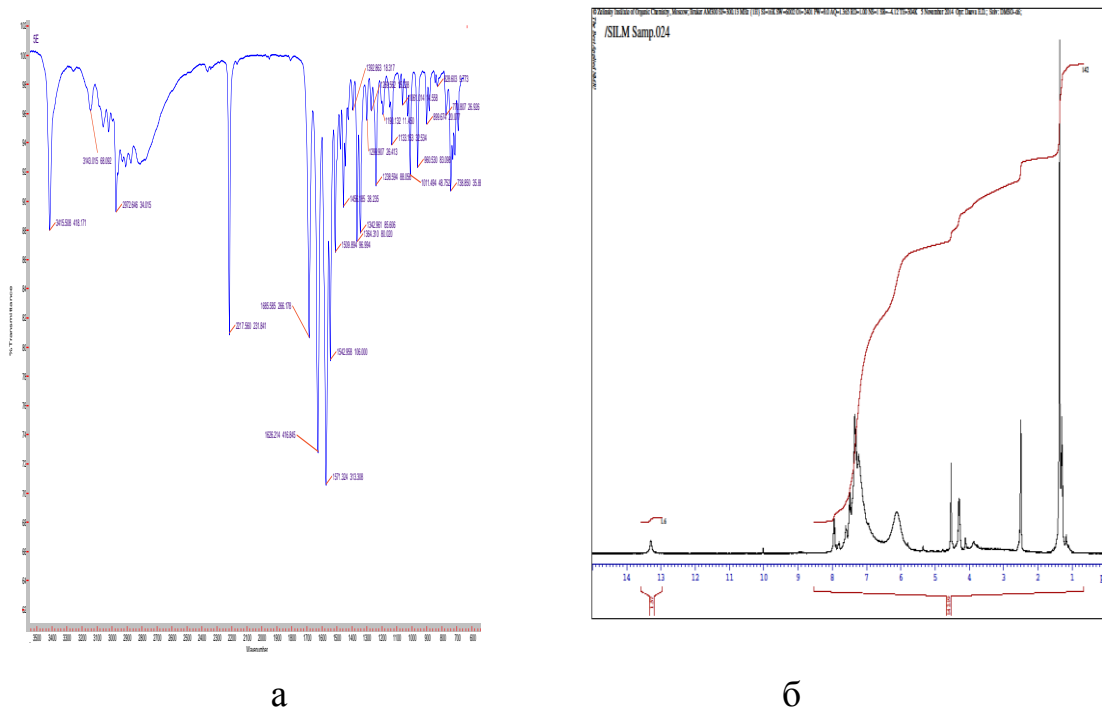


Рис. 2.26. ИК спектр 7-(фенилметиленамино)-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила (а); спектр ЯМР ^1H этил [7-(фенилметиленамино)-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин]-8-карбоновой кислоты (б)

В ИК спектрах всех синтезированных соединений сохраняется характеристическая полоса поглощения группы $\text{C}^4=\text{O}$ при 1580-1614 cm^{-1} (соединения 43,44) и при 1683-1685 cm^{-1} (соединения 45,46). Валентное колебание карбонильной группы этоксикарбонильного остатка соединений 43-45 находится при 1689-1720 cm^{-1} . В ИК спектре соединения 46 сохраняется полоса поглощения группы $\text{C}\equiv\text{N}$ при 2217 cm^{-1} . Типичный ИК спектр приведен на рис.2.26а.

В спектрах ЯМР ^1H синглет протона группы $-\text{CH}=\text{N}-$ расположен при 7,3-8,25 м.д., что соответствует литературным данным. Мультиплет протонов фенильного заместителя находится при 7,1-7,7 м.д. Типичный спектр ЯМР ^1H представлен на рис. 2.26б.

Представляют собой окрашенные кристаллические вещества, устойчивые при хранении. Не растворимы в кислородсодержащих органических растворителях, но растворимы в пиридине, ДМФА.

Этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) использовали в реакциях diazotирования с целью получения новых производных.

Схема 2.27

Дiazotирование проводили нитритом натрия в солянокислой среде при 0°C в течение 30 мин и выделили (3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинил-7)дiazоний хлорид (48). Наряду с diazotированием по аминогруппе происходит гидролиз этоксигруппы с последующим декарбоксилированием (схема 2.27).

Соль diaзония – светло-кристаллическое вещество, не растворимое в воде, спирте, но растворимое в диоксане, ацетоне, хлороформе, пиридине. Устойчивое при хранении.

Кипячение соли diaзония в солянокислой среде привело к выделению соединения, температура которого и спектральные характеристики совпадали с соединением, полученным при diazotировании 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазина-4(6*H*)-она (35), и было

идентифицировано как 3-*tert*-бутил-7-гидроксипиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (37).

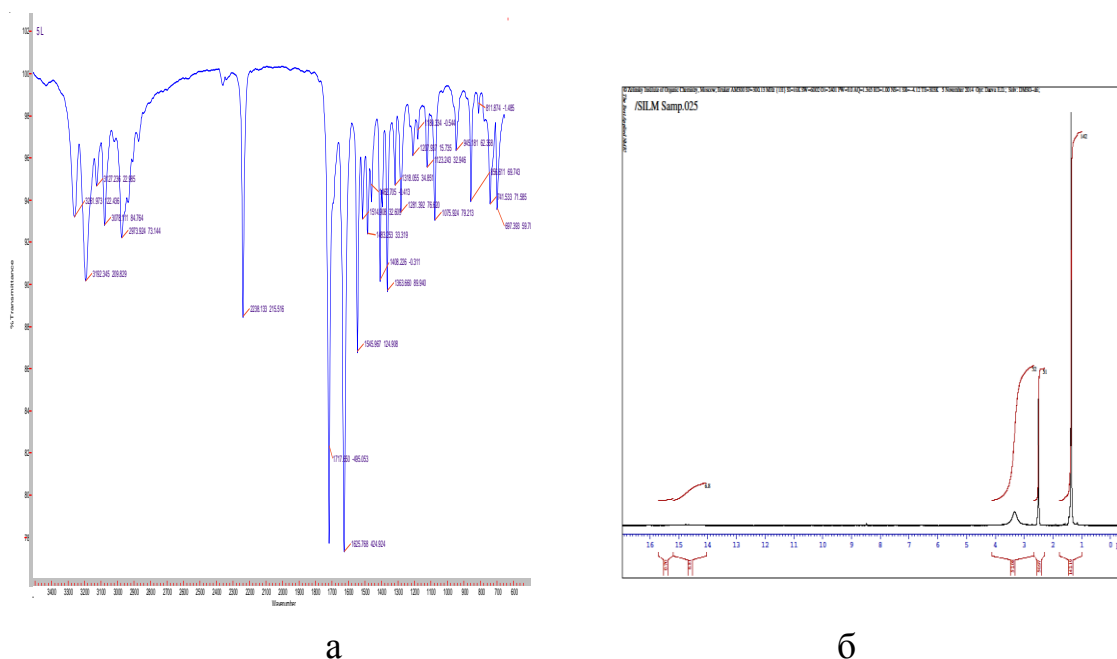


Рис. 2.27. (3-*tert*-Бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинил-7)дiazоний хлорид: ИК спектр (а); спектр ЯМР ^1H (б)

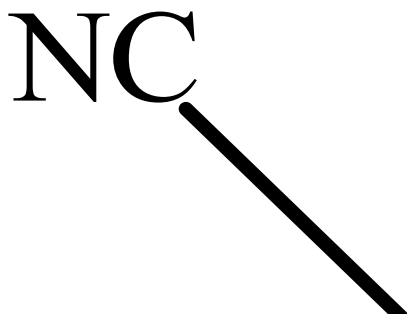
В ИК спектре (рис.2.27а) соединения 48 появляется характеристическая полоса поглощения при 2238 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H подтверждает структуру (3-*tert*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинил-7)дiazоний хлорида (рис.2.26б). Синглет протона при атоме углерода C^8 гетероцикла расположен при 8,5 м.д.

Описано [44], что при кипячении этил 7-амино-3-*tert*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбоновой кислоты (3) с пентасульфидом фосфора выделяют этил 7-амино-3-*tert*-бутил-5-тиоксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбоновую кислоту (8). Замена этоксигруппы на цианогруппу в положении атома C^8 пиразолотриазина приводит к изменению направления реакции с P_2S_5 .

При кипячении 7-амино-3-*tert*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила (4) с P_2S_5 в среде пиридина получен N-(3-

трет-бутил-4,8-дитиоксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амид метадитиофосфорной кислоты (49) (схема 2.28).

Схема 2.28

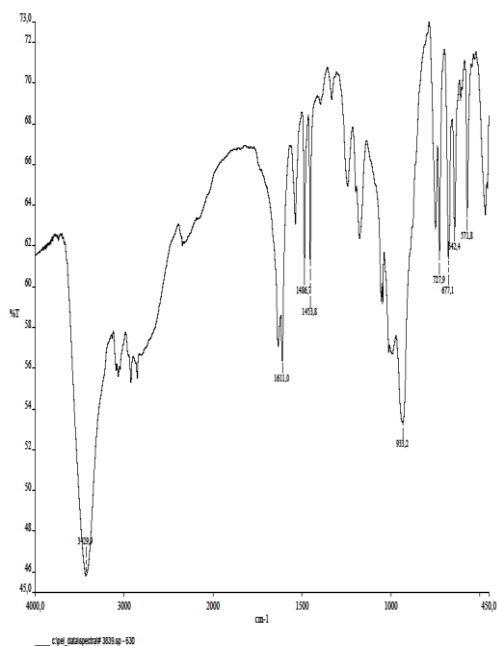


Наличие цианогруппы в пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазине приводит к нуклеофильному замещению ее на тиоксогруппу (реакцию проводили в избытке пентасульфида фосфора). Одновременно происходит фосфорилирование аминогруппы, которое не проходило при обработке 8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазинов ($R - \text{COOEt}$, CONHNH_2).

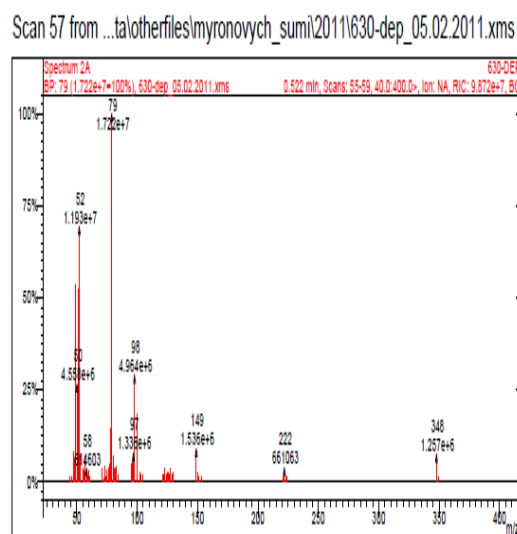
Соединение 48 представляет собой желтое кристаллическое вещество, нерастворимое в воде, этаноле, хлороформе.

В ИК спектре *N*-(3-*трет*-бутил-4,8-дитиоксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амида метадитиофосфорной кислоты отсутствуют характеристические полосы поглощения цианогруппы при 2270 см^{-1} и карбонильной группы при 1690 см^{-1} , и появляются валентные колебания тиоксогрупп при 1200 см^{-1} и 1100 см^{-1} ($\text{C}=\text{S}$), 750 см^{-1} и 727 см^{-1} ($\text{P}=\text{S}$) (рис. 2.27а). В спектре ЯМР ^1H имеются синглеты протонов при 1,35 м.д. (*трет*-бутильной группы) и 6,7 м.д. (NH -группы).

В УФ – спектре соединения 34 имеются четыре максимума поглощения λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 194,8 (3,133), 200 (3,077), 240 (2,314), 333,7 (2,23). Масс-спектр *N*-(3-*трет*-бутил-4,8-дитиоксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амида метадитиофосфорной кислоты подтверждает строение: 348 [M^+] (рис. 2.28б).



а



б

Рис. 2.28. N-(3-*tert*-Бутил-4,8-дитиоксопирозоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амид метадиитофосфорной кислоты: ИК спектр (а), масс-спектр (б)

По данным PASS, 3-*tert*-бутил-4-оксо-7,8-*R*-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пирозоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины (38, 39) проявили себя как потенциальные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний ($P_a > 0,767$) и болезни Альцгеймера ($P_a > 0,700$).

Для 7-[(*Ar*-метиленамино)-3-*tert*-бутил-8-*R*-пирозоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин]-4(6*H*)-оны (43-47) прогнозируется противовирусная активность ($P_a > 0,532$) и противодиабетическая активность ($P_a > 0,485$).

В результате проведенных исследований усовершенствован метод получения 7-амино-3-*tert*-бутилпирозоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4(6*H*)-она (одностадийный процесс) на основе которого используя известные приемы органической химии получены производные с участием аминогруппы: 7-[(гидроксиметил)амино], гидрокси, [(бензоилфенилметилен)амино], (*R*-метиленамино)пирозоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины. Конденсацией с α -дикетонами получены 3-*tert*-бутил-7-*R*-8-*R*-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пирозоло

[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны, а конденсацией с бензальацетоном выделен 3-*трет*-бутил-9-метил-7-фенил-7*H*,8*H*-пиримидо[2,3:2',3']пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он. В результате взаимодействия 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазина-8-карбонитрила с пентасульфидом фосфора получен N-(3-*трет*-бутил-4,8-дитиоксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амид метадитиофосфорной кислоты.

ГЛАВА 3 Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на ИК-Фурье спектрометре Agilent Cary 660 FTIR без прессования образцов. Электронные спектры сняты на спектрофотометре Shimadzu UV-1800. Спектры ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 получены на спектрометре Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 МГц и спектрометре Varian Mercury VX-200 с рабочей частотой 200 МГц, внутренний стандарт – ГМДС. Спектры ЯМР ^{13}C в ДМСО- d_6 получены на спектрометре Bruker AM-300 с рабочей частотой 75,47 МГц, внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре MS-1302 и масс-спектрометре Bruker-microTOF II.

Чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV – 254 в системе: хлороформ : ацетон (5,5:0,5), хлороформ : ацетон (9:1), хлороформ : ацетон (3:1), хлороформ : метанол (4:1), хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Соединение 1 получали по методике [165].

3.1 Синтез исходных соединений

4-Амино-6-*трет*-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4H)-он (2) [166].

Растворили при перемешивании 0,002 моль 4-амино-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазина-3(2H)-тион-5-она в 30 мл 1N водно-метанольного раствора едкого натрия (метанол: вода – 1:1). К раствору при комнатной температуре и интенсивном перемешивании прибавляли по каплям 0,002 моль йодистого метила, перемешивали 3-3,5 ч при температуре 20-25°C. По мере прохождения реакции продукт метилирования выпадает в осадок. Реакционную смесь оставляли на ночь, выпавший осадок отфильтровывали и сушат на воздухе. Очистку проводили перекристаллизацией из 2-пропанола и получали белое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 125,5-126,5°C. Выход 0,38 г (89%). M 214,29.

Элюент для хроматографии – хлороформ:ацетон (3:1).

Растворим в пиридине, диоксане, ДМФА, горячем спирте, ацетоне, бензол. Не растворим в воде.

УФ-спектр, λ_{\max} ($\lg \epsilon$), нм: 212 (2,323), 229 (2,185), 294 (1,736)

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3302, 3198 (NH_2), 2968, 1671 ($\text{C}=\text{O}$), 1624, 1460, 1388, 1358, 1302, 1232, 1188, 1056, 1023, 973, 907, 792.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}D_6$), δ , м.д.: 1,32 с (9H, Bu-*t*), 2,4 с (3H, MeS), 5,8 с (2H, NH_2).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (5,0) [M^+], 200 (9,2), 199 (30,7), 198 (100), 197 (6,7), 182 (10,7), 171 (11,6), 167 (4,9), 159 (8,8), 144 (21,7), 115 (6,3), 103 (23,4), 89 (9,4), 88 (8,7), 83 (7,8), 82 (14,0), 74 (27,6), 73 (5,5), 67 (5,0), 61 (15,8), 57 (20,6), 43 (8,0), 41 (10,4).

Найдено, %: С 44,8; Н 6,6; N 26,3. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 44,84; Н 6,58; N 26,14.

Этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбоновая кислота (3) [44]. К суспензии 1,07 г (5 ммоль) 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4H)-она (2) в 5 мл пиридина прибавляли 7 ммоль цианоуксусного эфира. Кипятили 3,5-4 ч. Охлаждали, отфильтровывали осадок, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из диоксана. Получали белое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 242-244°C (разл.). Выход 0,94 г (68%). M 279,30.

Элюент для хроматографии – хлороформ : метанол (9:1).

Растворим в диоксане, пиридине, ДМФА. Не растворим в спирте, воде, щелочной и кислых средах, ацетоне, хлороформе.

УФ-спектр, λ_{\max} ($\lg \epsilon$), нм: 254 (1,177), 316 (0,311)

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3499, 3238 (NH_2), 3183, 2998, 2952, 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1641 ($\text{C}=\text{O}$), 1604, 1542, 1480, 1404, 1337, 1310, 1158, 1096, 1017, 957, 911, 836, 742, 664.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1,27 т (3H, $J=7,2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,35 с (9H, *t*-Bu); 4,27 к (2H, $J=7,0$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 6,25 с (2H, NH_2), 13,2 с (1H, NH).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 (100) [M^+], 264 (19.8), 207 (48.4), 205 (68.7), 155 (48.6), 149 (26.8), 124 (43.5), 67 (25.8), 57 (21.5), 52 (14.1).

Найдено, %: С 51,6; Н 6,1; N 25,1. $C_{12}H_{17}N_5O_3$. Вычислено, %: С 51,61; Н 6,13; N 25,08.

7-Амино-3-трет-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-8-карбонитрил (4) [44]. К суспензии 3,21 г (15 ммоль) 4-амино-6-трет-бутил-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4H)-она (2) в 10 мл пиридина прибавляли 1,13 г (21 ммоль) малонодинитрила и кипятили 3,5-4 ч. Охлаждали, отфильтровывали осадок, сушили на воздухе. Очистку проводили из пиридина. Получали белое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}} > 305^\circ\text{C}$ (разл.). Выход 3,16 г (91%). M 232,25.

Элюент для хроматографии – хлороформ : метанол (9:1).

Растворим в диоксане, пиридине, ДМФА. Не растворим в спирте, воде, щелочной и кислых средах, ацетоне, хлороформе.

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 199 (1,572), 250 (1,870), 318 (0,388).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (NH_2), 2270 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1525, 1470, 1310, 1095, 995.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,34 с (9H, *t*-Bu); 6,25 с (2H, NH_2); 14,2 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27,89 ($\text{C}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 37,11 ($\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_3$); 112,59 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 124,31 (C-8) ; 136,72 (C-7); 146,6-146,68 (C-4); 148,85-149,63 (C-3); 159,3 (C-9).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232 (18.8) [M^+], 217 (16.1), 189 (9,0), 123 (18,0), 122 (20,9), 109 (11,6), 92 (17,9), 79 (46,5), 68 (17,1), 67 (39,5), 66 (100), 57 (45,7), 53 (10,4), 52 (36,3), 51 (18,9), 50 (10,4), 41 (25,9).

Найдено, %: С 51,7; Н 5,2; N 36,1. $C_{10}H_{12}N_6O$. Вычислено, %: С 51,72; Н 5,21; N 36,18.

3-трет-Бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дион (5) [167]. Смесь 0,93 г (4 ммоль) 7-амино-3-трет-бутил-5-оксо-6H-пиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила (4) и 20 мл

муравьиной кислоты кипятили в течение 4 ч. Фильтровали горячей, фильтрат упаривали до 2/3 объема, добавляли 15 мл дистиллированной воды. Отфильтровывали выпавший осадок. Очистку проводили перекристаллизацией из метанола. Получали кристаллическое вещество светло-желтого цвета с $T_{пл}$ 221-222°C. Выход 0,77 г (74%). M_r 260,26.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (9:1).

Растворим в 2-пропаноле, диоксане, ацетоне, пиридине, ДМФА, в щелочной среде. Не растворим в бензоле, воде, хлороформе.

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 225 (1,440), 261 (1,946), 333 (0,857).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3068, 2962, 2929, 1685 (C=O), 1673 (C=O), 1610, 1544, 1482, 1460, 1405, 1390, 1363, 1306, 1269, 1174, 1123, 1094, 968, 789, 740, 563, 523.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,38 с (9H, Bu-t); 8,1 с (1H, CH); 12,0 с (1H, NH); 14,67 с (1H, NH).

Масс-спектр m/z ($I_{отн}$, %): 260 (17,8) [M^+], 217 (7,2), 150 (10,4), 137 (25,6), 106 (23,9), 105 (29,7), 85 (70,6), 83 (100), 71 (24,3), 55 (47,0), 43 (81,2), 41 (49,9).

Найдено, %: C 50,7; H 4,6; N 32,3. $C_{11}H_{12}N_6O_2$. Вычислено, %: C 50,77; H 4,65; N 32,29.

7-Амино-3-трет-бутил-4-оксо-6H-пирозоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбамид (6) [44]. К суспензии 0,46 г (2 ммоль) соединения 4 в 20 мл 2-пропанола прибавляли 0,56 г (10 ммоль) КОН и кипятили 20 мин, осадок отфильтровывали. Очистку проводили промыванием холодным метанолом и получали светло-желтое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 284-286°C (разл). Выход 0,45 г (90%). M 250,26.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (9:1).

Растворим в воде, пиридине, ацетоне, ДМФА, ДМСО. Не растворим, в спирте, диоксане, хлороформе.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3444, 2960, 2928, 2870, 1700 (C=O), 1646 (C=O), 1634 (амид I), 1624, 1601 (амид II), 1549, 1515, 1495, 1457, 1419, 1399, 1360, 1294, 1211, 1190, 1150, 1102, 1012, 967, 835, 789, 748, 705, 588.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,34 с (9H, Bu-*t*); 5,8 с (2H, NH₂); 6,6 с (уш., 1H, NH); 7,52с (уш., 1H, NH); 13,1 с (1H, NH).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 (5,6) [M^+], 218 (4,5), 207 (4,2), 205 (3,4), 190 (3,6), 121 (3,5), 119 (13,1), 117 (12,9), 97 (2,8), 87 (19,5), 85 (65,), 83 (100), 57 (24,5), 44 (61,9).

Найдено, %: С 47,9; Н 5,6; N 33,6. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 47,99; Н 5,64; N 33,58.

7-Амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота (7) [44]. Смесь 0,28 г (1 ммоль) этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) и 0,11 г (2 ммоль) КОН в 10 мл 2-пропанола кипятили в течение 2 ч, осадок отфильтровывали и получали 0,21 г калиевой соли (7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-ил)карбоновой кислоты с $T_{\text{пл}}$ 257-265°C (разл). Выход 0,21 г (73%). M 289,34

0,29 г (1 ммоль) калиевой соли (7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-ил)карбоновой кислоты растворяли в 15 мл дистиллированной воды, добавляли HCl до pH 5-6, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Очистку проводили перекристаллизацией из метанола и получали 0,23 г бежевого кристаллического вещества с $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. Выход 0,23 г (93 %). M 251,24

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (9:1).

Растворим в пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим, в спирте, диоксане, хлороформе.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (NH₂), 3200-3400 (OH), 1720 (C=O), 1690 (C=O), 1610, 1520, 1470, 1315, 1095, 995.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,30 с (9H, Bu-*t*); 6.15 с (2H, NH₂); 12.70 с (1H, COOH); 13,25 с (уш., 1H, NH).

Найдено, %: С 47,8; Н 5,2; N 27,9. $C_{10}H_{13}N_5O_3$. Вычислено, %: С 47,81; Н 5,22; N 27,87.

Этил 7-амино-3-трет-бутил-4-тиоксо-6H-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота (8) [74]. К суспензии 0,56 г (2 ммоль) этил 7-амино-3-трет-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) в 5 мл пиридина прибавляли 0,66 г (3 ммоль) пентасульфида фосфора и кипятили 3,5 ч. Фильтровали горячей, добавляли дистиллированную воду (1:1), растворитель удаляли, осадок растворяли в ДМФА, добавляли дистиллированную воду (1:1), осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из диоксана, и получали оранжевое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 145-150°C. Выход 0,51 г (87 %). *M* 295,37.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0.2).

Растворим в диоксане, пиридине, ДМФА, ацетоне, щелочной среде, частично в хлороформе. Не растворим в спирте, воде, кислой среде.

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 211 (2,075), 237 (1,609), 354 (2,237).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433, 2956, 2927, 1665 (C=O), 1630, 1606, 1540, 1480, 1457, 1389, 1362, 1230 (C=S), 1144, 1008, 973, 941, 831, 745, 661.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (*J*, Гц): 1,27 т (3H, *J*=7,2, CH_2-CH_3); 1,35 с (9H, Bu-*t*); 4,27 к (2H, *J*=7,0, $-CH_2-CH_3$); 6,25 с (2H, NH_2), 13,2 с (1H, NH).

Масс-спектр *m/z* ($I_{отн}$, %): 295 (100) [M^+], 293 (12,4), 256 (17,4), 234 (10,3), 213 (60,8), 211 (11,8), 160 (15,2), 128 (24,0), 109 (16,4), 97 (22,8), 96 (40,2), 76 (45,4), 72 (24,2), 62 (25,7), 41 (28,0).

Найдено, %: С 48,8; Н 5,8; N 23,7. $C_{12}H_{17}N_5O_2S$. Вычислено, %: С 48,80; Н 5,80; N 23,71.

3.2 Синтез новых соединений

3-трет-Бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дион (9). К суспензии 1,16 г (5 ммоль) 7-амино-3-

трет-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8- карбонитрила (4) в 5 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 1,5 мл (15 ммоль) уксусного ангидрида, выдерживали в течение 18 ч, не допуская кипения раствора. Добавляли 15 мл дистиллированной воды, осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизацию вели кислотно-щелочной обработкой. Продукт растворяли в 5 мл 25%-ного аммиака. Фильтровали, к фильтрату прибавляли разбавленную соляную кислоту (1:3) до слабокислой реакции. Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Получали светло-бежевое кристаллическое вещество с $T_{пл} > 300$ °С (разл.). Выход 1,06 г (81%). *M* 274,28.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0.2).

Растворим в пиридине, ДМФА, горячем диоксане и ацетоне. Не растворим в спирте, воде, хлороформе.

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 340 (1,447), 277 (0,977), 248 (1,805), 219 (2,427).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3066, 2962, 2930, 1690 (C=O), 1675 (C=O), 1610, 1544, 1485, 1460, 1405, 1395, 1363, 1309, 1269, 1172, 1123, 1069, 968, 790, 740.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,36 с (9H, Bu-*t*); 2,1 с (3H, CH₃), 11,1 с (1H, NH); 14,5 с (1H, NH).

Найдено, %: С 52,6; Н 5,2; N 30,7. C₁₂H₁₄N₆O₂. Вычислено, %: С 52,56; Н 5,11; N 30,66

6,10-Диацетил-3-трет-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,11-дион (10).

Метод А. Кипятили 0,5 г (2 ммоль) 7-амино-3-трет-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбамида (6) в 7-10 мл уксусного ангидрида в течение 3 ч, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из метанола и получали желтое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 285-290°С (разл.). Выход 0,45 г (63 %). *M* 358,36.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (9:1).

Растворим в пиридине, ДМФА. Не растворим в спирте, воде, хлороформе, диоксане.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 2970, 2933, 1741, 1709, 1676, 1636, 1587, 1538, 1500, 1379, 1300, 1241, 1150, 1097, 1028, 960, 869, 782, 613, 575.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 1,5 с (3H, CH_3); 1,89 с (3H, CH_3); 2,3 с (3H, CH_3).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 358 (11,6) [M^+], 316 (14,0), 275 (91,8), 274 (40,6), 260 (66,9), 249 (70,6), 234 (42,5), 232 (66,8), 217 (23,6), 207 (50,1), 205 (51,6), 190 (27,1), 165 (41,0), 151 (29,3), 123 (36,1), 109 (20,6), 96 (40,9), 93 (32,3), 67 (100), 57 (6,5).

Найдено, %: С 53,6; Н 5,1; N 23,4. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53,63; Н 5,06; N 23,45.

Метод Б. 0,8 г (3 ммоль) *3-трет-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4] триазин-4(6H),11(10H)-диона* (9) кипятили в течение 3,5-4 ч с избытком уксусного ангидрида. Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из метанола и получили желтое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 285-290°C (разл.). Выход 0,72 г (67 %).

Образцы соединений, полученных методами А и Б не давали температуры депрессии при смешивании образцов, а их спектральные характеристики совпадали

3-трет-Бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дитион (11). К суспензии 0,52 г (2 ммоль) *3-трет-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-диона* (5) в 5 мл пиридина прибавляли 0,66 г (3 ммоль) пентасульфида фосфора. Кипятили 6 ч, фильтровали горячей, фильтрат охлаждали и добавляли 7 мл дистиллированной воды, удаляли растворитель. Осадок растворяли в 10 мл ДМФА и добавляли 20 мл дистиллированной воды (1:2). Осадок отфильтровывали. Сушили на воздухе. Фильтрат использовали для выделения побочного продукта реакции. Очистку проводили

перекристаллизацией из 2-пропанола. Получали желтое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 289-290°C. Выход 0,44 г (75%). M 292,39.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в пиридине, ДМФА, в щелочной среде. Не растворим в спирте, воде, хлороформе, диоксане.

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 214 (1,289), 311 (0,813), 375 (0,380).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3248, 3058, 2962, 1628, 1538, 1508, 1459, 1395, 1362, 1332, 1272 (C=S), 1175 (C=S), 1094, 1030, 945, 768.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,38 с (9H, Bu-*t*); 8,15 с (1H, CH); 13,2 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27,83 (C-(CH₃)₃); 37,57 (C-(CH₃)₃); 101,6 (C-12); 143,46 (C-7); 147,75 (C-3); 149,29-150,88 (C-4); 155,25 (C-13); 163,35 (C-9); 179,97 (C-11).

Найдено, %: C 45,2; H 4,2; N 28,5. C₁₁H₁₂N₆S₂. Вычислено, %: C 45,21; H 4,12; N 28,77.

3-*tert*-Бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-11(10*H*)-он-4(6*H*)-тион (13). Фильтрат, полученный в предыдущем опыте, выпаривали досуха, остаток растворяли в 5 мл ДМФА и добавляли 10 мл дистиллированной воды (1:2). Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из 2-пропанола и получали желтое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 216-220°C (разл.). Выход 0,045 г (8 %). M 276,32.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в диоксане, пиридине, ДМФА. Не растворим в спирте, воде, хлороформе.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3253, 3067Ю 2963, 1697 (C=O), 1628, 1539, 1509, 1458, 1306, 1362, 1333, 1176 (C=S), 1095, 1031, 946, 768.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,38 с (9H, Bu-*t*); 8,15 с (1H, CH); 13,2 с (1H, NH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 [M^+] (34,8), 261 (8,2), 233 (8,4), 232 (5,1), 202 (20,4), 200 (100), 194 (36,6), 168 (24,2), 167 (20,4), 166 (18,1), 137 (8,9), 136 (6,3), 135 (38,7), 121 (9,6), 105 (16,7), 104 (13,8), 103 (42,05), 102 (6,0), 83 (9,9), 79 (47,3), 63 (44,4), 52 (34,2), 51 (15,0), 50 (8,7), 47 (11,2), 45 (29,7), 41 (40,5).

Найдено, %: С 47,7; Н 4,4; N 30,3. $C_{11}H_{12}N_6OS$. Вычислено, %: С 47,81; Н 4,38; N 30,41.

3-*трет*-Бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитион (12). К суспензии 0,8 г (3 ммоль) 3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-диола (9) в 5 мл пиридина прибавляли 2,22 г (10 ммоль) пентасульфида фосфора. Кипятили 2 ч, фильтровали горячей, фильтрат охлаждали и добавляли 5 мл дистиллированной воды, удаляли растворитель под вакуумом. Осадок растворяли в 10 мл ДМФА и добавляли 20 мл дистиллированной воды (1:2). Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из 2-пропанола и получали черное кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 159-160°C. Выход 0,5 г (54%). M 306,41.

Из фильтрата выделены следы продукта, который не идентифицировали.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в диоксане, пиридине, ДМФА, не растворим в спирте, ацетоне, хлороформе

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 215 (2,141), 309 (1,110), 347 (0,991)

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3413, 3204, 2958, 2926, 1620, 1594, 1525, 1454, 1391, 1336, 1199 (C=S), 1123 (C=S) 1080, 998, 948, 758.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,36 с (9H, *t*-Bu); 2,1 с (3H, CH_3). 11,1 с (1H, NH); 14,5 с (1H, NH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 307 [M^+], 292 (12,3), 264 (25), 225 (100), 198 (50), 181 (19,5), 156 (15,5), 128 (11), 64 (27,5), 59 (45).

Найдено, %: С 47,2; Н 4,5; N 27,4. $C_{12}H_{14}N_6S_2$. Вычислено, %: С 47,06; Н 4,58; N 27,45.

3-трет-Бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тион (14). К суспензии 0,6 г (2 ммоль) 3-трет-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дитиона (11) в 8 мл 2-пропанола прибавляли 0,75 мл (20 ммоль) 85%-ного гидразингидрата и кипятили в течение 20 ч. Фильтровали горячей, охлаждали и прибавляли 7%-ную HCl до pH 5-6. Охлаждали, осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Очистку проводили перекристаллизацией из диоксана и получили бежевое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 285-286 °С. Выход 0,45 г (78%). M 290,35.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в ДМФА, ДМСО. Не растворим в спирте, диоксане, хлороформе, ацетоне.

УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 319,6 (0,502), 263,8 (2,17), 213,6 (1,511).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3452 (NH), 3307 (NH₂), 3139, 2961, 2928, 1634, 1533, 1456, 1362, 1289, 1199 (C=S), 1149, 1071, 1018, 948, 869, 739.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*), 6,5 с (2H, NHNH₂), 8,4 с (1H), 13,5 с (1H, NH).

Масс-спектр, m/z : 291,1135 [$M + H$]⁺, 313,0954 [$M + Na$]⁺, 329,0694 [$M + K$]⁺.

Найдено, %: С 45,6; Н 4,9; N 38,8. $C_{11}H_{14}N_8S$. Вычислено, %: С 45,52; Н 4,83; N 38,62.

3-трет-Бутил-11-гидразино-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тион (15). К суспензии 0,61 г (2 ммоль) 3-трет-бутил-9-метил-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-11(10H)-дитиона (12) в 8 мл 2-пропанола прибавляли 0,75 мл (20 ммоль) 85%-ного гидразингидрата и кипятили в течение 12 ч. Фильтровали горячей, охлаждали и прибавляли 7%-ную HCl до pH 5-6. Отфильтровывали осадок,

сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из диоксана. Получили бурое кристаллическое вещество массой 0,37 г (61%) с $T_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$. M 304,38.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 281,8 (1,121), 210,4 (1,555).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3444 (NH), 3198 (NH₂), 2959, 2924, 2861, 1600, 1536, 1454, 1438, 1390, 1361, 1290, 1254, 1200 (C=S), 1117, 1081, 948, 870, 739.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,35 с (9H, Bu-*t*), 2,45 с (3H, Me), 6,6 с (уш. 3H, NHNH₂), 13,1 с (1H, NH).

Найдено, %: C 47,3; H 5,2; N 36,8. C₁₂H₁₆N₈S. Вычислено, %: C 47,37; H 5,26; N 36,84.

11-Азидо-3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (16). К раствору 0,58 г (2 ммоль) 3-*трет*-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (14) в 10 мл ортофосфорной кислоты при 0^oC и перемешивании добавляли раствор 0,6 г (8 ммоль) нитрита натрия в 5 мл воды (1 ч), перемешивали 10 мин при той же температуре. Фильтровали, осадок промывали дистиллированной водой до pH 6-7 промывных вод, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из метанола. Получали желтые кристаллы с $T_{пл}$ 184-185^oC. Выход 0,47 г (78%). M 301,33.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2). Растворим в спирте, ацетоне, диоксане, пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим в воде, бензоле, хлороформе.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 342,4 (0,445), 258,0 (1,166), 218,6 (0,91).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3285 (NH), 3199, 2931, 2966, 2137 (N₃), 1605, 1536, 1478, 1461, 1391, 1363, 1329, 1201 (C=S), 1125, 1092, 951, 741.

Масс-спектр, m/z : 301,1272 [$M + H$]⁺, 323,1077 [$M + Na$]⁺.

Найдено, %: C 43,8; H 3,6; N 41,8. C₁₁H₁₁N₉S. Вычислено, %: C 43,85; H 3,65; N 41,86.

11-Азидо-3-*трет*-бутил-9-метилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (17).

Получали аналогично соединения 16. Оранжевые кристаллы с $T_{пл}$ 173-178°C (разл.). Выход 0,36 г (58%). M 315,36.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2). Растворим в спирте, ацетоне, диоксане, пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим в воде, бензоле, хлороформе.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 251,4 (0,346), 355,2 (0,259).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3223 (NH), 2967, 2931, 2136 (N_3), 1603, 1538, 1478, 1461, 1392, 1363, 1315, 1290, 1200 (C=S), 1157, 1119, 951, 838, 764.

Масс-спектр, m/z : 337,1224 [$M + Na$]⁺.

Найдено, %: С 45,9; Н 4,3; N 40,2. $C_{12}H_{13}N_9S$. Вычислено, %: С 45,71; Н 4,12; N 39,97.

3-трет-Бутил-13Н-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-4-он (18). К раствору 0,58 г (2 ммоль) 3-трет-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6Н)-тиона (14) в 10 мл полифосфорной кислоты при 0°C и перемешивании добавляли раствор 0,3 г (4 ммоль) нитрита натрия в 5 мл воды (1 ч), перемешивали 3 ч при той же температуре. Фильтровали, осадок промывали дистиллированной водой до рН 6-7 промывных вод, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из метанола и получали оранжевое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 265-270°C (разл.). Выход 0,25 г (44%). M 285,26.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим в воде, бензоле, хлороформе, спирте, ацетоне, диоксане.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 255,2 (0,837), 283,4 (0,475), 354,6 (0,496).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3448 (NH), 3110, 2966, 2800, 1708 (C=O), 1669, 1614, 1542, 1505, 1473, 1456, 1420, 1365, 1312, 1192, 1144, 1100, 1072, 948, 884, 845, 734.

Масс-спектр, m/z : 286,1162 [$M + H$]⁺, 308,0979 [$M + Na$]⁺, 324,0718 [$M + K$]⁺.

Найдено, %: С 46,4; Н 3,6; N 44,3. $C_{11}H_{11}N_9O$. Вычислено, %: С 46,31; Н 3,86; N 44,21.

3-трет-Бутил-9-метил-13H-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4] пиразоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-4-он (33)

Получали аналогично соединения 18. Оранжевое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 230-235°C (разл.). Выход 0,21 г (35%). M 299,29.

УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 256,0 (0,648), 287,0 (0,686).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3214, 3059, 2964, 1695 (C=O), 1609, 1542, 1498, 1407, 1338, 1198, 1160, 1071, 997, 943, 853, 749, 675.

Найдено, %: С 48,4; Н 4,6; N 42,3. $C_{12}H_{13}N_9O$. Вычислено, %: С 48,16; Н 4,34; N 42,14.

3-трет-Бутил-11-(2-формилгидразино)пиримидо[4',5':3,4] пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тион (19). Кипятили 0,3 г (1 ммоль) 3-трет-бутил-11-гидразинопиримидо [4',5':3,4] пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тиона (14) в 5 мл муравьиной кислоты в течение 7 ч. Охлаждали, отфильтровывали выпавший осадок, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из пиридина. Получали бежевое кристаллическое вещество с $T_{пл} > 300$ °C. Выход 0,22 г (68%). M 318,16.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в ДМФА, ДМСО. Не растворим в спирте, ацетоне, хлороформе, диоксане, пиридине.

УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 261,6 (0,685)

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3179, 3059, 2933, 2761, 1679 (C=O), 1597, 1537, 1510, 1477, 1379, 1320, 1175 (C=S), 1137, 1105, 951, 859, 824, 771, 722, 666.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,35 с (9H, Bu-t), 6,64 с (2H, NHNH), 8,35 с (1H, CH), 10,48 с (1H, CHO).

Найдено, %: С 45,3; Н 4,5; N 35,2. $C_{12}H_{14}N_8S$. Вычислено, %: С 45,28; Н 4,40; N 35,22.

Общая методика получения 3-*tert*-бутил-11-арилиденгидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов (20-25). К суспензии 0,58 г (2 ммоль) 3-*tert*-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (14) в 10 мл 2-пропанола прибавляли 4 ммоль свежеперегнанного ароматического альдегида и 0,1 мл H₂SO₄(конц). Кипятили 3 ч. Фильтровали горячей. К остывшему фильтрату прибавляли 15 мл дистиллированной воды, осадок отфильтровывали. Очистку проводили перекристаллизацией из 2-пропанола. Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (4:1); хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2). Растворимы в пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворимы в спирте, воде, ацетоне, хлороформе, бензоле, диоксане.

R –Ph (20). Получали бежевое кристаллическое вещество с T_{пл} 205-210 °С (разл.). Выход 0,54 г (75 %). M 362,39

УФ-спектр, λ_{max} (lg ε), нм: 330,8 (0,650), 269,2 (1,009).

ИК спектр, ν, см⁻¹: 3326, 3171, 2966, 1703 (C=O), 1640, 1565, 1477, 1460, 1361, 1294, 1207, 1152, 1089, 999, 940, 907, 846, 758, 728, 697, 659.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 7,1-7,5 м (5H, Ph); 8,35 с (1H, CH); 8,5 с (1H, CH=). Масс-спектр, m/z: 387,1645 [M + Na]⁺.

Найдено, %: C 59,9; H 5,1; N 17,8. C₁₈H₁₈N₈O. Вычислено, %: C 59,67; H 4,97; N 17,67.

R n-Br-C₆H₄- (21) Получали бежевое кристаллическое вещество с T_{пл} 198-200 °С. Выход 0,72 г (82%). M 441,29.

УФ-спектр, λ_{max} (lg ε), нм: 264 (1,193).

ИК спектр, ν, см⁻¹: 3436, 3256, 3171, 3070, 2965, 2929, 1690 (C=O), 1651, 1584, 1522, 1485, 1459, 1380, 1329, 1289, 1223, 1161, 1069, 1040, 1004, 922, 866, 807, 763, 743.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 7,2-7.6 м (4H, Ph); 7,8 с (1H, CH); 8,65 с (1H, CH=). Масс-спектр, m/z: 480,0678 [M + K]⁺.

Найдено, %: C 49,0; H 4,1; N 25,5. C₁₈H₁₇N₈OBr. Вычислено, %: C 48,98; H 3,85; N 25,39.

R *n*-NO₂-C₆H₄- (22). Получали оранжевое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 180-185°C (разл.). Выход 0,65 г (80%). *M* 407,39.

УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 269,2 (3,171).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3268, 3106, 2976, 2934, 1700 (C=O), 1635, 1607, 1569, 1524, 1485, 1345, 1280, 1172, 1136, 1113, 1072, 1036, 942, 869, 813, 768, 740, 691.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 7,5-8,1 м (4H, Ph); 8,2 с (1H, CH); 8,5 с (1H, CH=).

Найдено, %: C 53,2; H 4,3; N 30,6. C₁₈H₁₇N₉O₃. Вычислено, %: C 53,07; H 4,17; N 30,95.

R *n*-Cl-C₆H₄- (23). Получали бежевое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 194-196 °C. Выход 0,67 г (85%). *M* 396,84.

УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 263,4 (1,782), 319,8 (0,957), 389 (0,824).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435, 3262, 3175, 2965, 2930, 1692 (C=O), 1649, 1592, 1532, 1514, 1492, 1459, 1394, 1362, 1326, 1215, 1174, 1089, 1040, 942, 861, 835, 771, 742.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 7,25-7,5 м (4H, Ph); 8,7 с (1H, CH); 9,0 с (1H, CH=).

Найдено, %: C 54,6; H 4,3; N 28,5. C₁₈H₁₇N₈OCl. Вычислено, %: C 54,54; H 4,29; N 28,28.

R *n*-Me₂N-C₆H₄- (24). Получали коричневое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 215-216 °C. Выход 0,58 г (72%). *M* 405,46.

УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 260,6 (1,548), 363,8 (1,502).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3424, 3242, 3172, 3125, 2925, 2916, 1691(C=O), 1656, 1613, 1584, 1535, 1510, 1435, 1369, 1166, 1036, 994, 892, 861, 828, 798, 759, 680.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 3,57 с (6H, Me₂N-); 6,8-7,7 м (4H, Ph); 8,9 с (1H, CH); 9,6 с (1H, CH=).

Найдено, %: C 59,4; H 5,8; N 31,3. C₂₀H₂₃N₉O. Вычислено, %: C 59,26; H 5,68; N 31,11.

R 3,4-(OH)₂-C₆H₃- (25). Получали желтое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 244-248 °C (разл.). Выход 0,52 г (66%). M 394,39.

УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 200,6 (3,444), 271 (2,267), 313,2 (1,049).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3512, 3454, 3235, 3167, 3120, 2962, 2933, 1687 (C=O), 1651, 1612, 1584, 1512, 1447, 1363, 1303, 1284, 1264, 1169, 1037, 961, 923, 876, 742, 674.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 6,6-7,0 м (3H, Ph); 8,8 с (1H, CH); 9,7 с (1H, CH=); 10,04 с (1H, OH); 9,57 с (1H, OH).

Найдено, %: C 54,6; H 4,5; N 28,6. C₁₈H₁₈N₈O₃. Вычислено, %: C 54,82; H 4,56; N 28,42.

3-*трет*-Бутил-11-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (26). Метод А. К 0,6 г (2 ммоль) 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (11) в водно-метанольном растворе щелочи (метанол: вода – 1:1) при комнатной температуре прибавляли 0,2 мл (3 ммоль) йодистого метила, перемешивали в течение 12 ч. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой до pH=6-7 промывных вод, метанолом и сушили на воздухе. Получали белые кристаллы с $T_{пл}$ > 300°C. Выход 0,47 г (78%). M 306,42

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (4:1)

Растворим в пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим в воде, спирте, ацетоне, хлороформе, диоксане.

УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 353,8 (1,088), 301,4 (0,611), 260,2 (0,997), 223,4 (1,522)

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370, 2966, 1614, 1588, 1546, 1525, 1485, 1445, 1389, 1355, 1327, 1300, 1238, 1156 (C=S), 1116, 1085, 943, 801, 704.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,45 с (9H, Bu-*t*); 4,1 с (3H, Me); 8,5 с (1H, CH).

Найдено, %: C 47,2; H 4,8; N 27,4. C₁₂H₁₄N₆S₂. Вычислено, %: C 47,06; H 4,57; N 27,45.

Метод Б. При перемешивании к 0,87 г (3 ммоль) *3-трет-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дитиона* (11) в водно-метанольном растворе щелочи (метанол: вода – 1:1) прибавляли 0,7 мл (5 ммоль) *n*-бутилового эфира монохлоруксусной кислоты. Перемешивали 12 ч при 40°C. Охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой до нейтральной pH промывных вод, метанолом, сушили на воздухе. Получали белое кристаллическое вещество с $T_{пл} > 300^\circ\text{C}$. Выход 0,58 г (64%). *M* 306,42.

Образцы соединений, полученных по методу А и Б не давали температуры депрессии при смешивании образцов, а их спектральные характеристики совпадали

3-трет-Бутил-9-метил-11-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тион (27). Получали аналогично метода А соединения 26. Получали бурое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 117-120°C (разл.). Выход 0,39 г (61%). *M* 320,44.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (4:1). Растворим в пиридине, ДМФА. Не растворим в воде, спирте, ацетоне, хлороформе, диоксане.

УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 252,6 (1,911). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3333, 2959, 2929, 1615, 1565, 1480, 1458, 1388, 1361, 1249, 1147 (C=S), 1077, 1035, 946,775. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,45 с (9H, Bu-*t*), 2,65 с (3H, Me), 2,75 с (3H, SMe). Найдено, %: C 48,4; H 4,9; N 26,5. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 48,75; H 5,03; N 26,25.

3-трет-Бутил-11-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-он (28). К 0,6 г (2 ммоль) *3-трет-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дитиона* (11) в водно-метанольном растворе щелочи (метанол: вода – 1:1) при комнатной температуре прибавляли 0,7 г (5 ммоль) бромистого бутила. Реакцию вели при перемешивании в течение 12 ч. К раствору прибавляли 7% HCl до pH 6-7. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной

водой до нейтральной среды промывных вод, метанолом, сушили на воздухе. Получали белое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 200-210 °С (разл.). Выход 0,46 г (69%). M 332,43.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (4:1)

Растворим в пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим в воде, спирте, ацетоне, хлороформе, диоксане.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 364,8 (1,018), 334,8 (0,996), 299,6 (1,257), 214,8 (1,956)

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3045, 2958, 2930, 2871, 1709 (C=O), 1640, 1614, 1584, 1541, 1507, 1482, 1455, 1407, 1361, 1336, 1184, 1158, 1119, 1063, 1004, 875, 769, 736 .

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,9-1 м (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,45 с (9H, Bu-*t*); 2,65-2,8 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 3,4-3,45 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 8,8 с (1H, CH), 13,4 с (уш., 1H, NH).

Масс-спектр, m/z : 333,1492 [$M + \text{H}$] $^+$, 355,1312 [$M + \text{Na}$] $^+$.

Найдено, %: С 54,4; Н 6,1; N 25,5. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{SO}$. Вычислено, %: С 54,21; Н 6,02; N 25,30.

3-*tert*-Бутил-11-[(*n*-бутоксигэтанат)меркапто]пиримидо [4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (29). К 0,87 г (3 ммоль) 3-*tert*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дитиона (11) в водно-метанольном растворе щелочи (метанол: вода – 1:1) при комнатной температуре прибавляли 0,7 мл (5 ммоль) *n*-бутилового эфира монохлоруксусной кислоты и перемешивали 24 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 7% HCl . Осадок отфильтровывали промывали дистиллированной водой до нейтральной среды промывных вод, метанолом, сушили на воздухе. Получали светло-коричневое кристаллическое вещество с $T_{пл} = 280-285^\circ\text{C}$ (осм). Выход 0,67 г (55%). M 406,53.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (4:1)

Растворим в пиридине, ДМФА, ДМСО, диоксане. Не растворим в воде, спирте, ацетоне, хлороформе.

УФ спектр, λ_{\max} ($\lg \epsilon$), нм: 348,8 (0,437), 256,0 (0,779).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2962, 2928, 1699 (C=O), 1581, 1536, 1510, 1453, 1387, 1346, 1232 (C=S), 1171, 1137, 1081, 999, 945, 815, 790, 788.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,8-1,1 м (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,4 с (9H, Bu-*t*); 2,7 с (2H, SCH_2C); 3,5-3,9 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 4,1-4,3 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 8,6 с (1H, CH), 13 с (уш., 1H, NH).

Найдено, %: С 50,3; Н 5,6; N 41,3. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 50,24; Н 5,42; N 41,17.

Гидразид (акрид-9-он-10-ил) уксусной кислоты (30) [168]. К 0,1 г (40 ммоль) *n*-бутилового эфира N-акридонуксусной кислоты в 5 мл 2-пропанола добавляли 1 мл 85 % -ного гидразингидрата. Синтез вели в условиях микроволнового излучения в системе MARS (Microwave Acceleration Reaction System) фирмы SEM Corporation. Параметры процесса: мощность микроволнового излучения – 400 Вт; температура – 82°C; время – 80 мин. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Осадок отфильтровали, сушили на воздухе и получали кристаллическое вещество желтого цвета с $T_{\text{пл}}$ 297 °С. Выход 0,04 г (43%). М 267,28.

УФ спектр, λ_{\max} ($\lg \epsilon$), нм: 389 (0,062), 257 (0,165), 341 (0,054), 233 (0,116).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3325, 1659(C=O), 1625(C=O), 1596, 1291, 1296, 1373, 802, 749, 761.

Найдено, %: С 66,5; Н 4,5; N 18,2. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67,18; Н 4,47; N 17,89.

3-[(Акрид-9-он-10-ил)метил]-5,6-диметил-1,2,4-триазин (31). 0,53 г (2 ммоль) гидразида (акрид-9-он-10-ил)уксусной кислоты (30), 0,23 г (3 ммоль) ацетата аммония, 0,44 мл (5 ммоль) диацетила в 7 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 3 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Очистку проводят перекристаллизацией из диоксана. Получали светло-коричневые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 245° С. Выход 0,28 г (45 %). М 316,36.

УФ спектр, λ_{\max} ($\lg \epsilon$), нм: 255(0,991).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3202, 1687 (C=O), 1626, 1594, 1493, 1464, 1377, 1294, 1259, 1181, 1142, 1104, 1064, 855, 752, 669.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,9 с (3H, CH_3), 2,1 с (3H, CH_3), 5,75 с (2H, CH_2), 7,3-8,4 м (8H, Ph).

Масс-спектр, m/z: 317,1397 [$M + \text{H}$] $^+$, 339,1216 [$M + \text{Na}$] $^+$.

Найдено, %: C 72,1; H 5,0; N 17,6. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 72,15; H 5,06; N 17,72.

3-[(Акридон-9-ил-10)метил]-5,6-дифенил-1,2,4-триазин (32).

Получали аналогично соединению 31. Выход 0,32 г (36%), бежевые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 290-291 $^{\circ}\text{C}$. M 440,5.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 249 (0,442).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3196, 3060, 1685 (C=O), 1632, 1597, 1488, 1374, 1293, 1266, 1180, 1064, 1007, 935, 757 (Ph), 695 (Ph).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6,3 с (2H, CH_2), 7,1-7,5 м (8H, Ph), 7,6-8,4 м (10H, Ph).

Найдено, %: C 79,1; H 4,5; N 12,7. $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 79,09; H 4,54; N 12,72.

3-трет-Бутил-11-гидразино-10-(1'-фенилбутанон-3'-ил)пиримидо [4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тион (34). К суспензии 0,58 г (2 ммоль) 3-трет-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тиона (14) в 10 мл 2-пропанола прибавляли 1,3 г (9 ммоль) бензальацетона. Кипятили при перемешивании 30 ч. Фильтровали горячей. Осадок промывали небольшим количеством 2-пропанола. Сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из смеси ДМФА-вода (1:1). Получали белое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 278-280 $^{\circ}\text{C}$. Выход 0,63 г (72 %). M 436,54.

Элюент для хроматографии хлороформ : ацетон (5,5:0,5)

Растворим в пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим в воде, спирте, диоксане, хлороформе, ацетоне.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 336,4 (0,732), 265,0 (1,010).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3336 (NH), 3305 (NH_2), 3199, 3139, 2924, 1699 ($\text{C}=\text{O}$), 1650, 1557, 1539, 1479, 1403, 1368, 1290, 1213, 1175 ($\text{C}=\text{S}$), 1151, 1088, 1003, 956, 918, 855, 816, 743.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 2,5 с (3H, CH_3), 2,7-2,9 д (2H, CH_2), 6,1-6,2 д (NHNH_2), 6,8 с (NHNH_2), 7,1-7,6 м (5H, Ph), 8,4 с (1H, CH), 8,9 с (1H, $\text{CH}_{\text{альд}}$).

Найдено, %: C 57,9; H 5,5; N 25,8. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_8$. Вычислено, %: C 57,79; H 5,50; N 25,69.

7-Амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4(6H)-он (35).

Метод А. К суспензии 0,28 г (1 ммоль) этил-7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазина-8-карбоновой кислоты (3) в 10 мл 2-пропанола прибавляли 0,2 мл (5 ммоль) 84% гидразингидрата и кипятили в течение 10-12 ч. Охлаждали, добавляли дистиллированную воду (1:1), выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Очистку проводили перекристаллизацией из 2-пропанола и получали светло-розовое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. Выход 0,13 г (62%). $M 207,21$.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (9:1).

Растворим в диоксане, пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим в спирте, ацетоне, хлороформе, воде.

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 211 (2,005), 256 (2,078), 332 (0,681).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3437, 3298, 3162, 2615, 1628 ($\text{C}=\text{O}$), 1585, 1531, 1457, 1389, 1360, 1321, 1209, 1104, 947, 814, 781, 738.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 5,7 с (2H, NH_2); 8,4 с (1H, CH); 13,71с (1H, NH).

Найдено, %: C 52,2; H 6,5; N 33,8. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 52,16; H 6,32; N 33,79.

Метод Б. 0,25 г (1 ммоль) этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбоновой кислоты (10) кипятили в 10 мл в ДМФА в течение 10-12 ч. Фильтровали, фильтрат охлаждали, добавляли дистиллированную воду (1:1), осадок отфильтровывали.

Перекристаллизовывали из 2-пропанола и получали светло-розовое кристаллическое вещество с $T_{пл} > 300^{\circ}\text{C}$. Выход 0,14 г (69%). M 207,21.

Образцы соединений, полученных по методу А и Б не давали температуры депрессии при смешивании образцов, а их спектральные характеристики совпадали.

3-*трет*-Бутил-7-[(гидроксиметил)амино]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (36). К суспензии 0,41 г (2 ммоль) 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина-4(6*H*)-она (35), 0,5 мл (6 ммоль) формалина в 5 мл воды при перемешивании по каплям добавляли раствор 10%-ного NaOH до pH 9-10. Перемешивали при комнатной температуре 18-20 ч. Фильтровали, фильтрат подкисляли до pH 7, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячей дистиллированной водой, сушили на воздухе и получали белое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 258-260 °C (разл.). Выход 0,8 г (68 %). M 237,23.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в ДМФА, ДМСО, пиридине. Не растворим в спирте, диоксане, хлороформе, ацетоне, воде.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 211,4 (1,496), 265 (1,352), 319,2 (0,761).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3361 (ОН), 2960, 1690 (C=O), 1604, 1536, 1458, 1364, 1290, 1169, 1020, 934, 861, 773, 706.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,38 с (9H, Bu-*t*); 4,05 с (1H, ОН); 4,3 с (2H, CH₂); 4,85 (1H, NH); 6,9 с (1H, CH); 13,4 с (1H, NH).

Найдено, %: С 50,5; Н 6,5; N 29,6. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 50,63; Н 6,33; N 29,54.

3-*трет*-Бутил-7-гидроксипиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (37). К смеси 0,41 г (2 ммоль) 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазина-4(6*H*)-она (35) в 5 мл 15%-ной HCl при 0°C и перемешивании добавляли раствор 0,41 г (6 ммоль) нитрита натрия в 4 мл дистиллированной воды (1 ч), перемешивали 30 мин при той же температуре. Фильтровали,

осадок промывали дистиллированной водой и кипятили 2 ч в 10 мл 2 н HCl. Охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой. Очистку проводили растворением в хлороформе, раствор фильтруют и из фильтрата удаляли растворитель. Получили коричневое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 189-191°C (разл). Выход 0,12 г (29%). *M* 208,19.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в ДМФА, ДМСО, пиридине. Не растворим в спирте, диоксане, хлороформе, ацетоне.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 193,2 (3,284), 200,2 (3,180), 254,8 (2,665), 325,2 (1,310).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3170 (ОН), 2968, 2930, 1695 (C=O), 1602, 1530, 1458, 1364, 1310, 1271, 1158, 1122, 946, 867, 752.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 3,35 с (1H, OH); 8,3 с (1H, CH); 13,7 с (уш. 1H, NH).

Найдено, %: C 51,8; H 5,7; N 26,8. $C_9H_{12}N_4O_2$. Вычислено, %: C 51,92; H 5,77; N 26,92.

3-*tert*-Бутил-7,8-диметил-9H-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он (38). К суспензии 0,41 г (2 ммоль) 7-амино-3-*tert*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазина-4(6H)-она (35) в 5 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 1,54 г (20 ммоль) ацетата аммония, 0,44 мл (5 ммоль) диацетила и перемешивали при температуре 45-50°C 15 ч. Охлаждали, осадок отфильтровывали. Перекристаллизовывали из бутан-1-ола и получали бежевое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 269-270°C. Выход 0,3 г (57%). *M* 259,28.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в горячей уксусной кислоте, пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим в спирте, диоксане, хлороформе, ацетоне.

УФ спектр, λ_{\max} ($\lg \epsilon$), нм: 253 (0,745), 361 (0,721).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3456, 3334, 3248, 3166, 2958, 1672 (C=O), 1625, 1590, 1532, 1460, 1418, 1352, 1269, 1118, 964, 901, 772, 704.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,35 с (9H, Bu-*t*); 2,05 с (3H, Me); 2,2 с (3H, Me); 6,0 с (уш. 1H, CH); 10,65 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10,10 (CH₃); 24,16 (CH₃); 27,58-27,79 (C-(CH₃)₃); 36,76 (C-(CH₃)₃); 83,49 (C-11); 142,44 (C-3); 146,59-147,22 (C-4); 148,45 (C-12); 158,9 (C-8); 163,64 (C-7), 179,23 (C-10).

Найдено, %: C 60,4; H 6,6; N 26,9. C₁₃H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 60,23; H 6,56; N 27,03.

3-*tert*-Бутил-7,8-дифенил-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он (39). Получали аналогично соединения 38. Перекристаллизовывали из пиридина и получали светло-желтое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 241-242°C. Выход 0,39 г (52%). M 383,41.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в ДМФА, ДМСО. Не растворим в спирте, диоксане, пиридине, уксусной кислоте.

УФ спектр, λ_{\max} ($\lg \epsilon$), нм: 326 (0,718).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3478, 3252, 3168, 1683 (C=O), 1622, 1482, 1330, 1133, 930, 685.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,4 с (9H, Bu-*t*); 6,35 с (1H, CH); 7,32 т (4H, $J=7,12$, *m*-Ph); 7,4 т (2H, $J=7,87$, *p*-Ph); 7,5 д (4H, $J=3,75$, *o*-Ph); 11,4 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28,06 (C-(CH₃)₃); 37,06 (C-(CH₃)₃); 126,33 (C-11); 129,08 (-Ph); 130,18 (-Ph); 133,18 (C-10); 141,5 (C-7); 142,45 (C-8); 146,97-147,22 (C-4), 160,08 (C-3), 166,05 (C-12).

Масс-спектр, m/z : 383,1741 [$M + \text{H}$]⁺, 405,1560 [$M + \text{Na}$]⁺, 421,1299 [$M + \text{K}$]⁺.

Найдено, %: С 72,0; Н 5,5; N 18,3. $C_{23}H_{21}N_5O$. Вычислено, %: С 72,06; Н 5,48; N 18,27.

3-*трет*-Бутил-7-[(бензоилфенилметилен)амино]пиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (40). К суспензии 0,41 г (2 ммоль) 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*с*][1,2,4]-триазина-4(6*H*)-она (35) в 5 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 0.63 г (3 ммоль) дифенилэтандиона. Кипятили 2 ч. Охлаждали, осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из диоксана и получали желтое кристаллическое вещество массой с $T_{пл}$ 207-209°C (разл.). Выход 0,67 г (84 %). M 399,41.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол : уксусная кислота (4:1:0,2).

Растворим в ДМФА, ДМСО, пиридине. Не растворим в спирте, диоксане, уксусной кислоте, хлороформе, ацетоне.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 341,4 (0,264), 256,4 (0,356).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3442, 3377, 3253, 3176, 2970, 2929, 1700 (C=O), 1683 (C=O), 1630, 1536, 1502, 1444, 1352, 1327, 1151, 1122, 1082, 954, 828, 768, 743, 696.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,4 с (9H, Bu-*t*); 6,65 с (1H, CH); 7,4 т (4H, $J=6,9$, *m*-Ph); 7,5 т (2H, $J=7,12$, *p*-Ph); 7,6 д (4H, $J=3,42$, *o*-Ph); 13,15 с (1H, NH).

Масс-спектр, m/z : 400,1768 [$M + H$]⁺, 422,1587 [$M + Na$]⁺, 438,1327 [$M + K$]⁺.

Найдено, %: С 69,2; Н 5,3; N 17,5. $C_{23}H_{21}N_5O_2$. Вычислено, %: С 69,17; Н 5,26; N 17,54.

3-*трет*-Бутил-9-метил-7-фенил-7*H*,8*H*-пиримидо[2,3:2',3']пиразоло [5,1-*с*][1,2,4]триазин-4-он (41). К суспензии 0,6 г (3 ммоль) 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*с*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (10А) в 10 мл 2-пропанола прибавляли 1,3 г (9 ммоль) бензальацетона. Кипятили при перемешивании в течение 30 ч. Фильтровали горячей. Осадок промывали небольшим количеством 2-пропанола. Сушили на воздухе.

Перекристаллизовывали из 2-пропанола. Получали желтое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 260-261°C. Выход 0,55 г (55 %). M 335,41.

Элюент для хроматографии хлороформ : ацетон – 5,5:0,5.

Растворим в диоксане, пиридине, ДМФА, ДМСО, ацетоне, хлороформе. Не растворим в воде, спирте.

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 341,2 (0,613), 338,6 (0,607), 277,2 (0,575), 266,0 (0,588), 249,8 (0,589).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3464, 3237, 3162, 2993, 2955, 2925, 1681 (C=O), 1628, 1585, 1509, 1475, 1420, 1353, 1280, 1178, 1151, 1093, 949, 909, 748, 728, 686.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 2,2 с (3H, Me); 6,9 с (1H, C₍₇₎-H); 6,95 с (1H, C₍₁₂₎-H); 7,15 д (2H, C₍₈₎-H₂); 7,25 т (2H, $J=7,1$, *m*-Ph); 7,35 т (1H, $J=7,3$, *p*-Ph); 7,65 д (2H, $J=3,5$, *o*-Ph).

Найдено, %: С 68,2; Н 6,5; N 21,2. C₁₉H₂₁N₅O. Вычислено, %: С 68,06; Н 6,27; N 20,89.

3-*трет*-Бутил-9-метил-4-оксо-7-фенил-7*H*,8*H*-пиримидо[2,3: 2',3'] пиразоло [5,1-*c*][1,2,4]триазин-12-карбоновая кислота (42). К суспензии 0,5 г (2 ммоль) 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (9) в 10 мл 2-пропанола прибавляли 0,6 г (4 ммоль) бензальацетона. Кипятили при перемешивании в течение 25 ч. Фильтровали горячей. Фильтрат охлаждали и добавляли 10 мл дистиллированной воды (1:1). Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из 2-пропанола и получали желтое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 205-210°C (разл). Выход 0,46 г (61 %). M 379,22.

Элюент для хроматографии хлороформ : ацетон (5,5:0,5)

Растворим в диоксане, пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворим в воде, спирте, ацетоне, хлороформе

УФ спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 288,8 (2,594).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3209, 2956, 1675 (C=O), 1626 (C=O), 1542, 1499, 1453, 1389, 1359, 1141, 969, 744, 698.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,35 с (9H, Bu-*t*); 2,35 с (3H, Me), 6,8 с (1H, H-7), 7,2-7,45 м (5H, Ph), 7,6 д (2H, C- $_8\text{H}_2$), 12,7 с (1H, OH).

Найдено, %: С 63,2; Н 5,6; N 18,4. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63,32; Н 5,54; N 18,47.

Общая методика получения этил 7-(*R*-метиленамино)-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты.

К суспензии 5 ммоль этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) в 10 мл 2-пропанола прибавляли 7 ммоль ароматического альдегида (бензальдегида, *n*-N,N-диметиламинобензальдегида, фурфурола) и кипятили 7-18 ч. Охлаждали, осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Растворимы в пиридине, ДМФА, ДМСО. Не растворимы в спирте, воде, ацетоне, хлороформе, бензоле, диоксане.

Элюент для хроматографии - хлороформ : ацетон (4:1).

Этил [7-(фенилметиленамино)-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (43).

Очистку проводили перекристаллизацией из диоксана и получали бурое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 237-239 °С. Выход 1,05 г (53%). M 367,41.

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 357,6 (0,379), 254,6 (2,473), 203,0 (4,000), 197,6 (4,000).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3059, 3027, 2927, 2931, 1689 (C=O), 1614 (C=O), 1574, 1493, 1451, 1361, 1276, 1216, 1156, 1112, 1028, 865, 741, 696.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,25 т (3H, $J=7,2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,4 с (9H, Bu-*t*); 4,3 к (2H, $J=7,0$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 7,1-7,5 м (5H, Ph) 8,0 с (1H, CH), 13,3 с (1H, NH).

Найдено, %: С 62,2; Н 5,8; N 19,1. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62,13; Н 5,72; N 19,07.

Этил-7-[*n*(N,N-диметиламино)фенилметиленамино]-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (44) Очистку проводили перекристаллизацией из диоксана и получали светло-желтое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 254-256 °С. Выход 1,23 г (60%). M 396.47

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 209 (3,750), 244 (2,118), 331 (0,908), 371 (0,994).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433 (NH), 2956, 2957, 1690 (C=O), 1606 (C=O), 1540, 1480, 1454, 1389, 1362, 1144, 1008, 973, 831, 745, 661.

Найдено, %: С 63,5; Н 6,6; N 17,8. $C_{21}H_{26}N_5O_3$. Вычислено, %: С 63,63; Н 6,56; N 17,67.

Этил {7[(фуранил-2)метиленамино]-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин}-8-карбоновой кислоты (45). Очистку проводили перекристаллизацией из метанола. Получали темно-коричневое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 280-284 °С (разл.). Выход 0,86 г (48%). M 357.37

УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 248 (3,959), 318 (1,068).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3490 (NH), 1720 (C=O), 1580 (C=O), 1520, 1380, 1160, 905.

Найдено, %: С 57,2; Н 5,4; N 19,8. $C_{17}H_{19}N_5O_4$. Вычислено, %: С 57,14; Н 5,32; N 19,62.

7-(Фенилметиленамино)-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрил (46). К суспензии 1,16 г (5 ммоль) 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила (4) в 10 мл 2-пропанола прибавляли 1,6 мл (15 ммоль) бензальдегида и 0,5 мл серной кислоты. Кипятили в течение 10 ч. Охлаждали, отфильтровали осадок, сушили на воздухе. Очистку проводили из смеси диоксан : вода – 1:1. Получали белое кристаллическое вещество с $T_{пл} > 300$ °С . Выход 1,15 г (72%). M 320.35.

Элюент для хроматографии - хлороформ : ацетон (4:1).

Растворим в пиридине, ДМФА. Не растворим в спирте, воде, ацетоне, хлороформе, бензоле, диоксане.

УФ-спектр, λ_{\max} (lg ϵ), нм: 322,2 (1,091), 254,6 (2,574), 202,0 (3,996).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415, 3143, 2927, 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1626, 1571, 1542, 1509, 1456, 1364, 1342, 1299, 1190, 1133, 1011, 960, 899, 738.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,35 с (9H, Bu-*t*); 7,1-7,4 м (5H, Ph); 7,3 с (1H, CH), 14,0 с (1H, NH).

Найдено, %: C 64,2; H 5,2; N 26,5. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 63,75; H 5,0; N 26,25.

7-(Фенилметиленамино)-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он (47). К суспензии 1 г (5 ммоль) 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (35) в 10 мл 2-пропанола прибавляли 1,6 мл (15 ммоль) бензальдегида и 0,5 мл серной кислоты. Кипятили в течение 5 ч. Охлаждали, отфильтровали осадок, сушили на воздухе. Очистку проводили из смеси диоксан : вода – 1:1. Получали бежевое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 285-286 °С. Выход 0,98 г (64%). M 307.35.

Элюент для хроматографии - хлороформ : ацетон (4:1).

Растворим в пиридине, ДМФА. Не растворим в спирте, воде, ацетоне, хлороформе, бензоле, диоксане.

УФ-спектр, λ_{\max} (lg ϵ), нм: 341,8 (1,520), 336,8 (1,523), 332,8 (1,517), 262,6 (1,463).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3462, 3234, 3136, 2954, 2926, 1683 ($\text{C}=\text{O}$), 1637, 1597, 1528, 1511, 1475, 1358, 1406, 1291, 1181, 1138, 1069, 964, 942, 802, 750.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 7,1-7,7 м (5H, Ph); 8,25 с (1H, CH), 13,0 с (1H, NH).

Найдено, %: C 66,5; H 5,6; N 23,2. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 66,45; H 5,54; N 22,80.

(3-*трет*-Бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинил-7) diaзоний хлорид (48). К суспензии 0,84 г (3 ммоль) этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (3) в 5

мл 15%-ной HCl при 0°C и перемешивании добавляли раствор 0,62 г (9 ммоль) нитрита натрия в 6 мл дистиллированной воды (1 ч), перемешивали 30 мин при той же температуре. Отфильтровали выпавший осадок, промывали дистиллированной водой. Получили светло-желтое кристаллическое вещество с $T_{пл} > 300^\circ\text{C}$. Выход 0,6 г (78%). M 253,67.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол – 4:1

Растворим в диоксане, пиридине, ДМФА, ДМСО, ацетоне, хлороформе. Не растворим в воде, этаноле.

УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 326,4 (1,334), 255,8 (1,612), 203,6 (2,919).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3261, 3192, 3078, 2973, 2238 ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1717 ($\text{C}=\text{O}$), 1625, 1545, 1514, 1483, 1408, 1363, 1318, 1281, 1075, 945, 856, 741, 697

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,37 с (9H, Bu-*t*), 8,5 с (1H, CH), 14,7 с (1H, NH).

Найдено, %: C 42,8; H 4,2; N 33,5. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{OCl}$. Вычислено, %: C 42,60; H 3,94; N 33,13.

N-(3-*трет*-Бутил-4,8-дитиоксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амид метадитиофосфорной кислоты (49). К суспензии 2,3 г (10 ммоль) 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазина-8-карбонитрила (4) в 10 мл пиридина прибавляли 3,33 г (15 ммоль) пентасульфида фосфора. Кипятили 3,5-4 ч, фильтровали горячей, фильтрат охлаждали и добавляли 10 мл дистиллированной воды (1:1). Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из 2-пропанола и получали желтое кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 266-267°C. Выход 2,4 г (69%). M 347,44.

Элюент для хроматографии хлороформ : метанол (4:1).

Растворим в пиридине, ДМФА, ДМСО, горячем ацетоне, диоксане. Не растворим в хлороформе, спирте, воде

УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 194,8 (3,133), 200 (3,077), 240 (2,314), 333,7 (2,23)

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3429, 3050, 2940, 2850, 1630, 1611, 1560, 1486, 1453, 1410, 1355, 1280, 1200 (C=S), 1100 (C=S), 1080, 1060, 1020, 933, 750 (P=S), 727 (P=S), 677, 642, 571, 460.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,35 с (9H, Bu-*t*); 6,7 с (1H, NH).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 348 (7,3) [M^+], 222 (3,8), 149 (8,9), 100 (18,2), 98 (28,8), 97 (7,7), 80 (7,1), 79 (100), 78 (14,5), 58 (3,6), 57 (7,3), 52 (69,2), 51 (52,2), 50 (26,4), 49 (53,2), 47 (8,4), 46 (1,3), 44 (1,4).

Найдено, %: C 31,3; H 2,9; N 20,2. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_5\text{S}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 31,12; H 2,88; N 20,17.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны являются удобными реагентами в синтезе новых функциональных производных и гетероконденсированных систем, содержащих пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновый фрагмент. Доказано, что природа заместителя в положении 8 пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов влияет на ход реакции.
2. Разработаны методы синтеза ранее неописанных *N*-(3-*трет*-бутил-4,8-дитиоксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амида метадитиофосфорной кислоты и производных имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, пиримидо[2,3;2',3']пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов.
3. Впервые проведено замещение оксогрупп на тиоксогруппы в 3-*трет*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионах и исследовано нуклеофильное замещение по тиоксогруппе, которое позволило получить алкилмеркапто-, гидразинопроводные.
4. Разработаны методы синтеза на основе гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, позволяющие получить арилиденгидразино-, азидопроводные и гетероконденсированные системы, содержащие тетразольный цикл.
5. Показана возможность формирования триазинового цикла на основе гидразида (акрид-9-он-10-ил)уксусной кислоты в реакциях с α -дикетонами.
6. Использование микроволнового синтеза на системе MARS (Microwave Acceleration Reaction System) фирмы CEM Corporation позволило усовершенствовать методики получения различных производных, содержащих пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновый фрагмент.

Список литературы

1. Мазитова А. К., Буйлова Е. А., Аминова Г. К. Синтез соединений ряда 1,2,4-триазинонов // Башкирский химический журнал. 2006. № 2. С. 5-9.
2. Safarov S., Kulakov E., Kukaniew N., Kolshorn H., Meier H. Ring-expansion of 5-methylene-thiazolidine-2-thione with hydrazine // J. Heterocycl. Chem. 2009. № 46. P. 552-554.
3. Montagnat O., Van K., Duffy S., Khakham Y., Avery V., Hughes A. 3-Alkylthio-1,2,4-triazine dimers with potent antimalarial activity // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010. № 20. P.6024-6029.
4. Бунев А.С., Стацюк В.Е., Остапенко Г.И., Пурьгин П.П. Синтез 2-азолилзамещенных пиридинов на основе реакции Боджера // Журнал органической химии. 2014. № 7. С. 1081-1082.
5. Миронович Л.М., Промоненков В.К. 1,2,4-Триазины. Итоги науки и техники Т. 22. М.: ВИНТИ. Сер. органическая химия, 1990. 267 с.
6. Пулатов Э.Х., Исобаев М.Д., Авлонов Б.М. Гидразингидрат в реакции образования триазинового цикла // Известия Академии наук республики Таджикистан. 2011. № 4. С. 90-95.
7. Alekseyev V. V., Lagoda I. V., Yakimovich S. I., Yegorova M. B. 1,2,4-Triazine – products of reaction of thiocarbohydrazide and its alkyl(aryl)-substituted derivatives with 1,2-dicarbonyl compounds // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2010. № 8. P. 1202.
8. Алексеева И. В., Пальчиковская Л. И., Усенко Л. С., Костина Г. В. Трициклическая 1,2,4-триазинсодержащая гетеросистема: направленный синтез новых биологически активных соединений // Биополимеры и клетка. 2008. № 5. С. 406-411.
9. Krauth F., Dahse H., Ruttinger H., Frohberg P. Synthesis and characterization of novel 1,2,4-triazine derivatives with antiproliferative activity // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2010. № 18. P.1816–1821.

10. Huang P., Lee K. Synthesis and antibacterial evaluation of 6-azapyrimidines with α -methylene- ϵ -(4-substituted phenyl)- ϵ -butyrolactone pharmacophores // *Med. Chem. Res.* 2011. № 20. P. 1081–1090.
11. Sztanke K., Pasternak K., Rzymowska J., Sztanke M., Kandefer-Szerszen M. Synthesis, structure elucidation and identification of antitumoural properties of novel fused 1,2,4-triazine aryl derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2008. № 43. P. 1085-1094.
12. Dalloul H. M., Al-Shorafa A.Z. On reactions of triazinones: Synthesis of new 5-arylidene-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ones // *Organic Communication.* 2009. № 1. P. 20-27.
13. Hynes J., Doubleday Jr., Dyckman W. W., Godfrey A. J., Grosso J. D., Kiau J. A., Leftheris S. N-Amination of Pyrrole and Indole Heterocycles with Monochloramine (NH₂Cl) // *Org. Chem.* 2004. № 69 . P. 1368–1371.
14. Hynes J., Alaric Jr., Dyckman J., Lin S., Wroblewski S.T., Kathleen H.W., Gillooly M. Design, Synthesis, and anti-inflammatory properties of orally active 4-(phenylamino)-pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine p38r mitogen-activated protein kinase inhibitors // *J. Med. Chem.* 2008. № 51. P. 4–16.
15. Zhang Z., Wang J. Recent studies on the reactions of α -diazocarbonyl compounds // *Tetrahedron.* 2008. № 64. P. 6577.
16. Bashford K. E., Cooper A. L., Kane P. D., Moody C. J., Muthusamy S., Swann E. N–H. Insertion reactions of rhodium carbenoids. Part 3. The development of a modified Bischler indole synthesis and a new protecting-group strategy for indoles // *Journal of the Chemical Society.* 2002. № 1. P. 1672-1678.
17. Lee S. H., Clapham B., Koch G., Zimmermann J., Janda K. D. Simple and efficient procedure for synthesis of N'-arylamidines using trimethylaluminum // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2013. № 4. P. 1266-1268.
18. Davies J. R., Kane P. D., Moody C. J. N-H Insertion reactions of rhodium carbenoids. Part 5. A convenient route to 1,3-azoles // *Tetrahedron.* 2004. № 60. P. 3967.

19. Altuna-Urquijo M., Gehre A., Stanforth S. P., Tarbit B. Convenient synthesis of pyridine and 2,2'-bipyridine derivatives // *Tetrahedron*. 2009. № 65. P. 975-984.
20. Hughes R. A., Thompson S. P., Alcaraz L., Moody C. J. Total synthesis of the thiopeptide antibiotic amythiamicin D // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. № 127. P. 644-651.
21. Linder J., Blake A., Moody C. J. Total synthesis of siphonazole and its O-methyl derivative, structurally unusual bis-oxazole natural products // *Org. Biomol. Chem.* 2008. № 6. P. 3908-3916.
22. Shi B., Lewis W., Campbell I. B., Moody C. J. A concise route to pyridines from hydrazides by metal carbene N-H insertion, 1,2,4-triazine formation, and Diels-Alder reaction // *Org. Lett.* 2009. № 16. P. 3686-3688.
23. Upadhyay K., Manvar A., Loddio R., Colla P.L., Virsodiya V., Chaniyara J.T., Shah A. Syntheses and in vitro biological screening of 1-aryl-10*H*-[1,2,4]triazolo[3',4':3,4][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indoles // *Med. Chem. Res.* 2013. № 22. P. 3675-3686.
24. Gupta L., Sunduru N., Verma A., Srivastava S., Gupta S., Goyal N., Chauhan M.S., Donovan L. Synthesis and biological evaluation of new [1,2,4]triazino[5,6-*b*]indol-3-ylthio-1,3,5-triazines and [1,2,4]triazino[5,6-*b*]indol-3-ylthio-pyrimidines against // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. № 45. P. 2359-2365.
25. Ulomskiy E., Medvedeva N. R., Shchepochkin A. V., Eltsov O. S., Rusinov V. L., Chupakhin O. N., Deeva E. G., Kiselev O. I. Fluorinated[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and [1,2,4]triazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. № 9. P. 1164-1169.
26. Deev S. L., Yasko M. V., Karpenko I. L., Korovina A. N., Khandazhinskaya A. L., Andronova V. L., Galegov G. A., Ulomskii E. N., Kukhanova M. K. 1,2,4-Triazoloazine derivatives as a new type of herpes simplex virus inhibitors // *Bioorg. Chem.* 2010. № 38. P. 265-270.
27. Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Кожевников Д.Н., Кожевников В.Н., Раевский К.С., Наркевич В.Б. Методы синтеза amino-1,2,4-триазинов как

потенциальных антиконвульсантов // Азотистые гетероциклы. 2001. № 1. С. 570-572.

28. Chupakhin O. N., Rusinov G. L., Itsikson N. A., Beresnev D. G., Fedorova O. V., Ovchinnikova I. G. New 1,2,4-triazine-containing podands: synthesis and properties // Russian Chemical Bulletin, International Edition. 2004. № 10. P. 2308-2313.

29. Jorma K. A., Matikainen T., Hannu O. E. Novel intramolecular cyclization reaction: facile solvent-free microscale synthesis suitable for rapid production of libraries of 3-amino-1,2,4-triazines and for combinatorial chemistry // Microchimica Acta. 2004. № 146. P. 49-53.

30. Shoukry A. A., Alghanmi R. M. Synthesis, DNA binding and complex formation reactions of 3-amino-5,6-dimethyl-1,2,4-triazine with Pd(II) and some selected biorelevant ligands // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2014. P. 1-35.

31. Mironovich L. M., Salistaya G. S., Promonenkov V. K. Synthesis of 4-amino-6-phenyl-3-thioxo-2,3-dihydro-1,2,4-triazine-5(4*H*)-one // Russian Journal of General Chemistry. 2001. № 6. P. 991-992.

32. Abernethy G., Higgs K. Detection of 3-amino-1,2,4-triazine adulteration in milk using an oxidation product 3-amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one // Journal of Chromatography A. 2013. № 1285. P. 165– 167.

33. Мазитова А. К., Сухарева И. А., Аминова Г. Ф., Галиева Д. Р. Исследование методов синтеза 1,2,4-аминотриазинов // Башкирский химический журнал. 2007. №2. С. 25-29.

34. Gucky T., Frysova I., Slouka J., Hajduch M., Dzubak P. Cyclocondensation reaction of heterocyclic carbonyl compounds, Part XIII: Synthesis and cytotoxic activity of some 3,7-diaryl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazines // European Journal of Medicinal Chemistry. 2009. № 44. P. 891-900.

35. Al-Adiwish W.M., Tahir M.I.M., Siti-Noor-Adnalizawati A., Hashim S. F., Ibrahim N., Yaacob W.A. Synthesis, antibacterial activity and cytotoxicity of new

- fused pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine derivatives from new 5-aminopyrazoles // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. № 64. P. 464-476.
36. Carling R.W. Russell M. G., Moore K.W., Mitchinson A. 2,3,7-Trisubstituted pyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazines: Functionally selective GABAA α 3-subtype agonists // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* . 2006. № 16. P. 3550-3554.
37. Danagulyan G. G., Boyakhchyan A. P., Tumanyan A. K., Danagulyan A. G., Kirakosyan V. G. Novel type of isomerizational recyclization of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine to pyrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazines derivative // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. № 3. P. 386-389.
38. Mojzych M. Subertová V., Bielawska A., Bielawski K., Bazgier V. Synthesis and kinase inhibitory activity of new sulfonamide derivatives of pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazines // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. № 78. P.217-224.
39. Ciciani G., Coronello M., Guerrini G., Selleri S., Cantore M., Failli P. Synthesis of new pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]benzotriazines, pyrazolo[5,1-*c*]pyrido[4,3-*e*][1,2,4]triazines and their open analogues as cytotoxic agents in normoxic and hypoxic conditions // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008. № 16. P. 9409–9419.
40. Mojzych M., Karczmarzyk Z., Wysocki W., Urbanczyk-Lipkowska Z., Zaczek N. Valence tautomerism of new pyrazolo[4,3-*e*]tetrazole[4,5-*b*][1,2,4]triazines // *Journal of Molecular Structure*. 2014. № 1067. P. 147-153.
41. Sztanke K., Pasternak K., Rajtar B., Sztanke M., Majekc M., Polz-Dacewicz M. Identification of antibacterial and antiviral activities of novel fused 1,2,4-triazine esters // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. № 15. P. 5480–5486.
42. Karci F. Synthesis of some novel pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine derivatives and investigation of their absorption spectra // *Dyes and Pigments*. 2008. № 76. P. 97-103.
43. Shawali A. S. A new convenient synthesis of 3-hetaryl-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines // *Journal of Advanced Research*. 2012. №3. P.185-188.

44. Миронович Л.М., Костина М.В. Синтез производных 8-*R*-7-амино-3-*трет*-бутил-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов // Химия гетероциклических соединений. 2011. №10. С.1555-1559.
45. Диденко В.В., Воронкова В.А., Шихалиев Х.С. Превращение 3-алкил-4-(метоксифенил)-1*H*-пиразоло-5-дiazониевых солей // Журнал органической химии. 2009. №2. С. 223-226.
46. Щегольков Е.В., Садчикова Е.В., Бургарт Я.В., Солоухин В.И. Синтез и строение 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроимидазоло[5,1-*c*]триазинов // Журнал органической химии. 2009. №4. С. 586-594.
47. Sztanke K., Pasternak K., Sidor-Wojtowicz A., Truchlinska J., Jozwiak K. Synthesis of imidazoline and imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazole aryl derivatives containing the methylthio group as possible antibacterial agents // Bioorg. Med. Chem. 2006. № 14. P. 3635-3642.
48. Кузьменко Т.А., Морковник А.С., Бородкин Г.С. 1-Амино-2-гидразинобензимидазол и его реакции с некоторыми карбонильными соединениями // Журнал органической химии. 2014. № 5. С. 739-745.
49. Кузьменко Т.А., Диваева Л.Н., Морковник А.С., Анисимова В.А., Бородкин Г.С., Кузьменко В.В. 1-Ацилметилбензимидазол-2-сульфо кислоты и их циклизация *N*-нуклеофилами // Журнал органической химии. 2014. № 5. С. 727-734.
50. Wang M., Gao M., Zheng Q. H. Synthesis of carbon-11-labeled 4-(phenylamino)-pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine derivatives as new potential PET tracers for imaging of p38α mitogen-activated protein kinase // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2014. № 24. P. 3700-3005.
51. Ogan M. D., Tran S. B., Rinehart J. K. Synthesis of [¹³C₄, ¹⁵N₂]pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazinone // Journal of Label Compounds Radiopharmaceutical. 2006. № 49. P. 139–145.
52. Xin M. Zhang L., Tang F., Wenb J., Zhao X., Liu Z., Cheng L., Shen H. Design, synthesis, and evaluation of pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines derivatives as

- novel hedgehog signaling pathway inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014. № 22. P. 1429-1440.
53. El-Shehawy A. A. Alkylation of aldiminomercaptotriazinones using allyl halides and allylmetal compounds // *Heteroatom Chemistry*. 2003. № 3. P. 280-287.
54. Egorov I. N., Rusinov V. L., Slepukhin P. A., Chupakhin O. N. Synthesis and crystal structure of (S)-2-((S)-2-(N-Ts-Amino)-3-methylbutanoyl)-3-(1*H*-indol-3-yl)-6-phenyl-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one // *J Chem. Crystallogr.* 2010. № 40. P. 387–390.
55. Rusinov V. L., Ulomskii E. N., Chupakhin O. N., Charushin V. N. Azolo[5,1-*c*]1,2,4-triazines as a new class of antiviral compounds // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2008. № 5. P. 985-1014.
56. Rusinov V. L., Chupakhin O. N., Deev S. L., Shestakova T. S., Ulomskii E. N., Rusinova L. I., Kiselev O. I., Deeva E. G. Synthesis and antiviral activity of nucleoside analogs based on 1,2,4-triazolo[3,2-*c*][1,2,4]triazin-7-ones // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2010. № 1. P.136—143.
57. Dalloul H.M., Al-Shorafa A. Z. On reactions of triazinones: Synthesis of new 5-arylidene-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ones // *Org. Commun.* 2009. № 2. P. 20-27.
58. Ungoren S. H., Dilekoglu E., Chinese I. K. Synthesis of pyrazine-2,3-dicarbonitrile and 1,2,4-triazine-5(4*H*)-one derivatives from furan-2,3-diones // *Chemical Letters*. 2013. № 24. P. 1130-1133.
59. Khoshneviszadeh M., Ghahremani M. H., Foroumadi A., Miri R., Firuzi O., Madadkar-Sobhani A., Edraki N., Parsa M. Design, synthesis and biological evaluation of novel anti-cytokine 1,2,4-triazine derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Accepted Manuscript. 2013. P. 1-36.
60. Ibrahim Y. A., Al-Saleh B., Mahmoud A. Intramolecular 4+2 cycloaddition of thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazines: routes towards condensed thieno[2,3-*b*]pyridines // *Tetrahedron* . 2003. № 59. P. 8489-8498.

61. Gazieva G. A., Poluboyarov P. A., Nelyubina Yu. V., Struchkova M. I., Kravchenko A. N. Synthesis of imidazo[4,5-*e*][1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012. № 9. P. 1382-1389.
62. Ashour H. M., Shaaban O.G., Rizk O. H., El-Ashmawy I. M. Synthesis and biological evaluation of thieno [2',3':4,5]pyrimido[1,2-*b*][1,2,4]triazines and thieno[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as anti-inflammatory and analgesic agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. № 62. P. 341-351.
63. Branowska D., Olender E., Rykowski A. Palladium-catalyzed cross-coupling of 5-acyl and 5-formyl-1,2,4-triazines and their derivatives with heteroaromatic tin compounds // *Tetrahedron*. 2014. P. 1-6.
64. El-Gendy Z., Morsy J. M., Allimony H. A., Abdel-Monem W. R., Abdel-Rahman R. M. Synthesis of heterobicyclic nitrogen systems bearing a 1,2,4-triazine moiety as anticancer drugs: part IV // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 2003. № 178. P. 2055–2071.
65. Makki M., Abdel-Rahman R. M., Khan A. Fluorine Substituted 1,2,4-Triazinones as Potential Anti-HIV-1 and CDK2 Inhibitors // *Journal of Chemistry*. 2014. P. 1-14.
66. Shawali A.S., Gomha S. M. Regioselectivity in 1,5-electrocyclization of N-[as-triazin-3-yl]nitrilimines. Synthesis of *s*-triazolo[4,3-*b*]-as-triazin-7(8*H*)-ones // *Tetrahedron*. 2002. № 58. P. 8559–8564.
67. Abdel-Rahman R. M., Makki M., Al-Romaizan A. N. Synthesis of novel fluorine substituted isolated and fused heterobicyclic nitrogen systems bearing 6-(2'-Phosphorylanilido)-1,2,4-triazin-5-one moiety as potential inhibitor towards HIV-1 activity // *International Journal of Organic Chemistry*. 2014. № 4. P. 247-268.
68. El-Gendy Z., Morsy J.M., Allimony H.A., Abdel-Monem W.R., Abdel-Rahman R.M. Synthesis of heterobicyclic nitrogen systems bearing the 1,2,4-triazine moiety as anti-HIV and anticancer drugs, Part III. // *Pharmazie*. 2001. № 56. P. 376-382.

69. Abdel-Rahman R.M., Abdel-Monem W.R. Reactivity of 3-hydrazino-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine towards π -acceptors activated carbonitriles // Chemical Indian Journal of Chemistry. 2007. № 46. P. 838-846.
70. Saad H. A., Youssef M. M., Mosselhi M. A. Microwave assisted synthesis of some new fused 1,2,4-triazines bearing thiophene moieties with expected pharmacological activity // Molecules. 2011. № 16. P. 4937-4957.
71. Mullick P., Khan S.A., Begum T., Verma S., Kaushik D., Alam O. Synthesis of 1,2,4-triazine derivatives as potential anti-anxiety and anti-inflammatory // Acta Pol. Pharm. Drug Res. 2009. № 66. P. 379-385.
72. Mojzych M., Rykowski A. One-step synthesis and regioselective alkylation of substituted 1*H*-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazines // Polish J. Chem. 2003. № 77. P. 1797-1804.
73. Миронович Л.М., Костина М.В. Синтез 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-1,4-дигидро-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов // Журнал органической химии. 2011. № 12. С.1878-1879.
74. Миронович Л.М., Костина М.В., Божок А.В. Синтез и реакционная способность этилового эфира 7-амино-3-*трет*-бутил-4-тиоксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты // Журнал органической химии. 2012. № 9. С.1226-1228.
75. Миронович Л.М., Костина М. В. Реакции 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*]триазин-8-карбоксамидов с карбонильными соединениями // Журнал общей химии. 2013. № 1. С.161-163.
76. Mojzych M., Karczmarzyk Z., Rykowski A. Synthesis and structure of 7-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*e*]tetrazolo[4,5-*b*][1,2,4]triazines // Journal of Chemical Crystallography. 2005. № 2. P. 151-155.
77. Миронович Л.М., Щербинин Д. В. Синтез 7-амино-3-*трет*-бутил-8-(2*H*-тетразоло-5-ил)пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она // Журнал органической химии. 2014. Т. 50, №7. С.1085-1086.

78. Миронович Л.М., Щербинин Д.В. Диазотирование и формолиз 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она // Журнал органической химии. 2014. № 1. С. 1876-1878.
79. Safieh K.A., Abu Mahthieh A.M., El-Abadelah M.M., Ayoub M.T., Voelter W. Synthesis of 5-substituted 1,3-dimethylpyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazines // Monatshefte fur Chemie-Chemical Monthly. 2007. № 2. P. 157-160.
80. Mojzych M., Rykowski A., Wierzchowski J. Pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazines: purine analogues with electronic absorption in the visible region // Molecules. 2005. № 10. P.1298-1306.
81. Rykowski A., Wolinska E., Branowska D. , Van der Plas H. C. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen vs. ANRORC-type ring transformation in reactions of 1,2,4-triazines with α -halocarbanions. Novel route to functionalized pyrazoles // ARKIVOC. 2004. № 3. P. 74-84.
82. Wolinska E. Chiral oxazoline ligands containing a 1,2,4-triazine ring and their application in the Cu-catalyzed asymmetric Henry reaction // Tetrahedron. 2013. № 69. P. 7269-7278.
83. Kozhevnikov D. N., Kovalev I. S., Rusinov V. L., Chupakhin O. N. S_N^H reactions of 1,2,4-triazine N-oxides, pyrazine N-oxides, and pterin N-oxides with arenethiols // Russian Chemical Bulletin, International Edition. 2001. № 6. P. 1068-1071.
84. Nikonov I. L., Kopchuk D. S., Kovalev I. S., Zyryanov G. V., Khasanov A. F., Slepukhin P. A., Rusinov V.L., Chupakhin O. N. Benzynes-mediated rearrangement of 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines into 10-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-*a*]indoles // Tetrahedron Letters. 2013. № 54. P.6427-6429.
85. Maggs J.L., Naisbitt D.J., Tettey J.N., Pirmohamed M. A., Park B.K., Metabolism of Lamotrigine to a reactive arene oxide intermediate // Chem. Res. Toxicol. 2000. № 13. P. 1075-1081.
86. Chen H., Grover S., Yu L., Walker G., Mutlib A. Bioactivation of Lamotrigine in vivo in rat and in vitro in human liver microsomes, hepatocytes, and epidermal keratinocytes: characterization of thioether conjugates by liquid chromatography,

mass spectrometry and high field nuclear magnetic resonance spectroscopy // *Chem. Res. Toxicol.* 2010. № 23. P. 159-170.

87. Sridhar B., Ravikumar K. Lamotrigine, Anantiepilepticdrug, and its chloride and nitrate salts // *Acta Crystallographica. Section C: Crystal Structure Communications.* 2009. № 9. P.460-464.

88. Southam E., Pereira R., Stratton S. C., Sargent R., Ford A. J., Butterfield L. J. Effect of lamotrigine on the activities of monoamine oxidases A and B in vitro and on monoamine disposition in vivo // *European Journal of Pharmacology.* 2005. № 20. P. 237–245.

89. Способ получения высокочистого 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазины: пат. 2335497 Рос. Федерация. № 2005111751/04; заявл. 18.09.2003; опубл. 10.10.2008, Бюл. № 28.

90. Chang C., Shiah I., Yeh C., Wang T., Chang H. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome in bipolar disorder // *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry.* 2006. № 4. P. 741–744.

91. Уломский Е.Н., Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Новый подход к синтезу «ламотриджина» и других производных 3,5-диамино-1,2,4-триазинов // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2007. № 3. С. 713-719.

92. Способ получения высокочистого 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазины: пат. 2335497 Рос. Федерация. № 2005111751/04; заявл. 18.09.2003; опубл. 10.10.2008, Бюл. № 28.

93. Sridhar B., Ravikumar K. Lamotrigine, an antiepileptic drug, and its chloride and nitrate salts // *Acta Crystallographica. Section C : Crystal Structure Communications.* 2009. № 9. P.460-464.

94. Process for the preparation of 6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine, commonly known as lamotrigine: пат. 6639072 B1US. № 10/149429; заявл. 03.01.2000; опубл. 28.10.2003.

95. Heravi M. M., Nami N., Oskooie H.A., Nekmatshoar R. One-pot synthesis of some nitrogen and sulfur heterocycles using thiosemicarbazide under microwave

- irradiation in a solventless system // *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* 2006. №1. P. 87-91.
96. Nielsen K. A., Dahl M., Wolf P. Comparative daily profiles with different preparations of lamotrigine: A pilot investigation // *Epilepsy and Behavior*. 2008. № 13. P.127-130.
97. Ahuja P., Siddiqui N. Anticonvulsant evaluation of clubbed indole-1,2,4-triazine derivatives: synthetic approach // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. № 80. P. 509-522.
98. Holla S., Gonsalves R., Rao S., Shenoy S., Gopalakrishnad H.N. Synthesis of some new biologically active bis-(thiadiazolotriazines) and bis-(thiadiazolotriazinyl) alkanes // *Farmaco*. 2001. № 56. P.899-903.
99. Hassanen J.A., Ashour H. Kh., Zkaria SH. A. Synthesis, biological activity and mass spectra investigation of 1,2,4- triazino[2,1-*a*]1,2,4-triazine derivatives // *Der. Pharma Chemica*. 2012. № 4. P. 2091-2106.
100. El-Hady H. A., El-Sakka S. S. Syntheses and antitumor activity of some 1,2,4-triazine derivatives // *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. 2014. № 4. P. 10854-10860.
101. Способ борьбы с сорными растениями, гербицидная композиция и синергист, повышающий активность гербицидов: пат. 2130260 Рос. Федерация. № 98101615/04; заявл. 12.01.1998; опубл. 20.05.1999.
102. Jacobsen C. S., Keur P., Iversen B. V., Rosenberg P., Barlebo H. C., Torp S. Variation of MCPA, metribuzine, methyltriazine-amine and glyphosate degradation, sorption, mineralization and leaching in different soil horizons // *Environmental Pollution*. 2008. V. 156, № 3. P. 794–802
103. Синергитическая гербицидная композиция, способы борьбы с нежелательной активностью: пат. 2286059 Рос. Федерация. № 2004100312/04; заявл. 06.06.2002; опубл. 27.10.2006.
104. Skurlatov Yu. I., Zaitseva N. I., Shtamm E. V., Baikova I. S., Semenyak L. V. New-generation pesticides as a factor of chemical hazard to aquatic ecosystems // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. 2015. № 3. P. 490-497.

105. Paul M. P., White Jr. M., Potter T. L., Lima I. M. Sugarcane and pinewood biochar effects on activity and aerobic soil dissipation of metribuzin and pendimethalin // *Original Research Article Industrial Crops and Products*. 2015. № 15. P. 737-744.
106. Производные 1,2,4-триазиндионов, обладающие рострегулирующей активностью: пат. 2208011 Рос.Федерация. № 2002100537/04; заявл. 08.01.2002; опубл. 10.07.2003.
107. Производные 1,2,4-триазиндионов, обладающие гербицидной активностью: пат 2241704 Рос.Федерация. № 2003121626/04; заявл. 14.07.2003; опубл. 10.12.2004.
108. Ростостимулирующее средство для предпосевной обработки семян: пат. 2379891 Рос.Федерация. №2008138785/04; заявл. 29.09.2008; опубл. 27.01.2010.
109. Азометины 1,2,4-триазинов, обладающие рострегулирующей и гербицидной активностями: пат. 2146251 Рос.Федерация. № 99101184/04; заявл. 18.01.1999; опубл. 10.03.2000.
110. Азометины 1,2,4-триазинонов-5, обладающие рострегулирующей активностью: пат. 2146252 Рос.Федерация. № 99100888/04; заявл.18.01.1990; опубл.10.03.2003.
111. Дизамещенные 1,2,4-триазины-6, обладающие рострегулирующей активностью / НИИ безопасности жизнедеятельности РБ.: пат. 2156242 Рос.Федерация. № 99108381/04; заявл. 20.04.1999; опубл. 20.09.2000.
112. Owen W. J., Sullenberger M. T., Loso M. R., Meyer K. G., Slanec T. J. Synthesis and antifungal activity of 3-aryl-1,2,4-triazin-6-one derivatives // *Pest Manag Sci*. 2015. № 71. P. 83–90.
113. Badawy M., Nasr H., Rabea E. Toxicity and biochemical changes in the honey bee *Apis mellifera* exposed to four insecticides under laboratory conditions // *Apidologie*. 2015. № 2. P. 177-193.

114. Производные 1,2,4-триазин-3,5-диона для лечения нарушений, реагирующих на модулирование рецептора допамина D₃: пат. 2478633 Рос.Федерация. № 2010122337/04; заявл. 31.10.2008; опубл. 10.04.2013.
115. Способ получения замещенных 2-фенилгексагидро-1,2,4-триазин-3,5-дионов: пат. 1517760 СССР. № 402814023/04; заявл. 07.09.1985, опубл. 05.09.1986.
116. Preti D., Baraldi P. G., Moorman A. R., Borea P. A. History and Perspectives of A_{2A} Adenosine Receptor Antagonists as Potential Therapeutic Agents // *Medicinal Research Reviews*. 2015. № 4. P. 790-848.
117. Способ получения 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина: пат. 2231526 Рос.Федерация. № 2001115698/04; заявл. 07.12.1999; опубл. 27.06.2004.
118. Pugazhendhy S., Shrivastava P. K., Sinha S. K., Shrivastava S. K. Lamotrigine-dextran conjugates-synthesis, characterization, and biological evaluation // *Med. Chem. Res*. 2011. № 5. P. 595-600.
119. Mark E. M., Natarajan S., Biton V., Vuongd A., Hammere A. E., Messenheimerd J. A., Blumd D. Sale A dosing algorithm for converting from valproate monotherapy to lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. 2005. № 1. P. 63–70.
120. Sridhar B., Ravikumar K. Lamotrigine, Anantiepilepticdrug, anditschlorideandnitratesalts // *ActaCrystallographica. Section C: Crystal Structure Communications*. 2009. №9. P.460-464.
121. Southam E., Pereira R., Stratton S. C., Sargent R. Effect of lamotrigine on the activities of monoamine oxidases A and B in vitro and on monoamine disposition in vivo // *European Journal of Pharmacology*. 2005. № 3. P. 237–245.
122. Wang X., Wang B. H., Zhang X., Yu S., Huang X., Zhang J., Tian C., Lang S. Lamotrigine induced DIHS/DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015. Vol. 138. P. 1–7
123. Chuan-Chia Chang, I-Shin Shiah, Chin-Bin Yeh, Tzong-Shi Wang, Hsin-An Chang Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome in bipolar

disorder // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. №4. P. 741–744.

124. Производные триазины, способы их получения, антипротозойная композиция, добавка в пищу животных, способ ингибирования протозои у животных: пат. 2146674 Рос.Федерация. № 2101014566/04; заявл. 12.10.1994; опубл. 20.03.2000.

125. Abd El-Moneim M., Hasanen J. A., El-Deen I. M., Abd El-Fattah W. Synthesis of fused 1,2,4-triazines as potential antimicrobial and antitumor agents // *Res. Chem. Intermed.* 2015. № 6. P. 3543-3561.

126. Hamama W. S., Gouda M. A., Badr M. H., Zoorob H. H. Synthesis, antioxidant, and antitumor evaluation of certain new N-substituted-2-amino-1,3,4-thiadiazoles // *Med. Chem. Res.* 2013. № 8. P. 3556-3565.

127. El-Sayed W. A., Nassar I. F., Abdel-Rahman A. A Synthesis and antitumor activity of new 1,2,4-triazine and [1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazine derivatives and their thioglycoside and acyclic C-nucleoside analogs // *J. Heterocyclic Chem.* 2014. № 1. P. 135–143.

128. Ashour H. M., El-Wakil M. H., Khalil M. A., Ismail K. A. Synthesis of some (E)-6-[2-(furan-2-yl)ethenyl]-1,2,4-triazin-5-ones and their biological evaluation as antitumor agents // *Med. Chem. Res.* 2013. № 4. P. 1909-1924.

129. Novelli F., Sparatore F. Spiro[1,2,4-benzotriazine-3(4*H*),4`-(1`-substituted)piperidines] and related compounds as ligands for sigma receptors // *Il Farmaco*. 2002. № 57. P. 871-882.

130. Irannejad H., Nadri H., Naderi N., Rezaeian S. Anticonvulsant activity of 1,2,4-triazine derivatives with pyridyl side chain: synthesis, biological, and computational study // *Med. Chem. Res.* 2015. №6. P. 2505-2513.

131. Irannejad H., Naderi N., Emami S., Ghadikolaei R. Q., Foroumadi A. Microwave-assisted synthesis and anticonvulsant activity of 5,6-bisaryl-1,2,4-triazine-3-thiol derivatives // *Med. Chem. Res.* 2014. № 5. P. 2503-2514.

132. Gouda M. A. Synthesis and antioxidant evaluation of some new pyridopyrazolotriazine derivatives // *J. Heterocyclic Chem.*, 2014. № 1. P. 1-10.

133. Singh K., Raparia S., Surain P. Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of 4-(4-cyanobenzylideneamino)-3-mercapto-5-oxo-1,2,4-triazine: synthesis, characterization and biological studies // *Med. Chem. Res.* 2014. № 12. P. 101-113.
134. Singh K., Pandey O., Sengupta S. Synthesis, spectral characterization and biological activity of zinc(II) complexes with 3-substituted phenyl-4-amino-5-hydrazino-1,2,4-triazine Schiff bases // *Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2012. № 1. P. 1–6.
135. Singh K., Kumar Y., Puri P., Sharma C. Synthesis, spectroscopic, thermal and antimicrobial studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with schiff base derived from 4-amino-3-mercapto-6-methyl-5-oxo-1,2,4-triazine // *Med. Chem. Res.* 2012. № 8. P. 1708–1716.
136. Refat M. S., El-Deen I. M., El-Garib M. S., Abd El-Fattah W. Spectroscopic and anticancer studies on new synthesized copper(II) and manganese(II) complexes with 1,2,4-triazines thiosemicarbazide // *Russian Journal of General Chemistry.* 2015. № 3. P. 692-707.
137. El-Sayed A. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4- b]pyridine and pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents // *Eur J. Med. Chem.* 2009. № 11. P. 4385–4392.
138. Adly O. M., Emara A.A. Spectroscopic and biological studies of new binuclear metal complexes of a tridentate ONS hydrazone ligand derived from 4-amino-6-methyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one and 4,6-diacetylresorcinol // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2014. № 11. P. 91-101.
139. Pandey K., Singh A. Antimicrobial studies of some novel quinazolinones fused with [1,2,4]-triazole, [1,2,4]-triazine and [1,2,4,5]-tetrazine rings // *Eur. J Med. Chem.* 2009. № 3. P. 1188–1197.
140. Aly A.S., El-Gazzar A.B., Hussein H.A. The synthesis of some new derivatives derived from 1,2,3,4-tetrahydrocyclohepteno[4,5]thieno-[2,3-d]pyrimidine // *Phosph., Sulfur, and Silicon and Relat. Elem.* 2007. № 1. P. 35-56.

141. 6-(4,5-Дифенилтиенил-2)-3-тиа-1,2,4-триазин-5-он, проявляющий противовоспалительную и антимикробную активность: пат. 1602007 Рос.Федерация. № 4692112/04; заявл. 15.05.1989; опубл. 20.12.2006.
142. Rastogi N., Sethi R., Varma R. S., Tripathi D. Synthesis and biological activity of thiazolo[3',2':2,3]-as-triazino[5,6-*b*]indoles and isomeric thiazolo[2',3':3,4]-as-triazino[5,6-*b*]indoles // J. Indian Chem. Soc. 2008. № 5. P. 513-516.
143. 3-Замещенные 6,8-диметилпиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазин-5,7-дионы, проявляющие противовоспалительную и противомикробную активность: пат. 1016983 Рос.Федерация. № 3337332; заявл. 04.09.1981; опубл. 20.12.2006.
144. Patel L.M., Chikhalia K.H., Desai P.S. Synthesis of substituted s-triazine derivatives and studies of their antimicrobial activities // J. Indian Chem. Soc. 2005. № 1. P. 83-85.
145. Astakhina V., Voievudskiy M., Kharchenko O., Novikov V., Komarovska E. Synthesis and biological activity of novel ethyl esters of 4-R-6,8-dimethyl-1-oxo-1,2-dihydropyrrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazine-7-carboxylic acids // J. Heterocyclic Chem. 2015. № 2 P. 171–178.
146. 4-(4'-Гидроксibuтил)-6-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-он: пат. 2345080 Рос.Федерация. № 2007105908/04; заявл. 16.02.2007 ; опубл. 27.01.2009.
147. 2-R-4-(аллилoксиметил)-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7(4*H*)-оны и 2-R-4-(пропаргилoксиметил)-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин(4*H*)-оны, обладающие противовирусным действием: пат. 2340614 Рос.Федерация. № 2006117898/04; заявл. 24.05.2006; опубл. 10.12.2008.
148. Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Чупахин О. Н., Чарушин В. Н. Азоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазины – новый класс противовирусных соединений // Известия Академии наук. Серия химическая. 2008. №5. С. 985-1014.
149. Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Модель биотрансформации ксенобиотиков in vitro: действие фракции печени S9 на токсичность ряда

противовирусных препаратов // Токсикологический вестник ГУ НИИ гриппа РАМН. 2008. №5. С. 35 – 39.

150. Русинов В.Л., Сапожникова И. М., Уломский Е.Н., Медведева Н.Р. Нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитротриазолотриазинах как модель потенциального взаимодействия с цистеинсодержащими белками // Химия гетероциклических соединений. 2015. № 3. С. 275–280.

151. Sztanke K., Markowski W., Swieboda R., Polak B. Lipophilicity of novel antitumour and analgesic active 8-aryl-2,6,7,8-tetrahydroimidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazine-3,4-dione derivatives determined by reversed-phase HPLC and computational methods // European Journal of Medicinal Chemistry. 2010. №. 6. P. 2644–2649.

152. Tyndall E. M., Draffan A. G., Frey B., Pool B. Prodrugs of imidazotriazine and pyrrolotriazine C-nucleosides can increase anti-HCV activity and enhance nucleotide triphosphate concentrations in vitro // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2015. № 4. P. 869-873.

153. Draffan A. G., Frey B., Fraser B.H., Pool B., Gannon C. Derivatives of imidazotriazine and pyrrolotriazine C-nucleosides as potential new anti-HCV agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2014. № 21. P. 4984-4988.

154. Akbarzadeh T., Noushini S., Taban S., Mahdavi M., Khoshneviszadeh M. Synthesis and cytotoxic activity of novel poly-substituted imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazin-6-amines // Molecular Diversity. 2015. № 2. P. 273-281.

155. Yurttas L., Demirayak S., Ilgin S., Atli O. In vitro antitumor activity evaluation of some 1,2,4-triazine derivatives bearing piperazine amide moiety against breast cancer cells // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2014. № 22. P. 6313-6323.

156. Irannejada H., Sharifzadeh M., Shafiee A., Aminia M., Khodagholib F., Ansaria N., Khoramian S. Synthesis and in vitro evaluation of novel 1,2,4-triazine derivatives as neuroprotective agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2010. № 12. P. 4224–4230.

157. Ning S., Wang X., Liu R., Wei Y., He L., Tang F. Evaluation of Me₂-CA-BTP/SiO₂-P adsorbent for the separation of minor actinides from simulated HLLW // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2015. № 3. P. 2011-2017.
158. Denecke M. A. Actinide speciation using synchrotron-based methods // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2015. № 2. P. 1339-1343.
159. Hallero J., Ekberg C., Foreman M., Lofstro E., Aneheim E. E. Stability of phenyl trifluoromethyl sulfone as diluent in a grouped actinide extraction process // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2015. № 1. P. 287-291.
160. Banerjee A. G., Das N., Shengule S. A., Srivastava R. S., Shrivastava S. K. Synthesis, characterization, evaluation and molecular dynamics studies of 5, 6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2*H*)-one derivatives bearing 5-substituted 1,3,4-oxadiazole as potential anti-inflammatory and analgesic agents // Eur. J. of Medicinal Chemistry. 2015. № 28. P. 81-95.
161. Dugar S., Hollinger F. P., Kuila B., Arora R., Sen S., Mahajan D. Synthesis and evaluation of pyrrolotriazine based molecules as PI3 kinase inhibitors // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2015. № 16. P. 3142-3146.
162. Mojzych M., Ceruso M., Bielawska A., Bielawski K., Fornal E., Supuran C.T. New pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazine sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2015. № 13. P. 3674-3680
163. Sztanke M., Rzymowska J., Sztanke K. Synthesis, structure elucidation and identification of antiproliferative activities of a novel class of thiophene bioisosteres bearing the privileged 7,8-dihydroimidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazin-4(6*H*)-one scaffold // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2015. № 13. P. 3448-3456.
164. Mojzych M., Dolashki A., Voelter W. Synthesis of pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazine sulfonamides, novel Sildenafil analogs with tyrosinase inhibitory activity // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2014. № 23. P. 6616-6624.
165. Gut J., Prystas M. Componenten der Nucleinsanzen und ihre analoge. Synthese einiger 5-substituierter 6-azauracil-derivate // Collect. Czech. Chem. Commun. 1959. №9. P.2986-2991.

166. Process for the preparation of alkali metal salts of 3,3-dimethyl-2-oxobutyric acid: пат. 4113767 США. № 640830; заявл. 15.12.1975; опубл. 12.09.1978.5.
167. Миронович Л.М., Костина М.В., Подольникова А.Ю. Реакционная способность 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила // Журнал органической химии. 2013. № 5. С. 775–777.
168. Миронович Л.М., Лепина И.М., Лях Е.Г., Громова Я.Б. Синтез производных акридина в условиях микроволнового излучения // Известия ЮЗГУ. Серия Физика и химия. 2014. № 1. С. 38-41.
169. Joshi K.C., Chand P. A novel tetracyclic ring system. 10*H*-Tetrazolo[5',1':3,4][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole // J. Heterocyclic Chem. 2009. № 17. P. 1783-1784.
170. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР- и масс-спектропии в органической химии. М.: МГУ, 1979. 240 с.
171. Диденко В.В., Леденёва И.В., Шестаков А.С., Шихалиев Х.С. Синтез и превращения новых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. 2. Строение продукта взаимодействия пиразол-3(5)-дiazониевой соли с бензоилацетоном // Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация. 2010. №1. С.7-10.