

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

На правах рукописи

Агарков Артем Сергеевич

**2-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА:
СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И
ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Соловьева Светлана Евгеньевна

КАЗАНЬ – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Синтез, химические свойства и применение 2-замещенных производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	9
1.1. Циклоконденсации 3,4-дигидропиримидин-2(1 <i>H</i>)-тионов с образованием производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	9
1.2. Способы синтеза 2-замещенных производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	16
1.3. Химические свойства 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	20
1.4. Биологическая активность производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	24
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ¹	35
2.1. Синтез исходных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов	35
2.2. Синтез исходных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидинов	38
2.3. 2-Арилгидразоновые производные тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	40
2.3.1. Синтез 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	40
2.3.2. Структура 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	44
2.3.3. Реакция восстановления 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	51
2.4.1. Синтез 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	56
2.4.2. Структура 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина в кристаллической фазе	67
2.4.3. Химические свойства 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина в реакциях с <i>O</i> -нуклеофилами	89
2.5. Биологическая активность синтезированных производных	95
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	100
3.1. Синтез исходных субстратов для проведения реакции Биджинелли	103
3.2. Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов	103
3.3. Синтез тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидинов	107
3.4. Синтез 2-арилгидразонов тиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидина	111
3.5. Синтез триазоло[4,3- <i>a</i>]пиримидинов	117
3.6. Синтез 2-арилметилдентиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидинов	120
3.5. Синтез 3,5-диарил-2,3-дигидротиазоло[3,2- <i>a</i>]пиримидин-2,6-дикарбоксилатов	139
3.7. Экспериментальные кристаллографические данные	142
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Конденсированные гетероциклические системы постоянно привлекают внимание химиков и фармакологов. К подобным структурам относятся тиазолопиримидины, у которых была обнаружена противомикробная, противораковая, антивирусная, противовоспалительная, антипсихотическая и антипаркинсоническая активность. Производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, особенно 2-замещенные, помимо огромного синтетического потенциала являются перспективными структурными фрагментами для разработки лекарственных веществ, в том числе и противораковых препаратов. Структура тиазоло[3,2-*a*]пиримидина напоминает пурин, достаточно легко модифицируется введением новых центров связывания, что крайне необходимо для оптимизации взаимодействия лиганда с активным центром биомишени и может быть использовано в конструировании структур, активно связывающихся с биологическими мишенями. Производные 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-она содержат активную метиленовую группу, расположенную во втором положении тиазолидинового фрагмента, которую можно рассматривать как одну из наиболее привлекательных для функционализации из-за ее высокой активности в реакциях с электрофильными реагентами различной природы. В этих соединениях присутствует асимметрический атом углерода, что обуславливает наличие оптических изомеров. Хорошо известно, что большинство биологически активных веществ, используемых в медицине для лечения людей или животных, содержат в своей молекулярной структуре хиральные центры и в большинстве случаев только один из энантиомеров обладает необходимой биологической активностью.

К настоящему времени установлено, что нековалентные контакты играют существенную роль в синтезе новых соединений и современных материалов. Каталитические химические превращения, движущей силой которых являются нековалентные взаимодействия или их синергетическое действие при координации (например, в кооперативном катализе), представляют собой одну из наиболее перспективных стратегий в органическом синтезе. Кроме того, нековалентные взаимодействия могут оказаться крайне важными для понимания механизма действия лекарственных средств и функционирования каталитических центров биологических систем. Учитывая это, более глубокое понимание и сознательное использование этих взаимодействий может оказаться важным для биомедицины и смежных с ней областей. Так, например, нековалентные взаимодействия могут быть

использованы при кристаллизации с целью разделения рацематных систем на чистые энантиомеры, что может способствовать увеличению биологической активности. Поскольку при синтезе производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина образуется рацематная смесь, то исследование данных производных в кристаллической фазе является актуальной проблемой в современной органической химии.

Таким образом, синтез новых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, изучение их строения и биологической активности, а также возможности разделения рацемической смеси на энантиочистые изомеры, несомненно, представляют **актуальную задачу**.

Цели и задачи работы. Целью настоящей работы является разработка и оптимизация методов синтеза 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, изучение их структуры, в том числе и нековалентных взаимодействий в кристаллической фазе, химических свойств и цитотоксической активности.

Для реализации целей работы необходимо выполнение следующих задач:

- Выбор и оптимизация методов получения и синтез исходных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов и тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов.
- Разработка методов синтеза 2-замещенных производных путем взаимодействия тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с солями диазония и ароматическими альдегидами.
- Изучение структуры 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в растворе методами ЯМР и в кристаллической фазе методом РСА.
- Изучение реакций 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с различными восстановительными реагентами.
- Изучение структуры 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в растворе методами ЯМР и характера внутри- и межмолекулярных нековалентных взаимодействий в кристаллической фазе методом РСА.
- Изучение реакции 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с *O*-нуклеофилами.
- Исследование противоопухолевой активности 2-арилгидразоновых и 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

Научная новизна.

1. Открыты две новые перегруппировки в ряду тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов: 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 1-арил-3-

гидроксиметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины и 2-арилметилендиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 3-арил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилаты.

2. Показано, что как в кристаллической фазе, так и в растворе преимущественно образуется *Z*-изомер арилгидразоновых производных 2-тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.
3. Установлены структурные факторы, влияющие на кристаллическую упаковку 2-арилметилендиеновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина: положение заместителя в ароматическом фрагменте при пятом атоме углерода тиазолопиримидинового каркаса и в арилметилендиеновом фрагменте.
4. Выявлено влияние природы растворителя на супрамолекулярную организацию в кристаллической фазе 2-арилметилендиеновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.
5. Выявлена роль галогенной связи в образовании супрамолекулярных ансамблей в кристаллической фазе производных 2-арилметилендиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащих 3- или 4-бромфенильный фрагмент.
6. Исследована цитотоксическая активность синтезированных 2-арилгидразоновых и 2-арилметилендиеновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и триазоло[4,3-*a*]пиримидинов и выявлены соединения-лидеры.
7. Синтезировано и охарактеризовано 82 новых соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в разработке новых путей синтеза ранее недоступных гетероциклических производных триазоло[4,3-*a*]пиримидина и 2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидина, а также эффективных методов синтеза 2-арилгидразоновых и 2-арилметилендиеновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с высокими выходами. Показано, что нековалентные взаимодействия (водородное и галогенное связывание) являются движущей силой хиральной дискриминации в кристаллической фазе 2-арилметилендиеновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Синтезированные гетероциклы являются перспективными для поиска структур с потенциальной противораковой, противовоспалительной и противогрибковой активностью. Выявлены соединения-лидеры с высокой противоопухолевой активностью в отношении клеточных линий карциномы шейки матки (M-HeLa) и аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80).

Положения, выносимые на защиту:

1. Новая перегруппировка 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 1-арил-3-гидроксиметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины.
2. Метод синтеза 1-арил-3-гидроксиметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов из 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов путем восстановления в присутствии NaBH_4 и V_2O_5 .
3. Новая перегруппировка 2-арилметилендентиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 3-арил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилаты.
4. Метод синтеза 3-арил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилатов из 2-арилметилендентиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов путем нуклеофильного присоединения метилового спирта в условиях микроволновой активации.
5. Синтез и особенности строения 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-она.
6. Синтез и особенности строения 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.
7. Супрамолекулярная организация 2-арилгидразоновых и 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и триазоло[4,3-*a*]пиримидинов в кристаллической фазе.
8. Результаты исследования цитотоксического действия 2-арилгидразоновых и 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и триазоло[4,3-*a*]пиримидинов в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены и обсуждались на таких конференциях, как: II Школа-конференция «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, 2020), II Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 75-летию ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН (Казань, 2020), «Mendeleev 2021. XII International Conference on Chemistry for Young Scientists» (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), Итоговая научная конференция за 2021 г. ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (Казань, 2022), III Школа-конференция «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и

медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021), VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (Ставрополь, 2022), // XXXII Российская молодёжная научная конференция с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», посвященная 110-летию со дня рождения профессора А.А. Тагер (Екатеринбург, 2022), III Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 145-летию со дня рождения академика А.Е. Арбузова (Казань, 2022), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2022).

Публикации. По материалам данной диссертации опубликованы 5 статей в российских (две в Докладах Академии Наук. Химия, науки о материалах и одна в Бутлеровских сообщениях) и международных (Crystals, Chemistry of Heterocyclic Compounds) изданиях, входящих в перечень, рекомендуемых ВАК, а также 11 тезисов докладов в материалах конференций и симпозиумов различного уровня.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 175 страницах печатного текста и содержит 29 таблиц, 53 схем, 86 рисунок. Структура диссертации включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список использованных сокращений и список литературы, в который входят 186 ссылок на отечественные и зарубежные работы.

В первой главе диссертации представлен обзор литературных данных по синтезу тиазоло[3,2-*a*]пиримидинам и 2-замещенным производным тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, химическим свойствам 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и биологической активности производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Во второй главе обсуждаются результаты собственных исследований. Третья глава содержит описание экспериментальных данных.

Личный вклад автора. Автор диссертации участвовал в постановке цели и задач исследования, анализе и обобщении литературных данных, реализации экспериментальных исследований, обработке и обсуждении их результатов, подготовке публикаций и представлении докладов по теме диссертационной работы на конференциях различного уровня. Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

Работа выполнена в лаборатории Химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Исследования проводили в рамках выполнения государственного задания ФГБУН «ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук» по теме «Создание интеллектуальных систем и функциональных материалов для нано- и биотехнологий, элементной базы наноэлектроники и оптоэлектроники, устройств преобразования и хранения энергии. Диагностика дисперсных систем, наночастиц и материалов, включая наноматериалы», а также при поддержке проекта РФФИ 20-33-90124 «Диагностика супрамолекулярных взаимодействий макроциклических триазолопиримидиновых конъюгатов с нуклеотидами в составе ультратонких пленок для выявления потенциальной биоактивности».

Автор выражает искреннюю благодарность и признательность научному руководителю д.х.н., в.н.с. Светлане Евгеньевне Соловьевой за чуткое руководство, а также всестороннюю помощь и поддержку; член-корр. РАН, д.х.н., проф. Игорю Сергеевичу Антипину за мудрое наставничество, помощь в постановке задач и обсуждении результатов настоящего исследования; студентам кафедры органической и медицинской химии Химического института КФУ Габитовой Э.Р. и Кожихову А.А., а также м.н.с. лаборатории химии каликсаренов Нефедовой А.А. за помощь и участие в данной работе в рамках выполнения дипломных и курсовых работ; к.х.н. Овсянникову А.С. за экспертные советы и помощь в интерпретации полученных результатов; д.х.н. Литвинову И.А. и к.х.н. Исламову Д.Р. за проведение рентгеноструктурных исследований; к.б.н. Волошиной А.Д., Амерхановой С.К. и Любиной А.П. за проведение биологических испытаний. Автор выражает признательность всей научной группе лаборатории химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова за поддержку и плодотворную работу и ЦКПСАЦ ФИЦ КазНЦ РАН за проведенные исследования.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.

СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА

Синтез дигидропиримидин-2-тионов, являющихся синтетическими предшественниками для тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, является вариантом хорошо изученной трехкомпонентной реакции Биджинелли, открытой в 1893 году. Данная конденсация заключается во взаимодействии 1,3-дикарбонильного производного, ароматического альдегида и (тио)мочевины, проводимого в различных условиях [1-35].

1.1. Циклоконденсации 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов с образованием производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

Существуют различные синтетические подходы для получения производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина (Схема 1). Самым распространенным является циклизация 3,4-дигидропиримидин-2-тионов **1** при помощи галогенсодержащих бисэлектрофильных строительных блоков чаще всего галогенсодержащих: α -бромкетоны (путь 1), хлоруксусная кислота (путь 2), 1,2-дихлорэтан (путь 3), а также терминальные алкины (путь 4) [36-44].

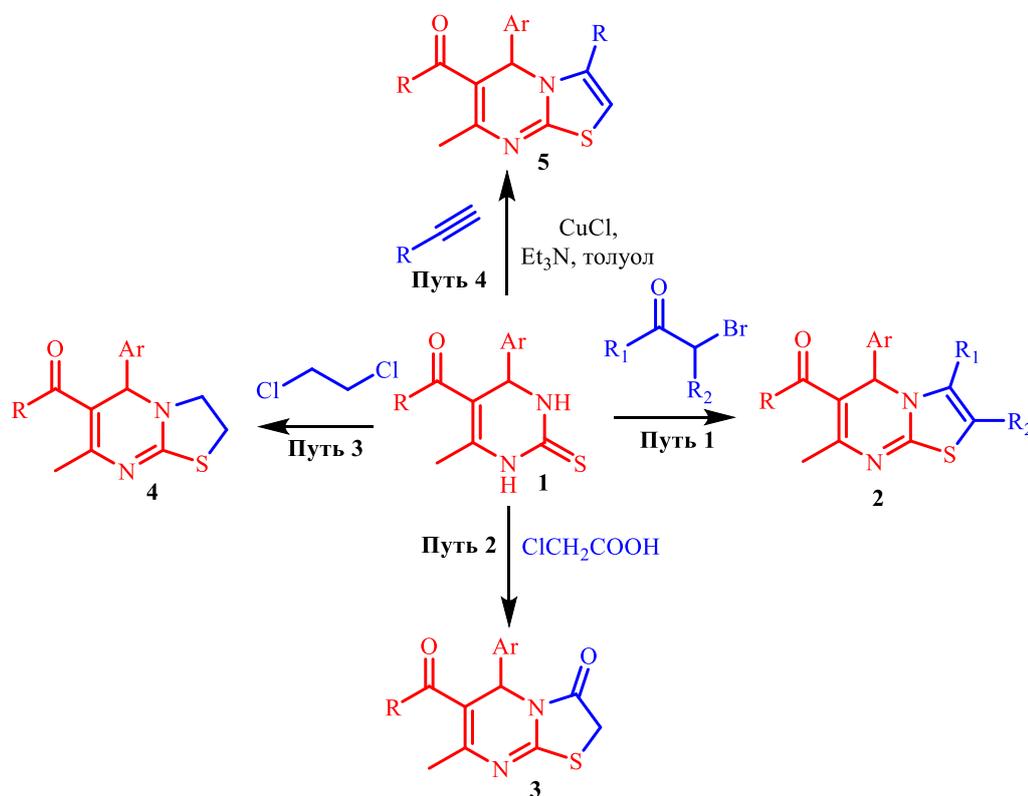


Схема 1.

Немецкими учеными [45] разработан эффективный способ получения тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **2**, заключающийся в реакции производных 5-

этоксикарбонил-6-метил-4-арил-3,4-дигидро-2(1*H*)-пиримидин-2-тиона **1** с образующимися *in situ* α -бромкетонами (Схема 2).

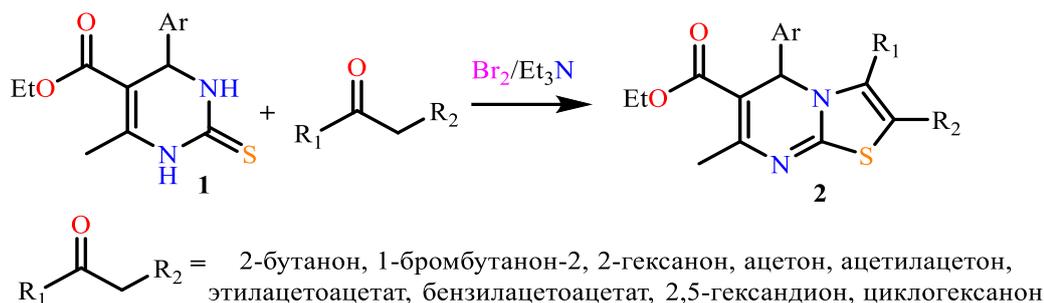


Схема 2.

Аналогичная конденсация с предварительно полученными α -бромкетонами была осуществлена для ряда 4,6-диарил-3,4-дигидропиримидин-2-тионов в присутствии *n*-ТСК в кипящем ацетонитриле (Схема 3). Предварительно в α -положение в кетонах вводился атом брома взаимодействием с коммерчески доступным и сравнительно безопасным *N*-бромсукцинимидом [46].

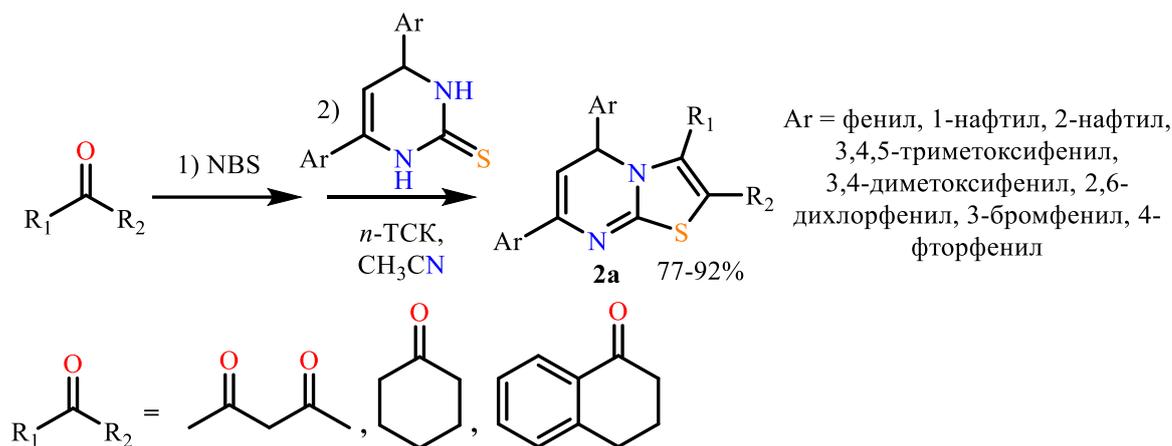


Схема 3.

Подход, включающий использование в качестве бисэлектрофильного агента хлоруксусной кислоты (Схема 1, путь 2), имеет много недостатков: образование большого количества побочных продуктов, низкие выходы целевых продуктов и сложность в выделении. В связи с этим был разработан препаративно простой способ получения производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3**, заключающийся в кипячении производных 3,4-дигидропиримидин-2-тиона **1** в толуоле с небольшим избытком метилхлорацетата в присутствии триэтиламина (Схема 4). Авторами [47] было предположено, что вначале происходит *S*-алкилирование с последующим элиминированием молекулы метанола, хотя самого промежуточного продукта **6** выделить не удалось.

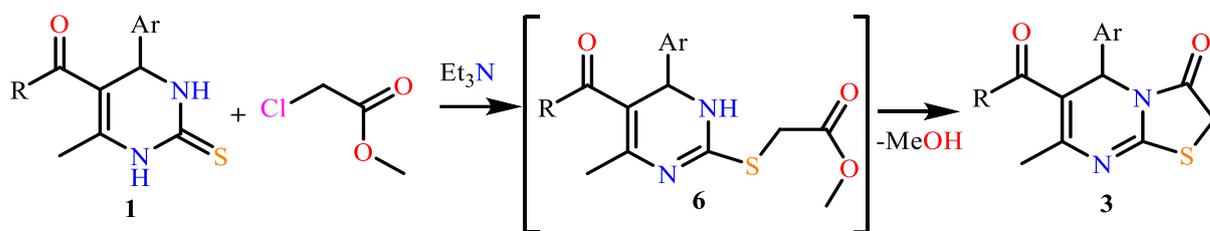


Схема 4.

Оптимальным условием алкилирования тетрагидропиримидин-2-тионов **1**, исключающие дальнейшую циклизацию, оказалось проведение реакции при 60°C в отсутствие растворителя (Схема 5). Образование производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3** наблюдалось при действии на *S*-алкилированные производные **6** спиртового раствора аммиака [48].

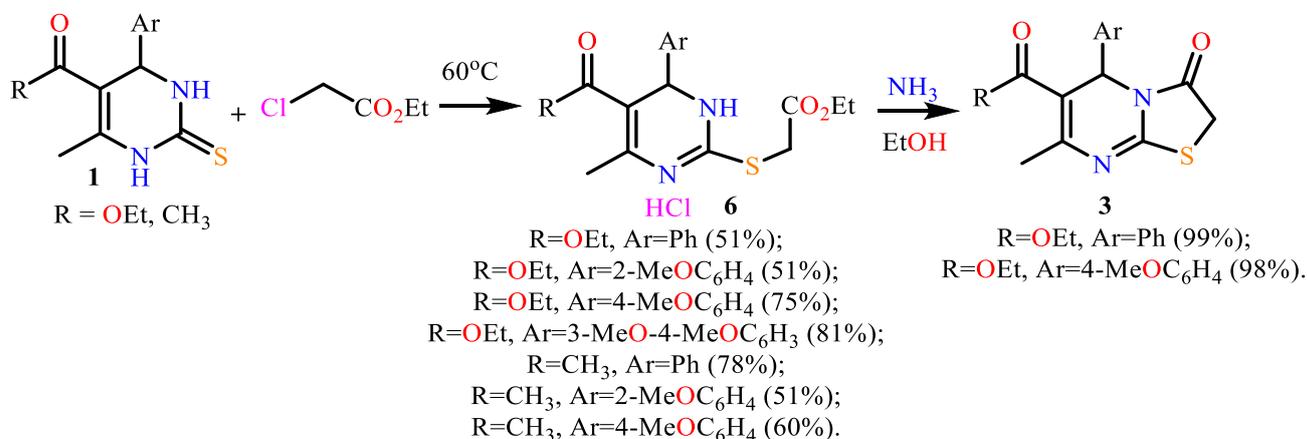


Схема 5.

Реакция пиримидин-2-тионов **1** с этилхлорацетатом (Схема 6, путь 1), броммалонатом (Схема 6, путь 2) и 3-бромпентан-2,4-дионом (Схема 6, путь 3), с образованием циклических производных тиазолопиримидина **7**, **8** и **9** проводилась без растворителя и основания при относительно умеренных температурах (90-120°C). Продуктами реакции в случае реакции по пути 1 и 2 оказались ожидаемые этил-5-арил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат **7** и диэтил-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилат **8**, соответственно. В случае 3-бромпентан-2,4-диона (путь 3) был получен неожиданный результат: реакция сопровождается элиминированием ацетильной группы, катализируемым выделившимся в ходе реакции бромоводородом (Схема 6) [49].

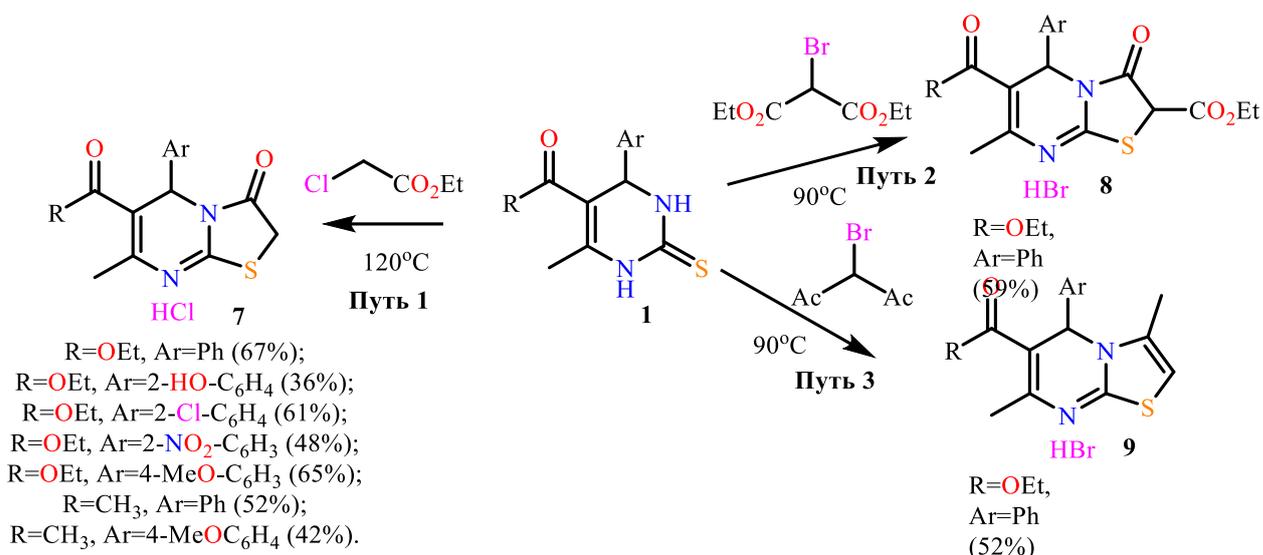


Схема 6.

Альтернативным подходом к синтезу тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов является взаимодействие производных **1** с ароматическими или алифатическими терминальными алкинами в присутствии хлорида меди(I) и триэтиламина в роли основания (Схема 1, путь 4). Предполагаемый механизм заключается в первоначальном окислительном сочетании дигидропиримидин-2-тиона **1** с фенилацетиленом медью с последующим трансметаллированием и 5-эндо-диг внутримолекулярной циклизацией с образованием соответствующего конденсированного гетероцикла **10** (Схема 7) [39].

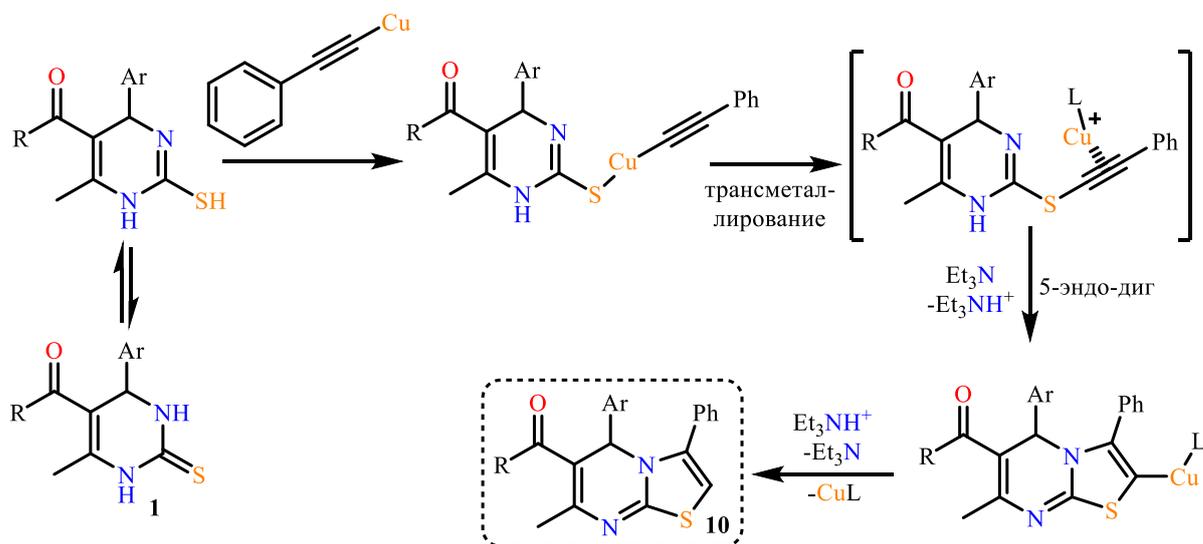


Схема 7.

Соли алкинилиодония представляют собой один из практически полезных классов соединений с гипервалентным йодом, который представляет большой интерес в качестве источника электрофильных эквивалентов ацетилена. В литературе [50] описан такой способ получения тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **5**,

циклоконденсацией пиримидин-2-тионов **1** с синтонами алкинильного катиона - алкинил(арил)диазонием (Схема 8), не включающий использование переходных металлов.

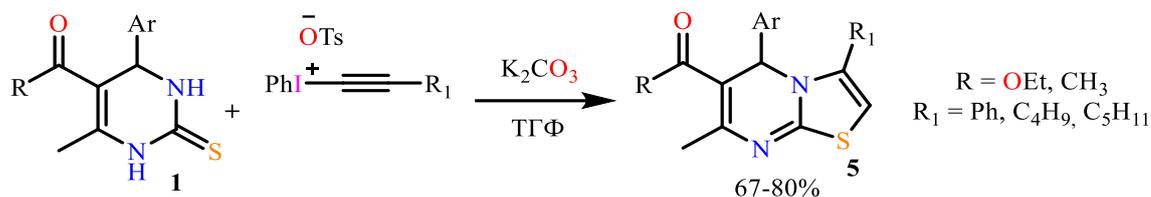


Схема 8.

Механизм образования производных **5** включает первоначальную нуклеофильную атаку атома серы по электрофильному центру с образованием **11а**, который подвергается [3,3] перегруппировке Кляйзена, приводящей к илиду винилиодония **11б**. Возможное восстановительное элиминирование иодбензола приводит к промежуточному продукту – алкилиденкарбену **11в**, при циклизации которого формируется целевое соединение **5** (Схема 9) [50].

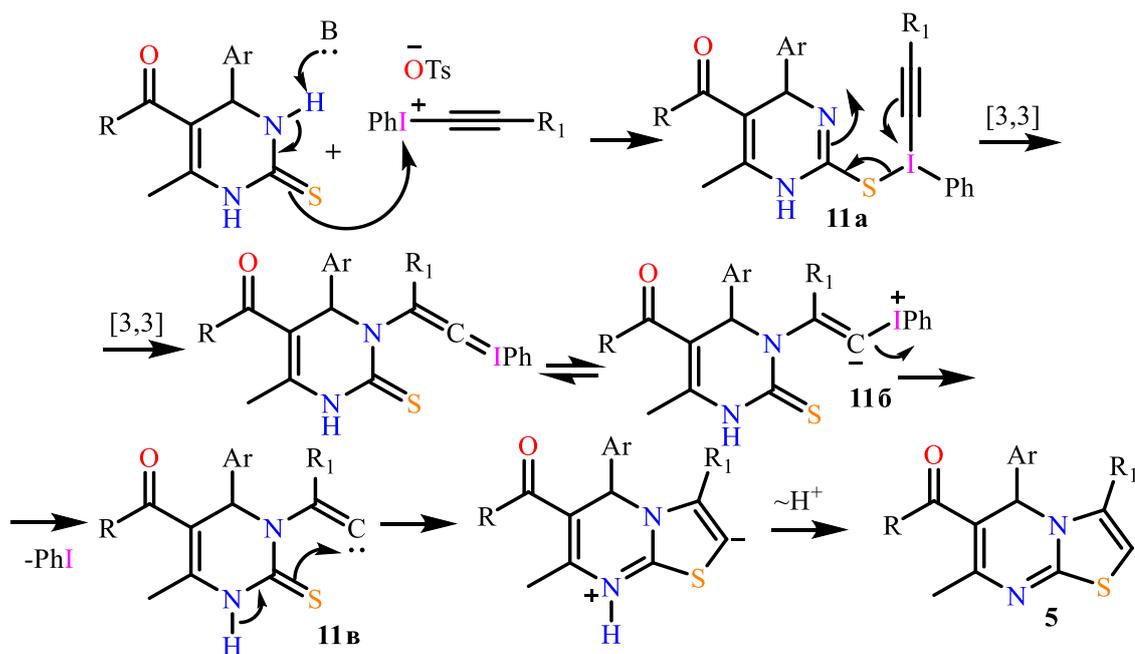


Схема 9.

В работе [51] был разработан метод синтеза 5*H*-тиазолопиримидинов **12** домино-реакцией, заключающейся в алкилировании пропаргил бромидами и последующей циклизацией (Схема 10). Данная реакция эффективно активировалась микроволновым облучением, что значительно увеличивало выходы продуктов реакции и снижало время ее проведения.

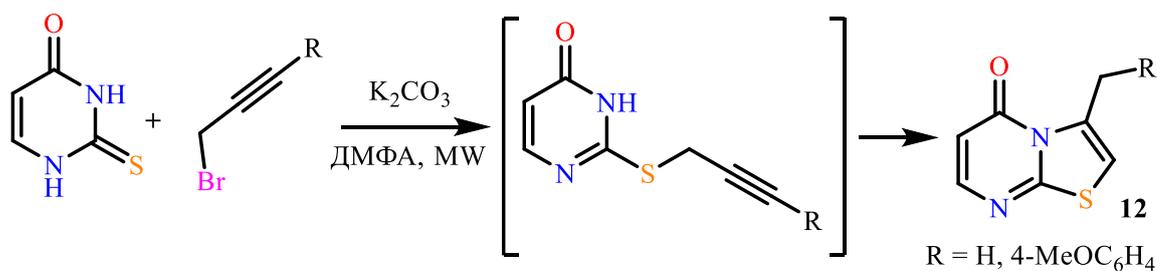


Схема 10.

Единственным известным способом получения 2,3-дигидро-2,3-дизамещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **13** является взаимодействие 1,2,3,4-тетрагидропиримидиновых производных **1** с этиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии токсичного *tert*-бутилизонитрила, являющегося сильнодействующим респираторным и кожным сенсibilизатором (Схема 11) [52].

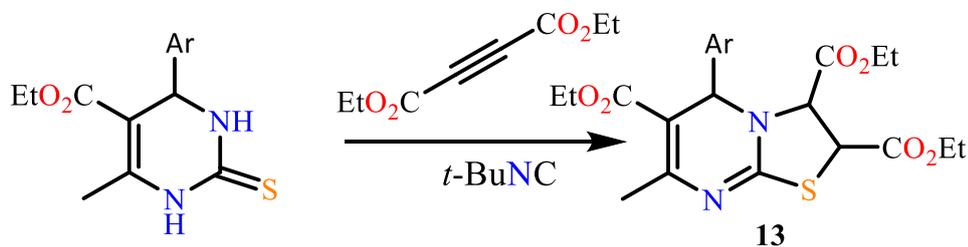


Схема 11.

Авторами предложен механизм, который заключается в первоначальном депротонировании дигидропиримидин-2-тиона **1** под действием цвиттер-ионного интермедиата **14а**, образованного присоединением *tert*-бутилизоцианида к диалкилацетилендикарбоксилату. Тиенольное производное **1а** атакует по Михаэлю катион **14б** с образованием переходной внутренней соли **14в**. Далее происходит 1,2-гидридный сдвиг, приводящий к интермедиату **14г**, с последующим элиминированием изоцианида. Финальная внутримолекулярная циклизация, сопровождающаяся миграции протона, приводит к целевому продукту с тремя сложноэфирными заместителями **13** (Схема 12) [52].

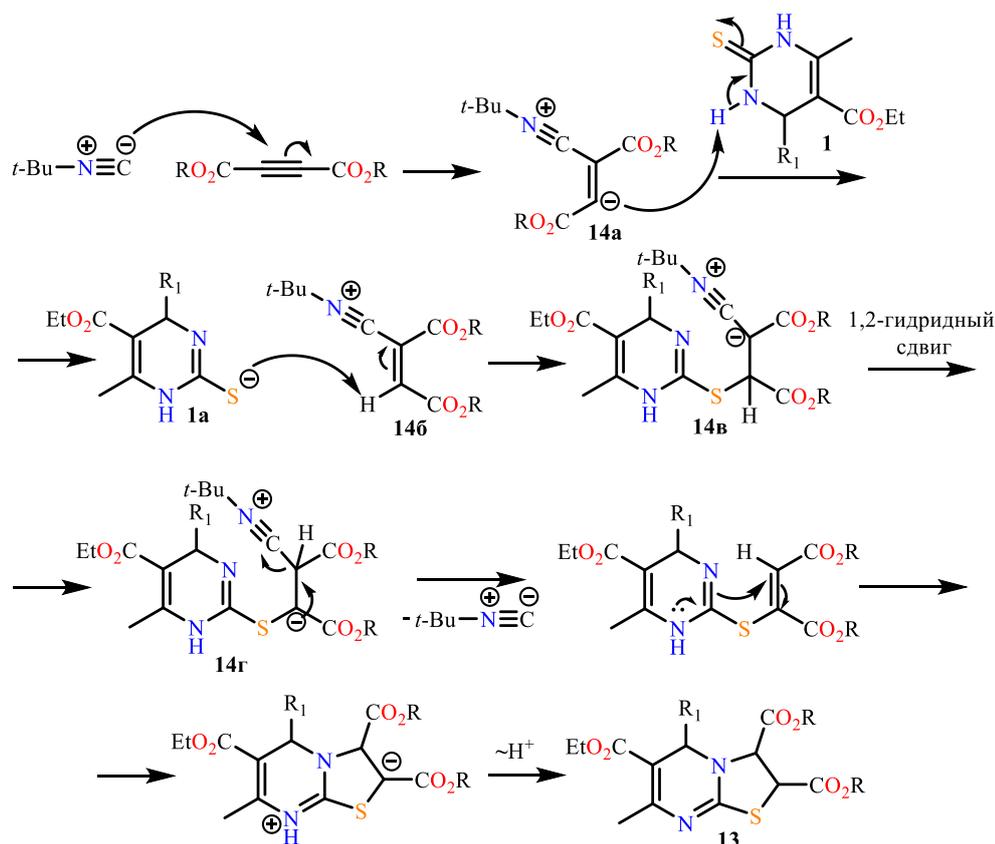


Схема 12.

Возможным объяснением высокой селективности внутримолекулярного ацилирования *S*-замещенных 3,4-дигидропиримидинов **1** по третьему атому азота является стабилизация продукта за счет сопряжения двух двойных связей гетероцикла, что было подтверждено расчётами методом B3LYP/6-31G(d) двух изомерных *5H*- и *7H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Теоретически могут образовываться два изомера, но большой массив экспериментальных данных, включая рентгеноструктурный анализ, показывает, что изомер *7H*-тиазолопиримидина не образуется (Схема 13) [53].

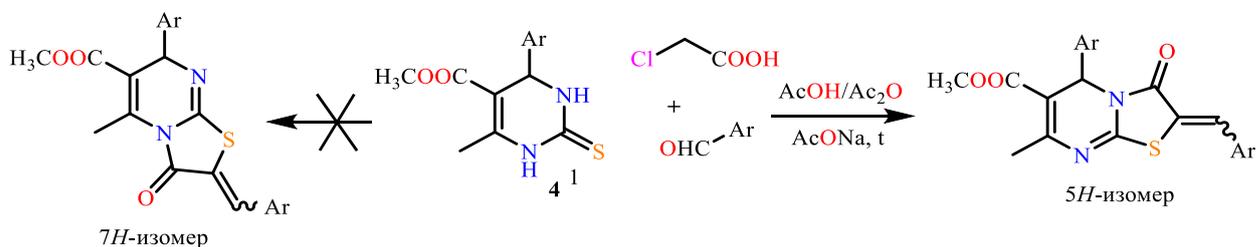


Схема 13.

Синтетически привлекательными производными, содержащими тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновый каркас, являются тиазолопиримидин-3-оны **3**. Данные производные проявляют *SH*-кислотные свойства, что говорит о их возможности к дальнейшей модификации при помощи реакций с электрофильными реагентами.

1.2. Способы синтеза 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-она

Основным реакционным центром в молекуле тиазоло[3,2-*a*]пиримидина является активная метиленовая группа тиазолидинового фрагмента, которая при депротонировании может образовывать стабилизированный карбанион (Схема 14).

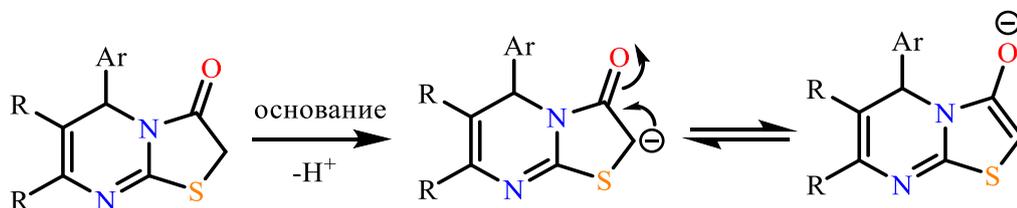


Схема 14.

В связи с этим для данных производных характерны реакции с окислителями и электрофильными реагентами. Известен один пример реакции окислительной сшивки тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового каркаса, заключающийся во взаимодействии 5,6-дизамещенных 7-метил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов **3** с ДМСО и реагентом Лоуссона при комнатной температуре (Схема 15). Образующиеся 2,2'-димеры **15** представляют собой аналоги производных тиоиндиго, используемые в качестве сенсibilizаторов в солнечных элементах, для получения изображений, хранения данных и в качестве молекулярных переключателей [54].

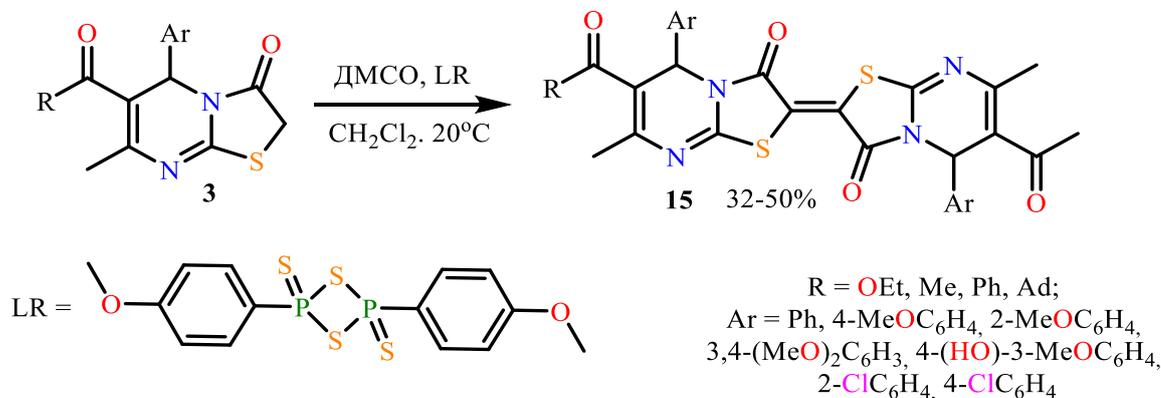


Схема 15.

В исследуемой реакции ДМСО является окислителем. Предполагаемый механизм образования димерных структур **15** заключается в нуклеофильном замещении при атоме серы в качестве ключевого этапа (Схема 16). Методом РСА показано, что в кристаллической фазе продукты окисления образуются в виде рацемической (*R,R/S,S*-изомеры) и мезоформы (*R,S*-изомер) [54].

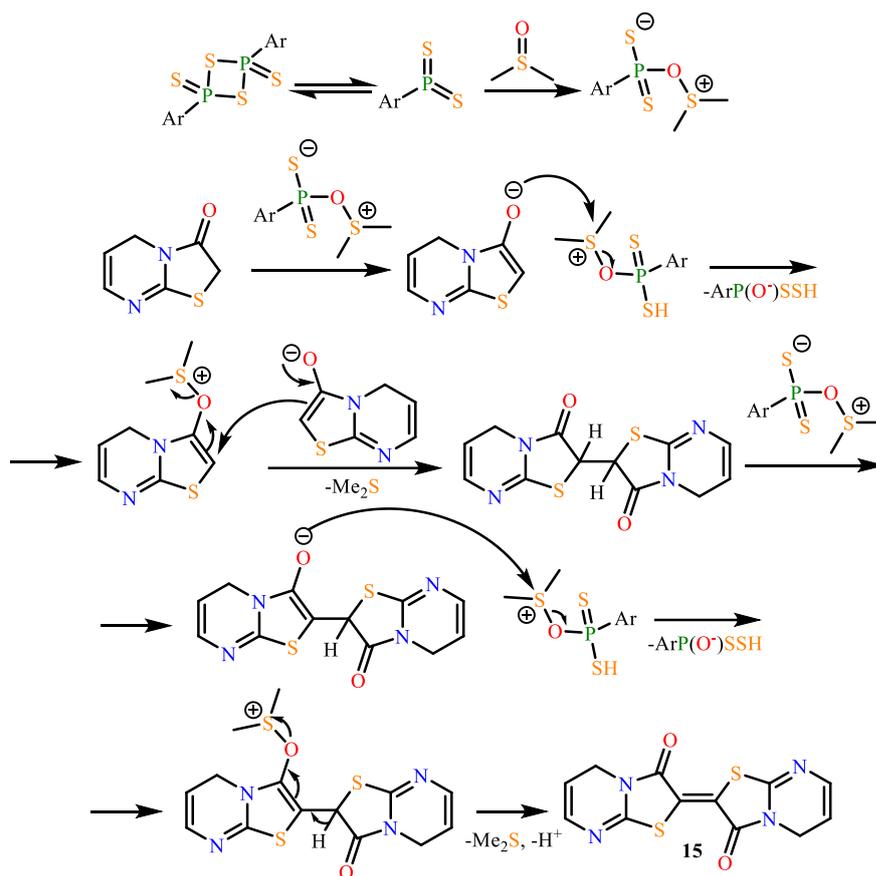


Схема 16.

Более подробно изучены реакции с участием электрофильных реагентов (Схема 17): *N*-соли арилдиазония (путь 1), азотистой кислоты (путь 2) и *C*-электрофилов, таких как диметилацеталь ДМФА (путь 3), формальдегид/вторичный амин (путь 4), ароматические и гетероароматические альдегиды (путь 5).

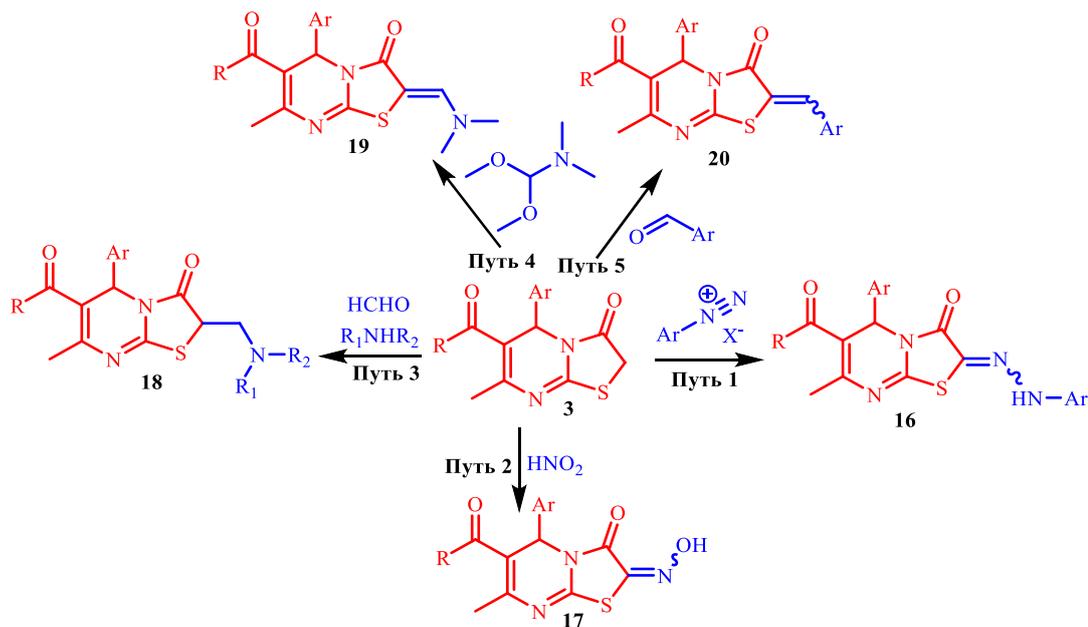


Схема 17.

В литературе известен только один метод синтеза 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с использованием солей диазония (Схема 18). Реакцию проводят в этаноле в присутствии каталитических количеств ацетата натрия (pH=8) при комнатной температуре [55].

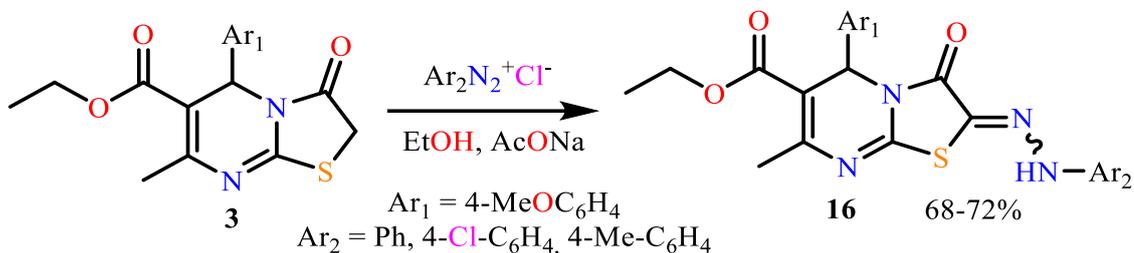


Схема 18.

Взаимодействие серии соединений **3** с нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте протекает селективно по метиленовой группе и приводит к 2-гидроксииминным производным **17** (Схема 19). Авторами, используя расчетный метод DFT с базисным набором B3LYP/6-311++G(d,p), было показано, что *E*-изомер является энергетически более выгодным, видимо, вследствие образования водородной связи с карбонильной группой тиазолидинового фрагмента [56].

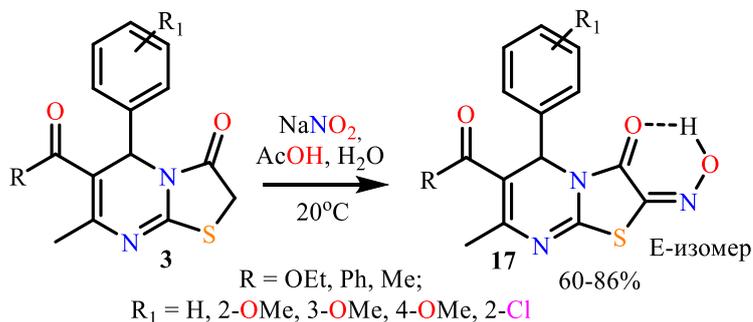


Схема 19.

Возможности использования тиазолопиримидинов **3** в реакции Манниха были продемонстрированы лишь на одном примере, где в качестве вторичного амина использовали морфолин (Схема 20) [57].

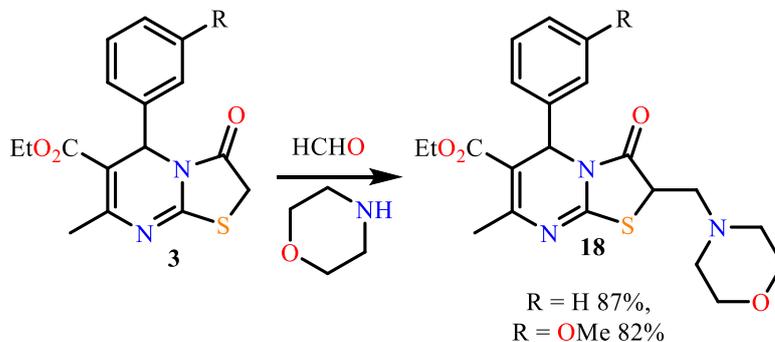


Схема 20.

При использовании в качестве электрофильного реагента диметилацетала ДМФА образуются *N,N*-дизамещенные амино-метиленовые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **19** с лабильной диметиламино-группой. Данный факт предоставляет возможность удобного подхода к синтезу новых енаминовых производных (Схема 21) [57].

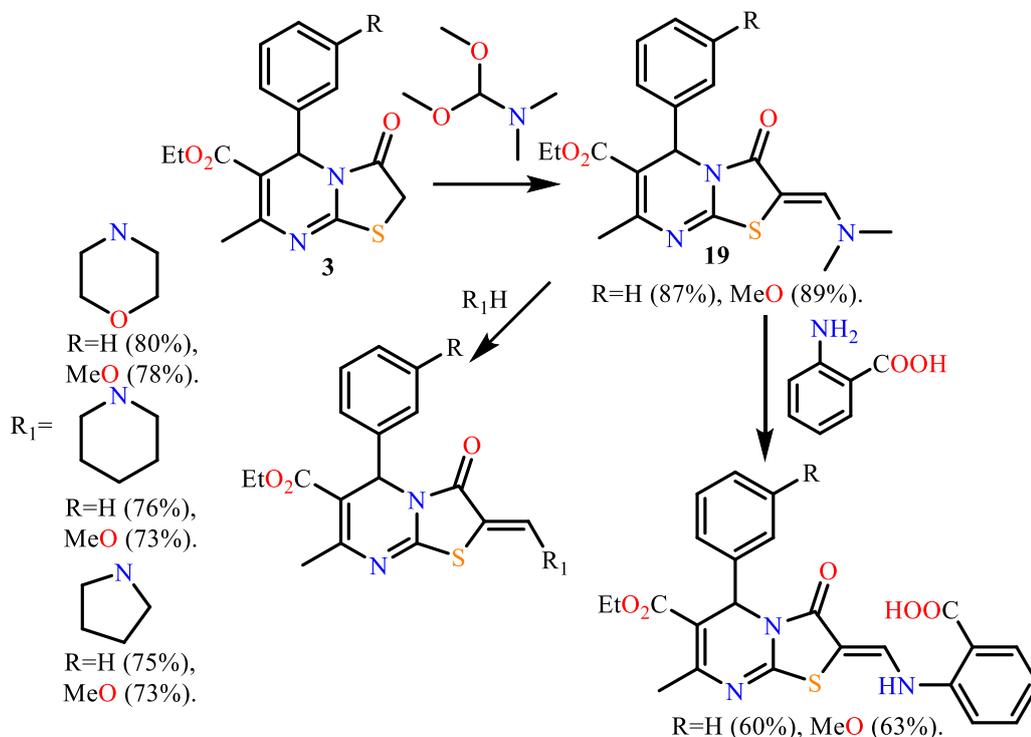


Схема 21.

Наиболее интересным с точки зрения дальнейшей функционализации являются 2-арилметиленовые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **20**. Классическим методом их получения является взаимодействие тиазолопиримидина **3** с ароматическим альдегидом в кипящей уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида и ацетата аммония или натрия (Схема 22). Те же продукты конденсации образуются и при каскадной реакции 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов **21** с хлоруксусной кислотой и альдегидом [58-62].

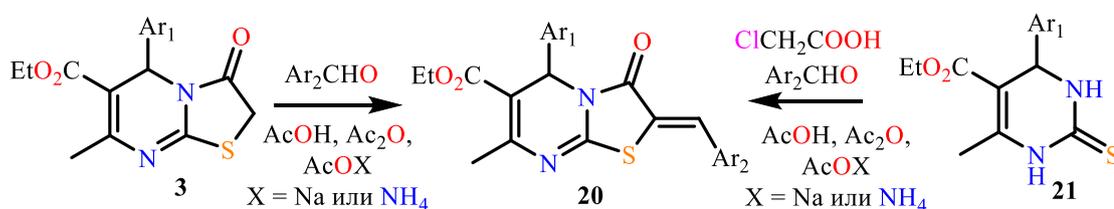


Схема 22.

Присутствие ассиметрического атома углерода в пятом положении 2-арил-метиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина обуславливает наличие

рацемической смеси этих производных как в растворе, так и в кристаллической фазе (Рисунок 1).

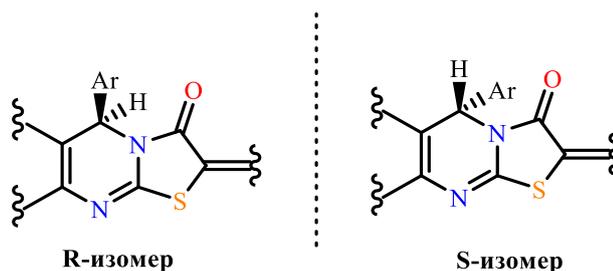


Рисунок 1. *R*- и *S*-энантиомерные формы производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

Сообщалось только об одной успешной попытке разделения энантиомеров данного класса соединений [63]. Энантиомерно чистые изомеры этил (*Z*)-2-(4-метоксибензилиден)-7-метил-3-оксо-5-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата **20a** (Рисунок 2) были выделены методом хиральной ВЭЖХ с использованием WHELK-O колонки. Было установлено, что полученные оптически чистые соединения были стабильны и не подвергались рацемизации в течение более одной недели при комнатной температуре.

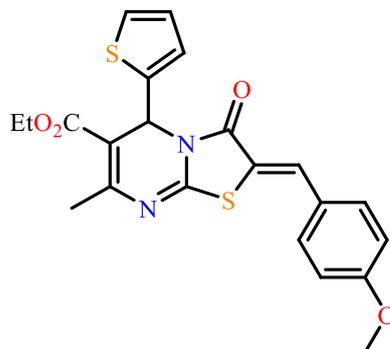


Рисунок 2. Соединение **20a**.

Рентгеноструктурный анализ соединений, известных в литературе [64-83], показал, что все полученные структуры представляют собой рацемическую смесь (центросимметричные кристаллы). Таким кристаллическим структурам свойственна триклинная (пространственная группа *P*-1) или моноклинная (пространственные группы *P*₂₁/*n* и *P*₂₁/*c*), реже кубическая (*P**ca*2₁) сингонии.

1.3. Химические свойства 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

Химические свойства 2-арилметиленовых производных **20** многообразны и в литературе приведены примеры взаимодействия с реагентами различной природы по α,β -ненасыщенному карбонильному фрагменту тиазолидинового

фрагмента. Данные реакции можно разделить на три типа формирования новых гетероциклических структур, а именно: реакции с *СН*-кислотами, содержащими нитрильные группы (пути 1 и 2) и тиомочевиной (путь 3), приводящие к образованию конденсированных шестичленных гетероциклов; бинуклеофилами (гидразин, фенилгидразин, гидроксилламин), ведущими к пятичленным гетероциклам (пути 4-6); и, наконец, реакцию с циклическими дисульфидами (1,4-дителиан-2,5-дитиолом), приводящую к спирогетероциклическим соединениям (Схема 23).

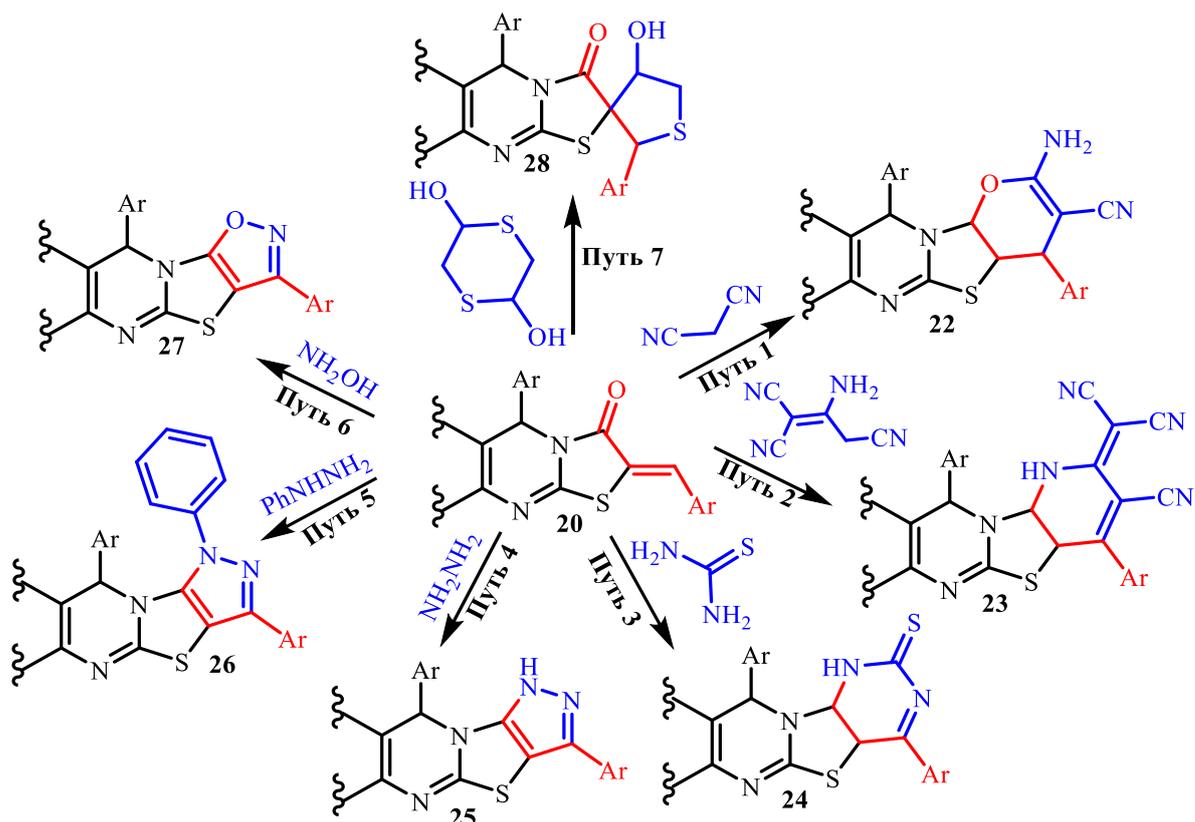


Схема 23.

Первым примером нуклеофильного присоединения по Михаэлю для 2-арил-метиленовых производных является реакция с малонитрилом в кипящем этаноле в присутствии пиперидина с образованием пиранотиазолопиримидина **22** (Схема 24) [44].

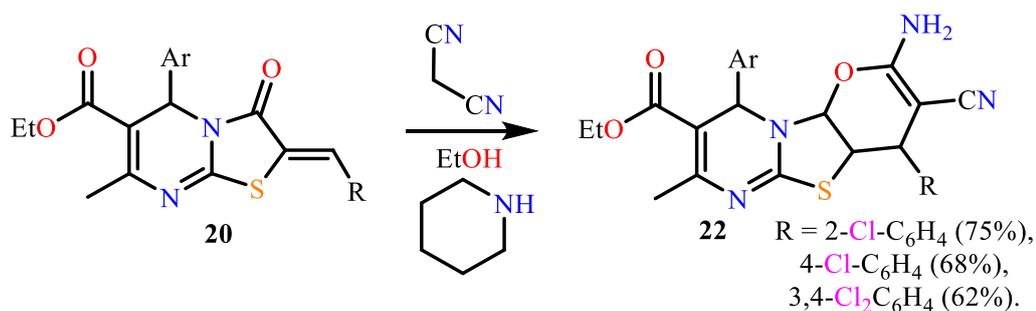


Схема 24.

Было установлено влияние растворителя и основания на протекание такого рода конденсации. Так при взаимодействии тиазолохиназолинов **29** с малонитрилом в присутствии пиперидина получены пиранотиазолохиналины **29а**, при замене основания на метилат натрия (CH₃OH/NaOH) продуктами реакции оказались пиридоотиазолохиналины **29б** с метоксильной группой во втором положении. В случае использования ацетата аммония в качестве основания были выделены продукты **29в** с амино-группой при втором атоме углерода (Схема 25) [84].

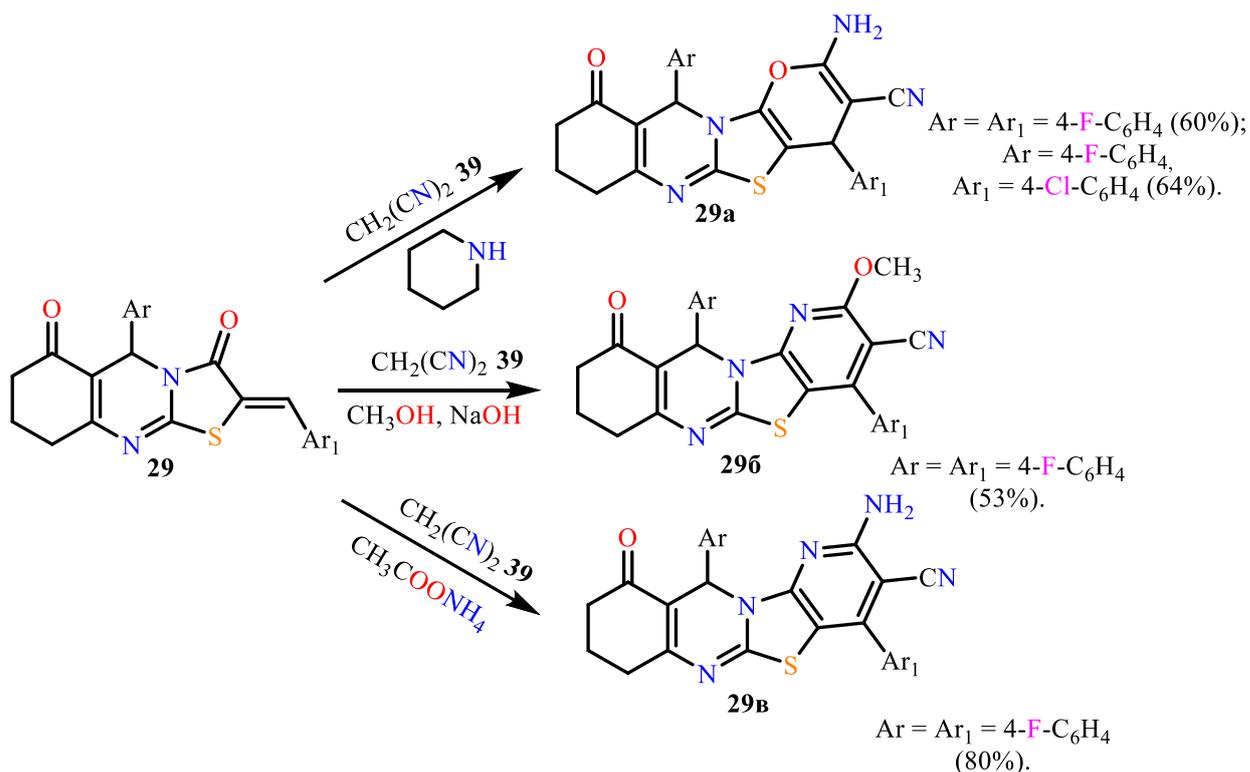


Схема 25.

Наличие в структуре гетероцикла **29** α,β -ненасыщенного кетонового фрагмента для создания конденсированных тиазолохиназолинов продемонстрировано в реакциях 2-арилметиленовых производных **29** с цианотиоацетамидом, тиомочевинной и фенилгидразином в присутствии основания, приводящих к 2-тиоксопиридоотиазолохиназолинам **29г**, 2-иминотиазинотиазолохиназолинам **29д** и пиразолотиазолохиназолинам **29е**, соответственно (Схема 26) [84].

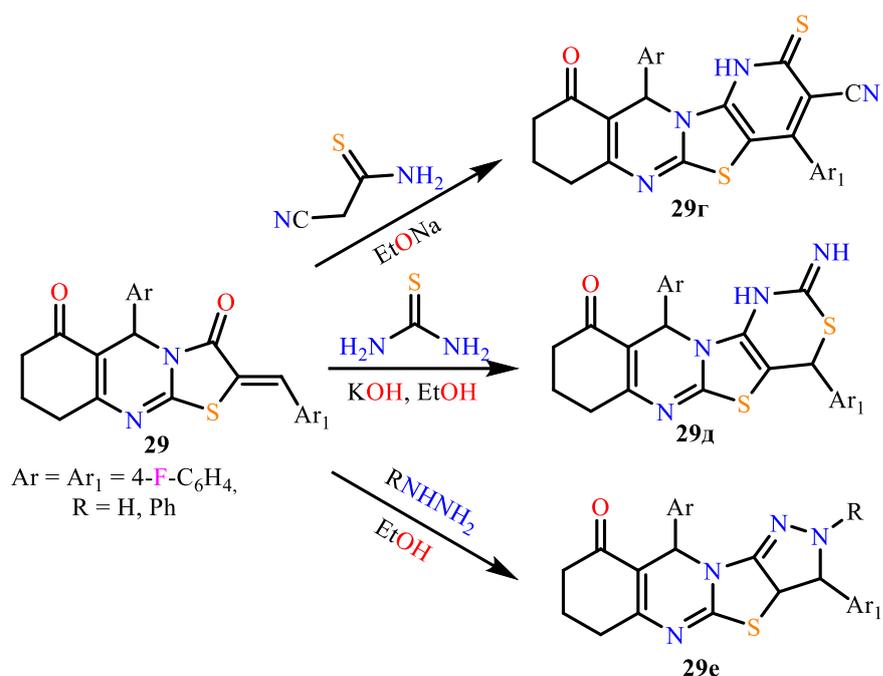


Схема 26.

Одним из перспективных направлений модификации 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина является образование спирогетероциклов. Так, при взаимодействии производных **20** с 1,4-дитиано-2,5-дитиолом образуются этил 2',5-диарил-4'-гидрокси-7-метил-3-оксо-4',5'-дигидро-2'*H*,3*H*,5*H*-спиро-[тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3'-тиофен]-6-карбоксилаты **28** (Схема 27), проявляющие высокую ингибирующую активность в отношении опухолевых клеток [85].

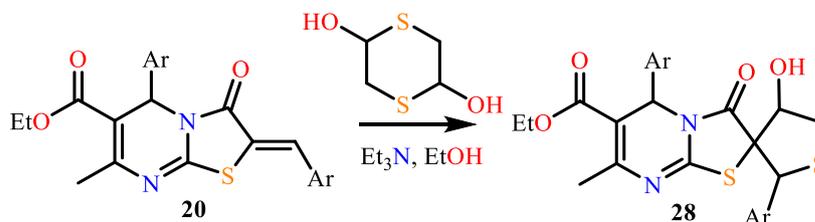


Схема 27.

При попытке синтеза спиропроизводного **30** взаимодействием с нитрилокси-дом, оказалось, что продуктами реакциями оказались 1,2,3,4-тетрагидропимидиноны-2 **31** (Схема 28).

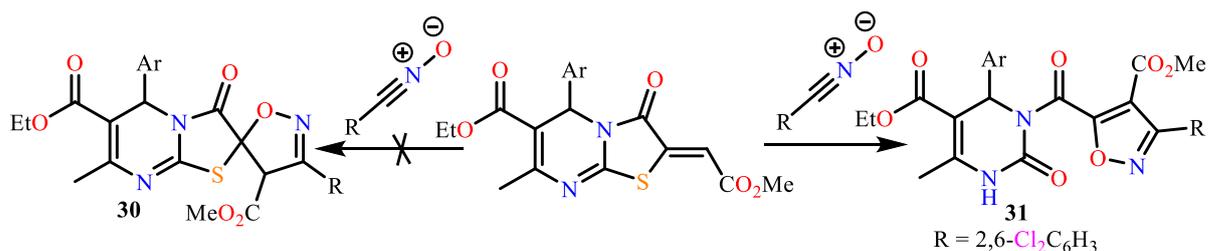


Схема 28.

Авторы предполагают, что после раскрытия тиазолидинового фрагмента первоначально образующегося продукта 1,3-диполярного циклоприсоединения, происходит обессеривание промежуточного ацилированного по третьему атому углерода производного тетрагидропиримидин-2-тиона **31** под действием нитрилоксида (Схема 29) [86].

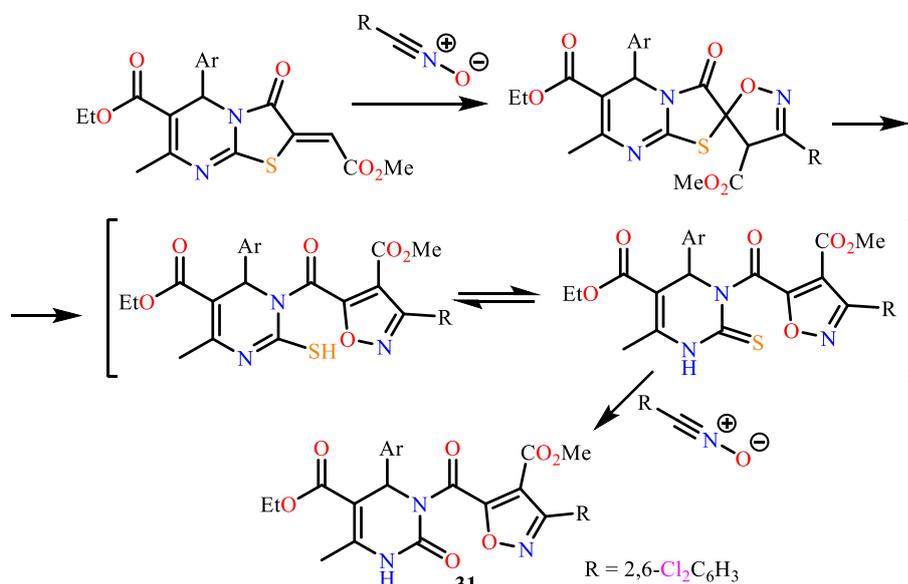


Схема 29.

При длительном кипячении в водной уксусной кислоте 2-арилметилено-вые производные **20** подвергаются гидролизу, приводящему к 5-арилдентиазолидин-2,4-дионам **32** (Схема 30) [58].

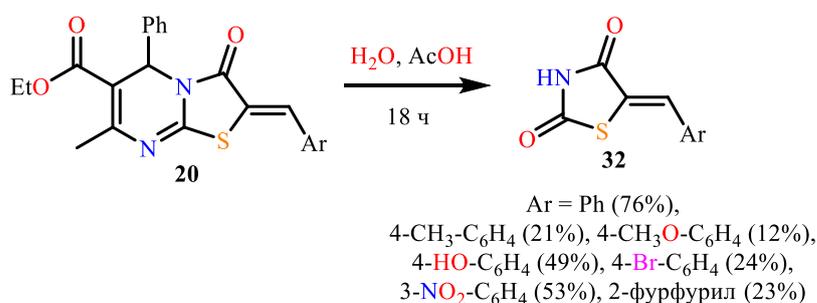


Схема 30.

1.4. Биологическая активность производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

Тиазоло[3,2-*a*]пиримидины являются перспективными структурными фрагментами для разработки лекарственных веществ, в том числе и противораковых препаратов [87-97]. Строение этих гетероциклов напоминает пурин, что может быть использовано в конструировании структур, активно связывающихся с биологическими мишенями.

Например, индолильное производное тиазопиримидина **33** (Рисунок 3А) превосходит активность препарата доксорубин в отношении линии клеток рака

молочной железы MCF-7. Кроме того, данное соединение обладает оптимальным соотношением гидрофильности-липофильности для эффективного всасывания через желудочно-кишечный тракт [79,80]. Родственное производное **34** (Рисунок 3Б) является ингибитором роста белков Bcl-2, контролирующих апоптоз опухолевых клеток многих типов [98].

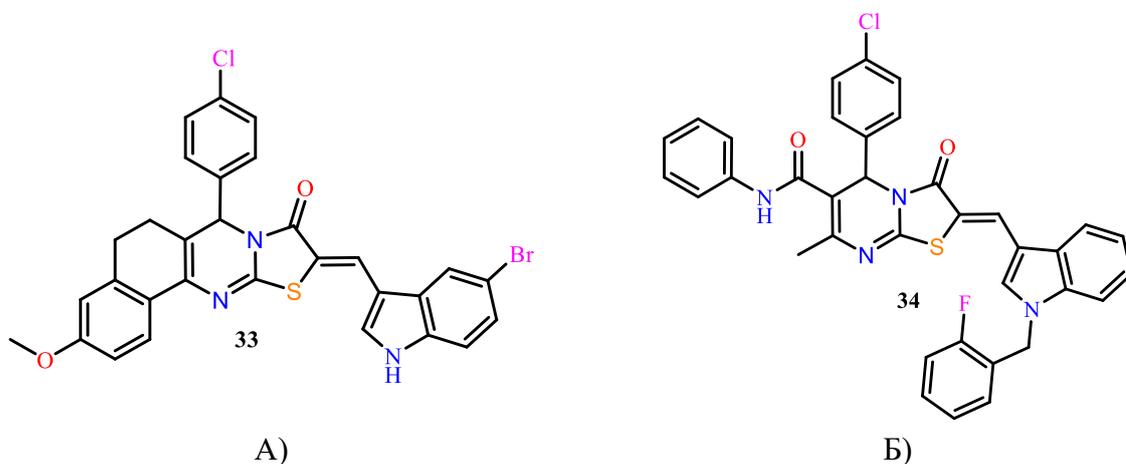


Рисунок 3. Соединения **33** (А) и **34** (Б).

Производное **35** (Рисунок 4А) так же является эффективным ингибитором антиапоптотического белка Bcl со значением IC_{50} равным 3.4 мкМ, что сравнимо со значением для препарата *Обатоклакс*. Показано, что связывание происходит гидрофобной канавкой Bcl-xL с *R*-изомером соединения **35** (Рисунок 4Б) [99].

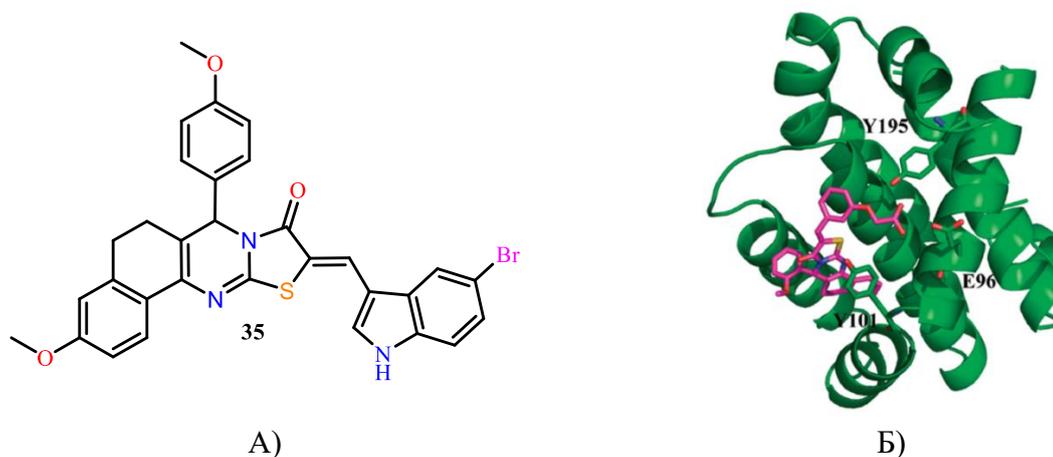


Рисунок 4. А) Формула соединения **35**, Б) Модель связывания соединения **35** в комплексе с Bcl-xL.

Три близкие по строению соединения **36-38** (Рисунок 5) являются перспективными ингибиторами ферментов. Производное **36** - ингибитор фосфатазы CDC25, которая играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла и чрезмерно экспрессируется при многих видах рака, производное **37** - селективный ингибитор казеинкиназы. Повышение уровня и активности казеинкиназы характерно для опухолевых клеток. А производное **38** является перспективным кандидатом в качестве

ингибитора протеинкиназы СК2 (РКСК2) и демонстрирует проапоптотическую активность, что делает возможным его применение в качестве противоракового препарата [43,100].

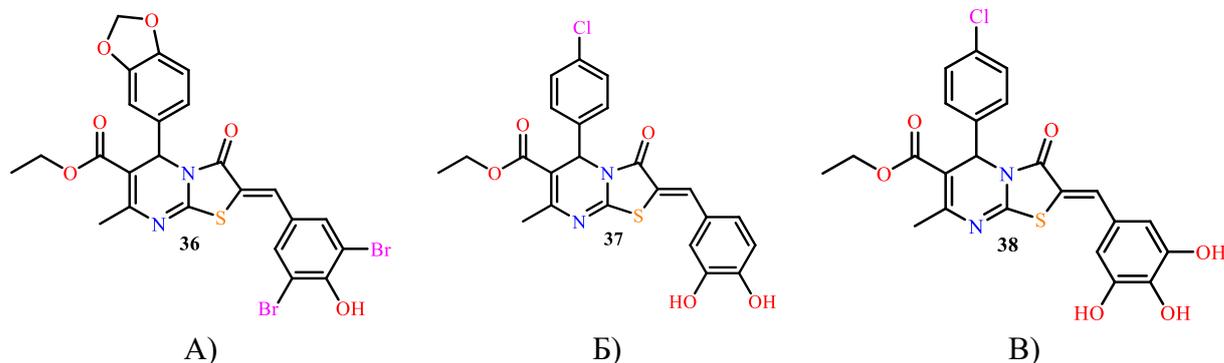


Рисунок 5. Соединения **36** (А), **37** (Б) и **38** (В).

Методами молекулярного моделирования были рассмотрены возможные способы связывания ингибитора **36** (Рисунок 5А) с каталитическим центром CDC25 [43]. Одним из вариантов координации стало связывание фенилдиоксалановой части с каталитическим центром (Рисунок 6А) за счет образования четырех водородных связей с молекулой белка и значительных гидрофобных взаимодействий. Альтернативно, 3,5-дибром-4-гидроксифенильная часть может ориентироваться в противоположном направлении, то есть не способна координироваться с полостью связывания (Рисунок 6Б). А в этом случае может образоваться пять водородных связей, а также слабые гидрофобные и стэкинг-взаимодействия.

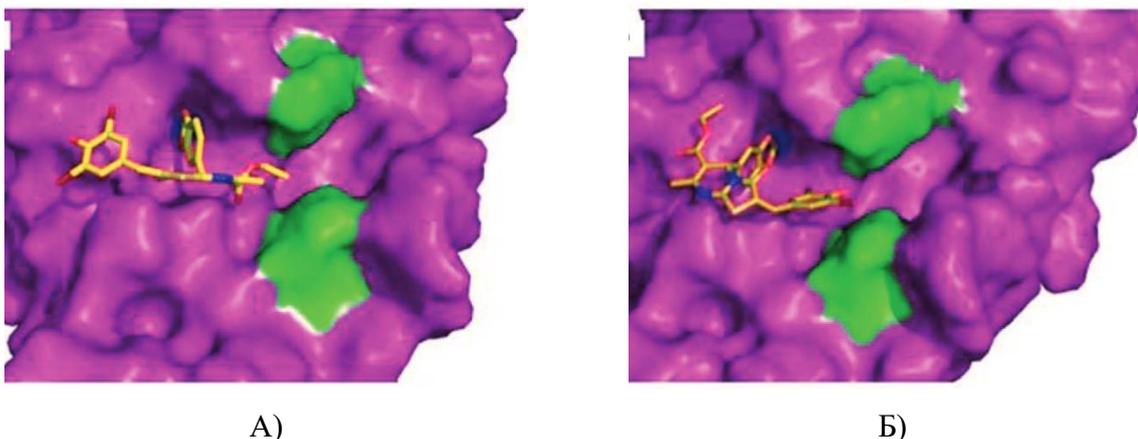


Рисунок 6. Предполагаемые способы связывания соединения **36** и каталитического центра CDC25. Каталитический центр CDC25 и остатки R482 и R544 изображены сплошными поверхностями фиолетового и зеленого цвета, соответственно. А) Дибромгидроксифенильный фрагмент укладывается против F475 с фенилдиоксалановым фрагментом, расположенным в каталитическом центре, Б) Альтернативный вариант, в котором фенилдиоксалановый фрагмент расположен в каталитическом центре

Производное **37** (Рисунок 5Б) является кандидатом для разработки противоракового препарата, нацеленного на РКСК2 (протеинкиназа казеинкиназа 2).

Комплексы данного производного с сайтом связывания АТФ принципиально отличаются от ранее известных, поскольку ориентация хлорфенильного кольца, которое почти перпендикулярно тиазолпиримидиновому фрагменту, приводит к иному мотиву связывания по отношению к адениновому кольцу АТФ (Рисунок 7), то есть геометрия молекулы **37** оказалась комплементарной к активному сайту связывания СК2а [100].

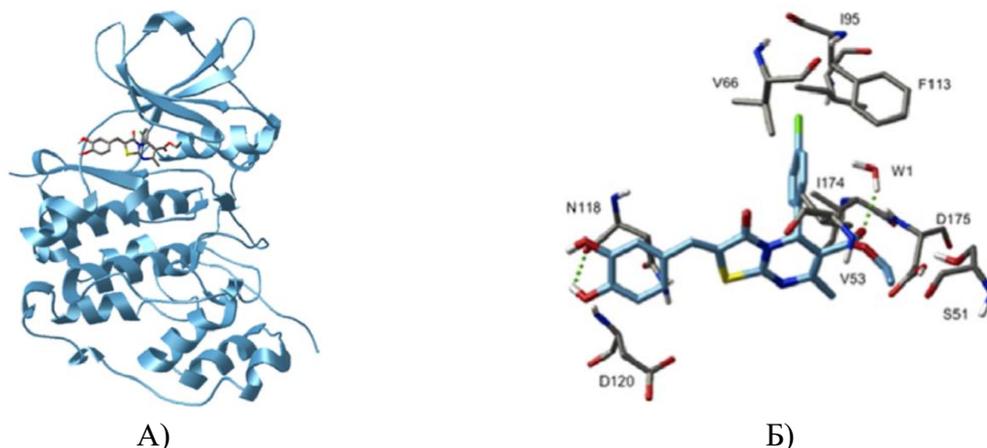


Рисунок 7. Молекулярный докинг соединения **37**. А) Графическое представление соединения **37**, пришитого к активному сайту СК2а, Б) Вид комплекса крупным планом.

Пунктирные зеленые линии – водородные связи.

Рецептор *N*-метил-*D*-аспартата (NMDAR) представляет собой натриевый и кальциевый проницаемый ионотропный глутаматный рецептор, который активируется коагонистами глицином и глутаматом. NMDAR имеет решающее значение для синаптической передачи сигналов, и их дисфункция обуславливает ряд неврологических расстройств, включая шизофрению, депрессию и болезнь Альцгеймера. Производное **39** (Рисунок 8А) является эффективным и селективным NMDAR-положительным аллостерическим модулятором в отношении к GluN2A (субъединицы, отвечающей за расположение и функционирование рецептора в мозге). Уникальная конформация *транс*-циклопропильного заместителя позволяет нитрилу **39** проникать в дистальный, заполненный водой, карман дочернего узла (Рисунок 8Б) [101].

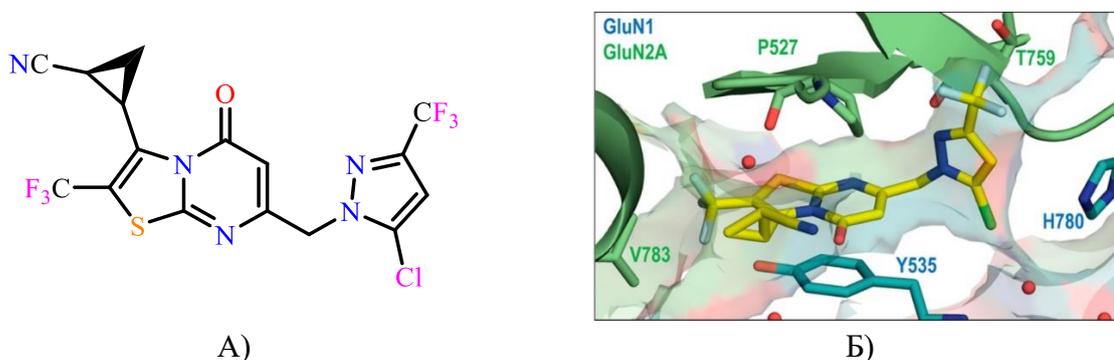


Рисунок 8. А) Формула соединения **39**, Б) Кристаллическая структура соединения **39**, скоординированная с лигандсвязывающим доменом GluN1/GluN2A.

Одно из перспективных направлений использования тиазолопиримидинов - объединение различных фармакофорных каркасов в новую гибридную структуру для создания высокоэффективных лекарств. Ряд таких соединений включает тиазолопиримидиновую систему, арильную часть и ациклический моносахарид, которые представляют собой модифицированные ациклические аналоги С-нуклеозидов. Так, например, соединение **40** (Рисунок 9) обладает высокой цитотоксичностью в отношении раковых клеток MCF7 (инвазивная аденокарцинома протоков молочной железы человека) и клеточной линии Сасо-2 (иммортилизованная клеточная линия колоректальной аденокарциномы человека) [102].

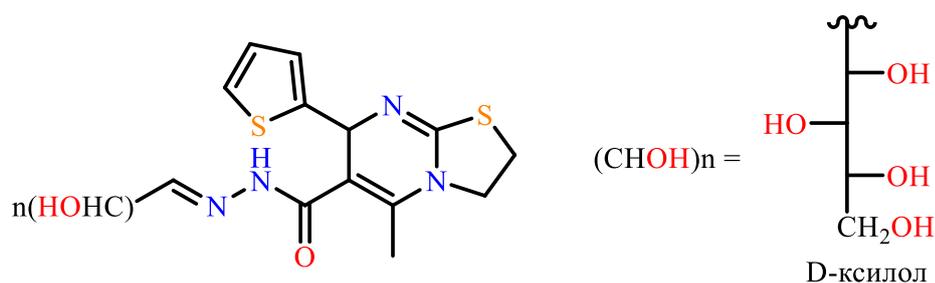


Рисунок 9. Схематическое изображение соединения **40**.

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративной патологией, развивающейся преимущественно у людей пожилого и старческого возраста. В современном мире эта патология занимает 6-е место по причине смертности. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, статистика частоты встречаемости БА в ближайшем будущем неутешительна. По разным данным, БА диагностирована у 14–26 миллионов человек, ежегодно выявляется 4,6 миллиона новых случаев деменции. Распространенная стратегия улучшения самочувствия пациентов с БА заключается в ингибировании ацетилхолинэстеразы (AChE) с сопутствующим повышением уровня нейромедиатора ацетилхолина в холинергических синапсах. Показано, что производное тиазолопиримидина с объемными ароматическими заместителями **41** (Рисунок 10А) проявил более высокую ингибирующую активность в отношении фермента ацетилхолинэстеразы ($IC_{50}=0.73 \mu\text{M}$), чем стандартный препарат галантамин. Молекулярное моделирование показало решающую роль π, π -стекинга в связывающем взаимодействии с активным сайтом фермента AChE (Рисунок 10Б) [103].

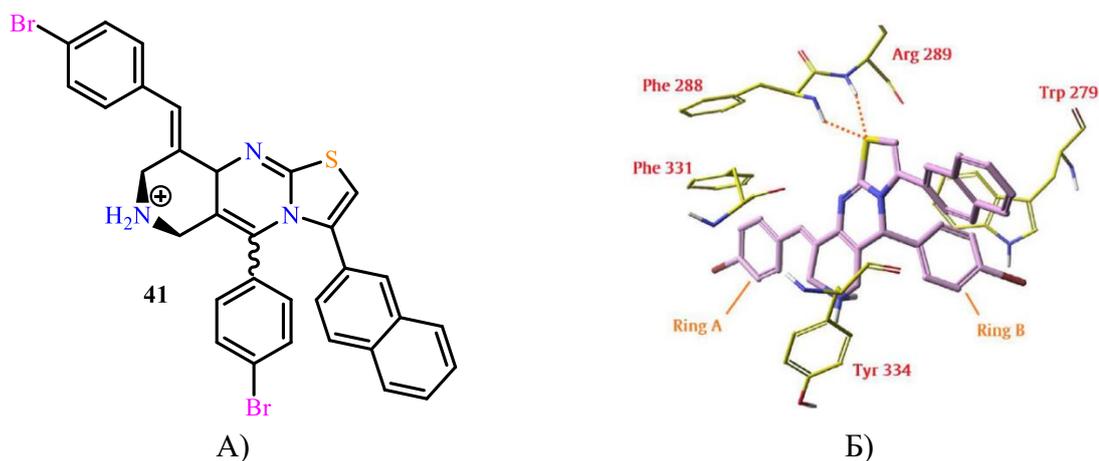


Рисунок 10. А) Соединение **41**, Б) Связывающее взаимодействие соединения **41** с основными остатками активного центра фермента АСhЕ

Ряд имидазолильных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **42а-г** (Рисунок 11) ингибировали eeAChE (ацетилхолинэстеразу) в диапазоне от микромолярной до субмикромолярной, в то время как производные **43а-г** проявили ингибирующий потенциал при наномолярной концентрации. Присутствие бензилоксипбензилиденовых фрагментов (соединения **43а-г**) усиливает ингибирование холинэстераз по сравнению с производными **42а-г**, не имеющих линкерного спейсера [104].

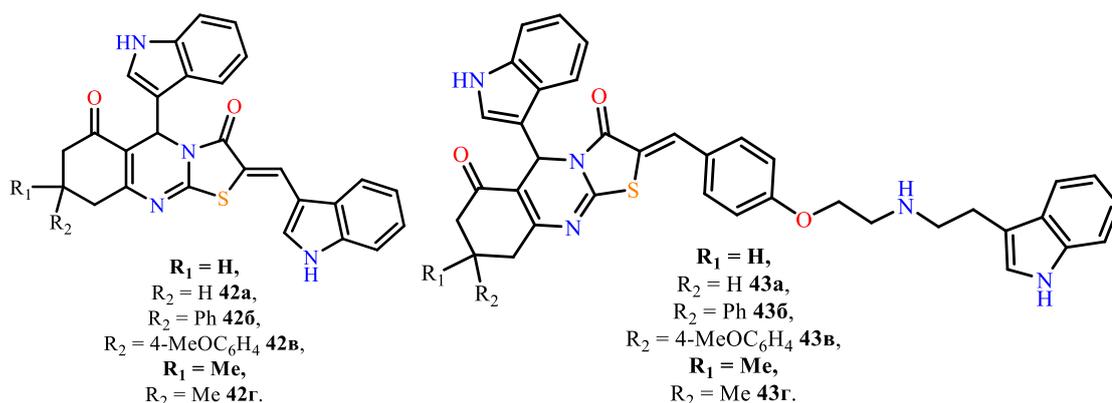


Рисунок 11. Соединения **42а-г** и **43а-г**.

Также был проведен молекулярный докинг для интерпретации полученных экспериментальных результатов. Моделирование связывания в активном центре АСhЕ показало возможность взаимодействия с аминокислотными остатками, присутствующими в периферических и каталитических активных центрах за счет π , π -стекинга и водородного связывания (Рисунок 12) [104].

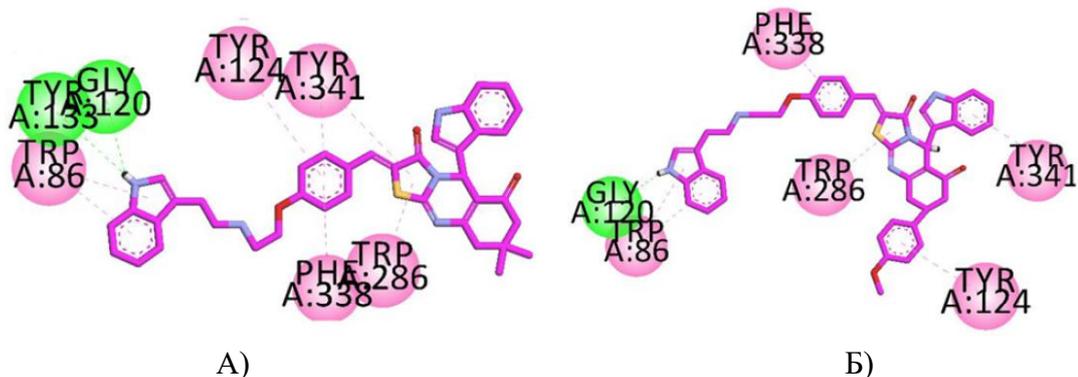


Рисунок 12. 2-D график взаимодействия соединений **43в** (А) и **43г** (Б) с сайтом связывания АСhЕ человека.

Серия производных тиазолопиримидина **44а-д** (Рисунок 13) была синтезирована в качестве ингибитора основного фермента птеридинредуктазы, вызывающего лейшманиоз (LmPTR1) (Таблица 1). Было показано, все соединения проявляли не только мощное антилейшманиальное действие (*in vitro*) в отношении форм промастигота, но также низкую цитотоксичность в отношении мышинной клеточной линии макрофагов RAW 264.7 [105].

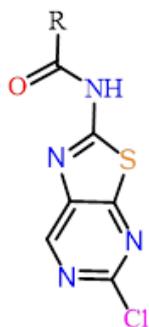


Рисунок 13.
Соединения **44а-д**.

Таблица 1. Ингибирующая активность в отношении фермента LmPTR1 и антилейшманиальная активность *in vitro* в отношении промастигот *Leishmania tropica* **44а-д**

R	LmPTR1 IC ₅₀ (μM ± SD)	<i>L. tropica</i> IC ₅₀ (μM ± SD)
4-Cl-C ₆ H ₄ 44а	74.8±1.2	7.5±1.2
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ 44б	77.2±2.8	10.1±6.2
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄ 44в	Н/А	0.5±0.4
стирил 44г	Н/А	8.4±2.8
Н/А – активность не была обнаружена из-за проблем с растворимостью соединения		

Цитотоксичность производных **45а-ж** (Рисунок 14) оценивали *in vitro* в отношении клеточной линии MCF-7 (рак молочной железы). Результаты показали, что тестируемые соединения обладают очень хорошей селективностью в отношении клеточной линии MCF-7 по сравнению со стандартом (паклитакселом). Предполагается, что присутствие электроноакцепторных заместителей является основной причиной увеличения активности соединений **45е** и **45ж** [89].

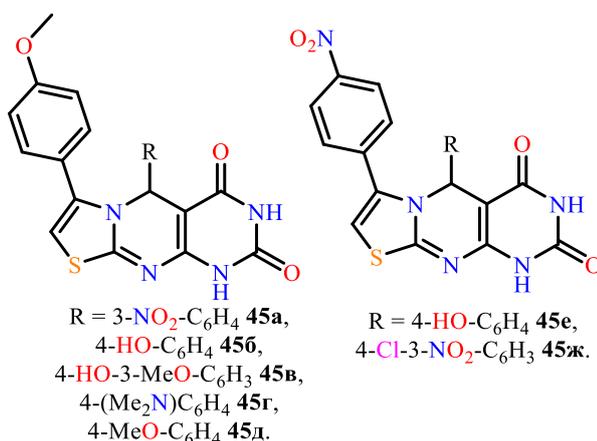


Рисунок 14. Соединения **45а-ж**.

Быстро растущая резистентность к противомикробным препаратам представляет серьезную проблему во всем мире. Поэтому разработка новых, различных по своему строению и свойствам, антибактериальных препаратов является важной задачей. Одним из синтетических каркасов для такого синтеза являются тиазоло[3,2-*a*]пиримидины [106-121].

4-Хлорфенильное производное тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбонитрила **46** (Рисунок 15) показало мощный ингибирующий эффект в отношении клеточных линий HePG-2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) и MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы человека). Показано, что данное производное **46** образует три водородные связи в активном центре тимидилатсинтазы TS: между атомом серы и аминокислотой Ser216, карбонильным атомом кислорода тиазолидинового фрагмента с аминокислотой Apr50 и метоксильным кислородом и Ans226 [107].

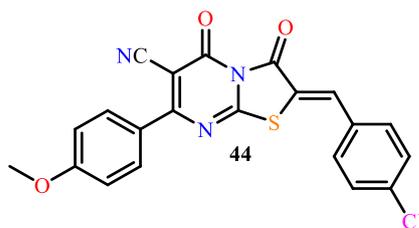


Рисунок 15. Соединение **46**.

Помимо противоопухолевой активности производные тиазолопиримидина, модифицированные акцепторными группировками, проявляют высокую антибактериальную. Установлена значительная эффективность в отношении грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*) соединений **47а,б** (Рисунок 16), содержащих нитрофенильный и замещенный ацетанилидный фрагменты (Таблица 2) [108].

Таблица 2. Антибактериальная активность *in vitro* (МИК, мкг/мл) **47а,б**

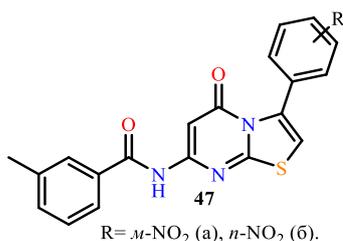


Рисунок 16.
Соединения **47а,б**.

	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
47а	200	200	50	50
47б	200	200	50	100
ципрофлоксацин	25	100	25	50

Потенциальную химиотерапевтическую ценность соединений, содержащих тиазолопиримидиновый фрагмент как основного биоактивного гетероциклического каркаса, продемонстрировали производные **48а** и **48б** (Рисунок 17) в качестве противодиабетических и антибактериальных препаратов. Анализ данных активностей, подтвержденных методами молекулярного моделирования (Рисунок 17), показал, что **48а** и **48б** могут действовать как потенциальные ингибиторы диабетической и бактериальной трансляции за счет большого числа водородных связей и π, π -взаимодействий [109].

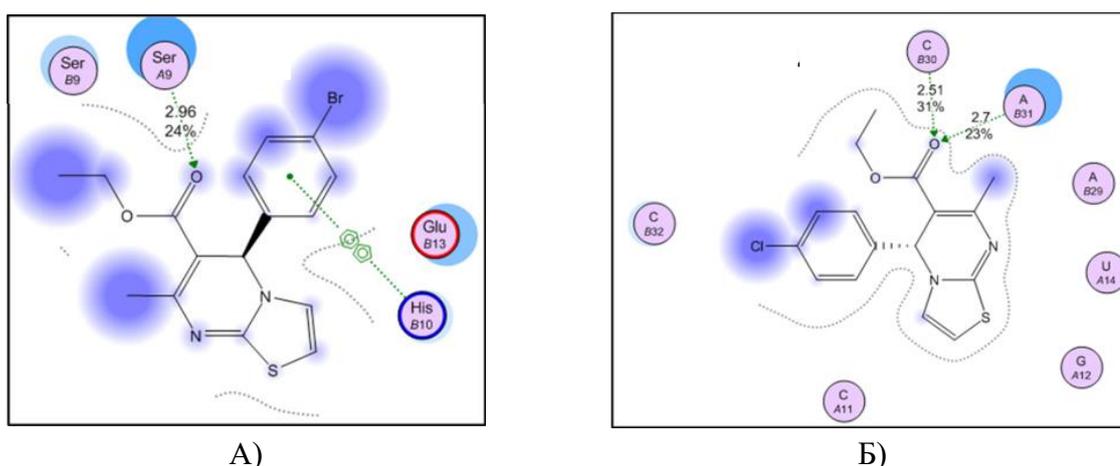
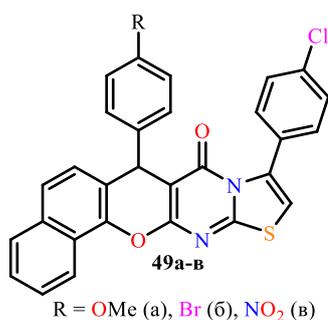
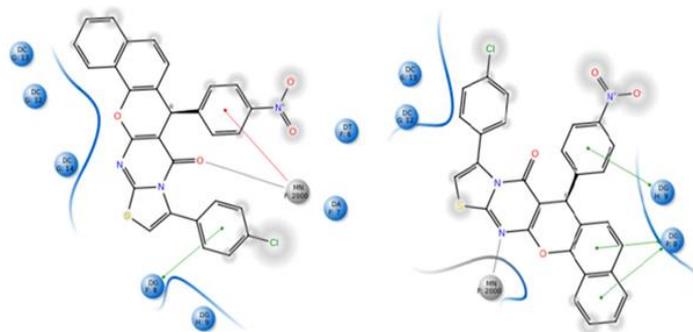


Рисунок 17. Геометрические особенности лиганд-ферментных комплексов для соединения **48а** – (А) и **48б** – (Б) в активном центре 3QBE. Водородное связывание выделено фиолетовым цветом.

Конденсированные производные бензо[7,8]хромено[2,3-*d*]тиазолопиримидина проявили помимо высокой антибактериальной и хорошую противогрибковую активность. Интересно отметить, что результаты исследований методом молекулярного докинга показали, что для соединений **49а-в** *S*-изомер демонстрирует более сильное связывание с активным центром ДНК-гиразы (топоизомеразы II) - бактериальным ферментом, способным вносить отрицательные супервитки в замкнутые кольцевые ДНК, используя энергию АТФ – благодаря их особому контакту с мишенью (Рисунок 18) [117].



А)



Б)

Рисунок 18. (А) - Соединения **49а-в**; Диаграмма взаимодействия *R*-(Б) и *S*-(В)-изомеров соединения **49в** в активном центре топоизомеразы II.

Таким образом, в данном обзоре продемонстрирован широкий синтетический потенциал тиазолопиримидиновых структур, а также благодаря присутствию серы и азота в скелете данного гетероциклического соединения они проявляют разнообразную биологическую активность. Пиримидин и конденсированный тиазолопиримидин являются важными гетероциклическими соединениями, которые проявляют многообещающую фармакологическую активность, то есть противоопухолевую, антиоксидантную, противомикробную, противотуберкулезную и т.д. Комбинация тиазольного и пиримидинового ядра может быть потенциальной терапией для лечения большого числа заболеваний, поскольку данные производные проявляли различную биологическую активность, такую как гипотензивное, противовоспалительное, антибактериальное, снотворное и т.д.

По результатам анализа имеющихся в настоящее время в литературе теоретических и экспериментальных данных можно сделать следующие заключения:

- Не существует универсального метода синтеза исходных тетрагидропиримидин-2-тионов;
- Циклоконденсация 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов с 1,2-дielekтрофильными реагентами приводит к образованию производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина;
- 2-Замещенные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-она получают при взаимодействии с различными активными *C*- и *N*-электрофилами;
- Химические превращения 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина представлены небольшим набором реакций, заключающихся во взаимодействии с *C*-, *N*- или *S*-нуклеофилами по реакции Михаэля (сопряженное 1,4-нуклеофильное присоединение);
- Химические свойства 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина не изучены;

- В литературе показано, что тиазоло[3,2-*a*]пиримидины представляют собой перспективный класс биологически активных молекул, обладающих противоопухолевой антибактериальной и противовоспалительной активностями;

- 2-Арилметиленовые производные, содержащие асимметрический пятый атом углерода, в подавляющем числе случаев изучаются в виде рацемической смеси в растворе и в кристаллической фазе; известен лишь один успешный пример получения энантиомерно чистых производных.

Таким образом, синтез новых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, изучение их строения и биологической активности, а также возможности разделения рацемической смеси на энантиомерно чистые изомеры, несомненно, представляют актуальную задачу.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

2.1. Синтез исходных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов

Как показано в литературном обзоре, универсального метода синтеза 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов не существует. Это связано как с пространственными затруднениями и электронными эффектами заместителей в ароматическом кольце используемого альдегида, так и способностью к енолизации 1,3-дикарбонильного соединения, а также растворимостью и устойчивостью исходных соединений и продуктов реакции.

Для синтеза пиримидин-2-тионов нами была выбрана реакция Биджинелли, как наиболее простой и удобный вариант синтеза данных производных, в которой использовались следующие реагенты: бензоилацетон, ацетилацетон или ацетоуксусный эфир в качестве 1,3-дикарбонильной компоненты, ароматические альдегиды (бензальдегид, анисовый альдегид, 2-метоксибензальдегид, *n*-толуиловый альдегид, *n*- и *m*-бромбензальдегиды, *n*-трифторметилбензальдегид и *m*-нитробензальдегид) и тиомочевина (Схема 31).

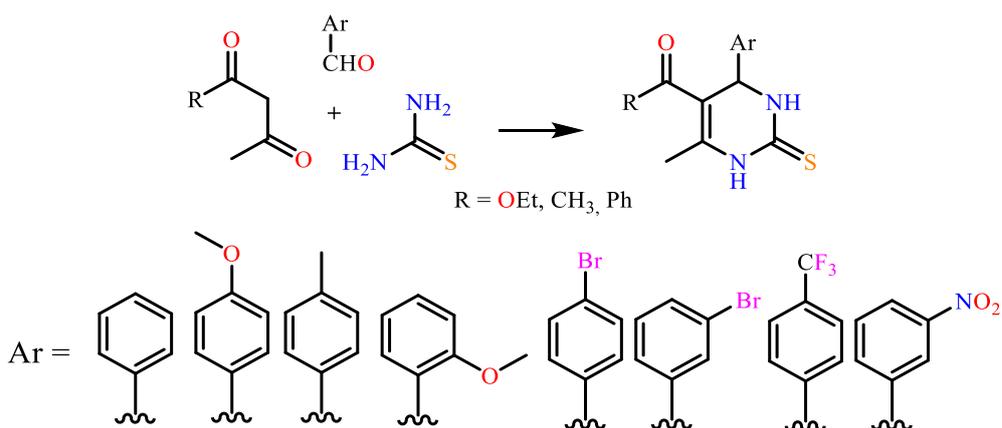


Схема 31.

В результате анализа литературы и экспериментальных проверок были выбраны три методики синтеза, позволяющих получать целевые тетрагидропиримидин-2-тионовые производные с высокими выходами в оптимальных условиях.

Первая методика, включающая использование бензальдегида, ацетоуксусного эфира и гидросульфата тиомочевины, заключается в проведении реакции при нагревании до 65°C в течение двух часов [122].

¹Нумерация соединений в разделе «2. Обсуждение результатов» не связана с предыдущим разделом и начинается с единицы

Мягкие условия, доступность реагентов и быстрота проведения реакции являются достоинствами данной процедуры. Увеличение времени проведения реакции до 7 часов при нагревании до 90°C позволило увеличить выход с 81% до 95% (Схема 32).

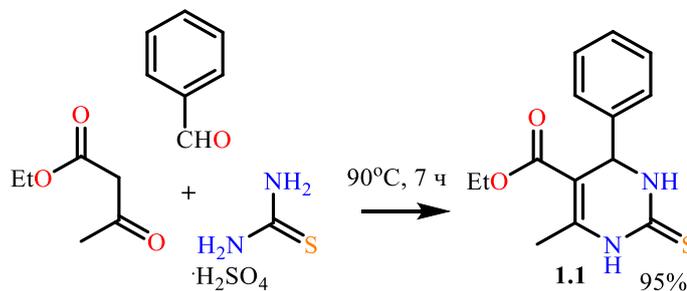


Схема 32.

При использовании замещенных ароматических альдегидов и ацетоуксусного эфира или в тех случаях, где в качестве 1,3-дикарбонильного соединения применялись ацетил- или бензоилацетон, методика, приведенная выше, оказалась неприменимой, так как образовывались продукты осмоления. Поэтому для этих дикарбонильных производных, замещенных ароматических альдегидов и ацетоуксусного эфира конденсацию с тиомочевинной проводили в абсолютном ацетонитриле в присутствии молекулярного йода [34] (Схема 33). Преимуществом данной процедуры является легкость выделения продуктов реакции и отсутствие побочных продуктов.

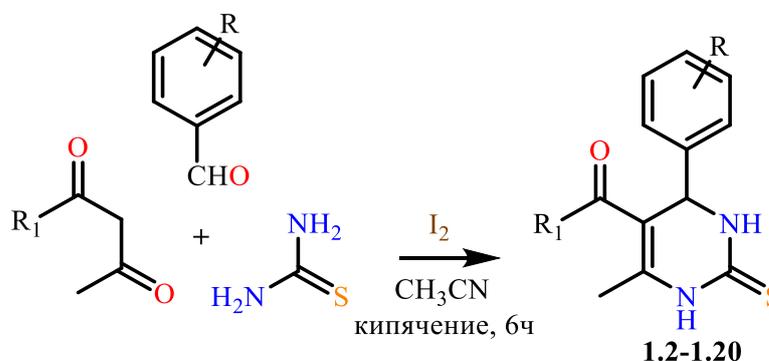


Схема 33.

Таблица 3. Выходы продуктов реакции 1.2-1.20 (схема 33) при проведении реакции в абсолютном ацетонитриле в присутствии молекулярного йода

№ соединения	R	R ₁	Выход, %
1.2	4-OMe	OEt	90
1.3	4-Me	OEt	89
1.4	2-OMe	OEt	94
1.5	4-Br	OEt	48
1.6	3-Br	OEt	52
1.7	4-CF ₃	OEt	31
1.8	3-NO ₂	OEt	27

1.9	H	CH ₃	91
1.10	4-Me	CH ₃	87
1.11	4-OMe	CH ₃	89
1.12	2-OMe	CH ₃	90
1.13	4-Br	CH ₃	86
1.14	3-NO ₂	CH ₃	88
1.15	H	Ph	75
1.16	4-Me	Ph	78
1.17	4-OMe	Ph	76
1.18	2-OMe	Ph	79
1.19	4-Br	Ph	80
1.20	3-NO ₂	Ph	75

Стоит отметить, что выход продуктов реакции **1.2-1.20** зависит от природы заместителя в ароматическом кольце. При наличии электроноакцепторных заместителей выход образующихся 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов **1.5-1.8** содержащих сложноэфирную группировку в пятом положении, снижался до 27-52%. Авторы [34] такой корреляции не наблюдали, высокие выходы (72-92%) наблюдались вне зависимости от природы как 1,3-дикарбонильного соединения, так и альдегида (использовались ароматические, содержащие и донорные, и акцепторные группировки, гетероароматические и алифатические альдегиды).

Для увеличения выхода пиримидин-2-тионов **1.5-1.8**, содержащих акцепторные группировки, была проведена реакция соответствующих альдегидов, ацетоуксусного эфира и тиомочевины без растворителя при нагревании до 120°C [35] (Схема 34). Несмотря на высокий выход продуктов, данная процедура осложняется требованием дополнительной перекристаллизации образовавшейся липкой массы с резким запахом из большого количества этанола.

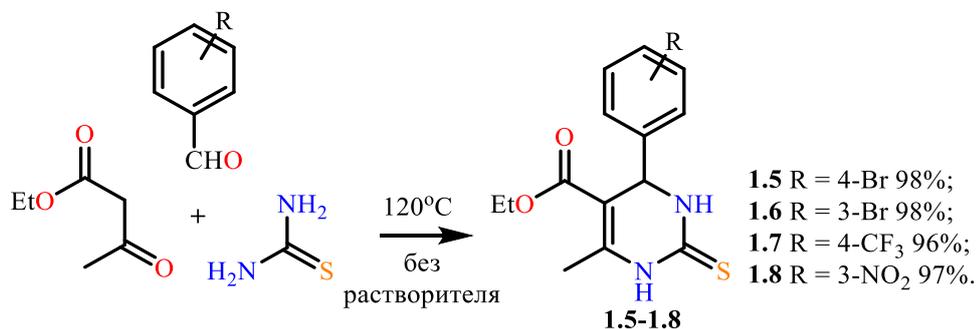


Схема 34.

Структуру продуктов конденсации подтверждали сравнением литературных температур плавления с температурой плавления полученных образцов, методами ЯМР- и ИК-спектроскопии. Присутствие в ИК спектре характеристических полос

поглощения функциональных групп C=O при 1675-1754 см⁻¹ и N-H при 3120-3478 см⁻¹ подтверждает образование 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов **1.1-1.20**

Таким образом, подобраны практически удобные методики синтеза этил-4-арил-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов **1.1-1.20** с различной природой ароматического заместителя.

2.2. Синтез исходных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов

Производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина были получены путем взаимодействия 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов с избытком этилхлорацетата. Реакцию проводили без растворителя при нагревании до 110-120°C. На первой стадии образуется продукт алкилирования по атому серы, который при дальнейшем нагревании циклизуется в тиазоло[3,2-*a*]пиримидин (Схема 35) [48,123].

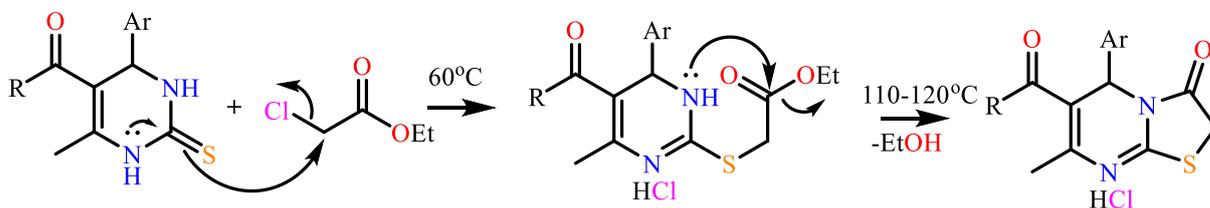


Схема 35.

Таким способом был получен ряд тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **2.1-2.20** в виде гидрохлоридов, которые переводили в основания **3.1-3.20** путём их обработки 1%-ным раствором щёлочи (Схема 36).

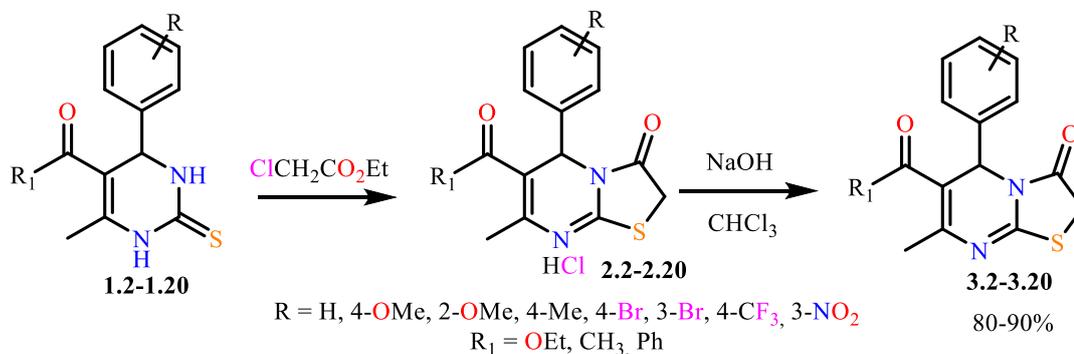


Схема 36.

В ИК спектре тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **2.2-2.20** появляется полоса поглощения группы C=O при 1650-1690 см⁻¹, характерная для валентных колебаний карбонильной группы тиазолидинового цикла.

В ¹H ЯМР спектре нового соединения **2.6** (Рисунок 19) наблюдаются три синглета метильных (2.36 м.д.), метиленовых (4.15 м.д.) и метинового (5.86 м.д.) протонов. Протоны сложноэфирной группы, проявляющиеся в виде триплета (1.12 м.д.) и мультиплета (3.99-4.08 м.д.), а также набор сигналов ароматических протонов в виде

характерного набора мультиплетов (7.25-7.52 м.д.) для *мета*-дизамещенного ароматического кольца, наблюдаются в соответствующих областях.

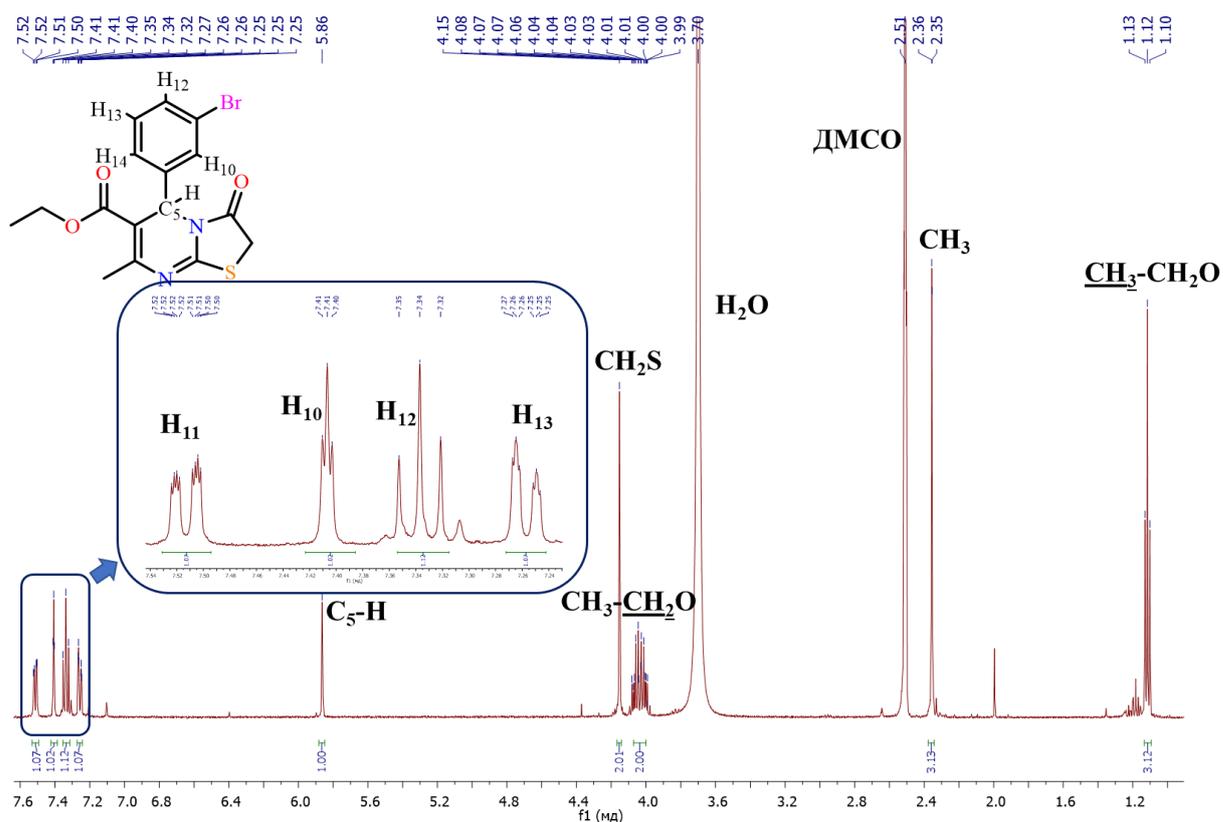


Рисунок 19. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) соединения **2.6**.

Также был получен кристалл соединения **3.5**, содержащий *para*-бромфенильный фрагмент, из тетрагидрофурана. Было обнаружено, что введение галогенсодержащего фрагмента позволило получить в кристаллической фазе зигзагообразные гомохиральные цепи, состоящие из одного конкретного оптического *S*-изомера (Рисунок 20).

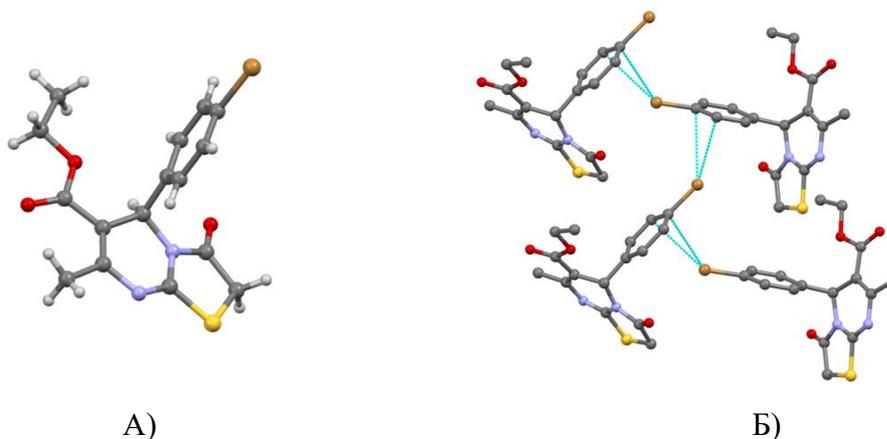


Рисунок 20. А) Геометрия соединения **3.5** в кристалле, Б) Зигзагообразная гомохиральная цепь, состоящая из *S*-изомера.

Наличие асимметрического атома углерода в пятом положении тиазолопиримидинового скелета определяет существование двух энантиомеров (*R*- и *S*-изомеров). Одним из методов разделения рацемических соединений является метод кристаллизации с хиральной затравкой, так называемый метод кристаллизации вовлечением [124]. Чтобы реализовать этот подход, необходимо установить экспериментальные условия для кристаллизации рацемического соединения в виде конгломерата, т.е. в виде механической смеси кристаллов отдельных энантиомеров. Предпосылкой для такого разделения является попытка кристаллизовать рацемические соединения в пространственных группах Зонке, содержащих только операции симметрии первого типа (вращения и закручивания). Образование нековалентных, супрамолекулярных или, в данном случае галогенных, взаимодействий может привести к образованию такого рода кристаллических структур.

2.3. 2-Арилгидразоновые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

2.3.1. Синтез 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

Производные 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-диона **4.1-4.16** были получены взаимодействием производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.1-3.8** с солями диазония, приготовленных *in situ* из соответствующего ароматического амина, нитрита натрия и соляной кислоты, в присутствии ацетата натрия в качестве основания (Схема 37) [125].

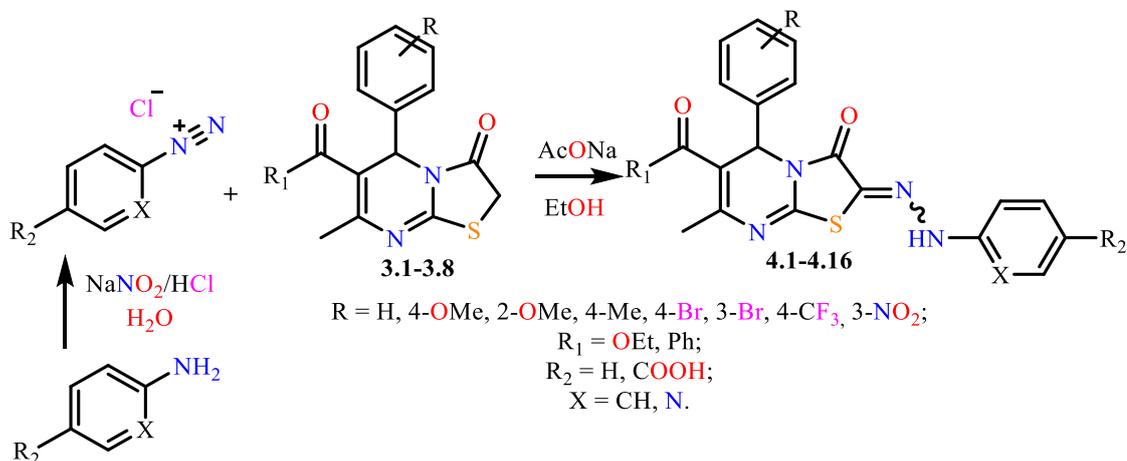


Схема 37.

Таблица 4. Выходы продуктов реакции **4.1-4.16**.

№ соединения	R	R ₁	R ₂	X	Выход, %	Лит. ссылка
4.1	OEt	H	H	CH	59	[126]
4.2	OEt	H	COOH	CH	61	-
4.3	OEt	4-Me	H	CH	58	[126]
4.4	OEt	4-OMe	H	CH	58	[126]
4.5	OEt	4-OMe	COOH	CH	59	-

4.6	Ph	2-OMe	H	CH	65	[127]
4.7	OEt	2-OMe	H	CH	53	[126]
4.8	OEt	2-OMe	COOH	CH	60	-
4.9	OEt	2-OMe	H	N	67	-
4.10	OEt	4-Br	H	CH	65	[127]
4.11	OEt	4-Br	COOH	CH	58	-
4.12	OEt	4-Br	H	N	69	-
4.13	OEt	3-Br	H	CH	54	-
4.14	OEt	3-NO ₂	H	CH	70	-
4.15	OEt	3-NO ₂	COOH	CH	68	-
4.16	OEt	4-CF ₃	H	CH	65	-

Реакции тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов **3** с солями диазония предположительно протекают по механизму, проиллюстрированному на схеме 38. Первоначально под действием ацетата натрия происходит енолизация тиазолидинового фрагмента с образованием аниона **A**, далее следует атака на электрофильный центр соли диазония. Миграция протона приводит к целевому гидразоновому производному тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **4**, которое, возможно находится в равновесии со своей азо-формой **4a**.

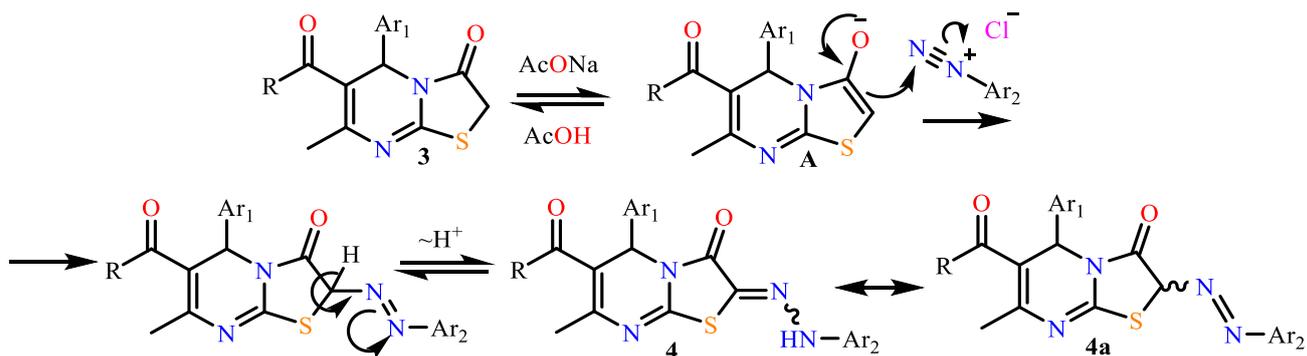


Схема 38.

О прохождении реакции свидетельствует присутствие в ИК спектре полосы поглощения валентных колебаний в области 3116-3456 см⁻¹, характерных для NH группы.

В спектре ЯМР ¹H соединений **4.1-4.16** сигнал протона при атоме азота, связанного с гидразоновым остатком, проявляется в виде синглета в области 9-11 м.д. В спектрах ЯМР ¹H, ¹³C наблюдаются сигналы как тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового скелета, так и ароматического кольца соли диазония, что свидетельствует в пользу образования гидразонов. Остальные сигналы протонов и углеродов остаются в характерных областях.

Так например, в спектре ЯМР ¹H соединения **4.10** (Рисунок 21) сигнал протона при азоте, связанного с гидразоновым остатком, проявляется в виде синглета в области 10.96 м.д., сигнал протона пиримидинового кольца проявляется также в виде

синглета в области 6.00 м.д. Сигналы протонов этильной группы сложноэфирного фрагмента проявляются в виде мультиплета (4.00-4.08 м.д.) и триплета (1.13 м.д.) и протоны метильной группы в виде синглета (2.39 м.д.), а сигналы ароматических протонов проявляются в виде двух дублетов (7.22 и 7.56 м.д.) (в случае *para*-бромзамещенного ароматического кольца) и одного дублета (7.26 м.д.) и двух триплетов (6.99 и 7.32 м.д.) (в случае монозамещенного фенильного заместителя).

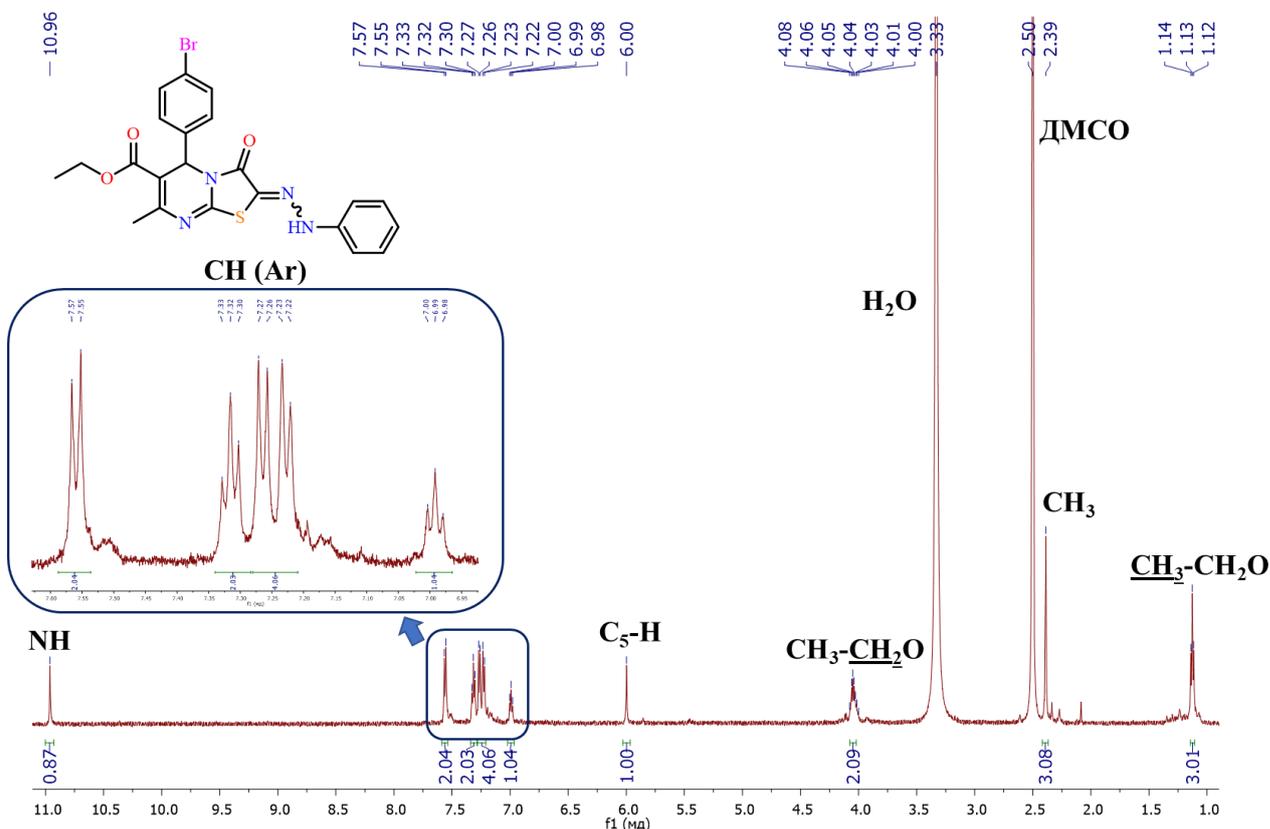


Рисунок 21. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) соединения **4.10**.

Отличительной чертой 2-арилгидразонов на основе *para*-аминобензойной кислоты, является наличие уширенного синглета карбоксильного протона в слабо-полюной области. В протонном спектре ЯМР соединения **4.11** (Рисунок 22) присутствуют сигналы, соответствующие образованию гидразонового производного бензойной кислоты **4.11**, а именно: триплет (1.13 м.д.) и мультиплет (4.01-4.09 м.д.) сложноэфирной группы, три синглета метильных (2.40 м.д.), метинового (6.01 м.д.) и гидразонового (11.21 м.д.) протонов и один уширенный синглет карбоксильной группы в области 12.58 м.д., а также набора из четырех дублетов, два из которых наложились друг на друга, ароматических протонов в области 7.27-7.91 м.д.

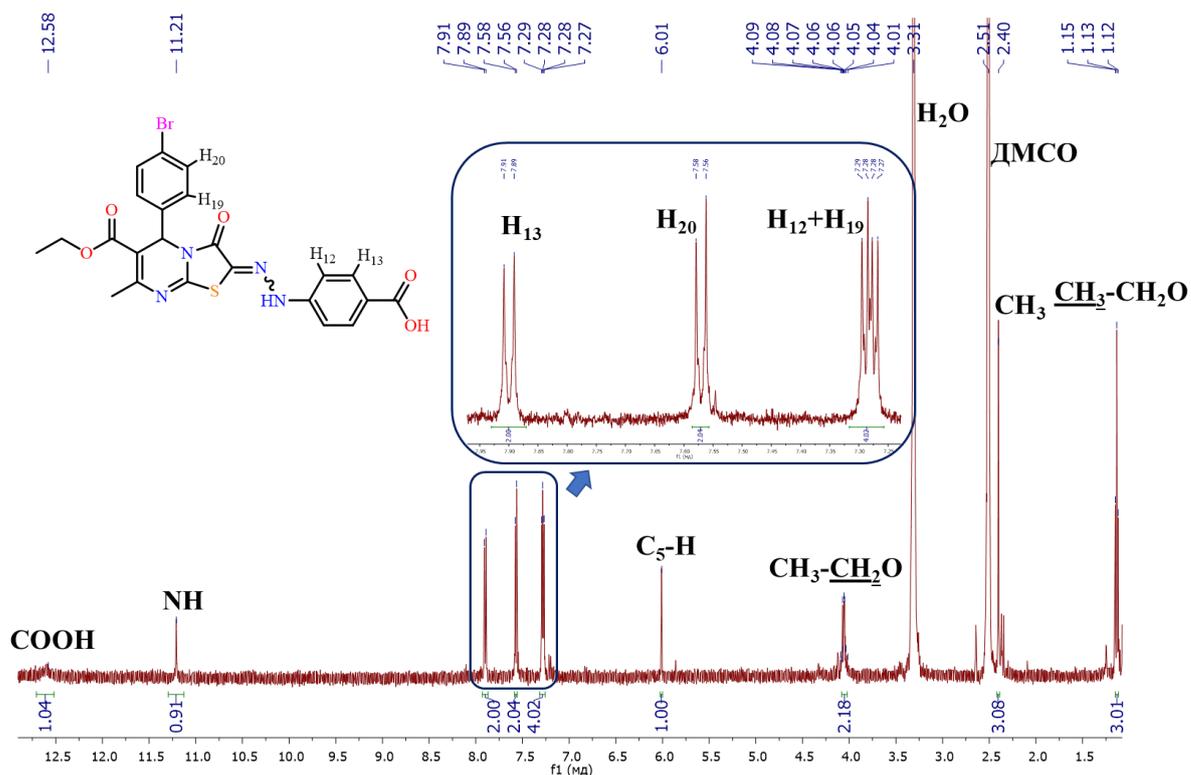


Рисунок 22. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) соединения **4.11**.

Для дополнительного подтверждения структуры соединений **4.6** и **4.10** были получены HRESI-MS масс-спектры высокого разрешения. В качестве примера на рисунке 23 представлен масс-спектр соединения **4.10**, в котором присутствуют пики $[\text{M}]^+$ с молекулярной массой 499.0431, 500.0459, 501.0414 и 502.0444 m/z , в соответствии с изотопным распределением брома.

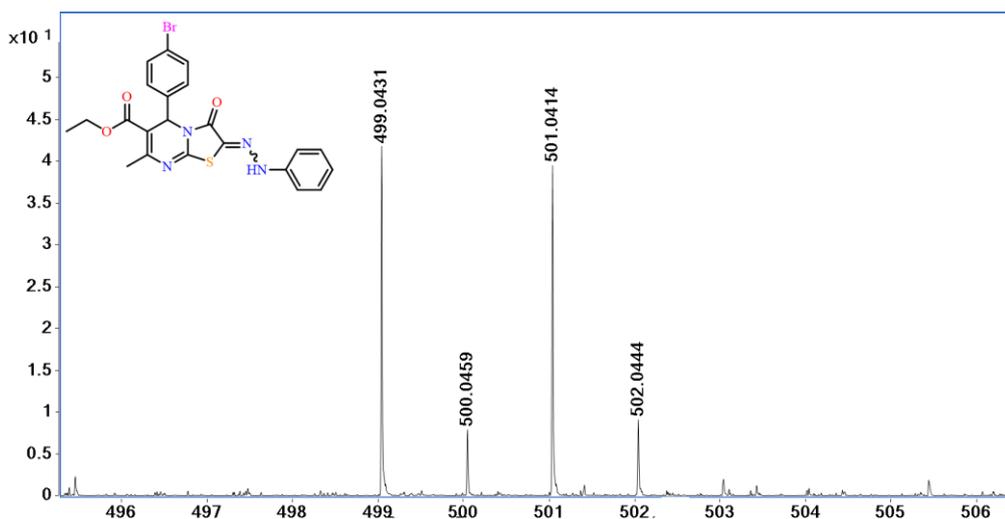


Рисунок 23. HRESI-MS масс-спектр соединения **4.10**.

Таким образом, показано, что конденсация производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с солями диазония в качестве электрофильного реагента приводит к 2-арил-гидразоновым производным **4.1-4.16**.

2.3.2. Структура 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-а]пиримидина

Однако ряд важных вопросов структуры полученных соединений, связанных с возможностью существования двух таутомеров (азо-гидразонная таутомерия) [128-130] и двух геометрических изомеров (*Z* и *E*) относительно C=N или N=N связей, остались открытыми. Для соединений такого типа характерна азо-гидразонная таутомерия и, следовательно, возможность образования двух таутомеров (Схема 39).

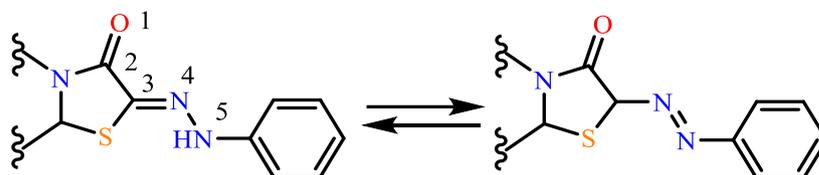


Схема 39.

Во всех спектрах ^1H ЯМР синтезированных соединений наблюдается лишь один набор сигналов, что свидетельствует о существовании в растворе одного таутомера. Наблюдаемая величина химического сдвига указывает на наличие в данных соединениях скорее гидразонной, чем азо-группы. Стоит отметить, что химический сдвиг данного протона сильно зависит от используемого растворителя: 7-9 м.д. в CDCl_3 и 11-12 м.д. в DMSO-d_6 , что также свидетельствует об образовании гидразона. Дополнительным аргументом в пользу гидразонного фрагмента являются спектры ЯМР ^{13}C DEPT, в которых не наблюдалось положительного сигнала метинового атома углерода.

Для однозначного определения структуры данных соединений медленным испарением из этанольного раствора был получен пригодный для РСА монокристалл соединения **4.10**. В таблице 5 проведено сравнение экспериментальных длин связей фрагмента $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}$ с литературными данными, нумерация атомов которого приведена на схеме 39.

Таблица 5. Длины связи фрагмента $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}$ d (Å) в соединении **4.10**.

Связи	Экспериментальное значение	Связи	Литературные данные [131]
$d_{\text{O1-C2}}$	1.210(2)	$d_{\text{C-O}}$	1.43
		$d_{\text{C=O}}$	1.21
$d_{\text{C2-C3}}$	1.477(2)	$d_{\text{C-C}}$	1.54
		$d_{\text{C=C}}$	1.34
$d_{\text{C3-N4}}$	1.279(2)	$d_{\text{C-N}}$	1.47
		$d_{\text{C=N}}$	1.28
$d_{\text{N4-N5}}$	1.328(2)	$d_{\text{N-N}}$	1.45
		$d_{\text{N=N}}$	1.24

Из данных таблицы 5 видно, что длина связи между атомами тиазольного углерода 3 и азота 4, составляет 1.279(2) Å, что соответствует двойной связи C=N, и

подтверждает наличие одного таутомера – гидразонной формы. Но обращает на себя внимание тот факт, что длины связей C₂-C₃ (1.477(2) Å) и N₄-N₅ (1.328 Å) являются более короткими по сравнению с соответствующими одинарными связями (1.54 и 1.45 Å, соответственно), что свидетельствует о наличии сопряжения в этом фрагменте, включая фенильное кольцо при атоме N₅. Плоская конформация фрагмента молекулы, включающего гидразонную группу, наличие пятичленного гетероцикла и фенильного кольца благоприятны для такого сопряжения (Схема 40).

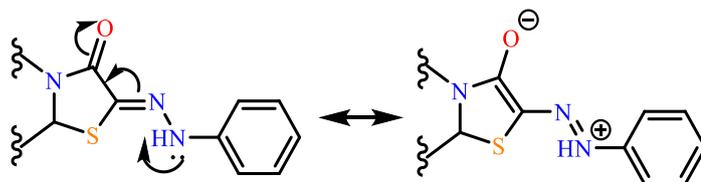


Схема 40.

Геометрия молекулы и фрагмент кристаллической упаковки соединения **4.10** приведены на рисунке 24.

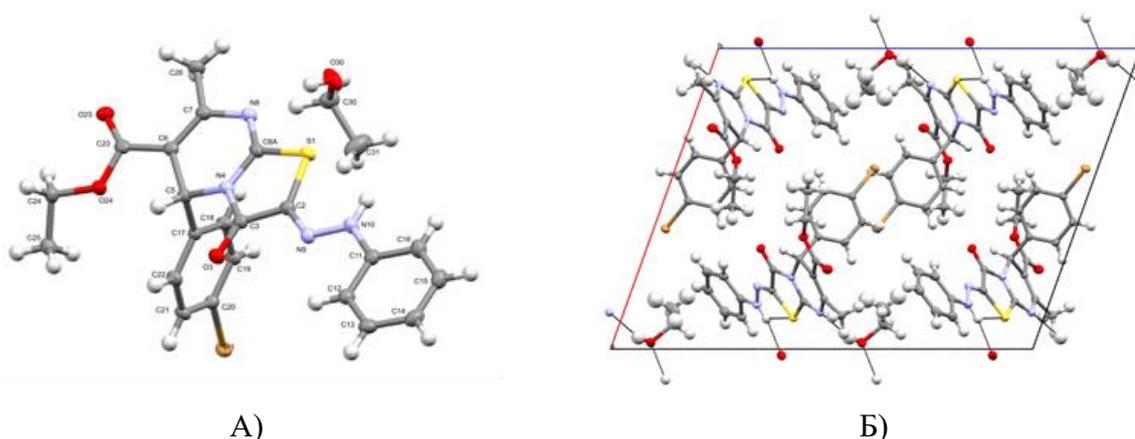


Рисунок 24. А) Геометрия независимой части кристалла соединения **4.10**. Эллипсоиды анизотропных смещений приведены с вероятностью 50%. Для разупорядоченной молекулы этанола показано основное положение (с более высокой заселённостью позиций атомов). Б) Фрагмент упаковки кристалла соединения **4.10**. Проекция вдоль оси *b*. Н-связи показаны пунктиром.

Интересно отметить, что данное соединение имеет *Z*-конфигурацию, хотя с термодинамической точки зрения казалось бы более выгодным должен быть *E*-изомер из-за возможного образования внутримолекулярной водородной связи N-H \cdots O, приводящей к его стабилизации (Схема 41).

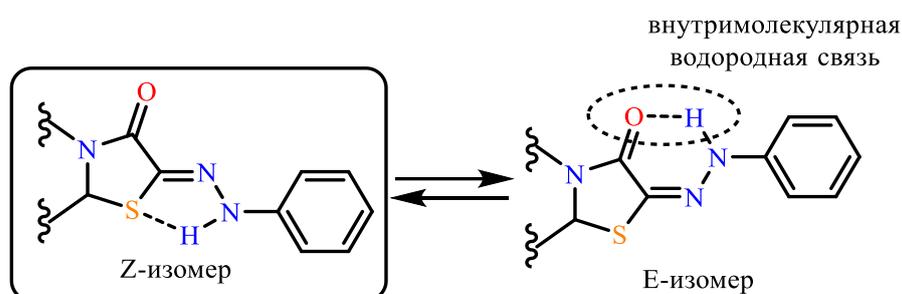


Схема 41.

Образование *Z*-изомера вызвано тем, что N-H фрагмент участвует во внутримолекулярном водородном связывании не с более жестким атомом кислорода (Схема 41), а с мягким атомом серы (Рисунок 25). Кроме того, N-H фрагмент также участвует в образовании водородной связи с сольватной молекулой этанола. Таким образом, обнаружен редкий супрамолекулярный мотив формирования внутримолекулярных водородных связей в кристаллической фазе.

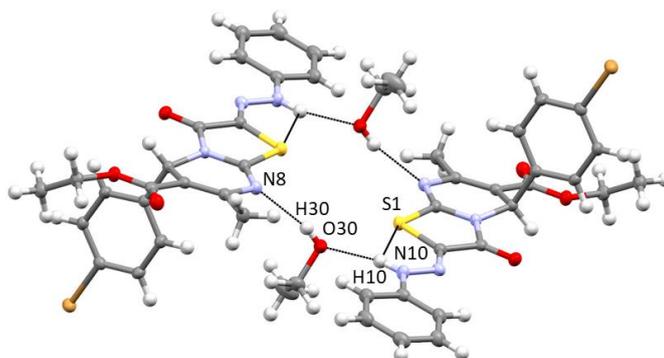


Рисунок 25. Система водородных связей в кристалле соединения **4.10** (центросимметричный димер). Н-связи показаны пунктиром.

По данным метода PCA, соединение **4.10** в кристаллической фазе имеет водородную связь нескольких типов: внутримолекулярную N-H \cdots S, межмолекулярную между молекулами этанола и лиганда N-H \cdots O, межмолекулярную между лигандом и симметрически зависимой молекулой этанола O-H \cdots N (Таблица 6).

Таблица 6. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **4.10**.

Внутримолекулярная водородная связь N10-H10 \cdots S1		
Номера атомов	Межатомное расстояние, Å	Угол, °
N10-H10	0.86	(N10-H10 \cdots S1) = 107
H10 \cdots S1	2.74	
N10 \cdots S1	3.1066(17)	
Межмолекулярная водородная связь O30-H30 \cdots N8		
O30-H30	0.76(3)	(O30-H30 \cdots N8) = 164(3)
H30 \cdots N8	2.08(3)	
O30 \cdots N8	2.823(2)	

Межмолекулярная водородная связь N10-H10...O30		
N10-H10	0.86	(N10-H10...O30) = 165
H10...O30	1.99	
N10...O30	2.830(2)	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 25

Структура синтезированного производного **4.11** с карбоксильной группой, также содержащего 4-бромфенильный фрагмент при C5, была подтверждена данными РСА. Стоит отметить, что кристалл удалось получить из этанольного раствора, содержащего 10% ДМФА, в связи с плохой растворимостью соединения в чистом этаноле. В этом случае образовался кристаллосольват с диметилформамидом (Рисунок 26).

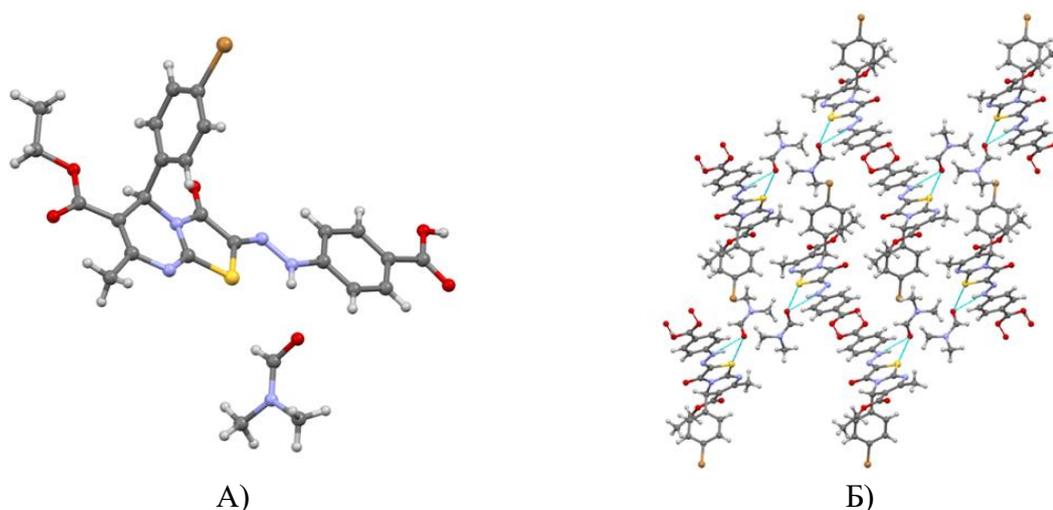


Рисунок 26. А) Геометрия соединения **4.11** в кристалле, Б) Фрагмент упаковки кристалла соединения **4.11**. Проекция вдоль оси *b*. Н-связи показаны пунктиром.

В данном случае образование *Z*-изомера вызвано тем, что N-H фрагмент, помимо внутримолекулярной водородной связи с атомом серы, образует межмолекулярную связь с сольватной молекулой диметилформамида (Рисунок 27).

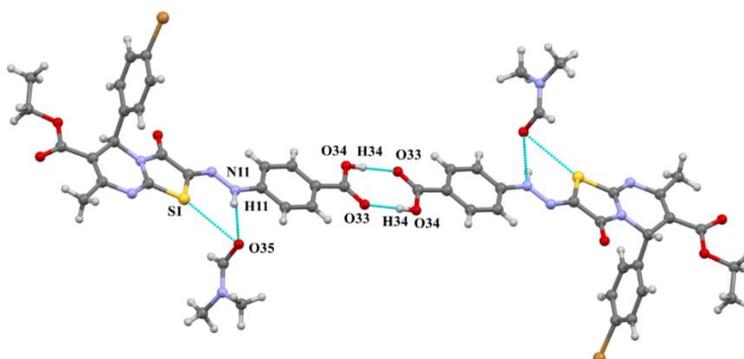


Рисунок 27. Система водородных связей в кристалле соединения **4.11**. (центросимметричный димер). Н-связи показаны пунктиром.

Интересно отметить, что, основываясь на данных метода РСА, в кристаллосольвате соединения **4.11** в кристаллической фазе присутствуют два типа

межмолекулярных водородных связей: между молекулами ДМФА и лиганда N-H \cdots O и две O-H \cdots O (Таблица 7), приводящие к образованию димера.

Таблица 7. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **4.11**.

Межмолекулярная водородная связь N11-H11 \cdots O35		
N11-H11	0.86	(N11-H11 \cdots O35) = 159.09
H11 \cdots O35	2.019	
N11 \cdots O35	2.839	
Межмолекулярная водородная связь O34-H34 \cdots O33		
O34-H34	0.820	(O34-H34 \cdots O33) = 176.45
H34 \cdots O33	1.800	
O34 \cdots O33	2.619	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 27

То есть, молекула растворителя координируется с гидразоной частью, образуя межмолекулярную водородную связь N-H \cdots O типа, а не с карбоксильной группой, не образуя классическую O-H \cdots O связь.

Структура соединения **4.7**, содержащего 2-метоксифенильный заместитель в пятом положении, также была подтверждена методом РСА. Кристалл был получен из водно-этанольного раствора и является сольватом с одной молекулой этилового спирта и одной молекулой воды (Рисунок 28).

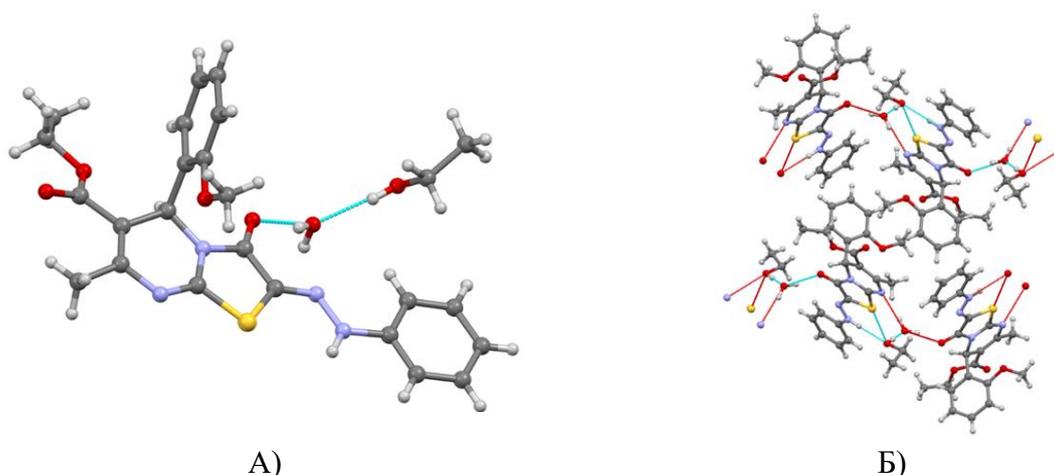
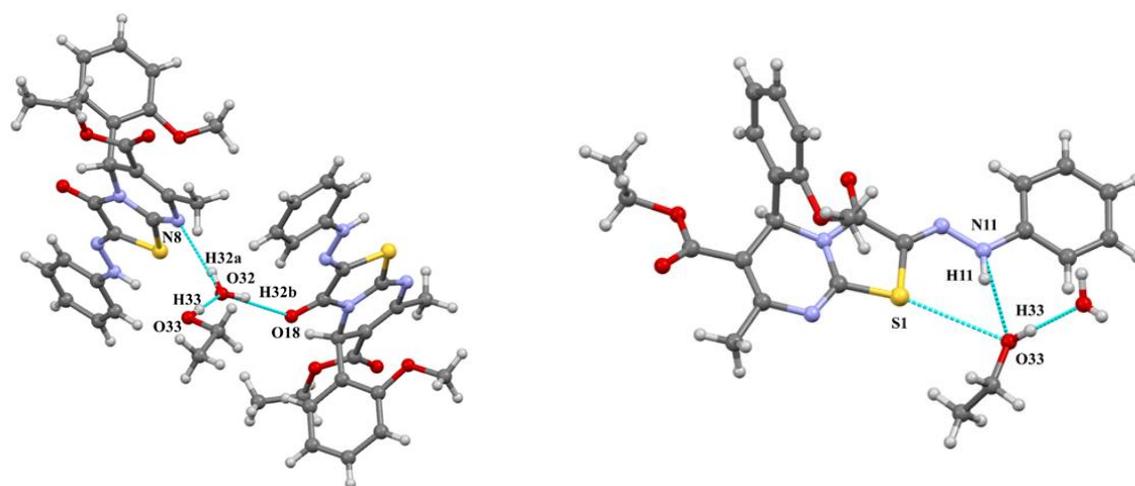


Рисунок 28. А) Геометрия соединения **4.7** в кристалле, Б) Фрагмент упаковки кристалла соединения **4.7**. Проекция вдоль оси b. Н-связи показаны пунктиром.

Образование Z-изомера обуславливается образованием четырех межмолекулярных водородных связей: O-H \cdots N и O-H \cdots O типа молекулы воды с лигандом, O-H \cdots O типа уже молекулы этанола с водой и N-H \cdots O типа лиганда с этиловым спиртом (Рисунок 29) и одной внутримолекулярная N-H \cdots S. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **4.7** представлены в таблице 8.



А)

Б)

Рисунок 29. Система водородных связей в кристалле соединения **4.7**. Н-связи показаны пунктиром. А) Межмолекулярные водородные связи молекулы воды, **4.7** и спирта. Б) Межмолекулярные водородные связи **4.7** и молекулы этилового спирта.

Таблица 8. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **4.7**.

Межмолекулярная водородная связь O32-H32a...N8		
O32-H32a	0.86	(O32-H32a...N8) = 166.36
H32a...N8	2.082	
O32...N8	2.915	
Межмолекулярная водородная связь O32-H32b...O18		
O32-H32b	0.85	(O32-H32b...O18) = 162.8
H32b...O18	2.034	
O32...O18	2.857	
Межмолекулярная водородная связь O33-H33...O32		
O33-H33	0.820	(O33-H33...O32) = 174.71
H33...O32	1.893	
O32...O33	2.710	
Межмолекулярная водородная связь N11-H11...O33		
N11-H11	0.86	(N11-H11...O33) = 163.86
H11...O33	2.068	
N11...O33	2.904	
Внутримолекулярная водородная связь N11-H11...S1		
N11-H11	0.86	(N11-H11...S1) = 108.30
H11...S1	2.680	
N11...S1	3.061	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 29А

Рентгеноструктурный анализ кристаллической упаковки показал систему водородных связей, которые образует молекула воды, что приводит к поочередному связыванию с *R*- и *S*-изомерами соединения **4.7**, тем самым образуя гетерохиральные цепочки (Рисунок 30).

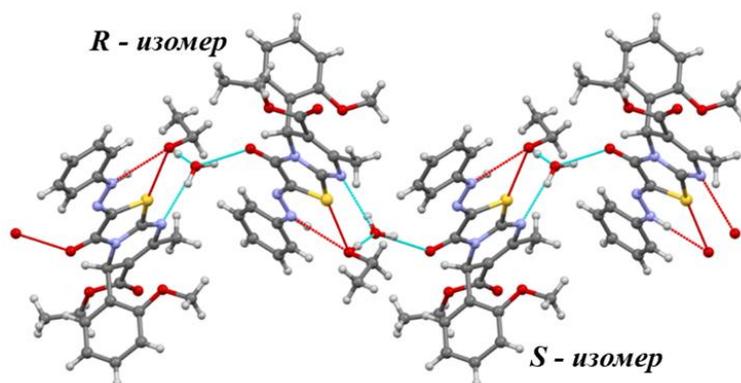


Рисунок 30. Зигзагообразная гетерохиральная цепь соединения **4.7**, состоящая из *R*- и *S*-изомеров.

Кристалл соединения **4.8** с метокси-группой в *орто*-положении по отношению к пиримидиновому кольцу, содержащий в *пара*-положении фенольного кольца у гидразонового фрагмента молекулы карбоксильную группу, был получен из этанольного раствора, содержащего 10% ДМФА. Так же, как и в случае кристалла соединения **4.11**, содержит сольват с молекулой растворителя, но совершенно другого строения. ДМФА в данном случае координируется не по гидразоновому фрагменту лиганда, а с карбоксильной группой. Сольватных молекул этилового спирта обнаружено не было (Рисунок 31).

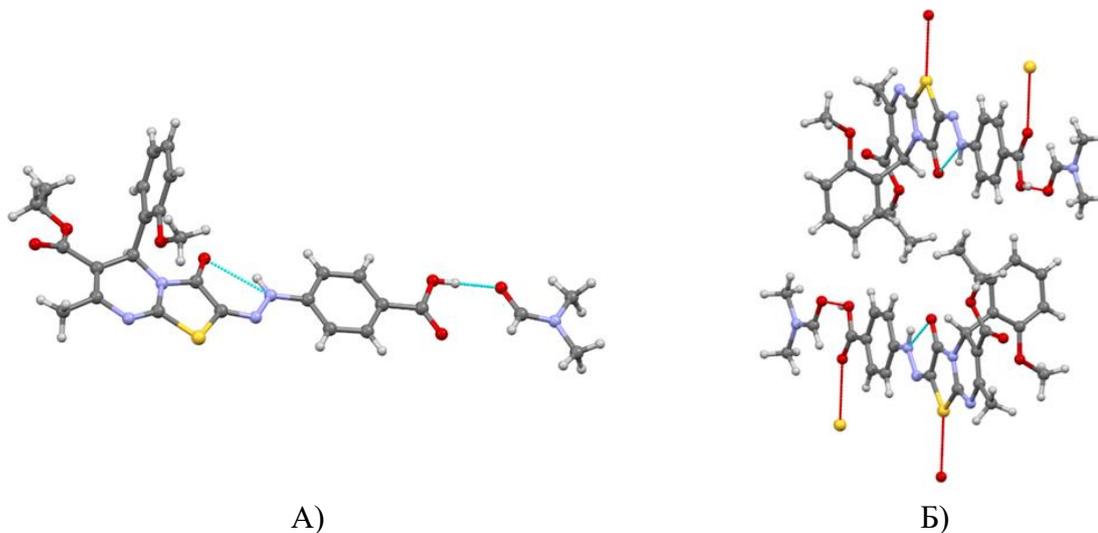


Рисунок 31. А) Геометрия соединения **4.8** в кристалле, Б) Фрагмент упаковки кристалла соединения **4.8**. Проекция вдоль оси *a*. Н-связи показаны пунктиром.

Совокупность факторов межмолекулярного водородного связывания, возможно, приводит к образованию нехарактерной внутримолекулярной связи N-H \cdots O типа у соединения **4.8**. При анализе кристаллической упаковки было установлено, что образуются centrosymmetric димерные пары рацематов (Рисунок 32).

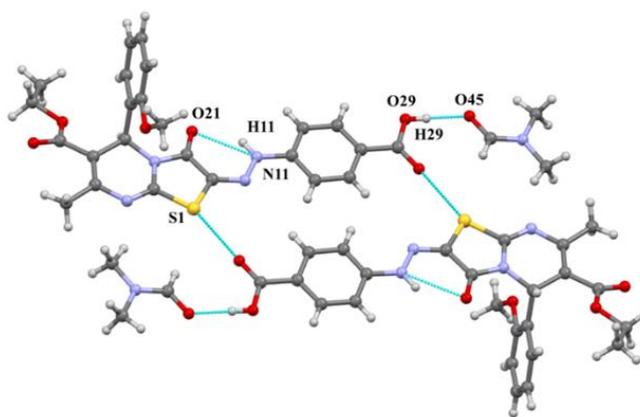


Рисунок 32. Система водородных связей в кристалле соединения **4.8** (центросимметричный димер). Н-связи показаны пунктиром.

В кристаллосольвате соединения **4.8** в кристаллической фазе присутствуют межмолекулярная водородная связь между молекулами ДМФА и лиганда O-H \cdots O и внутримолекулярная O-H \cdots O (Таблица 9).

Таблица 9. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **4.8**.

Межмолекулярная водородная связь O29-H29 \cdots O45		
O29-H29	0.82	(O29-H29 \cdots O45) = 171.08
H29 \cdots O45	1.771	
O29 \cdots O45	2.584	
Внутримолекулярная водородная связь N11-H11 \cdots O21		
N11-H11	0.860	(N11-H11 \cdots O21) = 135.86
H11 \cdots O21	2.034	
N11 \cdots O21	2.718	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 32

Таким образом, на геометрическую изомерию 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина влияют внутри- и межмолекулярные водородные связи, природа растворителей и структура самих лигандов. Показано, что как в кристаллической фазе, так и в растворе преимущественно образуется *Z*-изомер.

2.3.3. Реакция восстановления 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

В литературе отсутствуют сведения о химических свойствах 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, но общеизвестным фактом является разнообразие областей применения, в особенности обширный спектр биологической активности [132-135], производных гидразина, образующихся при гидрировании гидразонов (Схема 42), нами была изучена реакция восстановления данных производных.

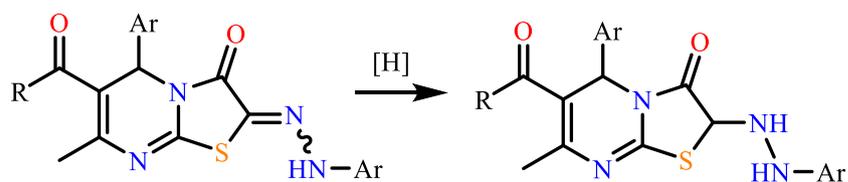


Схема 42.

Было установлено, что при восстановлении соединений **4.1**, **4.3**, **4.4**, **4.7**, **4.10** и **4.14** в различных восстановительных системах (Zn или Mg в уксусной кислоте) и восстановителях (LiAlH₄, NaBH₄, Ra-Ni), целевой гидразин **46** образуется, но является неустойчивым и подвергается дальнейшей внутримолекулярной гетероциклизации с образованием 1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов **5.1-5.6** (Схема 43).

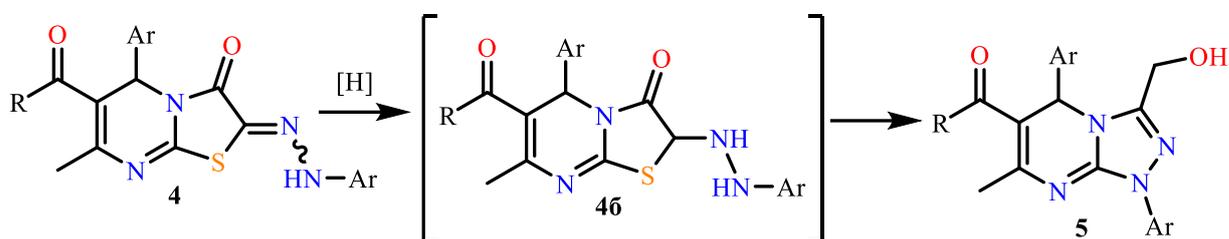


Схема 43.

Показано, что оптимальным условием образования триазоло[4,3-*a*]пиримидинов является проведение реакции в этаноле при комнатной температуре в течение длительного времени (около 72 ч) при использовании в качестве катализатора оксида ванадия(V) и четырёхкратного избытка боргидрида натрия. При взаимодействии оксида ванадия(V) и боргидрида натрия образуются соли ванадия(III), которые являются сильными восстановителями [136]. Таким образом, в результате восстановления 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **4.1**, **4.3**, **4.4**, **4.7**, **4.10** и **4.14** был получен ряд 1,5-дигидротриазолопиримидин-6-карбоксилатов **5.1-5.6** (Схема 44).

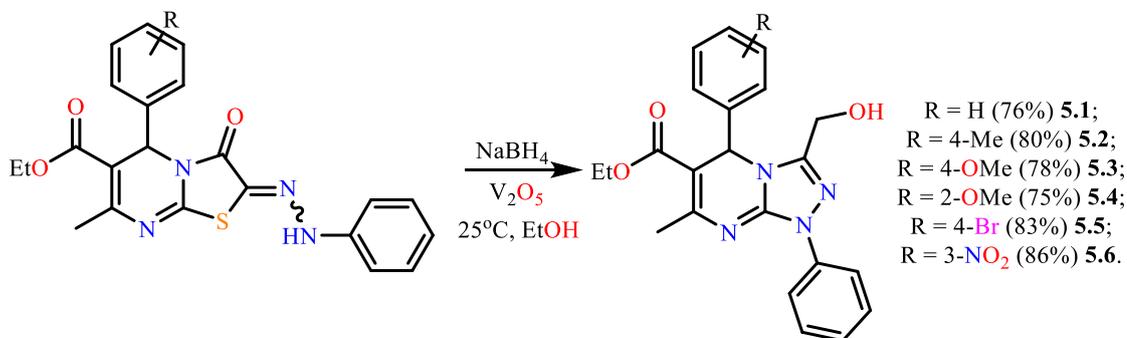


Схема 44.

Об образовании продуктов **5.1-5.6** свидетельствует присутствие в ИК спектре полосы поглощения валентных колебаний в области $3170-3493\text{ см}^{-1}$, характерной для ОН-группы.

На рисунке 33 представлен ЯМР ^1H спектр соединения **5.2**, в котором присутствуют сигналы трех метильных групп в виде триплета (1.21 м.д.) и двух синглетов (2.33 и 2.55 м.д.), двух метиленовых групп в виде мультиплета (4.02 - 4.14 м.д.) и двух дублетов (4.28 и 4.52 м.д.), одного метинового протона в области 6.36 м.д., а также набора сигналов ароматических протонов в виде характерных мультиплетов в слабopольной области спектра.

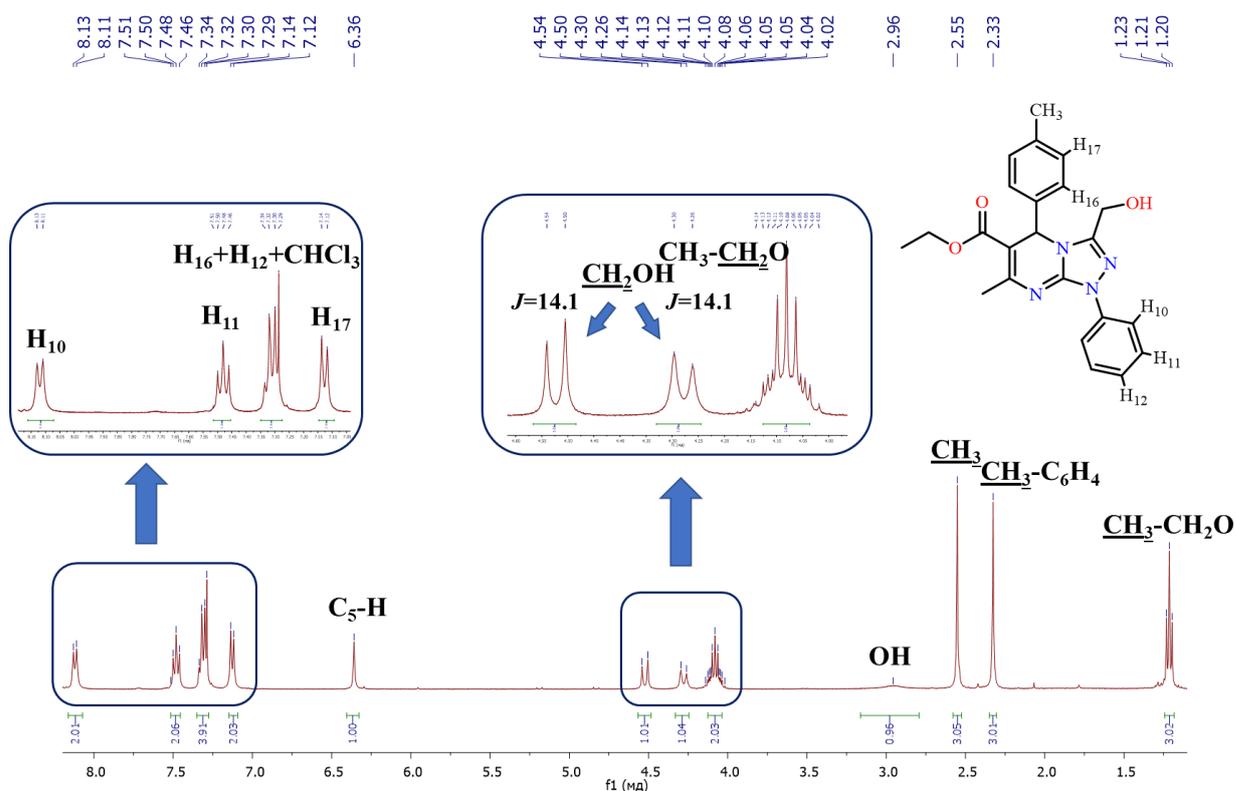


Рисунок 33. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) соединения **5.2**.

Отличительными особенностями протонных спектров триазолопиримидиновых продуктов от 2-арилгидразоновых исходных производных являются отсутствие сигнала гидразонового протона в слабopольной области спектра (9-11 м.д.) и наличие уширенного синглета гидроксильной группы в области 2.5-3.5 м.д., двух дублетов (4.2-4.6 м.д.) гидроксиметиленовой группы и, а также смещение сигнала метинового протона при пятом атоме углерода в область слабых полей (на 0.1-0.2 м.д.) (Рисунок 34).

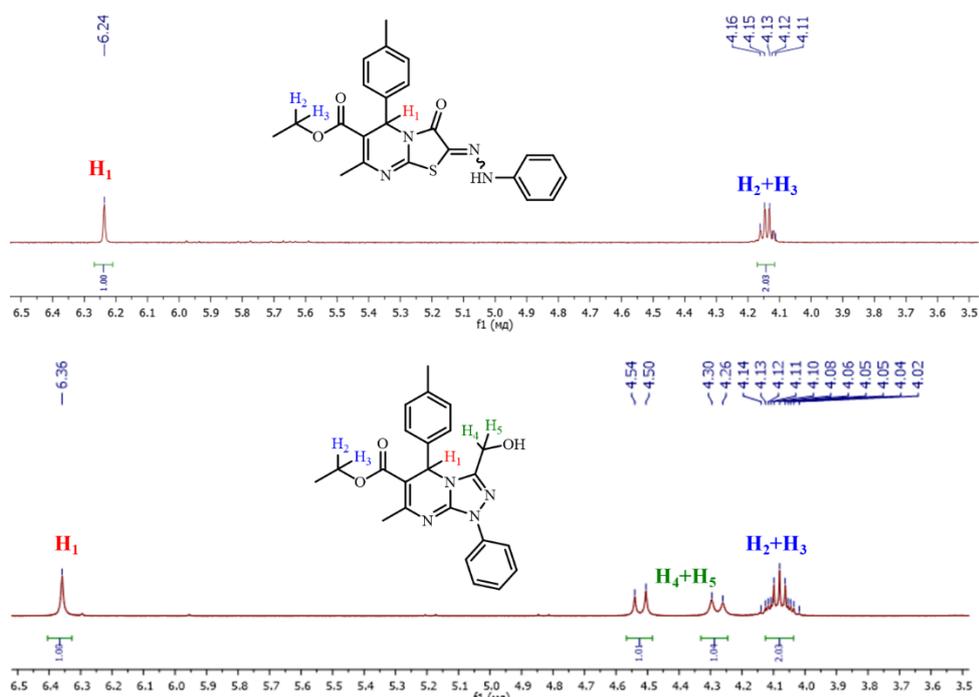


Рисунок 34. Часть ^1H ЯМР спектров соединений **4.3** и **5.2** (CDCl_3 , 400 МГц).

Образование целевых триазолопиримидинов также подтверждается наличием пиков молекулярных ионов, которые были зафиксированы по данным MALDI TOF масс-спектрометрии (Рисунок 35А, m/z 467.4; Рисунок 36Б, m/z 434.0).

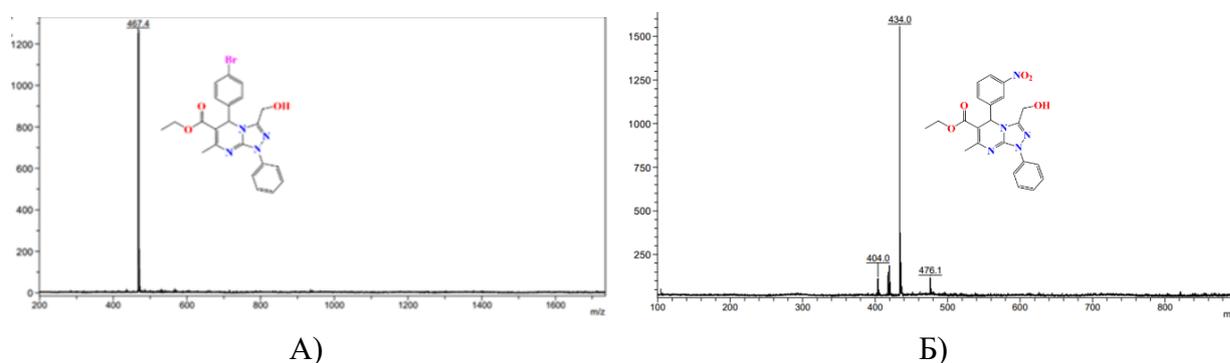


Рисунок 35. MALDI-TOF масс-спектр соединения **5.5** (А) и **5.6** (Б).

Структуры соединений **5.1**, **5.2** и **5.6** подтверждены методом рентгеновской дифракции на монокристаллах, выращенных из этилацетата (Рисунок 36). Все кристаллические структуры являются centrosymmetric димерами, содержащими *R*- и *S*-изомеры, триклинными (пространственная группа *P-1*) и не содержат молекул сольвата.

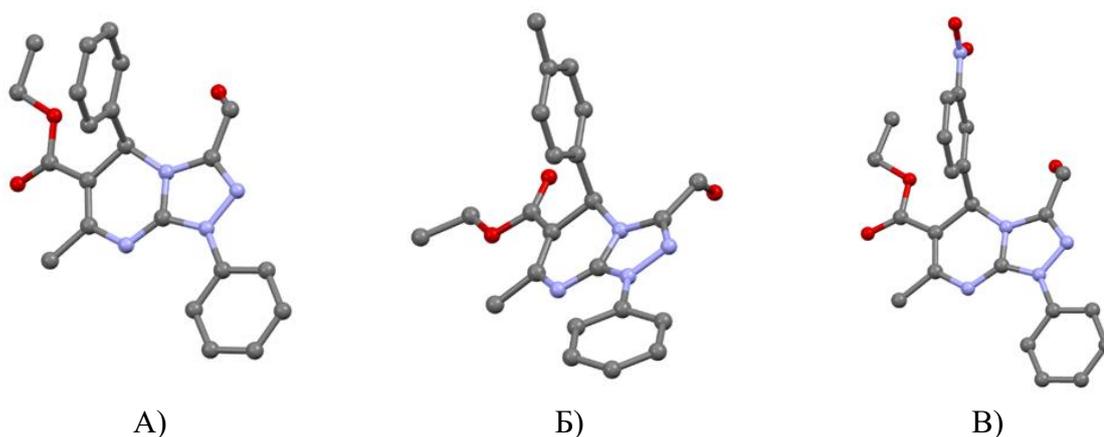


Рисунок 36. Геометрия соединения **5.1** (А), **5.2** (Б) и **5.6** (В) в кристалле.

При анализе кристаллической упаковки соединения **5.2** установлено, что centrosymmetric димеры образуются из-за межмолекулярных водородных связей O-H \cdots N типа (Рисунок 37). Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **5.2** представлены в таблице 10.

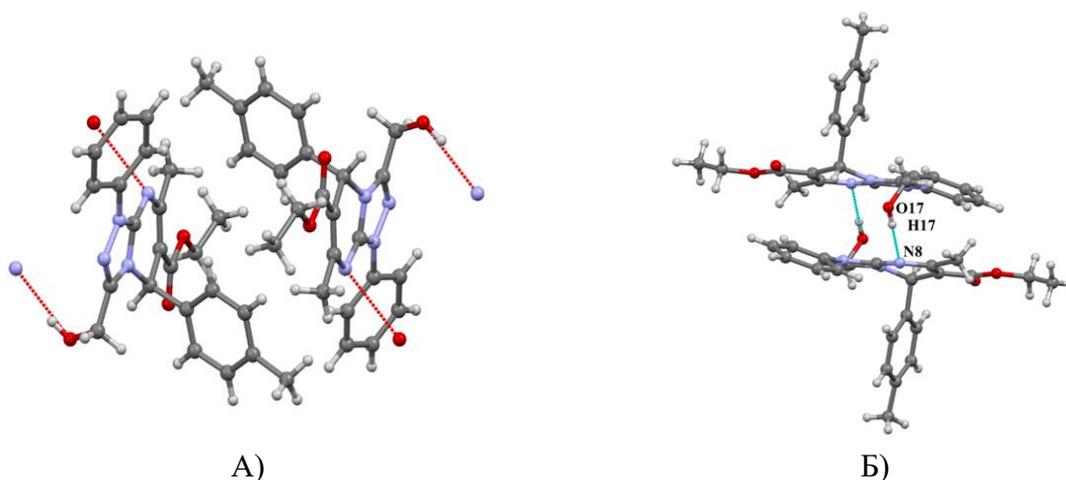


Рисунок 37. А) Фрагмент упаковки кристалла соединения **5.2**. Проекция вдоль оси *b*. Б) Система водородных связей в кристалле соединения **5.2**. (centrosymmetric димер). Н-связи показаны пунктиром.

Таблица 10. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **5.2**.

Межмолекулярная водородная связь O17-H17 \cdots N8		
O17-H17	0.82	(O17-H17 \cdots N8) = 168.93
H17 \cdots N8	2.057	
O29 \cdots O45	2.866	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 37Б

Предположительно, механизм реакции (Схема 45) заключается в гидрировании двойной связи C=N с образованием нестабильного производного гидразина **A**. Далее происходит нуклеофильная атака неподеленной электронной пары атома азота по атому углерода C8a, что приводит к образованию интермедиата **B**. Затем, происходит разрыв связи C-S, который сопровождается миграцией протона, и образуется бициклический тиол **C**, который, в свою очередь, десульфурится под

действием оксида ванадия(III), образующегося *in situ*. Последующее восстановление альдегидной группы и внутримолекулярная циклизация приводит к целевым триазоло[4,2-*a*]пиримидинам **5**.

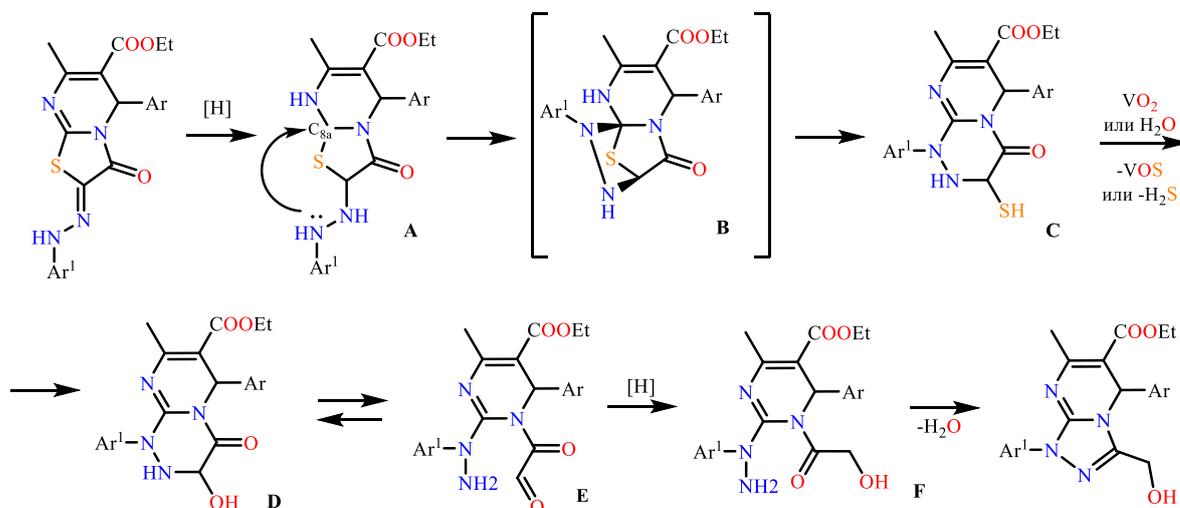


Схема 45.

Таким образом, найдена новая восстановительная система NaBH₄/V₂O₅, позволяющая синтезировать производные 3-(гидроксиметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидина из соответствующих 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Структуры продуктов восстановления подтверждены методами ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрией и РСА. Предложен механизм, заключающийся в последовательном гидрировании, обессеривании и внутримолекулярной циклизации.

2.4.1. Синтез 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

Следующим этапом работы стал синтез 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Данное превращение заключается во взаимодействии тиазопиримидинов с ароматическими альдегидами в присутствии основания. Был синтезирован большой ряд данных соединений с варьированием заместителей при шестом атоме углерода (этоксикарбонильная, ацетильная и бензоильная группы), а также в ароматическом заместителе при пятом атоме углерода и арилметиленовой части (Схема 46).

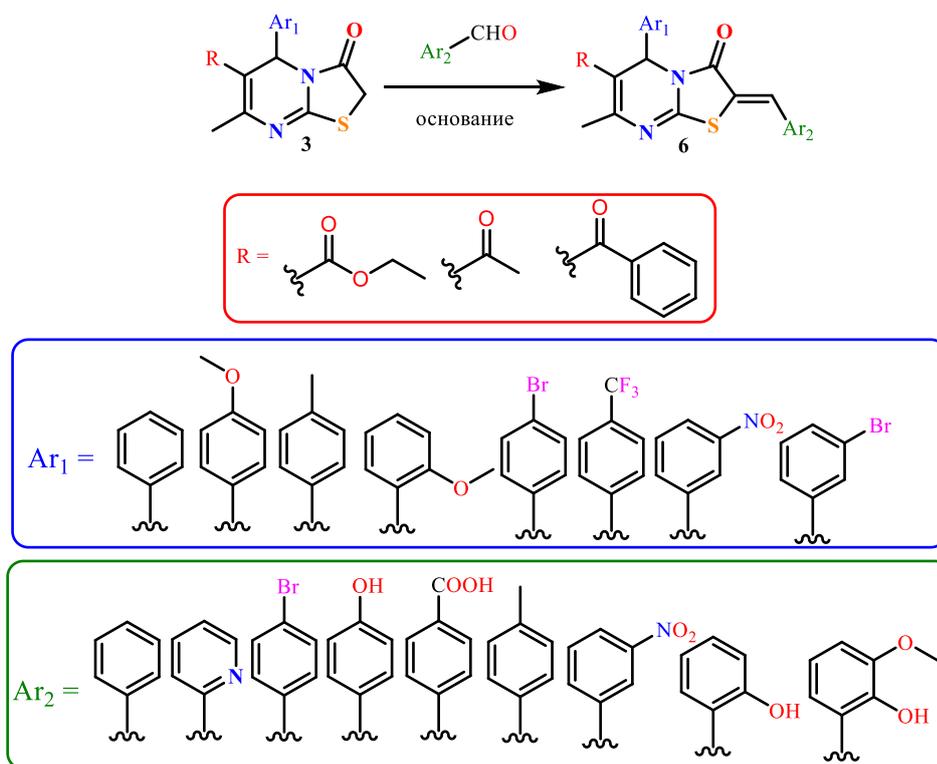


Схема 46.

Первым этапом стал синтез и изучение структуры производных **6.1-6.37**, содержащих сложноэфирную группировку в шестом положении тиазолопиримидинового каркаса (Схема 47). Реакцию проводили в кипящем этаноле в присутствии основания (морфолина, пиперидина или пирролидина) в течение 6 часов и с высокими выходами (80-94%) (Таблица 11) выделяли соединения **6.1-6.37**.

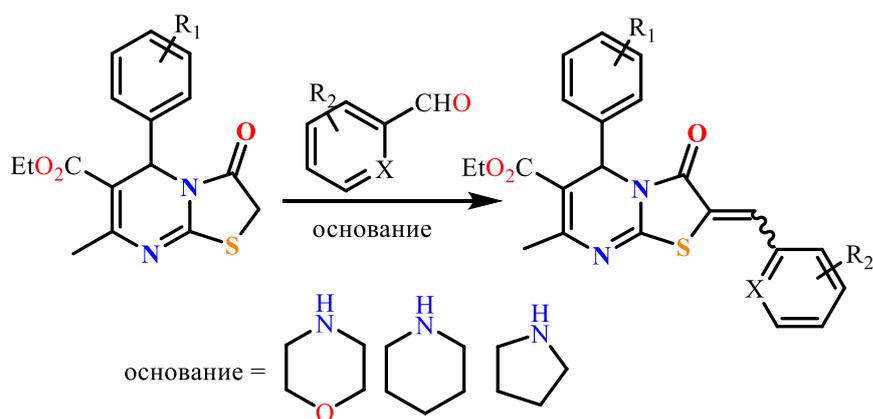


Схема 47.

Таблица 11. Выходы продуктов реакции **6.1-6.37** и химический сдвиг метинового протона при экзоциклической двойной связи.

Соединение	R ₁	R ₂	X	δ _{H1} , м.д.	Выход, %	Лит. ссылка
6.1	H	H	CH	7.79	86	[66]
6.2	H	2-ОН	CH	7.97	80	[137]
6.3	H	4-ОН	CH	7.69	84	[43]

6.4	H	2-OH, 3-OMe	CH	7.99	89	[60]
6.5	H	4-Br	CH	7.68	87	[58]
6.6	H	4-COOH	CH	7.79	85	[64]
6.7	H	H	N	7.83	87	[138]
6.8	4-OMe	2-OH	CH	7.96	88	[137]
6.9	4-OMe	2-OH, 3-OMe	CH	7.99	89	-
6.10	4-OMe	4-Br	CH	7.77	86	-
6.11	4-OMe	4-Me	CH	7.75	83	-
6.12	4-OMe	H	N	7.82	87	-
6.13	2-OMe	2-OH	CH	7.89	88	[137]
6.14	2-OMe	2-OH, 3-OMe	CH	7.92	86	-
6.15	2-OMe	4-Br	CH	7.77	81	-
6.16	2-OMe	4-Me	CH	7.75	84	-
6.17	2-OMe	H	N	7.82	85	-
6.18	4-Me	2-OH	CH	7.68	89	-
6.19	4-Me	4-OH	CH	7.69	91	-
6.20	4-Me	4-Br	CH	7.73	90	-
6.21	4-Br	H	CH	7.80	93	-
6.22	4-Br	2-OH	CH	7.97	88	-
6.23	4-Br	4-OH	CH	7.69	87	-
6.24	4-Br	2-OH, 3-OMe	CH	8.00	90	-
6.25	4-Br	4-Br	CH	7.77	79	[139]
6.26	4-Br	4-COOH	CH	7.79	93	-
6.27	4-Br	H	N	7.84	82	-
6.28	3-NO ₂	H	CH	7.81	86	[58]
6.29	3-NO ₂	2-OH	CH	7.97	87	-
6.30	3-NO ₂	4-OH	CH	7.70	84	-
6.31	3-NO ₂	2-OH, 3-OMe	CH	7.99	83	-
6.32	3-NO ₂	3-NO ₂	CH	7.98	68	[139]
6.33	3-NO ₂	H	N	7.85	84	-
6.34	3-Br	4-Br	CH	7.79	94	-
6.35	3-Br	4-OH	CH	7.73	81	-
6.36	3-Br	2-OH, 3-OMe	CH	8.01	85	-
6.37	3-Br	H	CH	7.82	89	-
6.38	3-Br	H	N	7.85	78	-

Продуктами реакции конденсации по Кневенагелю между *CH*-активными тиазолопиримидинами и ароматическими альдегидами являются 2-арилметиленовые производные, которые могут образовываться в виде двух геометрических *E*- и *Z*-изомеров (Схема 48). В спектрах ¹H ЯМР соединений **6.1-6.38** метиновые сигналы протонов экзоциклической двойной связи проявляются в области 7.68-8.01 м.д. (Таблица 11). Проявление синглетов в области слабых полей связано с эффектом дезэкранирования карбонильной группы тиазолидинового фрагмента. Данный факт с

учетом наличия только одного набора сигналов в протонном спектре ЯМР указывает на образование именно *Z*-изомеров синтезированных производных [140,141].

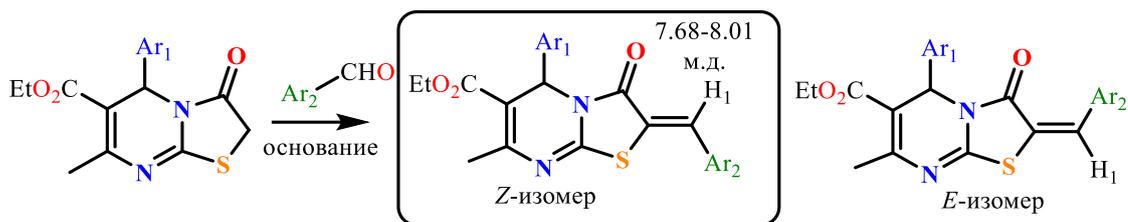


Схема 48.

Так, например, на рисунке 38 представлен ^1H ЯМР спектр соединения **6.21**, в котором наблюдаются следующие сигналы: триплет (1.13 м.д.) и мультиплет (4.02-4.08 м.д.) метильной и метиленовой группы, соответственно, сложноэфирного фрагмента, три синглета протонов метильной группы (2.40 м.д.) и метиновых протонов H_4 (6.03 м.д.) и H_5 (7.80 м.д.) и характерный набор сигналов ароматических протонов (7.27-7.63 м.д.).

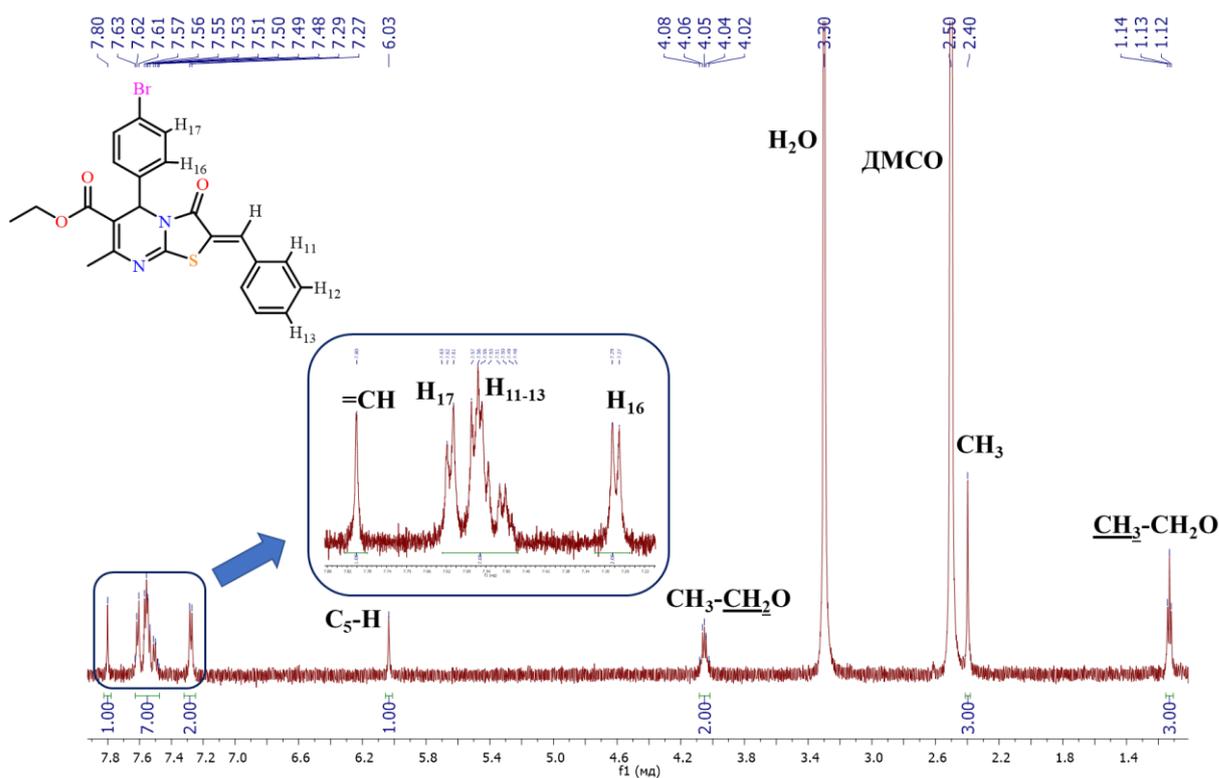


Рисунок 38. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) соединения **6.21**.

Отличительной особенностью протонных спектров соединений, содержащих 2- или 4-гидроксипбензилиденный и 2-гидрокси-3-метоксибензилиденный фрагмент является наличие уширенного сигнала гидроксильного протона в слабопольной области спектра (Рисунок 39).

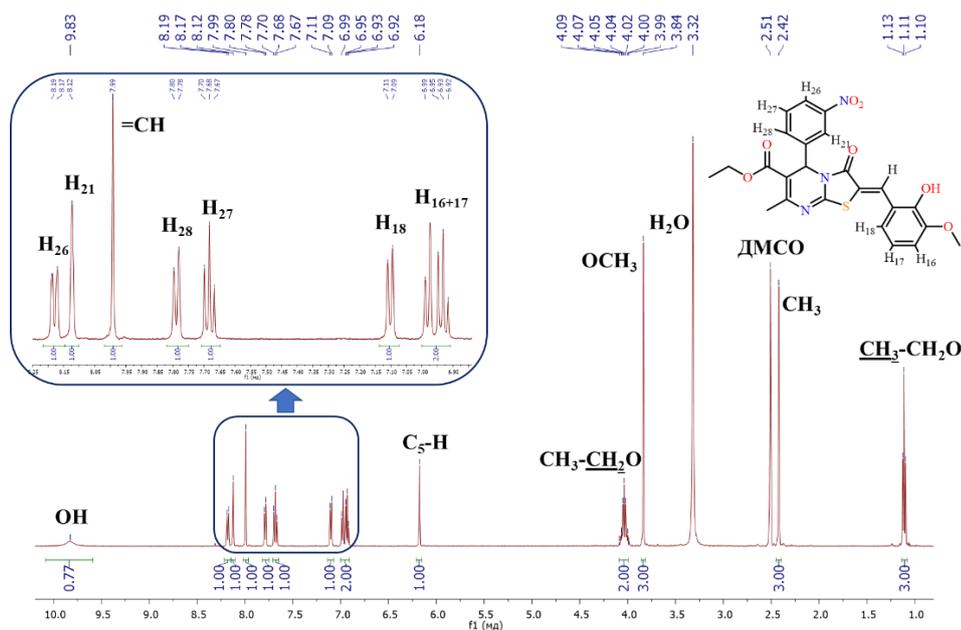


Рисунок 39. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) соединения **6.31**.

Стоит отметить, что соединение **6.2**, содержащее фенильный и 2-гидроксисбензилиденовый фрагменты, было получено в виде устойчивого сольвата с этиловым спиртом. В ^1H ЯМР помимо сигналов, принадлежащим протонам тиазолопиридина **6.2**, присутствуют сигналы протонов метиленовой группы в виде мультиплета (3.42-3.47 м.д.), метильной группы (1.06 м.д.) и гидроксильной группы (4.32 м.д.) в виде двух триплетов (Рисунок 40). О водородном связывании и образовании комплекса 2-гидроксисбензилиденового производного **6.2** с этиловым спиртом состава 1:1 свидетельствует проявление сигнала гидроксильной группы в виде триплета и смещение его сигнала в область более сильных полей на 0.31 м.д.

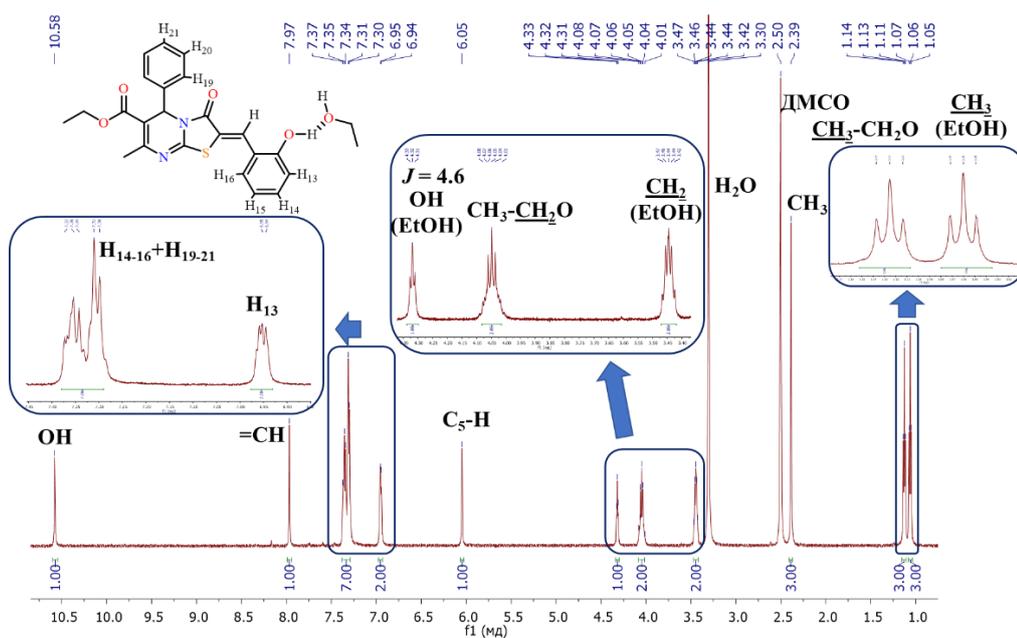


Рисунок 40. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) соединения **6.2**.

Для родственного производного **6.13**, содержащего в ароматическом заместителе при пятом атоме углерода в *ortho*-положении -ОМе, сольватных молекул в протонном спектре ЯМР обнаружено не было (Рисунок 41). Все сигналы протонов тиазолидинового и 2-гидроксиметиленового фрагментов находятся в характерных областях.

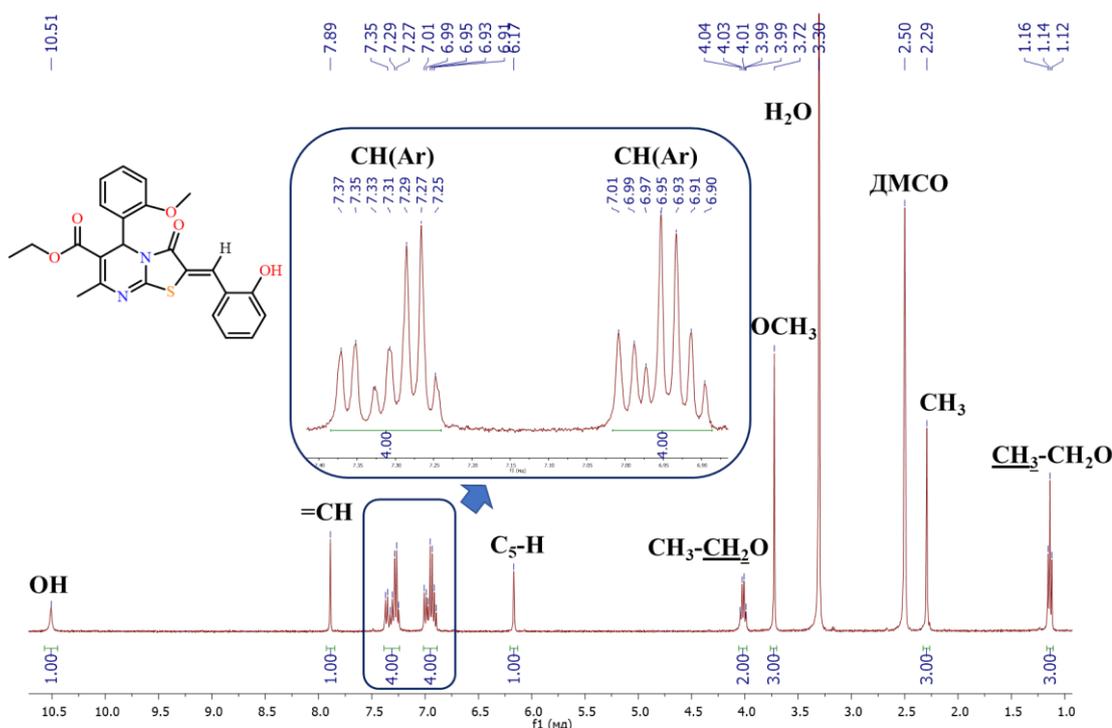


Рисунок 41. Спектр ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) соединения **6.13**.

Производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **6.6** и **6.26**, содержащие карбоксильную группу в 2-арилметиленовом фрагменте, были получены при использовании в качестве основания пирролидина и, следовательно, выделены в виде соответствующих пирролидиниевых солей. Об этом свидетельствует отсутствие в ¹H ЯМР спектре сигнала карбоксильного протона и наличие двух мультиплетов метиленовых протонов катиона пирролидиния в областях 1.81-1.83 и 3.08-3.10 м.д. Все остальные сигналы протонов тиазолидинового фрагмента находятся в характерных областях (Рисунок 42).

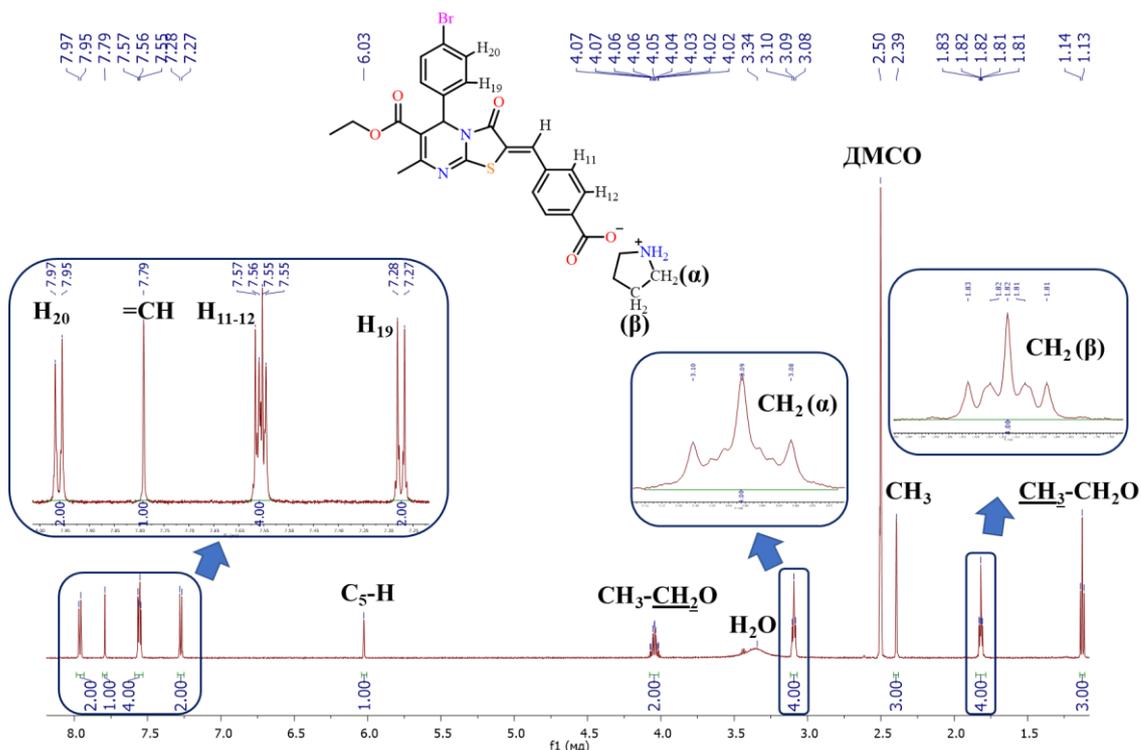


Рисунок 42. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) соединения **6.26**.

Структуры полученных производных также были подтверждены методами масс-спектрометрии. На рисунке 43 представлены HRESI-MS масс-спектры соединений **6.2** (А), **6.8** (Б) и **6.13** (В), в которых присутствуют пики $[\text{M}]^+$ 421,1216 m/z , 451,1326 m/z и 451,1322 m/z , соответственно.

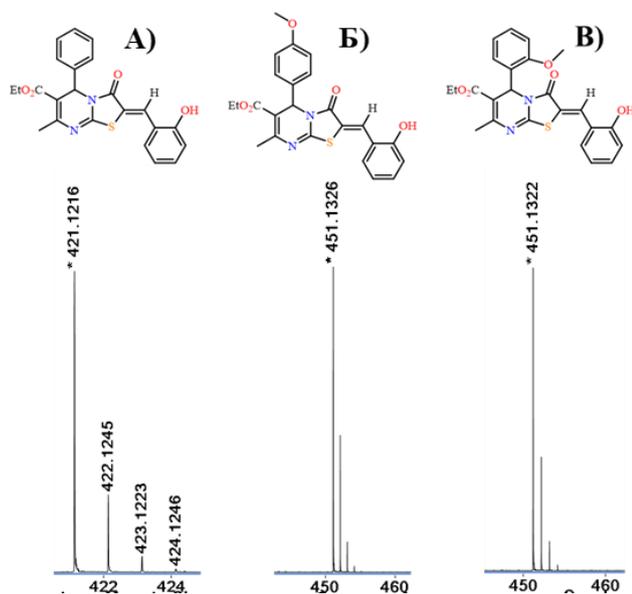
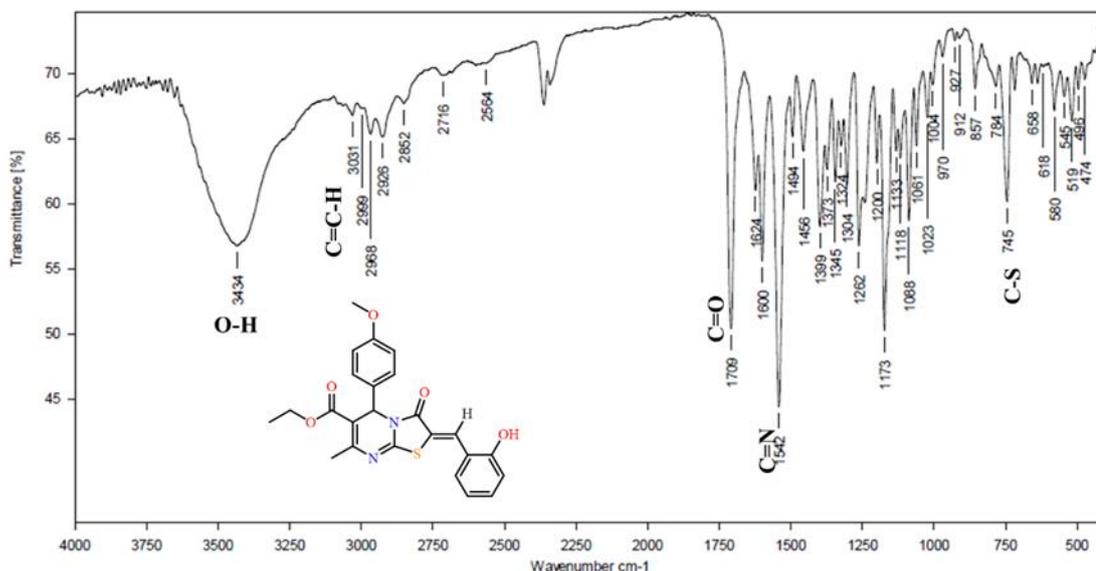


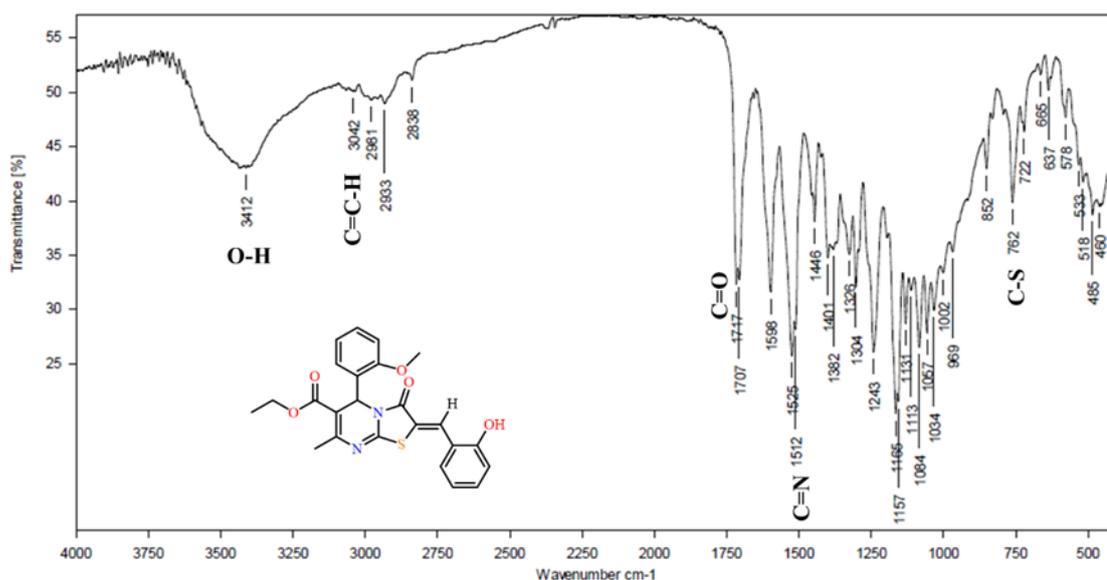
Рисунок 43. HRESI-MS масс-спектры соединений **6.2** (А), **6.8** (Б) и **6.13** (В).

В ИК спектрах продуктов **6.8** и **6.13** наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний гидроксильных групп (3434 и 3412 cm^{-1}), $=\text{CH}$ связей (3031 и 3042 cm^{-1}), карбонильных групп - амидной тиазолидинового фрагмента и

сложноэфирной группы (1717 , 1709 и 1707 cm^{-1}), $\text{C}=\text{N}$ группы (1542 и 1525 cm^{-1}) и колебания $\text{C}-\text{S}$ связи (745 и 762 cm^{-1}) (Рисунок 44).



А)



Б)

Рисунок 44. ИК спектр соединения **6.8** (А) и **6.13** (Б) (таблетка КВr).

Стоит отметить, что в ИК спектре соединения **6.2**, помимо того же набора характеристичных полос поглощения, наблюдается сдвиг в более низкочастотную область (3371 и 3299 cm^{-1}) полосы поглощения гидроксильных групп, связанных более сильными водородными связями, что также свидетельствует об образовании комплекса (см. Рисунок 41) молекулы **6.2** с этиловым спиртом (Рисунок 45).

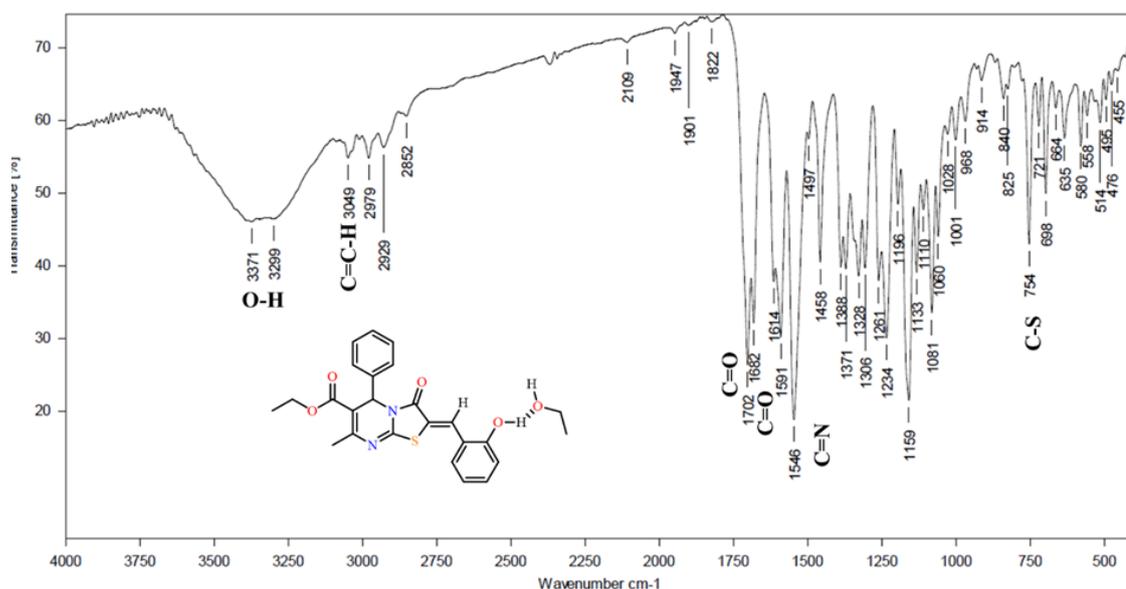


Рисунок 45. ИК спектр соединения **6.2** (таблетка KBr).

Следующим этапом стал синтез 2-арилметиленовых производных **6.39-6.56**, содержащих ацетильную и бензоильную группы в шестом положении тиазолопиримидинового каркаса. Реакцию проводили в кипящем этаноле в присутствии пирролидина в качестве основания (Схема 49), но выходы производных с бензоильной группой, значительно падали, возможно, ввиду более плохой растворимости исходных соединений в спирте (Таблица 12).

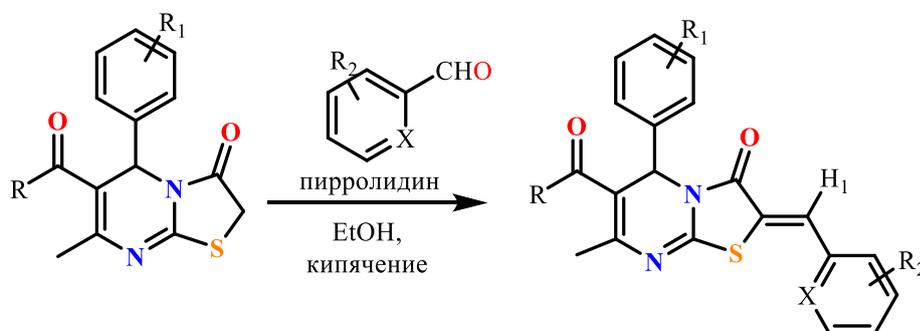


Схема 49.

Таблица 12. Выходы продуктов реакции **6.39-6.56** и химический сдвиг метинового протона при экзоциклической двойной связи

Соединение	R	R ₁	R ₂	X	δ _{H1} , м.д.	Выход, %
6.39	Ph	4-OMe	H	CH	7.91	39
6.40	Ph	4-OMe	4-Br	CH	7.78	31
6.41	Ph	4-OMe	2-OH	CH	7.74	47
6.42	Ph	4-OMe	4-OH	CH	7.76	34
6.43	Ph	4-OMe	2-OH, 3-OH	CH	7.74	42
6.44	Ph	4-OMe	4-OMe	CH	7.74	40
6.45	Ph	4-OMe	4-Me	CH	7.73	36
6.46	Ph	4-OMe	H	N	7.80	37

6.47	Ph	2-OMe	2-OH	CH	7.94	48
6.48	CH ₃	H	H	CH	7.81	85 [142]
6.49	CH ₃	H	2-OH	CH	7.97	93
6.50	CH ₃	H	4-OH	CH	7.70	87
6.51	CH ₃	H	2-OH, 3-OMe	CH	7.99	88
6.52	CH ₃	4-OMe	4-Br	CH	7.79	90
6.53	CH ₃	4-Me	4-Br	CH	7.78	93
6.54	CH ₃	4-Me	2-OH	CH	7.98	91
6.55	CH ₃	4-Me	4-OH	CH	7.69	83
6.56	CH ₃	4-Me	2-OH, 3-OMe	CH	8.01	87

В спектрах ¹H ЯМР соединений **6.39-6.56** метиновые сигналы протонов экзотрициклической двойной связи проявляются в области 7.69-8.01 м.д., что также свидетельствует об образовании *Z*-изомеров.

В ¹H ЯМР спектре соединения **6.44**, содержащего бензоильную группу в шестом положении, слабопольная часть спектра усложняется из-за наличия характерных для двух АВ и одной АВС систем мультиплетов (6.86-7.74 м.д.). Так же присутствуют сигналы в виде пяти синглетов: двух метиновых протонов (6.09 и 7.74 м.д.), протонов одной метильной (1.78 м.д.) и двух метоксильных (3.69 и 3.84 м.д.) групп (Рисунок 46).

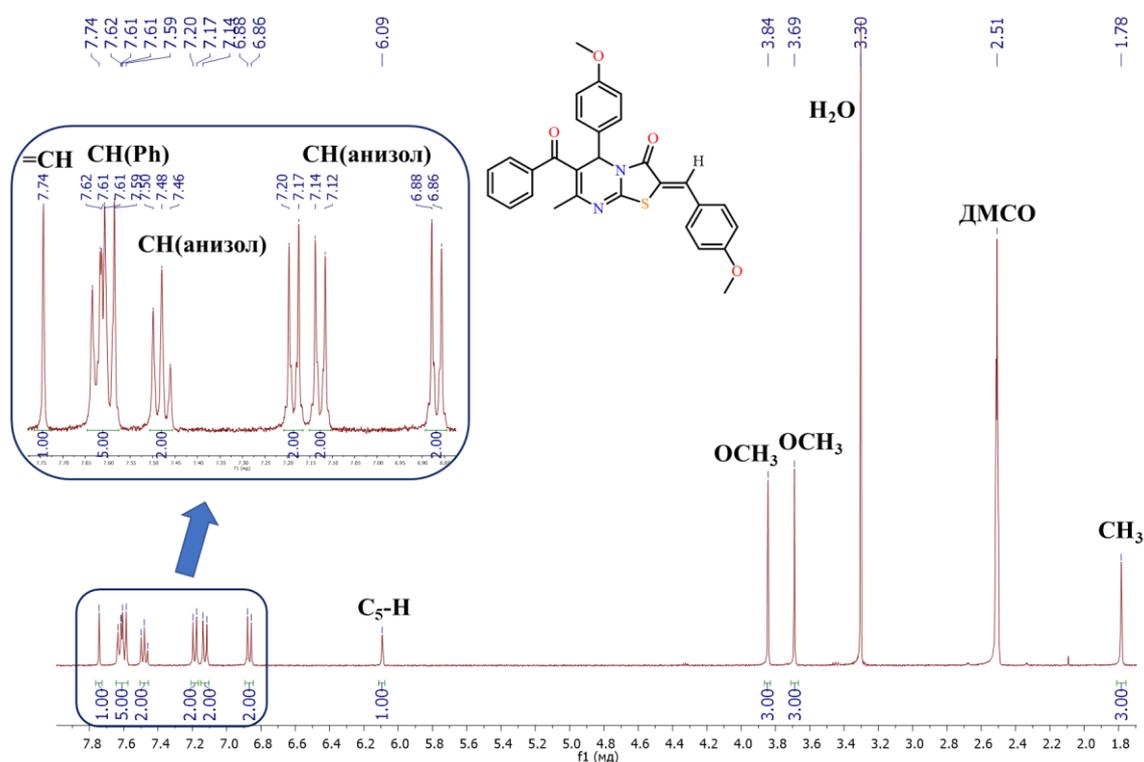


Рисунок 46. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) соединения **6.44**.

Для соединений, содержащих ацетильную группу, характерно наличие еще одного сигнала протонов в виде синглета. Так в протонном спектре соединения **6.54**

присутствуют шесть сигналов протонов в виде синглетов: двух метиновых протонов (6.16 и 7.98 м.д.), протонов трех метильных групп (2.25, 2.36 и 2.37 м.д.) и гидроксильный протон (10.58 м.д.). В слабополярной части спектра наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде наборов сигналов, характерных для АВ и ABCD систем (Рисунок 47).

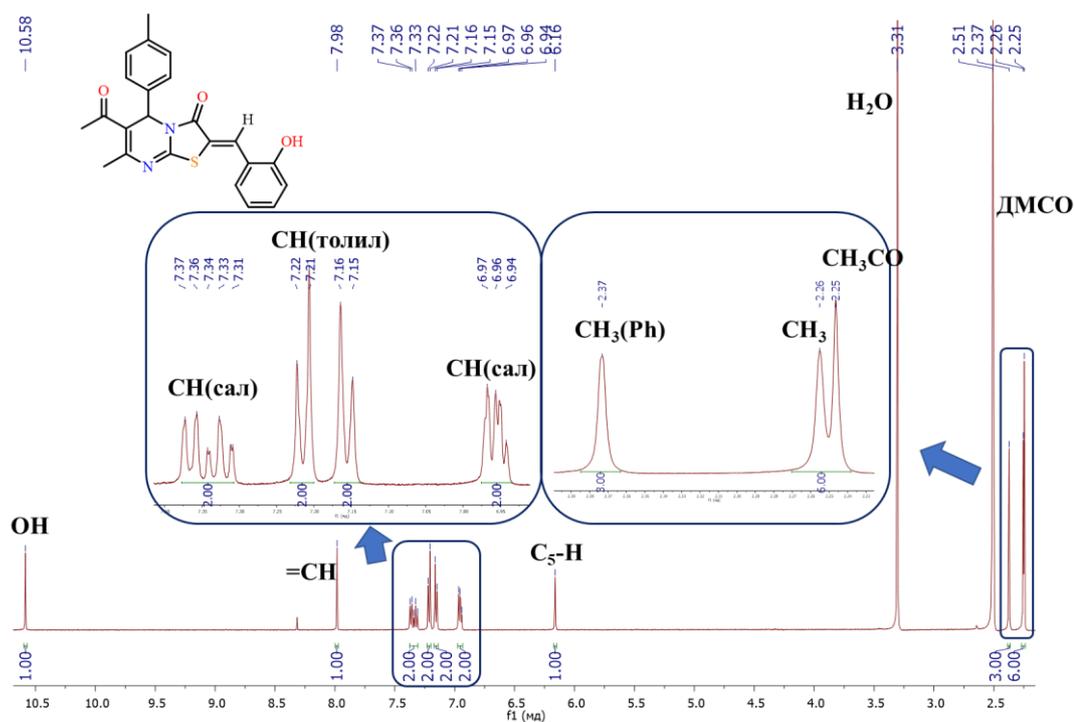


Рисунок 47. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) соединения **6.54**.

Дополнительно все соединения были охарактеризованы с применением ESI масс-спектрометрии в режиме положительных ионов: наличие пика молекулярного иона ($m/z = 481.10$ (Рисунок 48А) и 405.03 (Рисунок 48Б)) свидетельствует о получении целевых продуктов **6.45** и **6.54**.

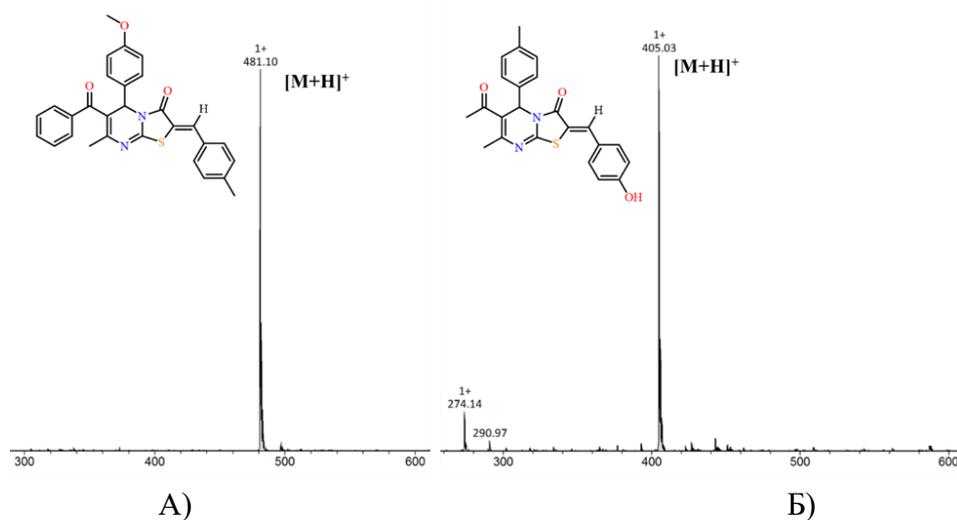


Рисунок 48. ESI масс-спектр соединений **6.45** (А) и **6.54** (Б), полученные в режиме положительных ионов.

Таким образом, были синтезированы и охарактеризованы 47 новых 2-арил-метиленовых производных тиазолопиримидина, содержащих различные (этоксикарбонильная, бензоильная и ацетильная) группы при шестом атоме углерода.

2.4.2. Структура 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в кристаллической фазе

Как было показано в литературном обзоре кристаллическая структура 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата практически не представлена. В Кембриджской структурной базе данных [143] в настоящее время имеются 23 подобные структуры [64-83]. Следует отметить, что почти все публикации представлены в виде кратких сообщений о кристаллических структурах чаще всего в электронных журналах. Таким образом систематические структурные исследования 2-арилметиленовых производных в кристалле в литературе отсутствуют. При этом все опубликованные кристаллы – центросимметричные, а значит в них молекулы находятся в форме истинного рацемата.

Поэтому целью данной части работы являлось изучение кристаллической структуры новых 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, функционализированных заместителями с различными донорно-акцепторными свойствами, а так же электрофильными атомами брома и нуклеофильными заместителями для создания галогенной связи. Для контроля самосборки хиральных молекул в кристаллической фазе при кристаллизации использовались протонные и апротонные растворители.

Первоначально была получена серия кристаллов, содержащих 2-гидроксибензилиденный фрагмент (Рисунок 49), медленным испарением из этанольного раствора.

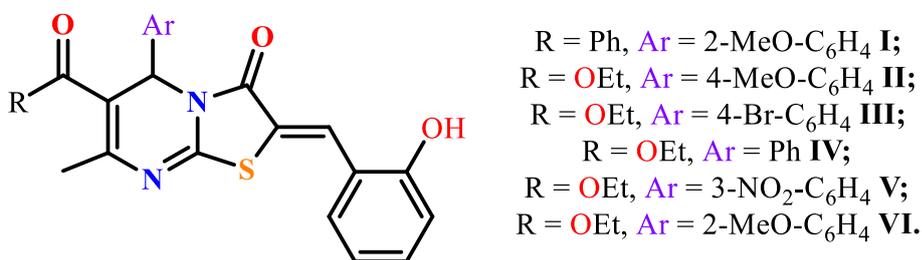


Рисунок 49. 2-Гидроксибензилиденные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина².

² Римскими цифрами указаны номера кристаллических структур

Интересным наблюдением в структуре соединения **6.47** является нарушение сопряжения между фенильной группой бензоильного фрагмента и тиазолопиримидиновым каркасом, вызванным отклонением от плоскости на угол 51.20° , а также пространственное сближение атома кислорода метоксильной группы с пиридинильным атомом азота ($3,183 \text{ \AA}$). В кристалле **I** не было обнаружено сольватных молекул. Элементарная ячейка состоит из одной независимой молекулы гетероцикла (Рисунок 50).

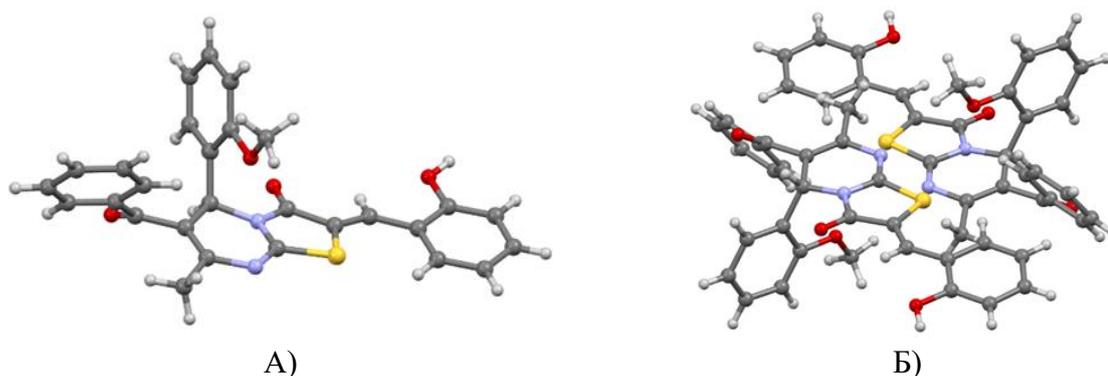


Рисунок 50. А) Геометрия соединения **6.47** в кристалле **I**, Б) Фрагмент упаковки кристалла соединения **6.47**. Проекция вдоль оси *b*.

Водородная связь (Таблица 13) между двумя молекулами **6.47** приводит к образованию centrosymmetric супрамолекулярного димера, кристаллизующегося в триклинной пространственной группе *P*-1 (Рисунок 51).

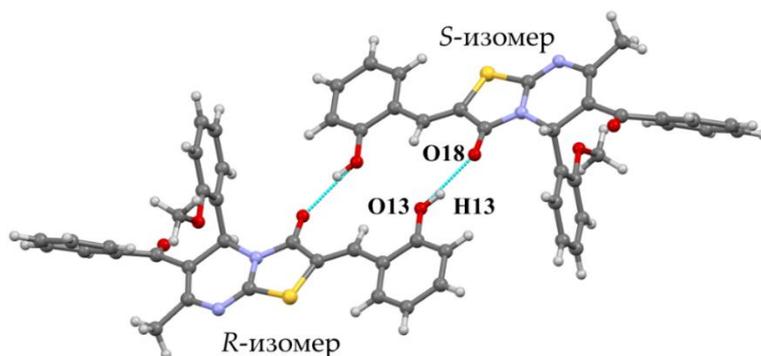


Рисунок 51. Водородно-связанный супрамолекулярный димер *R*- и *S*-изомеров соединения **6.47**.

Таблица 13. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в **6.47**.

Межмолекулярная водородная связь O13-H13...O18		
O13-H13	0.857	(O13-H13...O18) = 166.41
H13...O18	1.831	
O13...O18	2.672	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 51

Структура соединения **6.8**, содержащего этоксикарбонильную группу и *para*-метоксифенильный заместитель, также была подтверждена методом РСА (Рисунок 52). В кристалле **II** не было обнаружено сольватных молекул. Элементарная

ячейка состоит из одной независимой молекулы гетероцикла. Как и в предыдущем случае образуется centrosymmetric димерный рацемат из-за образования водородных связей O-H...O типа (Таблица 14).

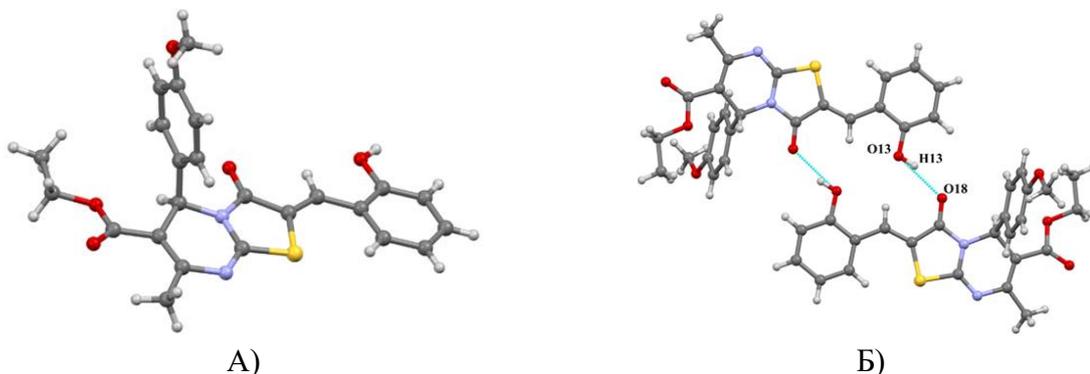


Рисунок 52. А) Геометрия соединения **6.8** в кристалле **II**, Б) Водородно-связанный супрамолекулярный димер *R*- и *S*-изомеров соединения **6.8**.

Таблица 14. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **6.8**.

Межмолекулярная водородная связь O13-H13...O18		
O13-H13	0.82	(O13-H13...O18) = 162.21
H13...O18	1.903	
O13...O18	2.696	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 52Б

Аналогичный мотив образования водородно-связанных (Таблица 15) пар рацематов наблюдался при изменении метоксильного заместителя на бром (Рисунок 53). При анализе кристаллической упаковки не было обнаружено галогенной связи.

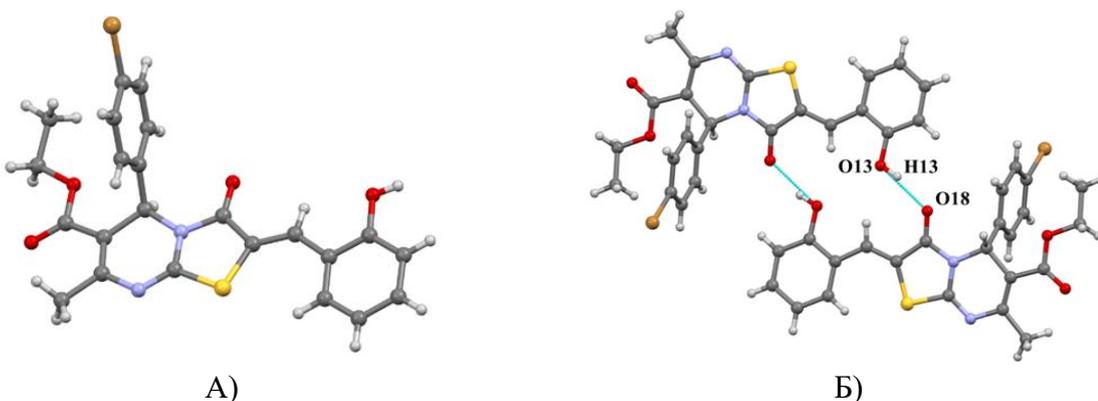


Рисунок 53. А) Геометрия соединения **6.22** в кристалле **III**, Б) Водородно-связанный супрамолекулярный димер *R*- и *S*-изомеров соединения **6.22**.

Таблица 15. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в **6.22**.

Межмолекулярная водородная связь O13-H13...O18		
O13-H13	0.82	(O13-H13...O18) = 163.57
H13...O18	1.854	
O13...O18	2.651	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 53

Для оценки влияния растворителя на образование межмолекулярных водородных связей была предпринята попытка получения кристаллов соединений **6.8** и **6.22** из диметилсульфоксида. В обоих случаях образовались centrosимметричные кристаллосольваты **IIa** и **IIIa**, в которых реализуется 0D-система водородных связей гидроксильной группы с молекулой растворителя (Рисунок 54). В данном случае за счет π, π -взаимодействий между 2-гидроксибензилиденовыми производными тиазолпиримидина образуется, как и в предыдущих случаях, димерный рацемат (Рисунок 54Б и 54Г).

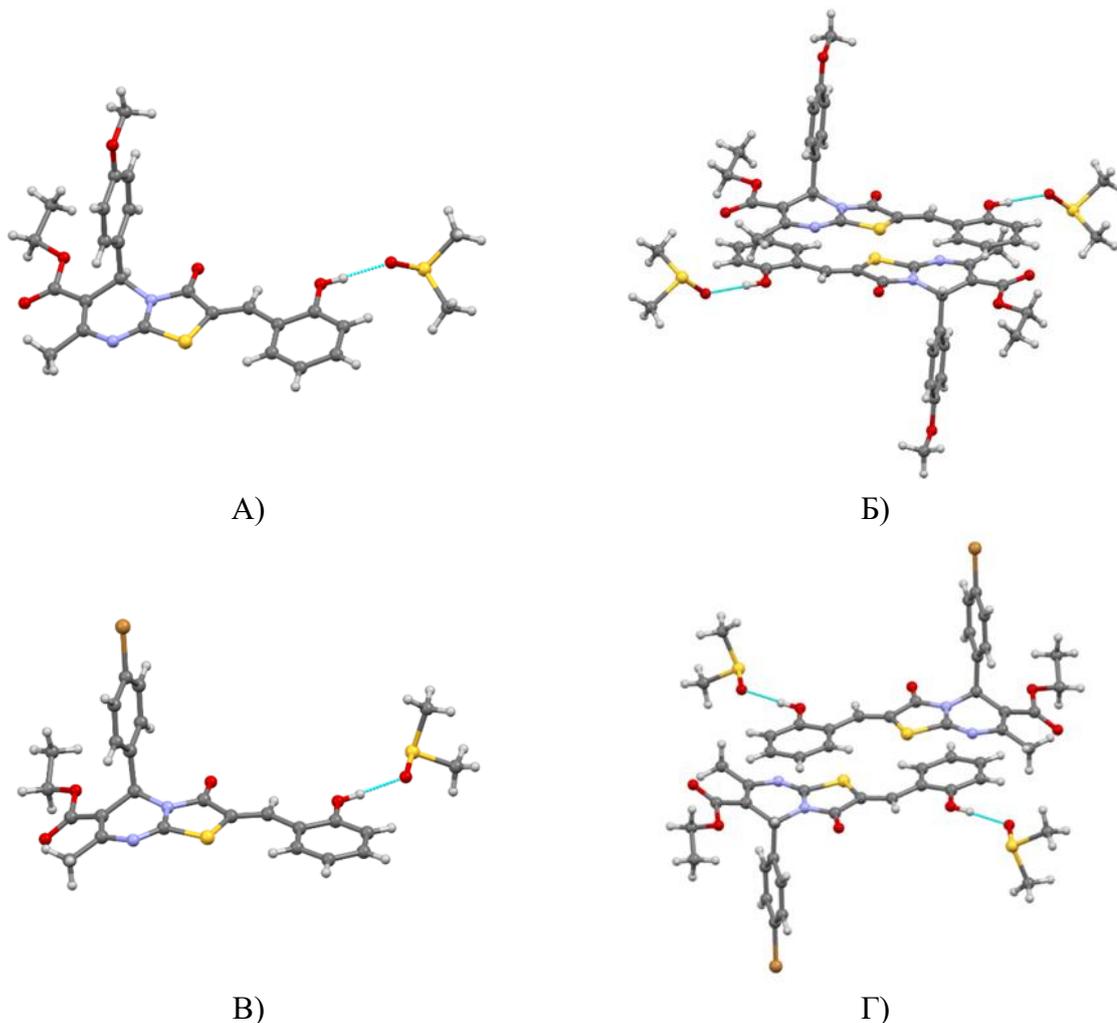


Рисунок 54. А) Кристаллосольват соединения **6.8** с ДМСО в кристаллической фазе, Б) π -стэкинг между *R*- и *S*-изомерами соединения **6.8** в кристаллической упаковке, В) Кристаллосольват соединения **6.22** с ДМСО в кристаллической фазе, Г) π -стэкинг между *R*- и *S*-изомерами соединения **6.22** в кристаллической упаковке.

Таким образом, показано, что в зависимости от растворителя в кристаллической упаковке можно изменить мотив межмолекулярного водородного связывания: в случае использования протонного растворителя – этанола – образуются centrosимметричные рацематные пары вследствие образования межмолекулярной

водородной связи O-H...O типа, а при использовании апротонного растворителя – ДМСО – видимо, более энергетически выгодные водородно-связанные сольваты.

Кристаллы соединения **6.2**, в котором при атоме C5 содержится фенильный заместитель, были получены в аналогичных условиях с кристаллами **I-III** и являются нецентросимметричными кристаллосольватами (Рисунок 55А). Асимметрическую часть составляют две молекулы соединения **6.2** (*R*- и *S*-изомеры) и две молекулы этанола. Анализ кристаллической упаковки показывает, что в кристалле **IV** реализуется нецентросимметричная система водородных связей (Таблица 16), образуются две зигзагообразные гомохиральные цепочки водородно-связанных молекул, одна – состоящая только из молекул *R*-изомера, другая – из молекул *S*-изомера (Рисунок 55Б).

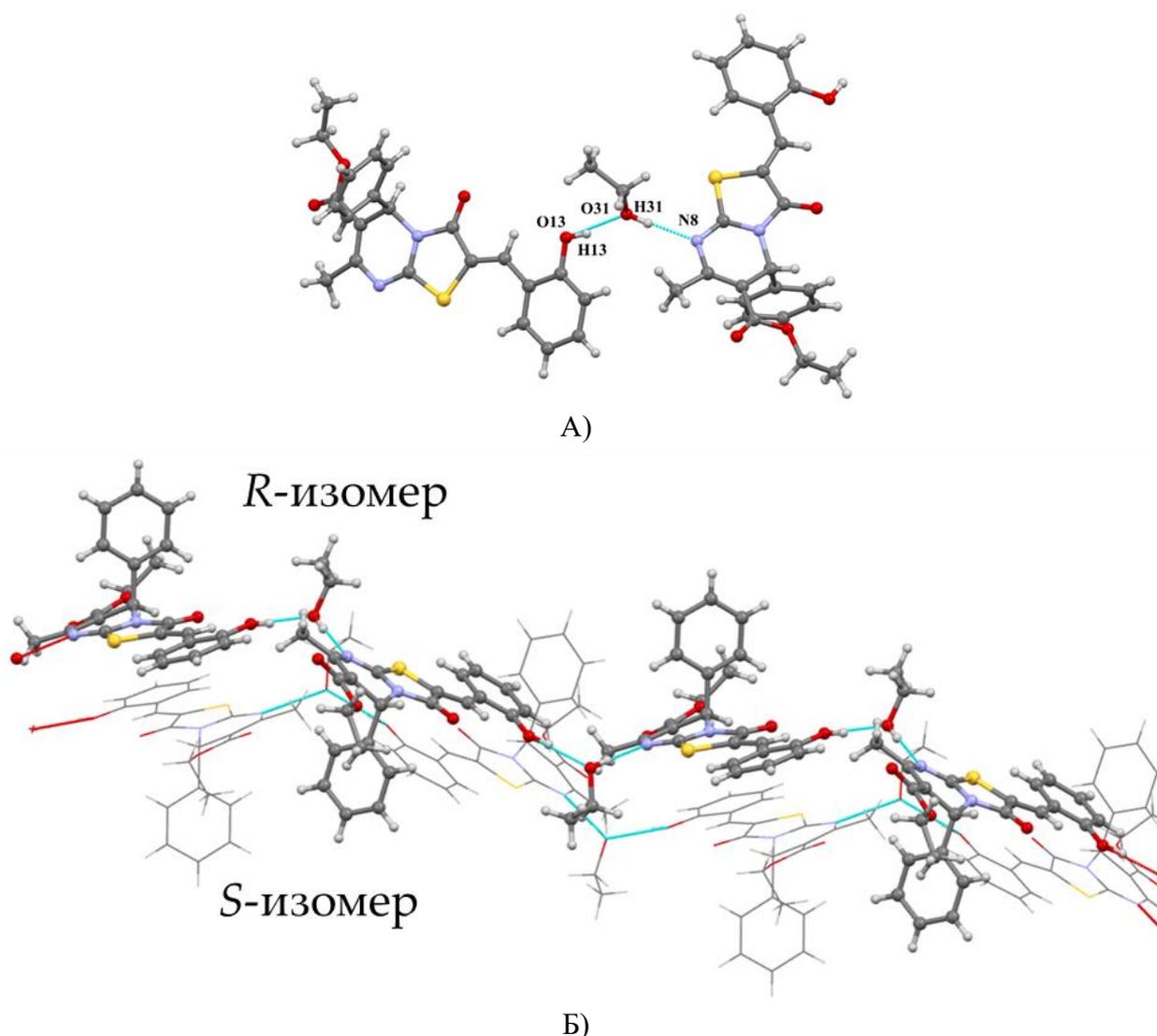


Рисунок 55. А) Кристаллосольват соединения **6.2** с этанолом в кристаллической фазе, Б) Гомохиральные цепочки водородно-связанных *R*- и *S*-изомеров.

Таблица 16. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **6.2**.

Межмолекулярная водородная связь O13-H13...O31		
O13-H13	0.840	(O13-H13...O31) = 167.27
H13...O31	1.813	
O13...O31	2.639	
Межмолекулярная водородная связь O31-H31...N8		
O31-H31	0.840	(O31-H31...N8) = 176.62
H31...N8	1.909	
O31...N8	2.748	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 55А

Интересно отметить, что в кристалле **V**, полученного из метанольного раствора наблюдается схожий мотив супрамолекулярной организации в кристаллической фазе. Так же образуются водородно-связанные (Таблица 17) гомохиральные цепочки (Рисунок 56), но имеющие более четко выраженный лестничный характер (угол (O13...O34...N8) = 106.37°).

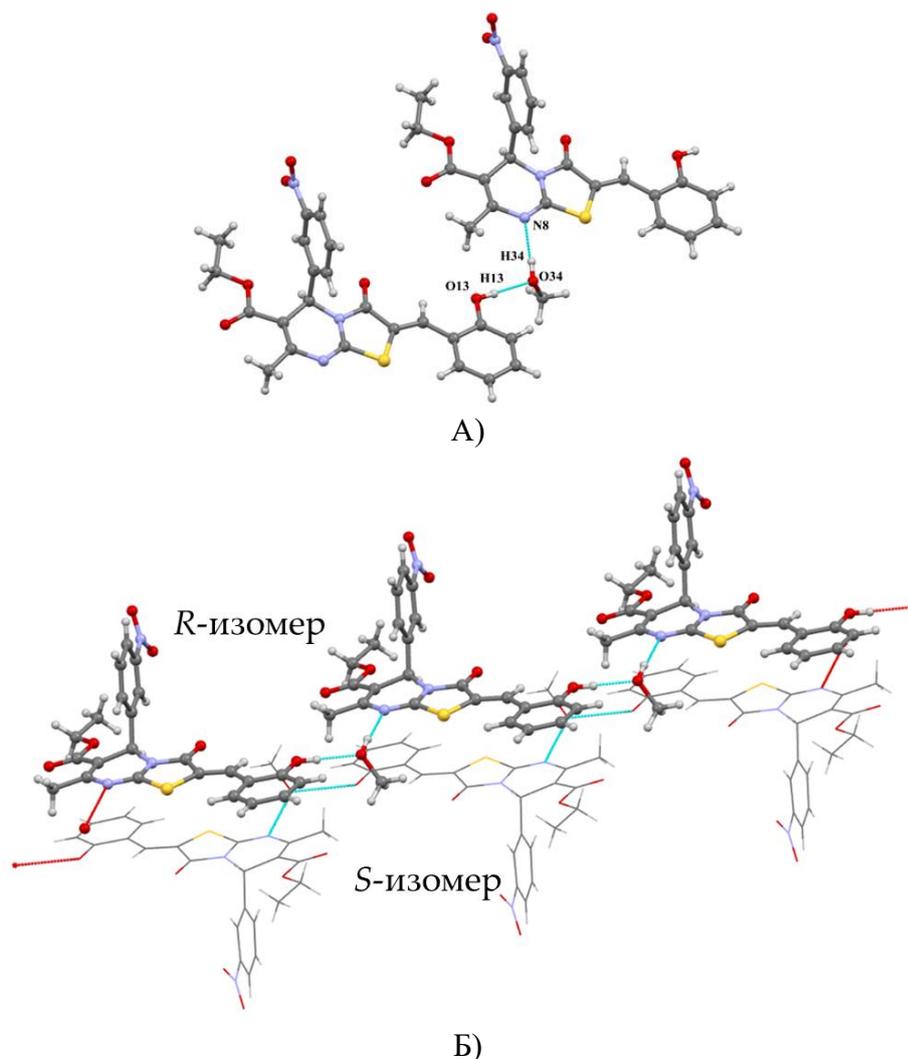


Рисунок 56. А) Кристаллосольват соединения **6.29** с этанолом в кристаллической фазе, Б) Гомохиральные цепочки водородно-связанных *R*- и *S*-изомеров.

Таблица 17. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в **6.29**.

Межмолекулярная водородная связь O13-H13...O34		
O13-H13	0.840	(O13-H13...O34) = 177.47
H13...O34	1.873	
O13...O34	2.712	
Межмолекулярная водородная связь O34-H34...N8		
O31-H31	0.840	(O34-H34...N8) = 168.03
H31...N8	1.987	
O31...N8	2.814	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 56А

Такая система водородных связей, как в кристаллах **IV** и **V**, позволяет полагать, что есть возможность подбора условий кристаллизации подобных водородно-связанных соединений, при которых будет получен конгломерат нецентросимметричных кристаллов, то есть получить энантиоочищенные производные.

Анализ данных кристаллической структуры соединения **6.13**, содержащего 2-метоксифенильный заместитель при C5, полученных методом РСА, позволил подтвердить особенность геометрии в кристаллической фазе таких соединений (см. кристалл **I**), а точнее, пространственное сближение кислорода метоксильной группы с пиримидильным атомом азота (Рисунок 57). Данный факт может приводить к переносу электронной плотности с O20 на N8 (3,020 Å) и, тем самым, к образованию в молекуле нового, более электронно-обогащенного основного центра.

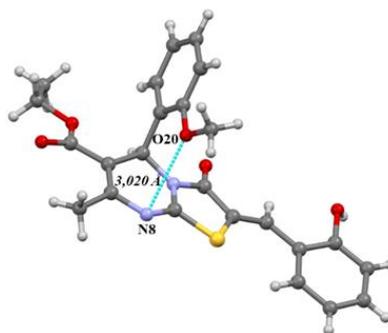


Рисунок 57. Геометрия соединения **6.13** в кристалле **VI**.

Кристаллизация соединения **6.13** привела к кристаллизации конгломерата в полярной нецентросимметричной пространственной группе $P2_12_12_1$ с одной независимой молекулой в асимметрической части. Следует отметить, что кристалл **VI** получен из этанольного раствора, но не содержит сольватных молекул. В каждом конкретном кристалле содержатся молекулы одного энантиомера, а в массе кристаллы представляют конгломерат энантиомерных кристаллов. Система водородных связей в этом кристалле представляет собой одномерную зигзагообразную цепочку молекул, связанных другой, чем в предыдущих случаях (см. рисунки 51, 52Б, 53Б, 55А,

56А, таблицы 13-17), системой водородных связей (Таблица 18) – O-H \cdots N и O-H \cdots S типа (Рисунок 58).

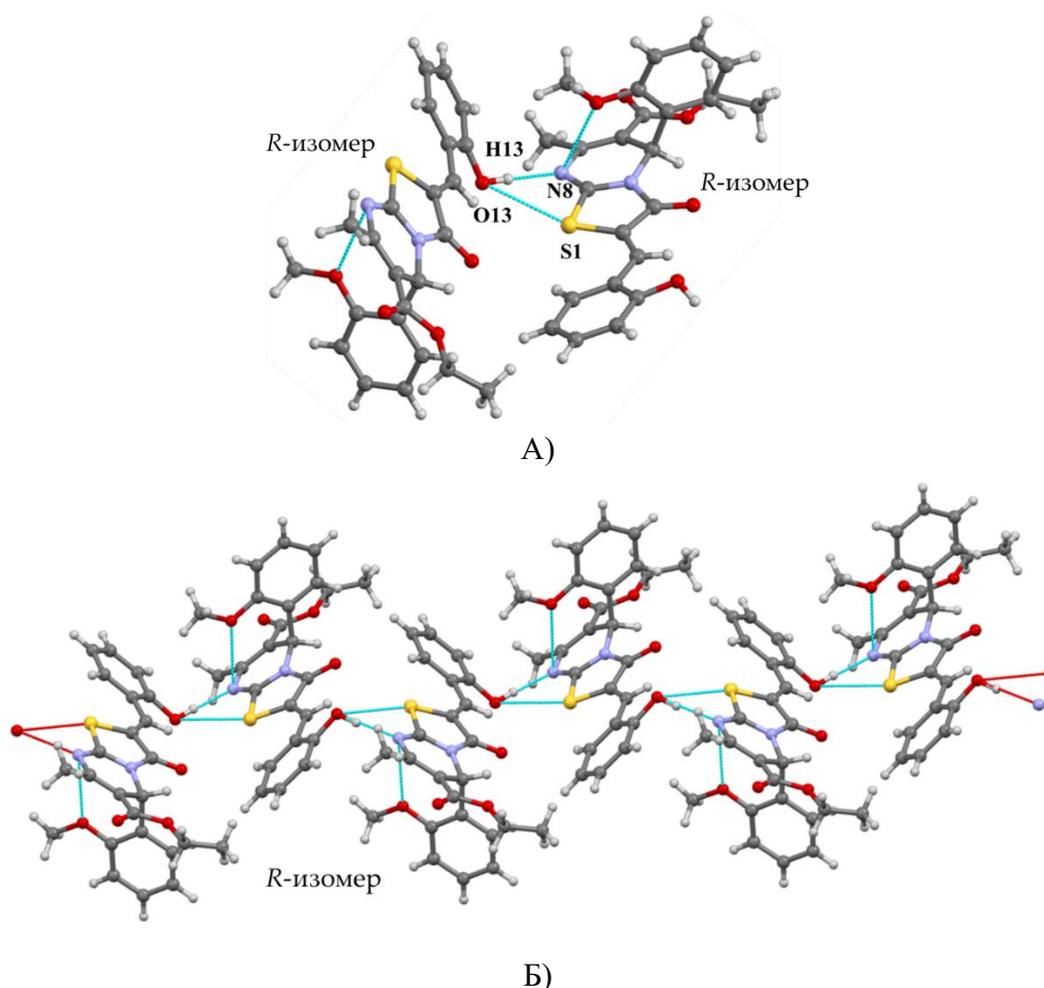


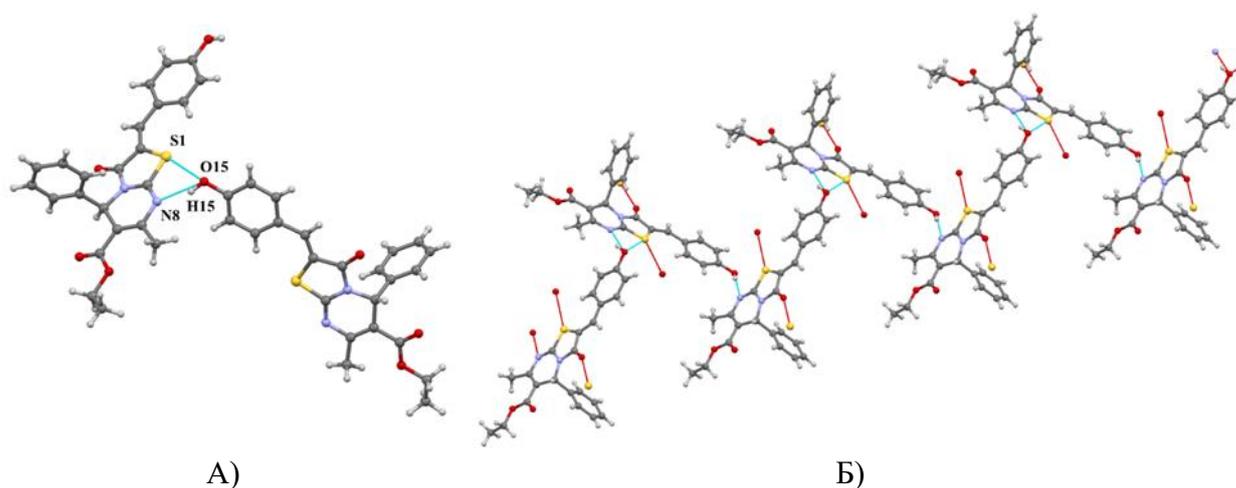
Рисунок 58. А) Межмолекулярное водородное связывание между *R*-изомерами соединения **6.13**, Б) Часть гомохиральной кристаллической структуры соединения **6.13** в виде 1D водородно-связанной зигзагообразной цепи, состоящей только из молекул *R*-изомера.

Таблица 18. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в **6.13**.

Межмолекулярная водородная связь O13-H13 \cdots N8		
O13-H13	0.840	(O13-H13 \cdots N8) = 169.21
H13 \cdots N8	1.873	
O13 \cdots N8	2.712	
Межмолекулярная водородная связь O13-H13 \cdots S1		
O13-H13	0.840	(O13-H13 \cdots S1) = 116.79
H13 \cdots S1	2.678	
O13 \cdots S1	3.134	

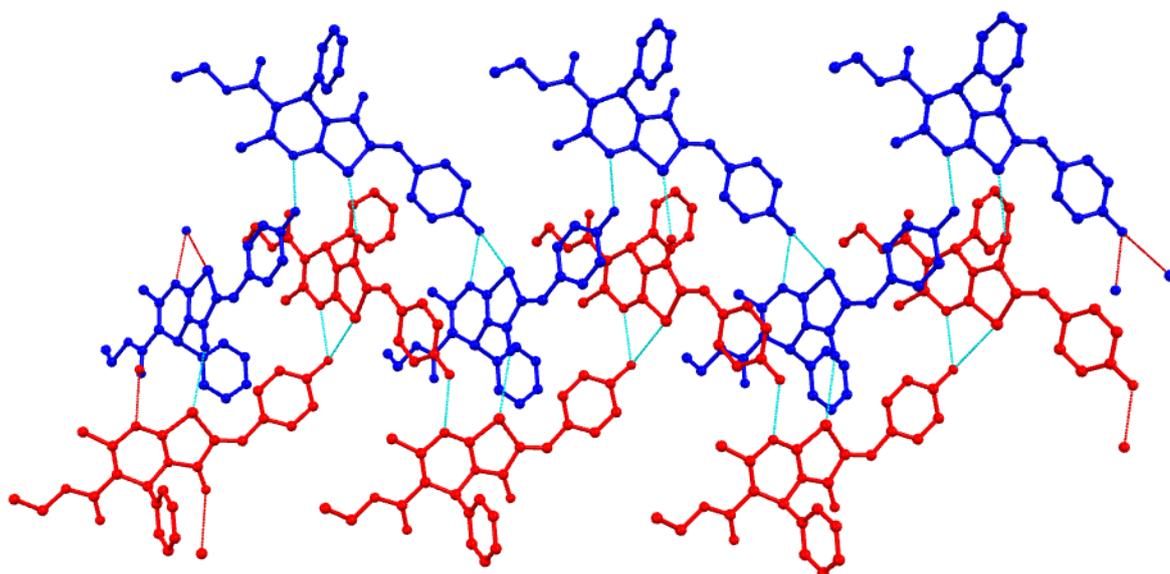
* Нумерация атомов соответствует рисунку 58

Таким образом, найдены условия получения кристаллов с пространственной группой Зонке за счет межмолекулярных водородных связей. Такая система водородных связей в кристалле может позволить выделить отдельный энантиомер при дальнейшей оптимизации условий кристаллизации. Продемонстрировано, что 2-



А)

Б)



В)

Рисунок 61. А) Межмолекулярное водородное связывание O-H...N и O-H...S типа, Б) Часть гомохиральной кристаллической структуры соединения **6.3** в виде 1D водородно-связанной зигзагообразной цепи, В) Две гомохиральные одномерные водородно-связанные цепочки, переплетающиеся друг с другом. Синим и красным цветом выделены *R*- и *S*-изомеры, соответственно.

Таблица 19. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **6.3**.

Межмолекулярная водородная связь O15-H15...N8		
O15-H15	0.840	(O15-H15...N8) = 159.50
H15...N8	1.922	
O15...N8	2.725	
Межмолекулярная водородная связь O15-H15...S1		
O15-H15	0.840	(O15-H15...S1) = 101.09
H15...S1	3.034	
O15...S1	3.301	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 61А

Схожий супрамолекулярный мотив наблюдается в кристаллической фазе соединения **6.23**, содержащего *para*-бромфенильный фрагмент при C5. Образуется

межмолекулярная водородная связь O-H...N типа (Рисунок 62А, Таблица 20), которая также приводит к образованию гомохиральных зигзагообразных цепочек (Рисунок 62Б). В данном случае не происходит закручивания двух гомохиральных цепочек, что, видимо, связано с наличием достаточно объемного заместителя (атома брома). Цепочки располагаются параллельно (Рисунок 62В).

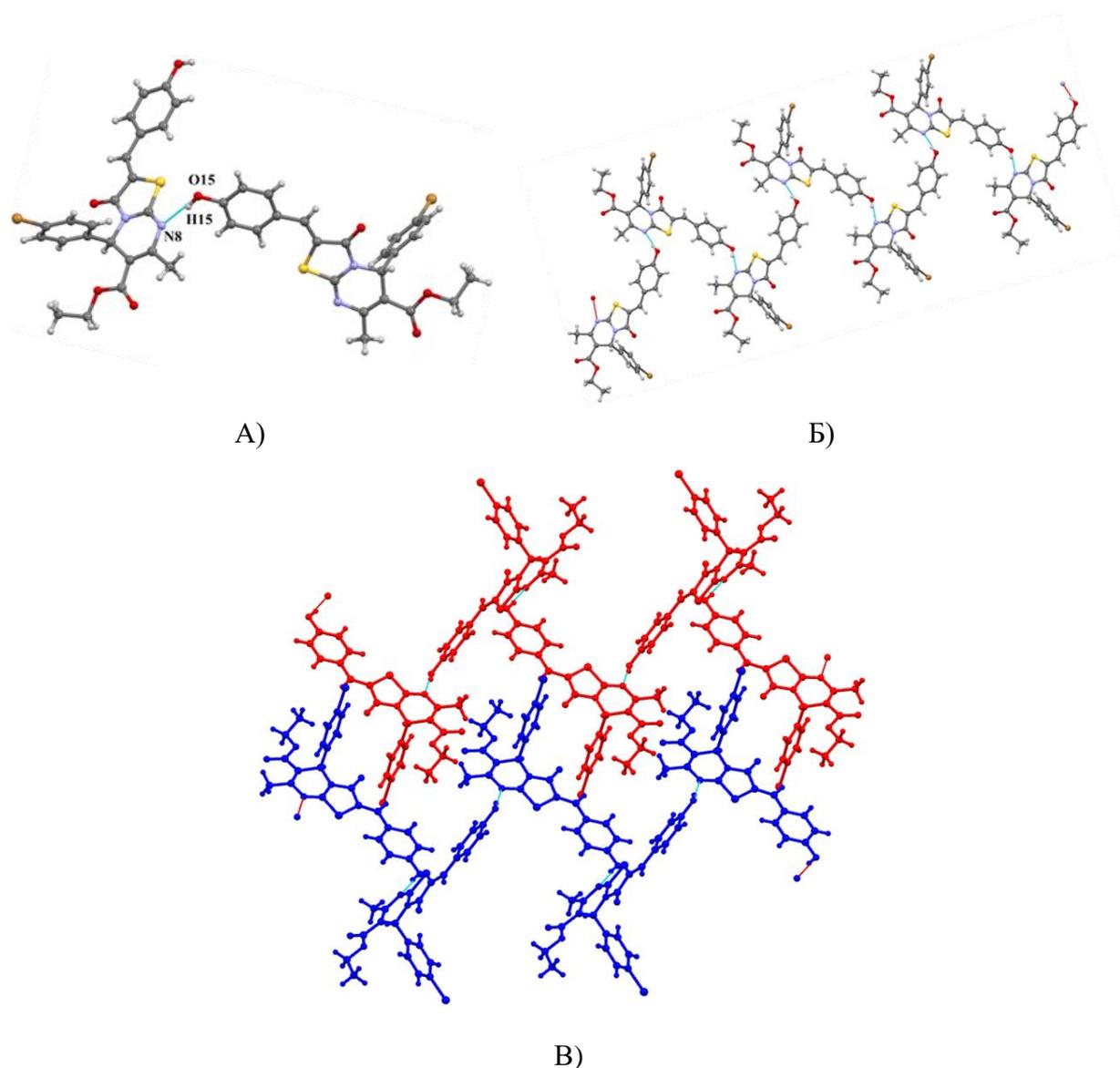


Рисунок 62. А) Межмолекулярное водородное связывание O-H...N типа, Б) Часть гомохиральной кристаллической структуры соединения **6.23** в виде 1D водородно-связанной зигзагообразной цепи, В) Две параллельные гомохиральные одномерные водородно-связанные цепочки. Синим и красным цветом выделены *R*- и *S*-изомеры, соответственно.

Таблица 20. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **6.23**.

Межмолекулярная водородная связь O15-H15...N8		
O15-H15	0.840	(O15-H15...N8) = 169.77
H15...N8	1.967	
O15...N8	2.797	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 62А

Интересно отметить, что, как и в случае с 2-гидроксибензилиденовыми производными, при смене растворителя (этанола), используемого при кристаллизации, на ДМСО образуется устойчивый сольват. Так для соединения **6.23** был получен кристалл **VIIIА**, в котором реализуется межмолекулярная водородная связь O-H...O типа (Рисунок 63).

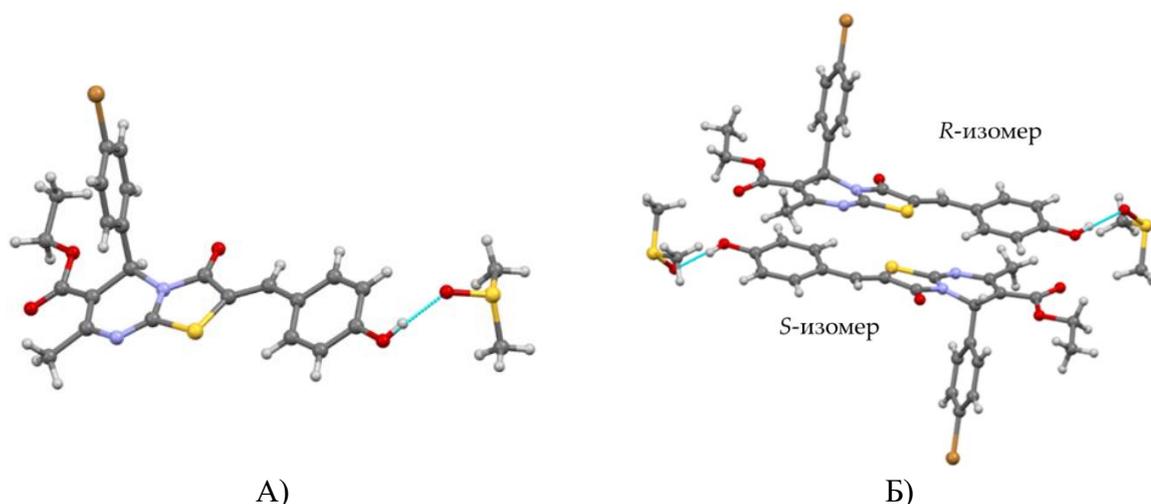


Рисунок 63. А) Кристаллосольват соединения **6.23** с ДМСО в кристаллической фазе, Б) π -стэкинг между *R*- и *S*-изомерами соединения **6.23** в кристаллической упаковке.

Для дальнейшей оценки влияния заместителей на супрамолекулярные свойства в кристаллической фазе был получен ряд кристаллов 2-гидрокси-3-метоксибензилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина (Рисунок 64).

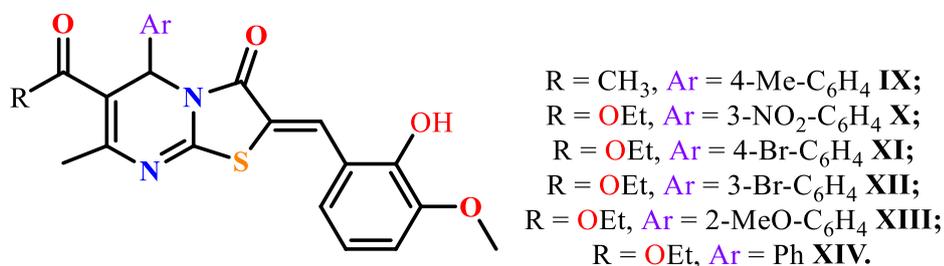


Рисунок 64. 2-Гидрокси-3-метоксибензилиденовые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

Первоначально были получены кристаллы соединений **6.24**, **6.31**, **6.36** и **6.56**. Стоит отметить, что метильная группа в 2-арилиденовом фрагменте всех полученных производных ванилина **6.4**, **6.14**, **6.24**, **6.31**, **6.36** и **6.56** направлена не к соседней гидроксильной группе, а в противоположную сторону от нее (Рисунок 65).

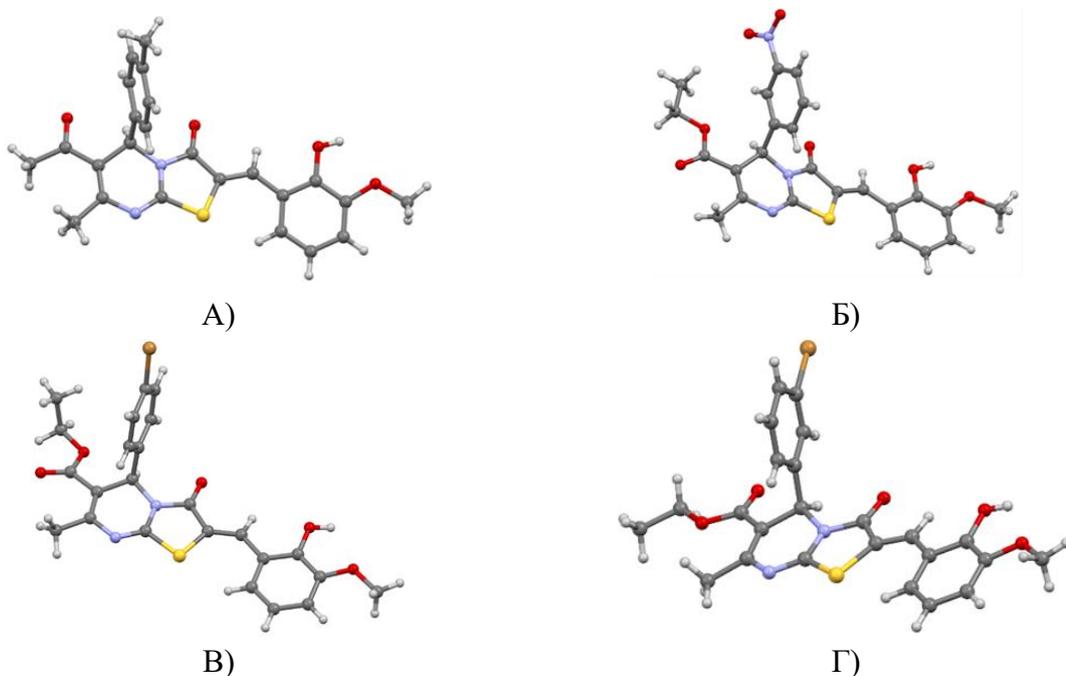


Рисунок 65. Геометрия соединений **6.56** (А), **6.31** (Б), **6.24** (В) и **6.36** (Г) в кристалле.

Установлено, что во всех четырех выше приведенных кристаллах **IX-XII** образуются рацематные димерные структуры за счет двух межмолекулярных водородных связей $O-H \cdots O$ типа (Рисунок 66, Таблица 21). Гидроксильная группа одного изомера взаимодействует с карбонильной группой тиазолидинового фрагмента другого изомера, такой тип связывания напоминает систему водородных связей в карбоновых кислотах.

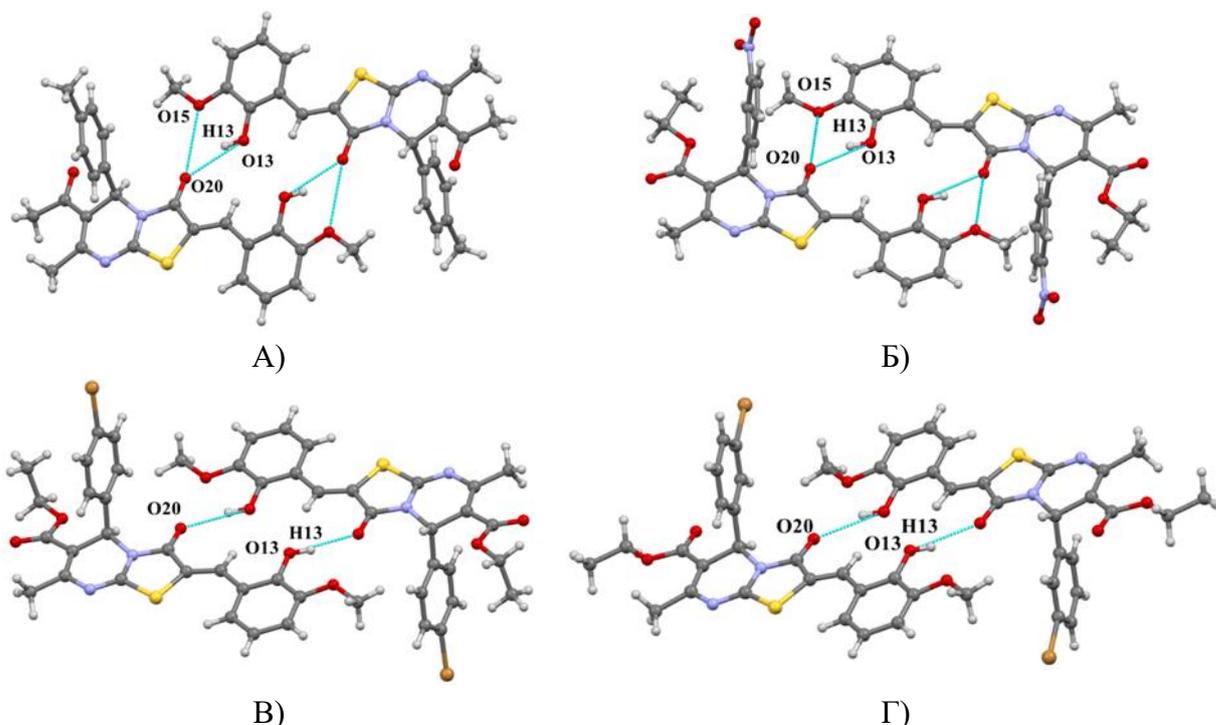


Рисунок 66. Водородно-связанные димерные структуры **6.56** (А), **6.31** (Б), **6.24** (В) и **6.36** (Г) в кристаллической фазе.

Таблица 21. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединениях **6.56** (А), **6.31** (Б), **6.24** (В) и **6.36** (Г).

Межмолекулярная водородная связь O13-H13...O20 (соединение 6.56)		
O13-H13	0.840	(O13-H13...O20) = 151.53
H13...O20	2.043	
O13...O20	2.810	
Межмолекулярная водородная связь O13-H13...O20 (соединение 6.31)		
O13-H13	0.840	(O13-H13...O20) = 154.98
H13...O20	1.953	
O13...O20	2.738	
Межмолекулярная водородная связь O13-H13...O20 (соединение 6.24)		
O13-H13	0.840	(O13-H13...O20) = 149.40
H13...O20	2.046	
O13...O20	2.802	
Межмолекулярная водородная связь O13-H13...O20 (соединение 6.36)		
O13-H13	0.840	(O13-H13...O20) = 150.95
H13...O20	2.031	
O13...O20	2.795	

* Нумерация атомов соответствует рисунку бб А-Г

Образование таких же димерных структур, а не кристаллосольватов, как в упомянутых ранее случаях (см. кристаллы **IIA**, **IIIA** и **VIIA**), наблюдалось и при использовании диметилсульфоксида при кристаллизации соединений **6.56**, **6.31**, **6.24** и **6.36**, что свидетельствует об энергетической выгоде их образования.

В кристаллах **XI** и **XII**, содержащих бромфенильный заместитель, при анализе кристаллической упаковки обнаружено наличие абсолютно разного по своей природе галогенного связывания. В случае соединения **6.36** с *мета*-бромфенильным фрагментом реализуется классическая галогенная связь N...Br (Таблица 22), осуществляемая для каждого атома брома (Рисунок 67А). Но в кристалле соединения **6.24**, у которого при пятом атоме углерода находится *пара*-бромфенильный фрагмент наблюдается другой тип связывания – галогенная связь O...Br (Таблица 22) только у 50% атомов брома в кристаллической фазе (Рисунок 67Б).

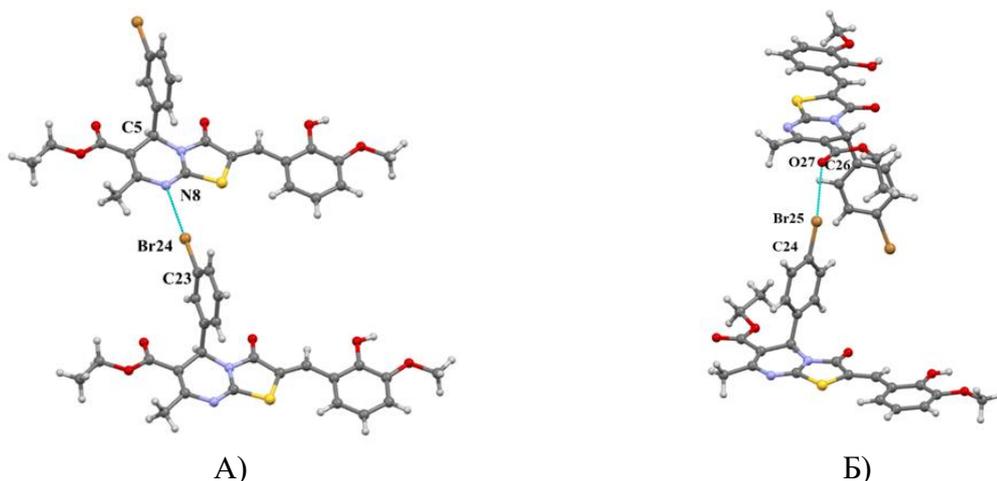


Рисунок 67. Галогенная связь, реализуемая в кристалле **XII** (А) и **XI** (Б).

Таблица 22. Данные о галогенном связывании в кристаллах **XI** и **XII**.

Межмолекулярная галогенная связь Br24···N8 (кристалл XII)		
Br24···N8	3.036	(C23-Br24···N8) = 177.19 (C5···N8···Br24) = 172.88
Межмолекулярная галогенная связь Br25···O27 (кристалл XI)		
Br25···O27	3.120	(C24-Br25···O27) = 166.00 (C26-O27···Br25) = 99.69

* Нумерация атомов соответствует рисунку 67 А-Б

Стоит отметить, что галогенное связывание возникает только между *R,R*- и *S,S*-изомерами, соответственно, из водородно-связанных рацематных пар **6.24** и **6.36**. В случае кристалла **XII** все атомы брома каждого изомера из димерной структуры образует галогенную связь (Рисунок 68А), в отличие от кристалла **XI**, где бром – в *para*-положении. Во втором случае в галогенное связывание вступает только по два атома из каждого водородно-связанного димера, то есть поочередно в одной паре вступают два атома брома, а во второй - два атома кислорода карбонильной группы тиазолидинового фрагмента (Рисунок 68Б).

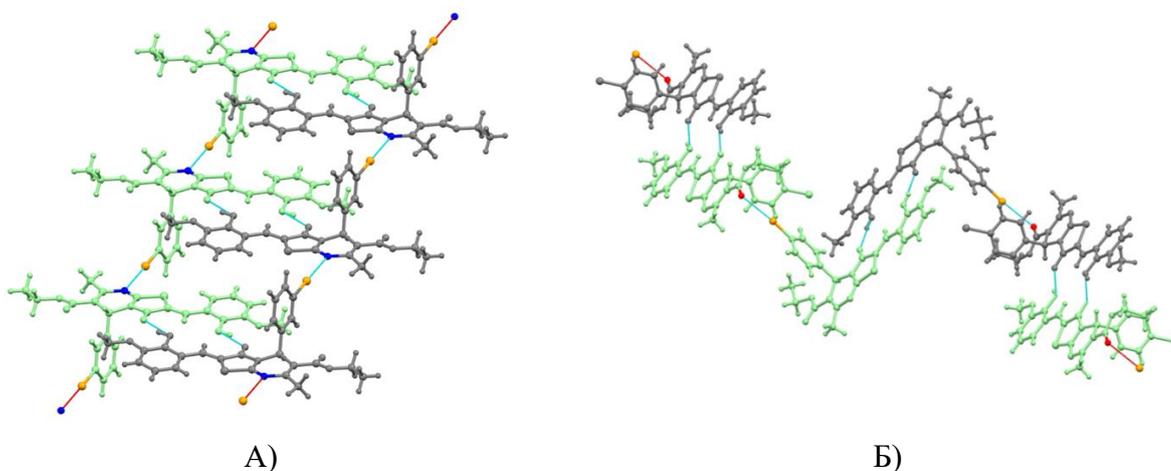


Рисунок 68. Галогенная связь, реализуемая в кристалле **XII** (А) и **XI** (Б). *R*-, *S*-изомеры, Br-, N- и O-атомы, вступающие в галогенное связывание указаны светло-зеленым, серым, оранжевым, синим и красным, соответственно.

Еще одной особенностью, выявленной при анализе кристаллов **XI** и **XII**, стало изменение угла между слоями, образованными благодаря галогенной связи и содержащими водородно-связанные димеры. В случае соединения **6.36**, содержащего *meta*-бромфенильный фрагмент, эти слои укладываются благодаря π -стекингу параллельно (Рисунок 69А). А при варьировании положения брома в ароматическом заместителе, то есть при кристаллизации соединения **6.24** с *para*-бромфенильным заместителем, помимо изменения природы галогенной связи, происходит изменение угла укладки между этими слоями, то есть слои укладываются не параллельно (Рисунок 69Б).

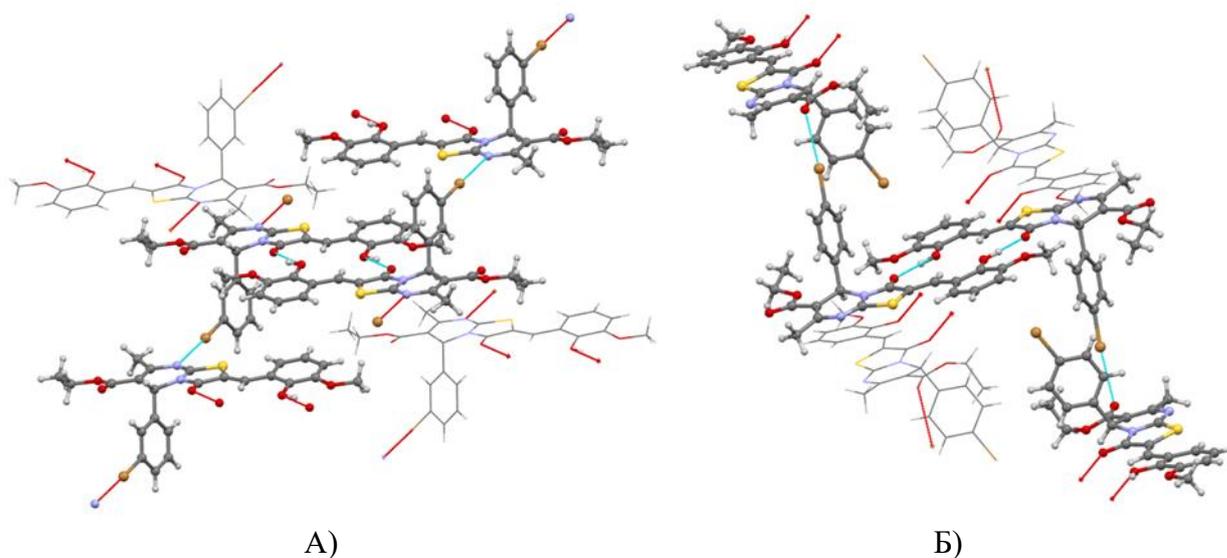


Рисунок 69. π -Стекинг между слоями, состоящими из водородно-связанных димеров, и галогенное связывание между *R,R*- и *S,S*-изомерами соединений **6.36** (А) и **6.24** (Б) в кристаллической фазе.

Повышенная основность пириимидильного атома азота (N8) при наличии *орто*-метоксифенильного заместителя при C5 была так же выявлена при анализе данных РСА кристалла **XIII**. Пространственное сближение (3.073 Å) атомов азота и кислорода метоксильного заместителя было установлено и при анализе геометрий соединений **6.13** и **6.47**. В рассмотренном ранее случае (кристалл **VI**) данный факт поспособствовал конгломератной кристаллизации (см. рисунок 58). При анализе кристаллической упаковки соединения **6.14** было установлено, что образуются линейные гетерохиральные цепочки из поочередно сменяющихся *R*- и *S*-изомеров (Рисунок 70Б), возникающие из-за межмолекулярной связи O-H \cdots N типа (Рисунок 70А, Таблица 23).

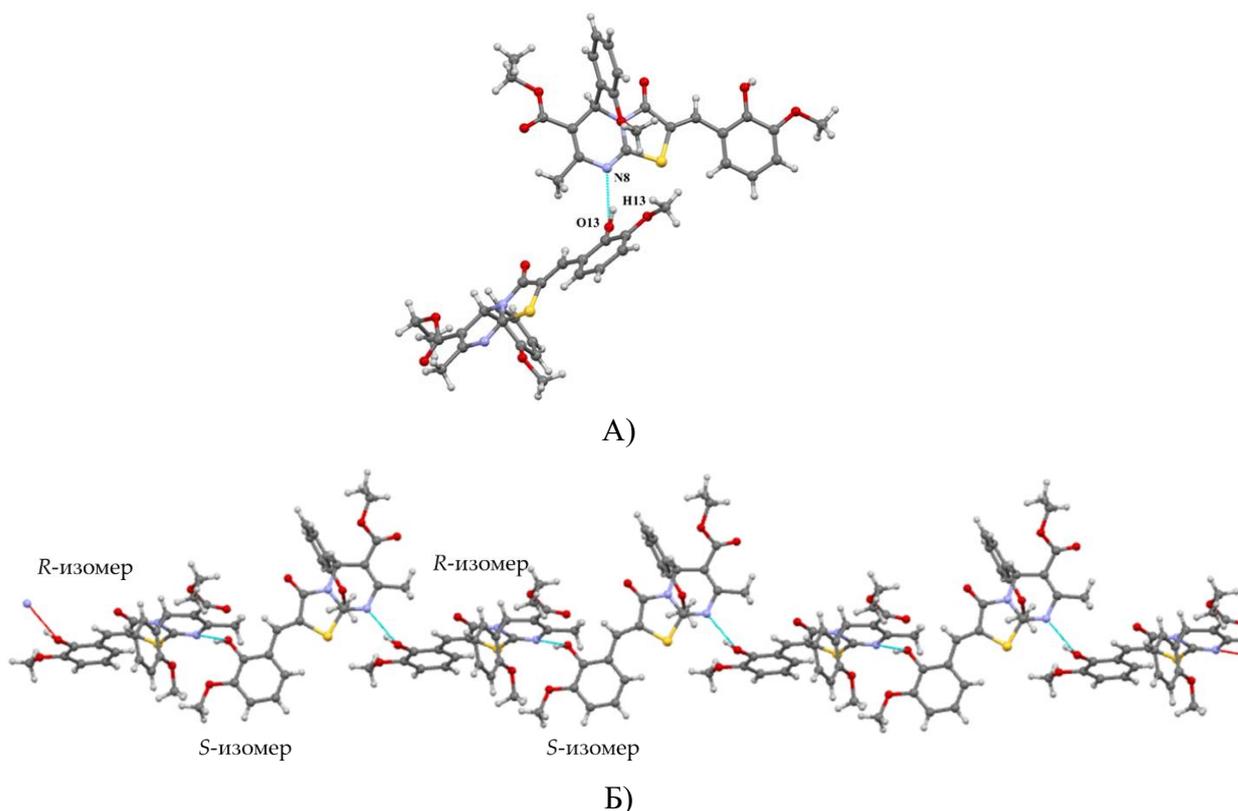


Рисунок 70. А) Межмолекулярное водородное связывание О-Н \cdots Н типа, Б) Часть линейной гетерохиральной цепочки, состоящей из поочередно сменяющихся *R*- и *S*-изомеров соединения **6.14**

Таблица 23. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **6.14**.

Межмолекулярная водородная связь O13-H13 \cdots N8		
O13-H13	0.820	(O13-H13 \cdots N8) = 160.01
H13 \cdots N8	1.978	
O13 \cdots N8	2.763	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 70А

Кристаллизация соединения **6.4** привела к конгломератной кристаллизации в пространственной группе $P2_1$ с одной независимой молекулой в асимметрической части. Так же, как и в случае получения кристалла **VI**, кристалл **XIV** получен из этанольного раствора, но не содержит сольватных молекул. В каждом конкретном кристалле содержатся только молекулы одного энантиомера, а в массе кристаллы представляют конгломерат энантиомерных кристаллов. Система водородных связей в этом кристалле представляет собой одномерную зигзагообразную цепочку молекул (Таблица 24) О-Н \cdots Н типа (Рисунок 71).

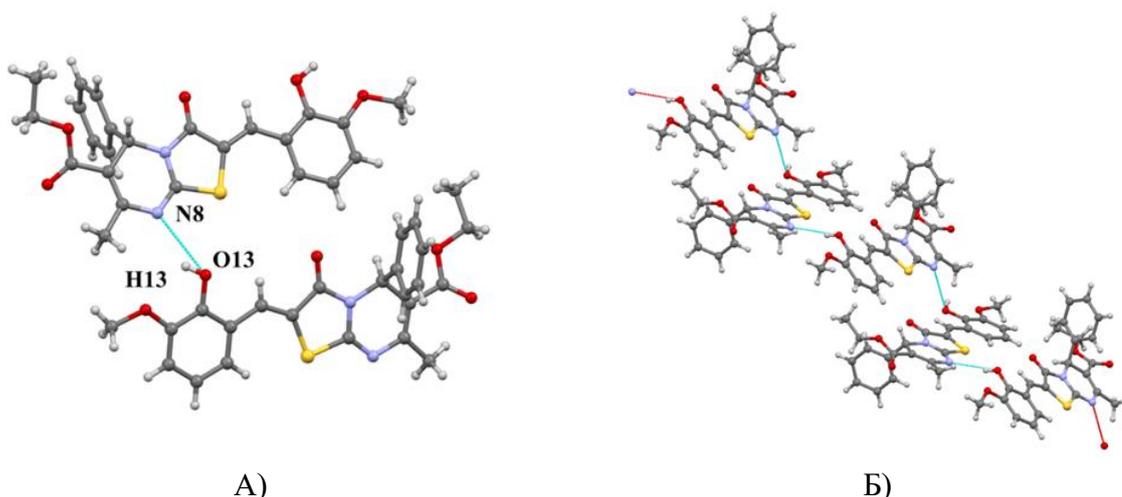


Рисунок 71. А) Межмолекулярное водородное связывание O-H \cdots N типа, Б) Часть гомохиральной кристаллической структуры соединения **6.4**, показывающая образование 1D водородно-связанной зигзагообразной цепи, состоящей только из молекул *S*-изомера.

Таблица 24. Данные о водородном связывании в кристаллической фазе в соединении **6.4**.

Межмолекулярная водородная связь O13-H13 \cdots N8		
O13-H13	0.820	(O13-H13 \cdots N8) = 136.65
H13 \cdots N8	2.352	
O13 \cdots N8	3.002	

* Нумерация атомов соответствует рисунку 71А

Таким образом, подобрана структура соединений и условия получения кристаллов, приводящие к конгломератной кристаллизации, а, следовательно, сделан еще один шаг к разделению энантиомеров для 2-арилметиленовых производных.

Галогенные связи (ГС) – один из активно изучающихся в последние годы типов нековалентных взаимодействий, которые, наряду с водородными связями и π -стекингом, успешно используются в кристаллохимическом дизайне, построении супрамолекулярных систем и создании материалов с регулируемыми свойствами [144-149]. Они играют важную роль в медицинской химии и биохимии, поскольку образование ГС является одним из ключевых процессов в метаболизме ряда йодсодержащих гормонов человека и искусственных галогенсодержащих фармакологических препаратов [150-152]. Для изучения возможности образования таких связей, как было уже показано в данной работе на примере кристаллов **XI** и **XII**, в кристаллической фазе 2-арилметиленовых производных, содержащих атом брома, был получен ряд кристаллов **XV-XVIII** (Рисунок 72), содержащих бромфенильные и пиридильные заместители.

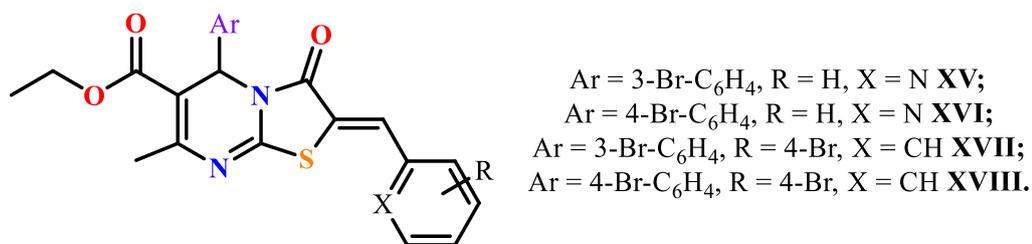


Рисунок 72. 2-Арилметиленовые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащие атом брома.

Кристаллы соединений **6.38** и **6.27**, содержащие *para*- и *meta*-бромфенильный при пятом атоме углерода и 2-пиридинил-2-метиленовый фрагмент, были получены из этанольного раствора, но в кристаллической фазе сольватных молекул не было обнаружено. Интересно отметить особенность в геометрии полученных кристаллических структур, а именно, координацию атома азота пиридильного фрагмента и атома серы тиазолидинового цикла (Рисунок 73).

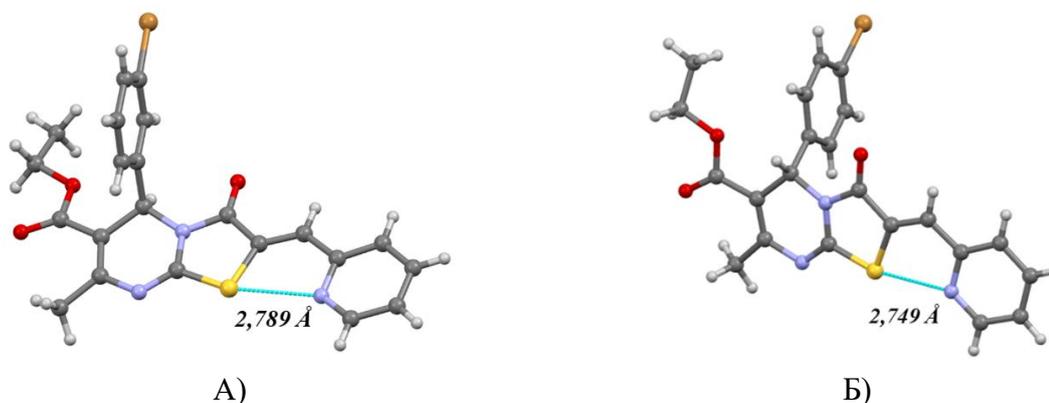


Рисунок 73. Геометрия соединений **6.38** (А) и **6.27** (Б) в кристалле.

Установлено, что в кристалле **XV** соединения, включающего *meta*-бромфенильный фрагмент, не присутствуют ни галогенные, ни водородные связи. За счет π-стекинга образуются centrosymmetric димерные структуры, состоящие из *R*- и *S*-изомеров (Рисунок 74).

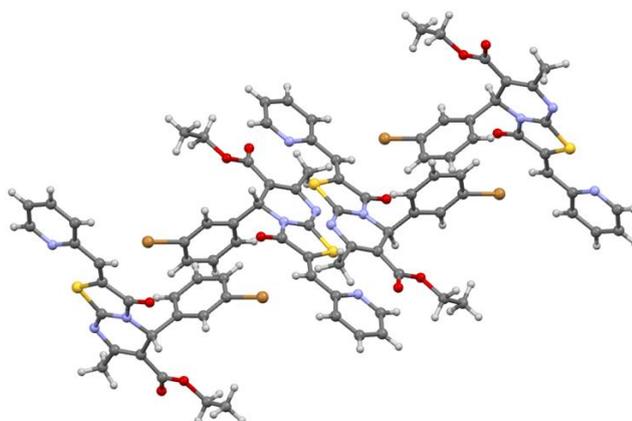


Рисунок 74. Фрагмент упаковки кристалла соединения **6.38**. Проекция вдоль оси *b*.

Интересно отметить, что при изменении положения атома брома в ароматическом заместителе с *мета*- на *пара*-, происходит образование галогенной связи C-Br \cdots N типа (Рисунок 75А, Таблица 25). Хотя в структурах **6.24** и **6.36**, содержащих 2-гидрокси-3-метоксибензилиденный фрагмент, именно *мета*-изомер давал прочное галогенное связывание, приводящее к гомохиральному выстраиванию изомеров (см. Рисунок 68А). Данный тип галогенного связывания приводит к образованию параллельных гомохиральных цепочек (Рисунок 75Б).

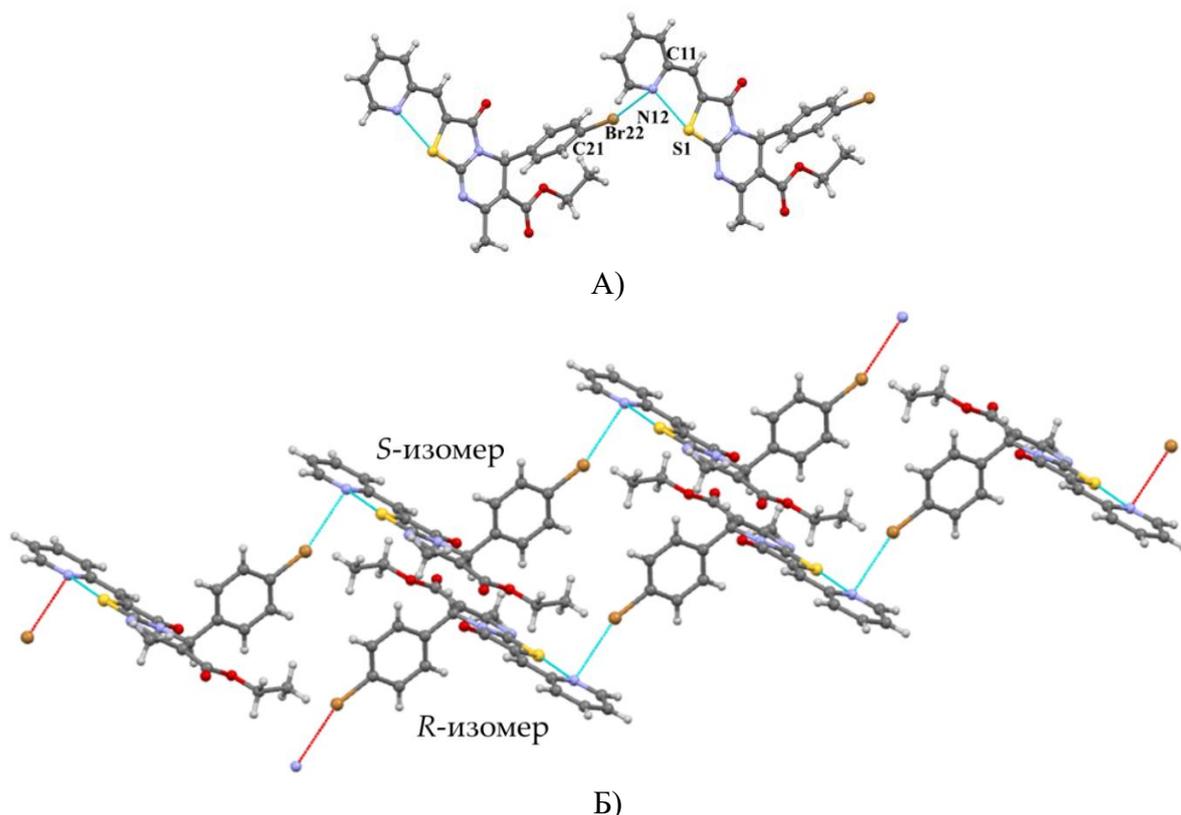


Рисунок 75. А) Межмолекулярное галогенное связывание C-Br \cdots N типа в кристалле соединения **6.27**, Б) Параллельные гомохиральные цепочки в кристалле **XVI**, образованные галогенными связями

Таблица 25. Данные о галогенном связывании в кристалле **XVI**.

Межмолекулярная галогенная связь Br22 \cdots N12		
Br22 \cdots N12	3.202	(C21-Br22 \cdots N12) = 160.50 (Br22 \cdots N12 \cdots C11) = 118.79

* Нумерация атомов соответствует рисунку 75А

На заключительном этапе были получены кристаллы соединений **6.25** и **6.34**, содержащие по два бромфенильных фрагмента. При анализе кристаллической упаковки было установлено, что только атомы брома в бромфенильном фрагменте при пятом атоме углерода тиазолидинового фрагмента способны образовывать галогенную связь (Рисунок 76). Аналогично кристаллическим структурам **XI** и **XII**, атом

брома в соединении **6.34** связывается с пиридиноподобным атомом азота, а в соединении **6.25** - с атомом кислорода сложноэфирной группы (Таблица 26).

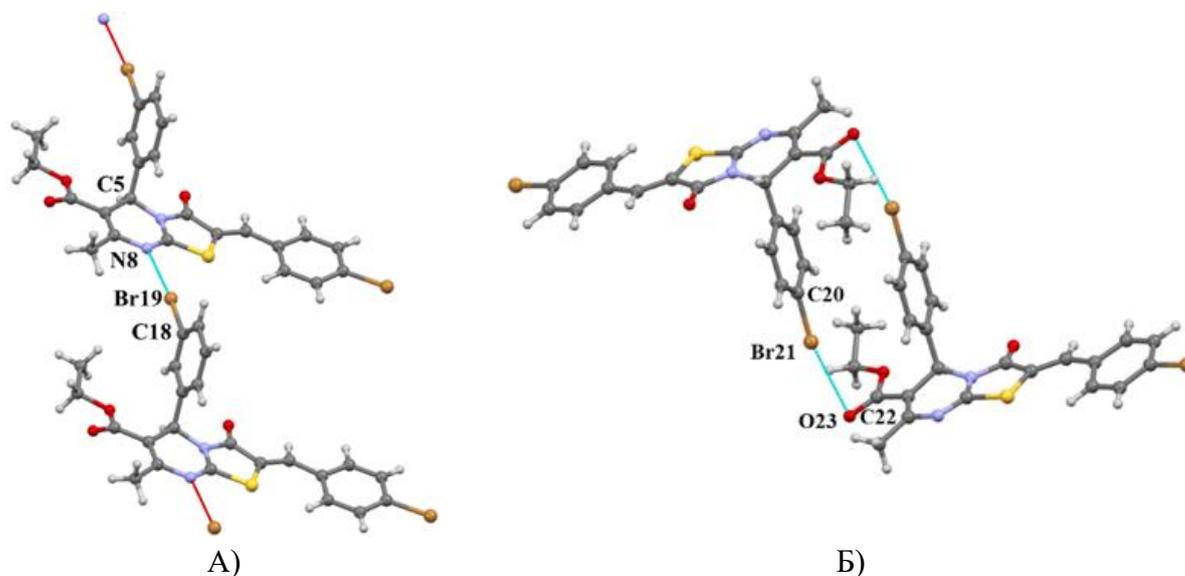


Рисунок 76. Галогенная связь, реализуемая в кристаллах **XVII** (А) и **XVIII** (Б).

Таблица 26. Данные о галогенном связывании в кристаллах **XVII** и **XVIII**.

Межмолекулярная галогенная связь Br24···N8 (кристалл XVII)		
Br19···N8	3.024	(C18-Br19···N8) = 173.33 (C5···N8···Br19) = 174.83
Межмолекулярная галогенная связь Br21···O23 (кристалл XVIII)		
Br21···O23	3.277	(C20-Br21···O23) = 164.65 (C22-O23···Br21) = 83.43

* Нумерация атомов соответствует рисунку 76А-Б

Стоит отметить определенную схожесть галогенного связывания, возникающего в кристалле **XVIII** (Рисунок 77А) и описанного выше кристалла **XII**. Галогенная связь возникает между *R,R*- и *S,S*-изомерами, соответственно, что приводит к более плотному кристаллическому упаковыванию молекул соединения **6.34**. В случае кристалла **XVII**, где атом брома при C5 расположен в *para*-положении, *R*- и *S*-изомеры координируются, образуя таким образом centrosymmetric гетерохиральные пары, упакованные благодаря π -стекингу (Рисунок 77Б).

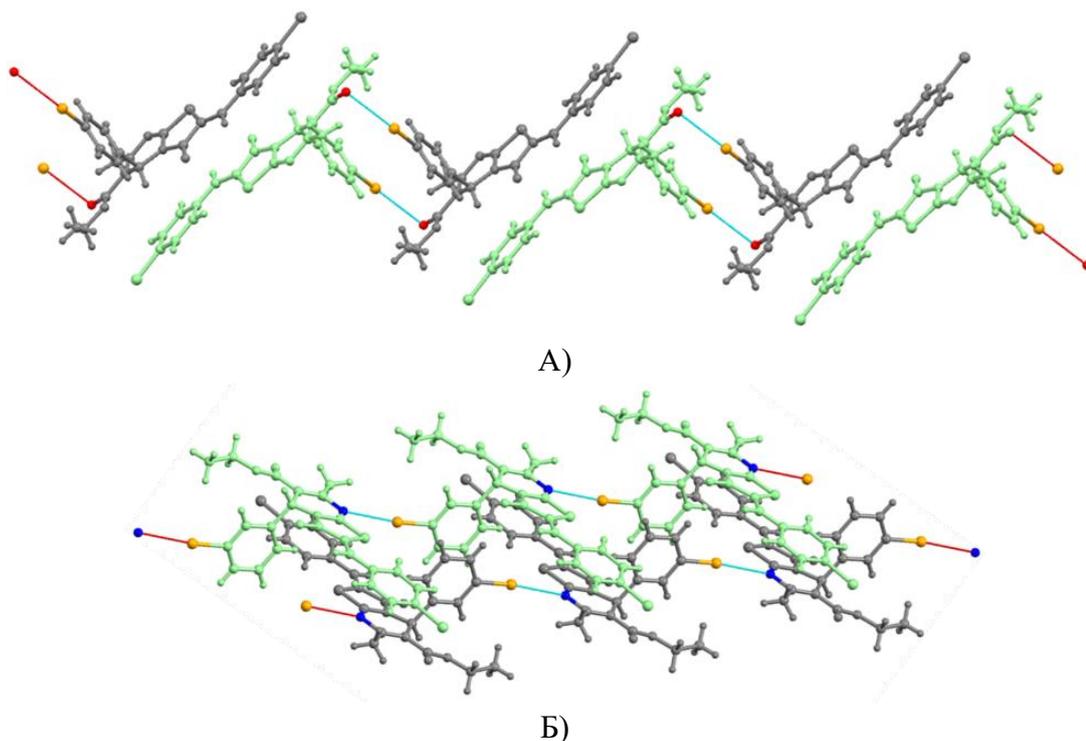


Рисунок 77. Галогенная связь, реализуемая в кристалле XVIII (А) и XVII (Б). *R*-, *S*-изомеры, Br-, N- и O-атомы, вступающие в галогенное связывание указаны светло-зеленым, серым, оранжевым, синим и красным, соответственно.

Таким образом, впервые получена 21 новая кристаллическая структура 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Выявлены структурные факторы, влияющие на кристаллическую упаковку. Производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащие 2- или 4-гидрокси- или 2-гидрокси-3-метоксибензилиденные фрагменты, при кристаллизации из протонных растворителей (этанол, метанол) в кристаллической фазе могут образовывать два типа водородно-связанных структур. Первый тип – centrosymmetric racemic dimers, образованные двумя межмолекулярными водородными связями O-H...O типа между гидроксильной группой метиларилиденного фрагмента одного изомера и карбонильной группой тиазолидинового каркаса другого изомера, соединений **6.8**, **6.22**, **6.24**, **6.31**, **6.36**, **6.47** и **6.57**. Второй тип, заключающийся в образовании гомохиральных цепочек за счет мостиковых межмолекулярных водородных связей производных **6.2**, **6.3**, **6.23**, **6.29** с молекулой спирта, показывает возможность хиральной дискриминации, и, следовательно, при оптимизации условий кристаллизации к разделению на отдельные энантиомеры рацемических смесей производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

Установлено, что при кристаллизации 2- и 4-гидроксибензилиденных производных из апротонного ДМСО происходит образование, видимо, более энергетически выгодных водородно-связанных сольватов. В случае аналогичных условий для 2-гидрокси-3-метоксибензилиденных производных образования такого рода

кристаллосольватов не наблюдается, то есть показано, что данные производные образуют более прочные водородно-связанные рацематные димеры.

Показано, что производные **6.4** и **6.13** при кристаллизации из этилового спирта образуют кристаллы, в которых в каждом конкретном содержатся только молекулы одного энантиомера, а в массе кристаллы представляют конгломерат энантиомерных кристаллов. Система водородных связей представляет собой одномерную зигзагообразную цепочку молекул O-H...N типа.

Выявлена роль галогенной связи в образовании супрамолекулярных ансамблей в кристаллической фазе производных **6.24**, **6.25**, **6.27**, **6.34** и **6.36**, заключающаяся в изменении плотности упаковки или расположения связанных за счет водородных связей или стекинга рацематных слоев производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

Установлены особенности геометрии в кристаллической фазе производных, содержащих при пятом атоме углерода 2-метоксифенильный фрагмент **6.13**, **6.14** и **6.47**, заключающийся в пространственном сближении кислорода метоксильной группы и пиридинского азота тиазопиримидинового каркаса, которое, по-видимому, приводит к передаче электронного влияния, что приводит к повышенной основности атома азота, что в случае 2-гидроксипиридинового производного **6.13** привело к кристаллизации в пространственной группе Зонке (P2₁2₁2₁).

2.4.3. Химические свойства 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в реакциях с *O*-нуклеофилами

В литературе описание химических свойств 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в основном исчерпываются реакциями с достаточно сильными нуклеофилами (анионами СН-кислот и циклическими дисульфидами), которые приводят к образованию пирано(пиридо)тиазоло[3,2-*a*]пиримидинам и спиро[тиазоло[3,2-*a*]пиримидинтиофен]-3-онам [57, 58, 100, 153, 154]. Сведения о реакционной способности с *O*-нуклеофилами в литературе отсутствуют.

В качестве такого реагента в настоящей работе был выбран метиловый спирт. Оказалось, что даже при длительном кипячении (до 100 часов) в избытке метанола как в присутствии оснований (пиридин, триэтиламин, 4,4'-бипиридин), так и в их отсутствие, образования продукта присоединения не наблюдалось. В тоже время взаимодействие с метилатом натрия даже при комнатной температуре происходило крайне энергично и приводило к образованию продуктов осмоления (Схема 50).

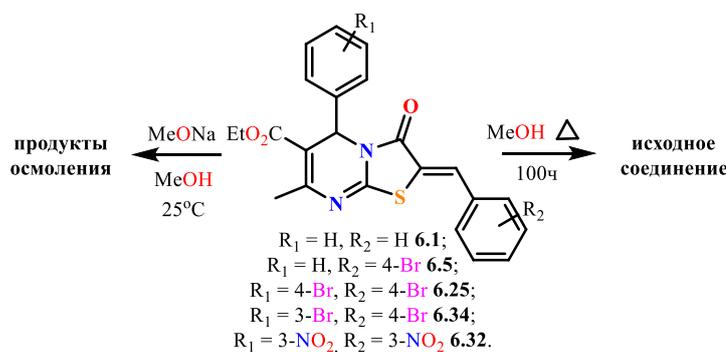


Схема 50.

В связи с этим была предпринята попытка провести реакцию с метанолом в условиях микроволновой активации. Принципиально важным для протекания данной реакции оказался выбор основания. В этом качестве использовались триэтиламин, пиридин и 4,4'-бипиридин. Оказалось, что во всех случаях микроволновое излучение приводило к инициированию реакции и присоединению молекулы метанола: в масс-спектрах реакционных смесей присутствовали пики молекулярных ионов, отличающихся от массы исходных соединений на молекулярную массу метилового спирта (Рисунок 78).

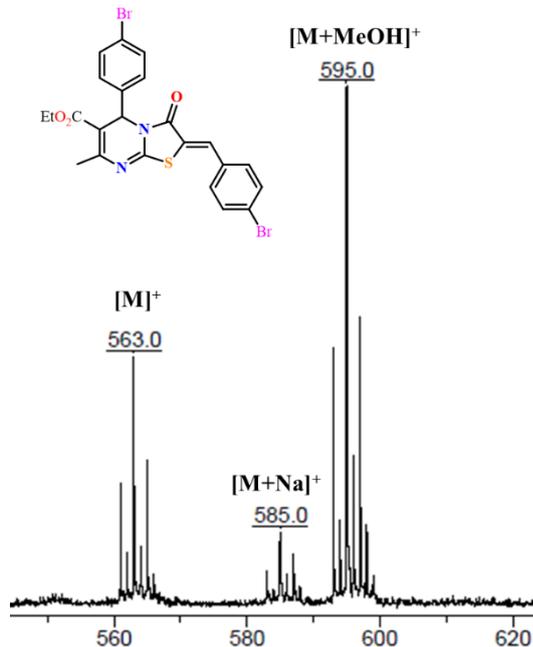


Рисунок 78. MALDI-TOF масс-спектр реакционной массы при проведении реакции соединения **6.25** с метанолом в условиях микроволновой активации.

Было показано, что эффективность исследованных оснований существенно различается. Оптимизация выбора основания была проведена на примере взаимодействия соединения **6.25**. На рисунке 79 приведен график зависимости степени конверсии, определенной методом ^1H ЯМР, от времени реагирования в присутствии 1 экв. основания. Оказалось, что триэтиламин оказывает существенно меньший

каталитический эффект по сравнению с пиридином. В присутствии пиридина реакция за 3 часа проходит на 50%, в то время как в случае триэтиламина – всего на 20%. Наибольший эффект продемонстрировал 4,4'-бипиридин: через 2 часа конверсия составила 70%. Однако, его применение в данном синтезе представляется нецелесообразным как по причине его доступности, так и усложнения процесса выделения продукта реакции. Установлено, что оптимальными условиями является использование стократного избытка пиридина, что сокращает время реакции с 8 до 2 часов.

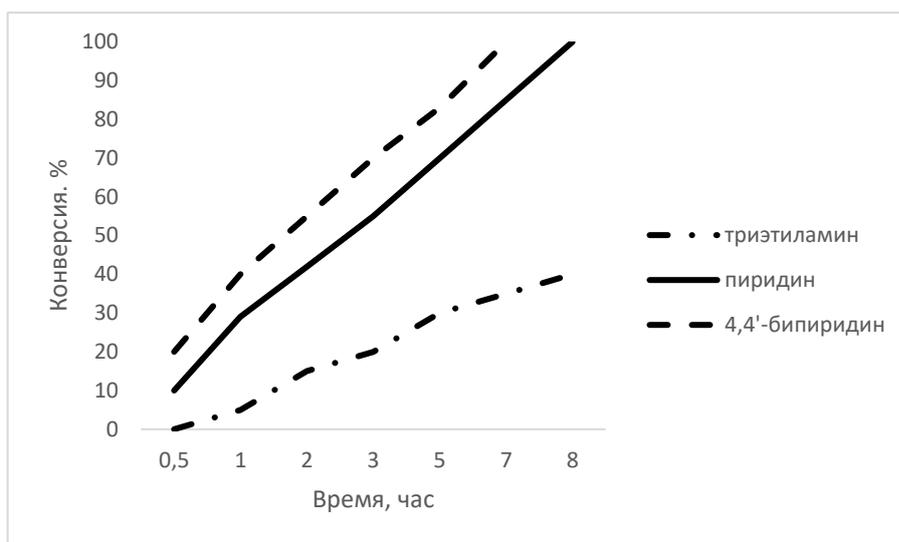


Рисунок 79. График зависимости степени конверсии от времени реагирования в присутствии 1 экв. основания.

Неожиданной оказалась структура продуктов взаимодействия, так как присоединение спирта сопровождалось последующей внутримолекулярной перегруппировкой (Схема 51). В качестве продуктов реакции были идентифицированы производные 2-метил-6-этил-3,5-бис(арил)-7-метил-2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилата **7.1-7.5**, структура которых была доказана комплексом физико-химических методов исследования.

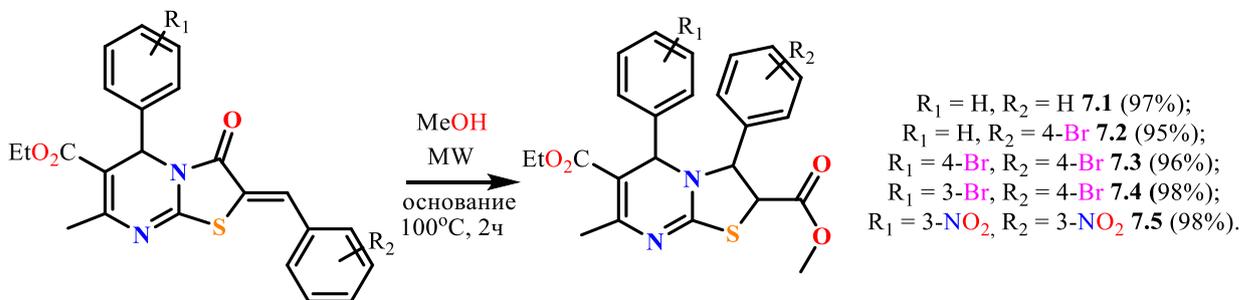


Схема 51.

В ^1H спектре соединения **7.3** присутствуют все сигналы, соответствующие предположенной 2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиновой структуре, а именно: три синглета двух метильных групп и одного метинового протона при C5, два

дублета новых протонов при С2 и С3, триплета и сложного мультиплета протонов этильной группы сложноэфирного фрагмента, а так же в слабопольной части спектра двух сигналов АВ-системы ароматических протонов (Рисунок 80).

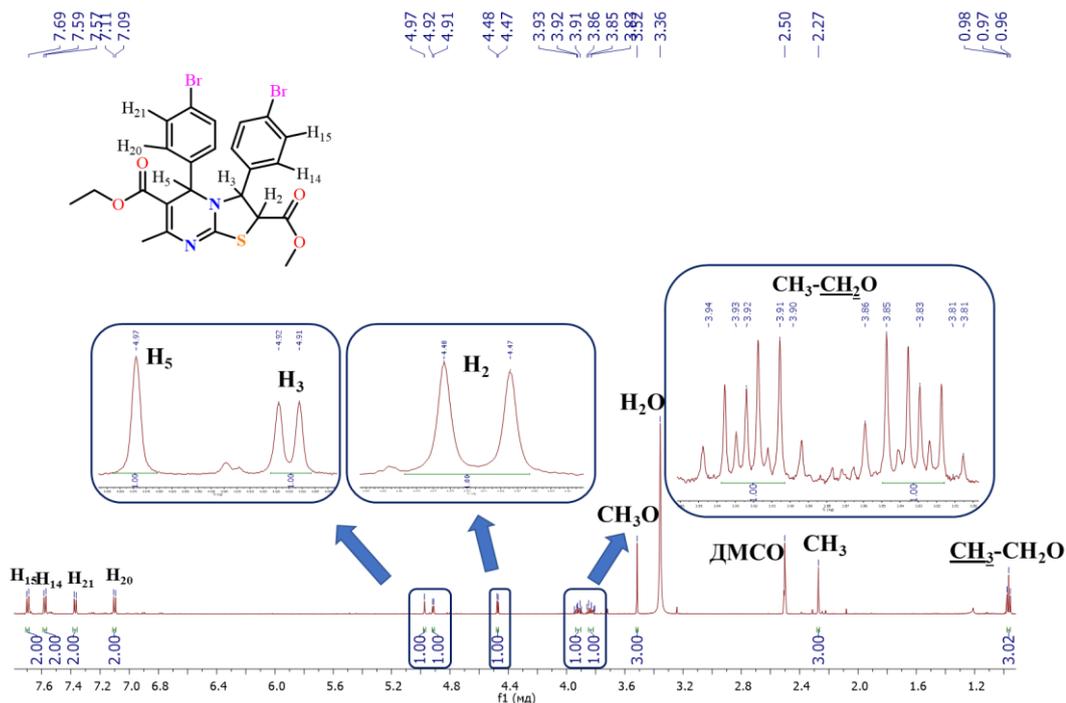


Рисунок 80. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) соединения **7.3**.

Сравнение ^1H ЯМР спектров исходного 2-арилметиленового производного и продукта его взаимодействия с метиловом спиртом (на примере соединения **6.25**) показывает смещение синглета метинового протона при С5 (H1) в область более сильных полей (6.17 м.д. – 4.97 м.д.), а также в спектре продукта появляются два дублета метиновых протонов (H4 и H5) 2,3-дигидротиазолидинового цикла в области 4.82 и 4.08 м.д., соответственно. Сигналы метиленовых протонов (H2 и H3) зафиксированы практически в той же области, как и у исходного соединения (смещение на 0.2 м.д.), но в виде более сложного мультиплета (Рисунок 81).

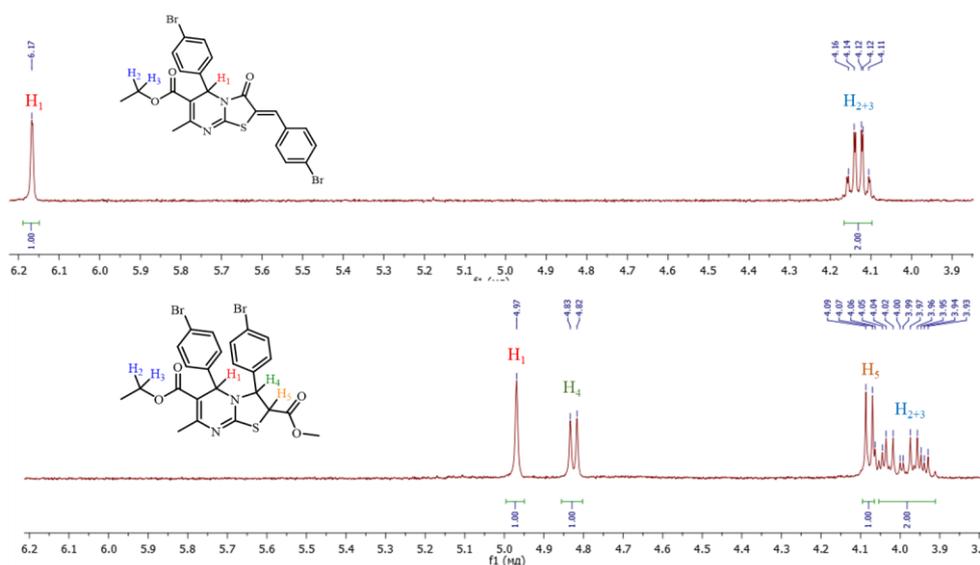


Рисунок 81. Часть ^1H ЯМР спектров соединений **6.25** и **7.3** (CDCl_3 , 500 МГц, 293 К).

В ESI масс-спектре соединения **7.1** (Рисунок 82) в режиме положительных ионов присутствует пик, соответствующий пику молекулярного иона данного соединения (m/z : 437.08).

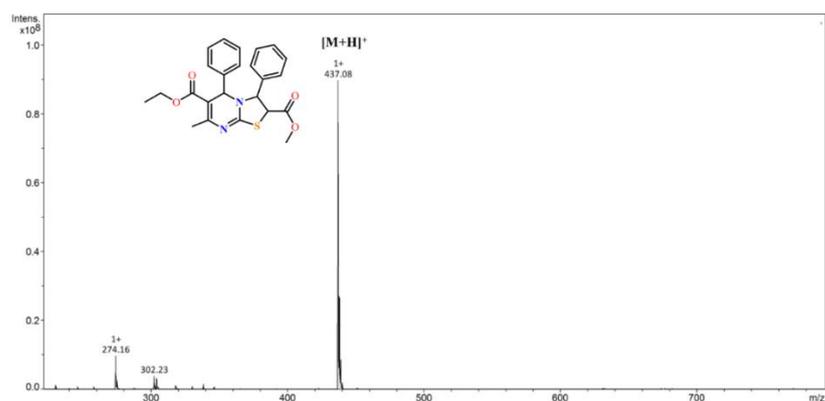


Рисунок 82. ESI масс-спектр соединений **7.1** (в режиме положительных ионов).

Для однозначного подтверждения структуры исследуемых соединений медленным испарением растворителя из метанольного раствора был получен монокристалл соединения **7.3**, пригодный для РСА (Рисунок 83).

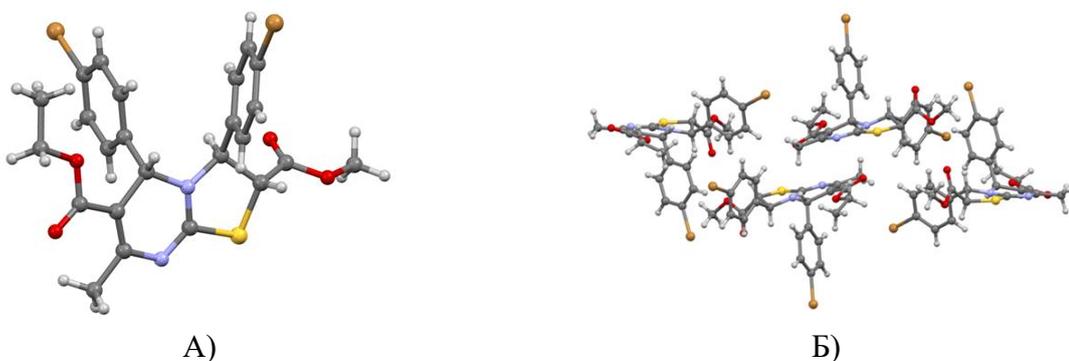


Рисунок 83. А) Геометрия соединения **7.3** в кристалле в представлении термальных эллипсоидов с 50% вероятностью, Б) Расположение молекул соединения **7.3** относительно друг друга внутри элементарной ячейки.

Исходя из установленной структуры продуктов можно предположить, что атака *O*-нуклеофилом проходит не по двойной C=C связи, как в случае ранее изученных в литературе нуклеофилов, а по C=O связи. Атака на электрофильный атом углерода карбонильной группы может быть интерпретирована в рамках концепции ЖМКО. Более жесткий *O*-центрированный нуклеофил атакует C=O, а не C=C связь.

Установлено, что в кристаллической фазе образуется только одна пара стереоизмеров – *2R*-,*3S*-,*5S*- и *2S*-,*3R*-,*5R*-изомеры. Практически количественный выход (96-98%) и наличие одного набора сигналов в ¹H ЯМР спектрах продуктов реакции **7.1-7.5** позволяет сделать вывод, что как в кристаллической фазе, так и в растворе присутствует только два энантиомера - *S*-,*R*-,*R*- и *R*-,*S*-,*S*-изомеры **IV** с *транс*-ориентацией между заместителями при C2 и C3, а также C3 и C5 асимметрическими атомами углерода (Рисунок 84) согласно методу PCA. Этот факт свидетельствует о диастереоселективности прохождения реакции.

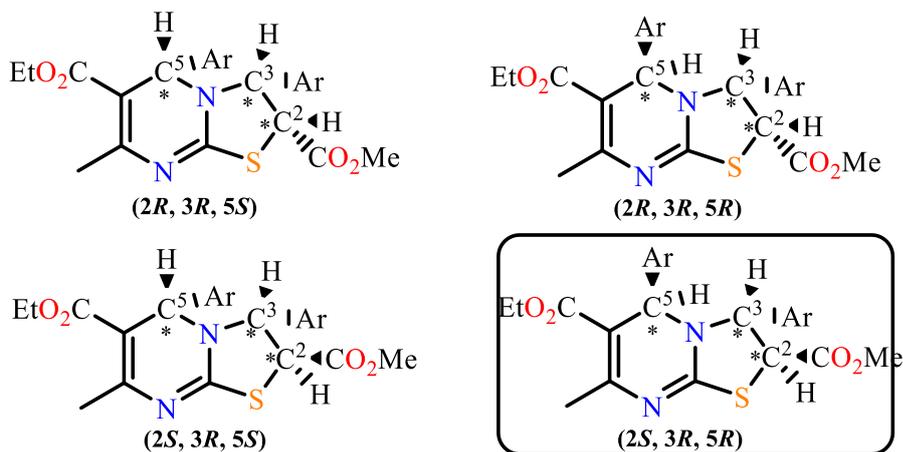


Рисунок 84. Возможные диастереомеры для соединений **7.1-7.5**.

Учитывая тот факт, что данная реакция идет только в присутствии основания (пиридина) в условиях микроволнового синтеза, предложен механизм, представленный на схеме 52. Роль пиридина (Py) может заключаться в увеличении нуклеофильности атома кислорода из-за образования водородно-связанного комплекса с пиридином (MeOH···Py) [155]. За счет этого атом кислорода комплекса атакует карбонильный атом углерода (C3) 2-арилметиленового производного тиазола[3,2-*a*]пиримидина с образованием *S*-алкилированного производного **A**. Далее происходит 1,4-нуклеофильная внутримолекулярная атака по Михаэлю неподеленной пары электронов атома азота с образованием енола **B**, миграция протона в котором приводит к целевым бициклическим производным.

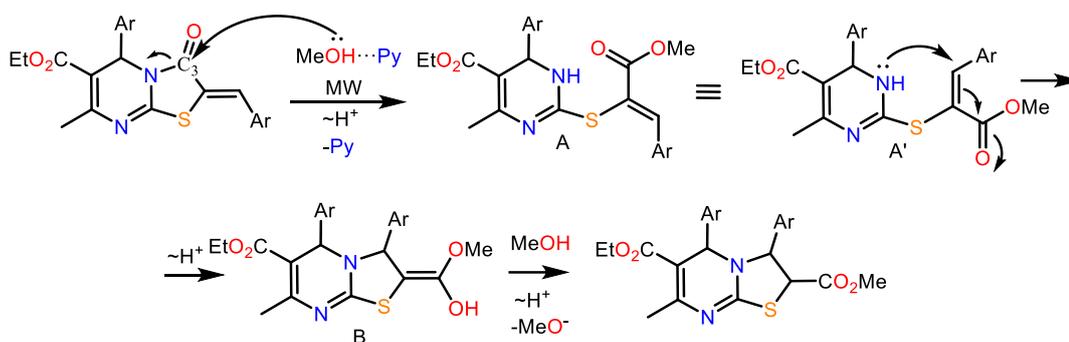


Схема 52.

Альтернативным вариантом протекания данной реакции может являться первоначальное раскрытие тиазолидинового фрагмента под действием пиридина в условиях микроволнового облучения с образованием цвиттер-иона С, содержащего хорошо уходящую группу (Py^+) (Схема 53). Последующая нуклеофильная атака метанола и внутримолекулярная циклизация приводит к 2,3-дигидро-2,3-дизамещенным производным тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **7.1-7.5**.

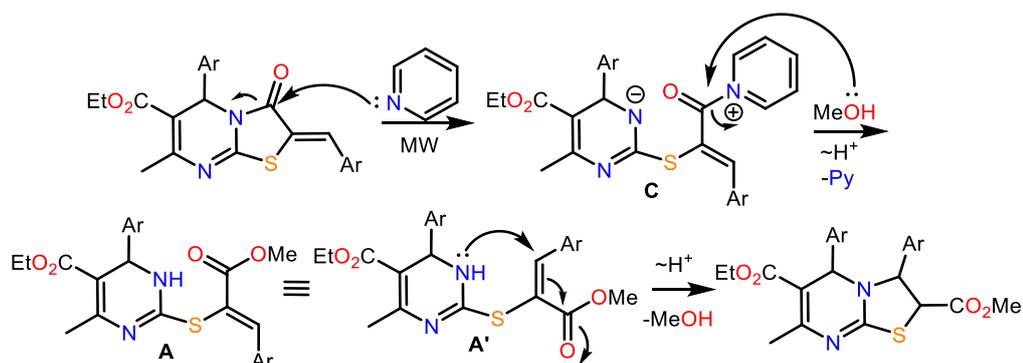


Схема 53.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено новое течение реакции 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с *O*-нуклеофилами и предложен новый способ получения 3,5-диарил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилатов под действием метилового спирта в условиях микроволнового синтеза в присутствии основания.

2.5. Биологическая активность синтезированных производных

Исследования были выполнены совместно с Волошиной А.Д., к.б.н., старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Амерхановой С.К. и Любиной А.П., младшими научными сотрудниками лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова.

Важнейшим этапом в исследования новых химических соединений, предлагаемых в качестве потенциальных лекарственных средств, является изучение их цитотоксических свойств. Соединения были протестированы на цитотоксичность в

отношении раковых и нормальных клеточных линий (Таблица 27 и 28). Данные по цитотоксической активности представлены значениями IC₅₀ (концентрация исследуемого соединения, которая вызывает гибель 50% клеток в опытной популяции).

В таблице 27 приведены данные по IC₅₀ 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **4.1**, **4.3**, **4.4**, **4.6**, **4.7**, **4.10**, **4.14** и **4.14** и триазоло[4,3-*a*]пиримидинов **5.1-5.4** (Рисунок 85).

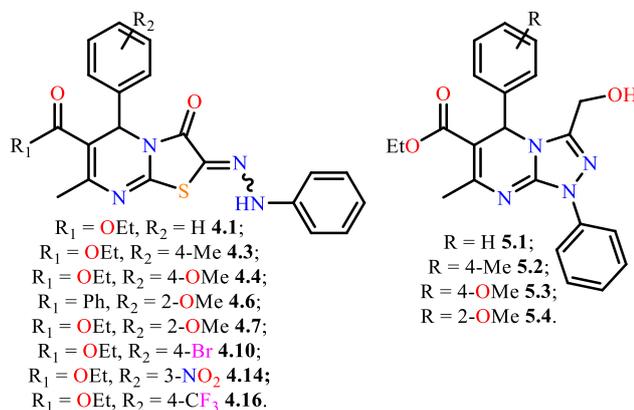


Рисунок 85. 2-Арилгидразоны тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **4.1**, **4.3**, **4.4**, **4.6**, **4.7**, **4.10**, **4.14** и **4.14** и триазоло[4,3-*a*]пиримидины **5.1-5.4**.

Таблица 27. Цитотоксическая активность 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **4.1**, **4.3**, **4.4**, **4.6**, **4.7**, **4.10**, **4.14** и **4.16** и триазоло[4,3-*a*]пиримидинов **5.1-5.4**.

Номер соединения	IC ₅₀ (μM)				
	Линии раковых клеток				Нормальные клеточные линии
	M-HeLa	MCF-7	PC3	HuTu 80	
4.1	82.6±7.6	67.3±5.3	60.1±5.4	>100	94.0±8.2
4.3	94±8.4	70.3±5.5	>100	>100	97.0±8.3
4.4	75.5±6.4	69.7±5.2	91.6±8.3	96.2±8.3	94.0±7.9
4.6	>100	>100	>100	>100	>100
4.7	>100	>100	>100	>100	70.1±6.7
4.10	>100	>100	>100	>100	>100
4.14	>100	70.7±5.6	>100	>100	>100
4.16	49.7±3.9	>100	48.3±3.8	44.4±3.5	73.5±5.8
5.1	87.4±7.2	72.2±6.1	>100	>100	92.5±8.5
5.2	59.5±4.8	70.5±5.5	>100	>100	97.1±8.8
5.3	96.5±8.3	68.8±5.4	>100	>100	93.7±8.1
5.4	>100	81.3±7.4	>100	>100	>100

Видно, что соединения **4.1**, **4.16** и **5.2** проявляют среднюю цитотоксическую активность на клеточных линиях карциномы шейки матки (M-HeLa), аденокарциномы предстательной железы (PC3) и аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80). В отношении нормальных клеток печени (линия Chang liver) все

соединения обладали цитотоксической активностью. Значения IC₅₀ наблюдались в диапазоне концентраций 73.5 – ≥100мкМ.

В таблице 28 приведены данные по IC₅₀ 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **6.2**, **6.3**, **6.5**, **6.8-6.11**, **6.13-6.15**, **6.22-6.25**, **6.29-6.32**, **6.39**, **6.40**, **6.46** и **6.53** (Рисунок 86).

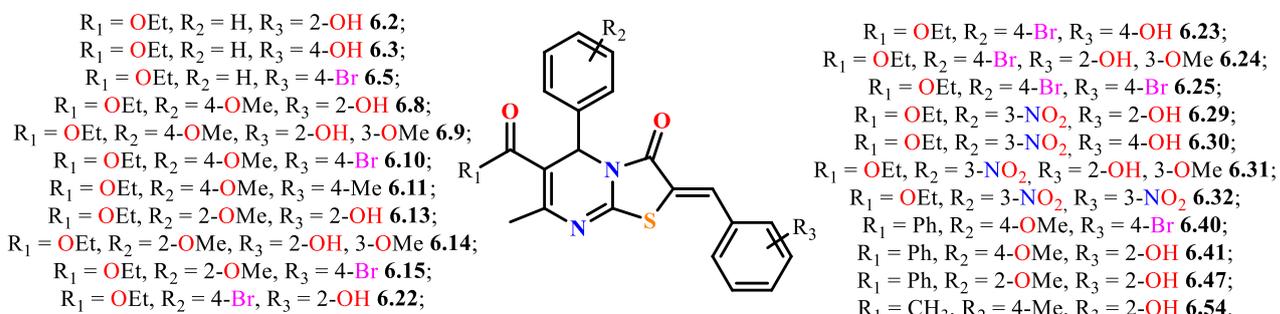


Рисунок 86. 2-Арилметиленовые производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **6.2**, **6.3**, **6.5**, **6.8-6.11**, **6.13-6.15**, **6.22-6.25**, **6.29-6.32**, **6.40**, **6.41**, **6.47** и **6.54**.

Таблица 28. Цитотоксическая активность 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **6.2**, **6.3**, **6.5**, **6.8-6.11**, **6.13-6.15**, **6.22-6.25**, **6.29-6.32**, **6.40**, **6.41**, **6.47** и **6.54**.

Номер соединения	IC ₅₀ (μМ)				
	Линии раковых клеток				Нормальные клеточные линии
	M-HeLa	MCF-7	PC3	HuTu 80	
6.2	11.9±0.9	43.7±3.5	77.6±6.7	10.2±0.8	75.0±5.7
6.3	70.0±5.5	>100	54.0±4.3	43.3±3.5	86.1±6.8
6.5	96.5±7.6	>100	52.4±4.1	>100	>100
6.8	20.6±1.7	32.1±2.5	23.3±1.9	26.8±2.1	22.7±1.8
6.9	>100	>100	79.4±6.3	>100	>100
6.10	62.2±5.1	>100	>100	55±4.4	85.0±6.7
6.11	50.8±4.1	55.4±4.4	62.3±5.0	41.1±3.3	>100
6.13	90±8.3	93.3±8.2	93.7±8.5	85.9±8.0	56.4±4.5
6.14	98.1±7.7	>100	54.1±4.3	>100	96.0±7.5
6.15	>100	>100	>100	>100	97.1±8.8
6.22	18.8±1.5	22.3±1.4	28.1±2.2	23.7±1.8	78.2±6.2
6.23	31.0±2.4	53.3±4.2	49.3±3.9	32.1±2.5	53.2±4.2
6.24	85±7.8	>100	100±8.6	90.3±8.1	64.2±5.1
6.25	68±6.2	98.7±8.5	94.7±8.7	77.6±6.6	71.8±6.2
6.29	55.0±4.4	56.0±4.5	56.0±4.4	60±4.7	88.0±7.0
6.30	>100	>100	70.0±5.5	74.5±5.7	91.4±7.2
6.31	16.2±1.3	72.0±5.8	>100	90.0±8.0	>100
6.32	89.0±7.0	>100	51.0±4.0	99.0±7.8	>100
6.40	63.1±5.3	61.0±4.9	95.0±7.5	75.0±5.8	>100
6.41	>100	>100	73.4±5.8	>100	>100
6.47	56.4±4.5	81.0±7.4	54.0±4.3	39.0±3.1	64.0±5.1

6.54	88.0±7.0	>100	57.4±4.5	88.0±6.9	>100
Сорафениб	25.0±1.8	27.5±2.2	12.7±1.1	13.0±1.2	21.7±1.7

Исследуемые соединения показали высокую и умеренную активность в отношении ряда раковых линий различного генеза и демонстрировали умеренную цитотоксичность в отношении нормальных клеток печени. Наиболее значимые результаты исследуемые соединения показали в отношении клеточных линий карциномы шейки матки (M-HeLa) и аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80). Их цитотоксическое действие проявлялись на уровне препарата сравнения сорафениба, а в случае соединения **6.2** в отношении M-HeLa в два раза превышало по активности известный противоопухолевый препарат.

Селективность соединений в отношении раковых клеток является важным критерием оценки цитотоксического действия. Для этого рассчитывали индекс селективности (SI) как отношение между значением IC₅₀ для нормальных клеток и значением IC₅₀ для раковых клеток. Значения индекса селективности для тестируемых соединений приведены в таблице 29. Видно, что самую высокую селективность в отношении раковых линий M-HeLa и HuTu 80 продемонстрировало соединения **6.2**, значение SI которого составил 6.3 и 7.5 соответственно. Как правило, селективными считаются соединения с SI ≥ 3 [156]. Согласно этим данным, соединение **6.2** можно считать селективным по отношению к клеточным линиям M-HeLa и HuTu 80. При этом референтный препарат сорафениб значительно уступал **6.2** по селективности.

Таблица 29. Значения индекса селективности для тестируемых **6.2**, **6.8**, **6.22** и **6.29**.

Номер соединения	Нормальные клеточные линии								
	M-HeLa		MCF-7		PC3		HuTu 80		Chang liver
	IC ₅₀	SI	IC ₅₀	SI	IC ₅₀	SI	IC ₅₀	SI	IC ₅₀
6.2	11.9±0.9	6.3	43.7±3.5	1.7	77.6±6.7	ос	10.0±0.8	7.5	75.0±5.7
6.8	20.6±1.7	1.1	32.1±2.5	ос	23.3±1.9	ос	26.8±2.1	ос	22.7±1.8
6.22	18.8±1.5	4.2	52.7±4.2	1.5	28.1±2.2	2.8	23.7±1.8	3.3	78.2±6.2
6.29	55.0±4.4	1.6	56.0±4.5	1.6	56.0±4.4	1.6	60±4.7	6.0	88.0±7.0
Сорафениб	25.0±1.8	ос	27.5±2.2	ос	27.5±2.2	ос	13.0±1.2	1.7	21.7±1.7

Эксперименты проводились трижды. Результаты выражены как среднее значение ± стандартное отклонение; ос – отсутствие селективности.

При исследовании апоптотических эффектов в клетках M-HeLa после 24-часовой инкубации в присутствии **6.2** в клетках M-HeLa наблюдался дозозависимый апоптоз. Причем более активно регистрируемые эффекты протекали на поздней стадии апоптоза. Результаты анализа клеточного цикла после обработки соединением **6.2** в течение 24 часов в концентрациях IC₅₀/2 и IC₅₀ на клеточной линии M-HeLa

показали достоверную задержку клеток в фазе G0/G1 по сравнению с контролем. При помощи мультиплексного анализа был определен цитотоксический эффект тестируемого соединения **6.2**, который может характеризоваться индукцией апоптоза по внутреннему пути, связанному с нарушением функции митохондрий, задержкой клеточного цикла в фазе G1/G0 [157-159].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители и реагенты перед применением очищали по известным методикам [160]. Были использованы реагенты следующих изготовителей: Aldrich, Alfa Aesar, Acros. Все реакции проводили в атмосфере аргона. Для синтезов использовались магнитные мешалки Heildolph MR Hei-Standard; микроволновый реактор MARS-5 CEM® corporation, оснащенный оптоволоконным датчиком температуры и магнитным перемешивающим устройством в стеклянных реакторах Glass Chem. Контроль реакций осуществляли при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках “Silufol UV 254” с использованием УФ лампы VL-6.LC (6W–254 nm tube). В качестве сорбента для колоночной хроматографии для очистки и разделения соединений использовался силикагель изготовителя Acros с размером пор 200-300 нм.

Строение и чистоту соединений устанавливали комплексом физико-химических методов. ¹H ЯМР-эксперименты были выполнены на приборах BrukerAvance с рабочими частотами 300 МГц, 400 МГц, 500 МГц и 600 МГц, ¹³C на приборах с частотой 100 МГц, соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей (хлороформ-d₁ (CDCl₃), диметилсульфоксид-d₆ (DMCO-d₆)). Молекулярные масс-спектры были получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Германия) с ионной ловушкой для ESI MS экспериментов и на приборе MALDI-TOF Ultraflex III (в качестве матрицы использовали *n*-нитроанилин). Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (HRESI MS) были получены на Agilent iFunnel 6550 Q-TOF LC/MS. Газ-носитель – азот, температура 300 °С, расход носителя 12 л/мин, давление в распылителе 275 кПа, напряжение в воронке 3500 В, капиллярное напряжение 500 В, режим записи общего ионного тока, диапазон масс 100-3000 м/с, скорость сканирования 7 спектров/с. ИК спектры записывали на спектрометре Tensor 27 «Bruker» (Германия) в таблетках KBr в диапазоне длин волн от 4000 до 400 см⁻¹. Температура плавления веществ определялась на малогабаритном нагревательном столике BOETIUS с визуальным устройством PNMK 05. Изучение кристаллических структур полученных соединений было осуществлено на лабораторных дифрактометрах Bruker KAPPA APEX II CCD с длиной волны молибденового излучения 0.71073 Å и Rigaku XtaLab Synergy S с детектором HyPix с длиной волны медного источника 1.54184 Å, а также на приборе Rayonix SX165 CCD с использованием Курчатовского Источника Синхротронного Излучения (Национальный исследовательский центр «Курчатов», Москва) при температуре 100 К.

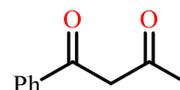
Использованные программы: сбор данных - APEX2 [161], обработка данных – SAINT [162], учет поглощения – SADABS [163], расшифровка структуры – SHELXS [164], уточнение структуры проведено методом наименьших квадратов с полной матрицей относительно F с использованием SHELXL [165]. Рисунки создавались с помощью программы Mercury 3 [166]. Для проведения экспериментов по определению цитотоксичности синтезированных производных **4.1, 4.3, 4.4, 4.6, 4.7, 4.10, 4.14, 4.14, 5.1-5.4, 6.2, 6.3, 6.5, 6.8-6.11, 6.13-6.15, 6.22-6.25, 6.29-6.32, 6.40, 6.41, 6.47 и 6.54** использовали опухолевые культуры клеток M-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa., клон M-HeLa), HuTu 80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека; из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург); PC3 - клеточная линия аденокарцинома предстательной железы из ATCC (American Type Cell Collection, USA; CRL 1435; клетки печени человека (Chang liver) из коллекции и НИИ вирусологии РАМН (Москва). Цитотоксическое действие определяли путем подсчета жизнеспособных клеток с помощью многофункциональной системы Cytell Cell Imaging (GE Healthcare Life Science, Швеция), используя приложение Cell Viability BioApp, которое позволяет точно подсчитать количество клеток, оценить их жизнеспособность на основании интенсивности флуоресценции. Для культивирования клеток использовали стандартную питательную среду «Игла» производства Московского института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова фирмы «ПанЭко» с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и 1% заменимых аминокислот (NEAA). **МТТ-анализ.** Цитотоксическое действие на клетки определяли с помощью колориметрического метода клеточной пролиферации - МТТ-теста. NADP-H-зависимые клеточные ферменты оксидоредуктазы могут при определенных условиях отражать количество жизнеспособных клеток. Эти ферменты способны восстанавливать тетразолиевый краситель (МТТ) - 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолий бромид до нерастворимого сине-фиолетового формаза, который кристаллизуется внутри клетки. Количество образующегося формаза пропорционально количеству клеток с активным метаболизмом. Клетки высевали на 96-луночный планшет Nunc в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C до образования монослоя. Затем питательную среду удаляли и в лунки добавляли 100 мкл растворов исследуемого препарата в заданных разведениях, которые готовили непосредственно в питательной среде с добавлением 5% ДМСО для улучшения растворимости. После 48 ч инкубации клеток с тестируемыми

соединениями питательную среду извлекали из чашек и добавляли 100 мкл питательной среды без сыворотки с МТТ в концентрации 0,5 мг/мл и инкубировали в течение 4 ч при 37°C. Кристаллы формазана добавляли по 100 мкл ДМСО в каждую лунку. Оптическую плотность регистрировали при 540 нм на считывателе микропланшетов Invitrologic (Россия). Эксперименты для всех соединений были повторены три раза. **Анализ методом проточной цитометрии.** Клетки М-HeLa в количестве 1×10^6 клеток на лунку в конечном объеме 2 мл высевали в планшеты на шесть лунок. После 48 ч инкубации в лунки добавляли различные концентрации соединений 4a, 4b \approx 10. **Анализ клеточного апоптоза.** Клетки собирали при 2000 об/мин в течение 5 мин, а затем дважды промывали ледяной водой PBS с последующей ресуспензией в связующем буфере. Затем образцы инкубировали с 5 мкл аннексина V- Alexa Fluor 647 (Sigma-Aldrich, США) и 5 мкл йодида пропидия в течение 15 мин при комнатной температуре в темноте. Наконец, клетки анализировали методом проточной цитометрии (Guava easy Cyte, MERCK, США) в течение 1 часа. Эксперименты были повторены три раза. **Потенциал митохондриальной мембраны.** Клетки собирали при 2000 об/мин в течение 5 мин, а затем дважды промывали ледяной водой PBS с последующей ресуспензией в JC-10 (10 мкг/мл) и инкубацией при 37°C в течение 10 мин. После того, как клетки трижды промыли и суспендировали в PBS, флуоресценцию JC-10 наблюдали методом проточной цитометрии (Guava easy Cyte, MERCK, США). **Обнаружение внутриклеточных АФК.** Клетки М-HeLa инкубировали с соединениями 4a, 4b \approx 10 при концентрациях IC₅₀/2 и IC₅₀ в течение 48 часов. Генерацию АФК исследовали с помощью проточной цитометрии и набора для проточной цитометрии CellROX® Deep Red. Для этого клетки М-HeLa собирали при 2000 об/мин в течение 5 минут, а затем дважды промывали ледяной водой PBS с последующей ресуспензией в 0,1 мл среды без FBS, к которой добавляли 0,2 мкл CellROX® Deep Red и инкубировали при 37 °C в течение 30 минут. После трехкратного промывания клетки и суспендируя их в PBS, продукцию АФК в клетках немедленно контролировали с помощью проточного цитометра Guava easy Cyte, MERCK, США). **Мультиплексный анализ маркеров повреждения ДНК/генотоксичности.** Исследования проводились в соответствии со стандартным протоколом. Клетки М-HeLa инкубировали в течение 24 часов с исследуемым веществом. Клетки лизировали в буфере для лизиса MILLIPLEX® MAP, содержащем ингибиторы протеазы. 20 мкг общего белка каждого лизата, разведенного в МИЛЛИПЛЕКСНОМ буфере для анализа MAP 2, анализировали в соответствии с протоколом анализа (лизат

инкубировали при 4°C в течение ночи). Среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) определяли с помощью системы Luminex®, MERCK, США. **Статистический анализ.** Значения IC₅₀ были рассчитаны с помощью онлайн-калькулятора MLAQuest GraphIC 50 Calculator AAT Bioquest, Inc, 14 февраля 2021 года. Статистический анализ проводился с использованием критерия Манна-Уитни (p < 0,05). Табличные и графические данные содержат средние значения и стандартную ошибку.

3.1. Синтез исходных субстратов для проведения реакции Биджинелли

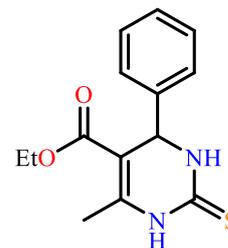
1-Фенилбутан-1,3-дион. При охлаждении до 0°C и перемешивании к раствору 4.8 мл (41.5 ммоль) ацетофенона и 16.2 мл (166 ммоль) этилацетата добавляли 1.7 г (41.5 ммоль) 60%-ной суспензии гидрида натрия в среде аргона. Реакционную смесь оставляли на ночь. Далее осадок отфильтровывали, растворяли в воде и нейтрализовывали 10%-ной HCl до кислой среды (pH=3-4), оставляли на 2 ч и отфильтровывали белые кристаллы. Выход 4.7 г (71%), т. пл. 51-52°C (лит. т. пл. 59-60°C [167]).



3.2. Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов

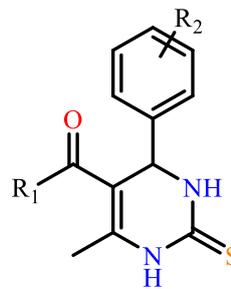
Этил-6-метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат

1.1. Тиомочевину (5.4 г, 0.07 моль) при перемешивании и охлаждении добавляли к 2.5 мл (0.047 моль) серной кислоты. Затем приливали 4.6 мл (0.047 моль) ацетоуксусного эфира и 4.8 мл (0.047 моль) бензальдегида. Смесь нагревали на масляной бане при 90°C в течение 7 ч. Реакционную массу охлаждали, добавляли воду. Полученный осадок отфильтровывали и сушили. Перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 18.6 г (95%), бесцветные кристаллы, т. пл. 213-215°C (лит. т. пл. 209-210°C [168]).



Общая методика синтеза 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов 1.2-1.4 и 1.9-1.20.

К 10 мл ацетонитрила добавляли 1 ммоль ароматического альдегида, 1.5 ммоль тиомочевины, 1 ммоль ацетилацетона или ацетоуксусного эфира и 0.036 ммоль молекулярного йода. Смесь нагревали при кипении 6-8 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.



- R₁ = OEt, R₂ = 4-OMe 1.2;
- R₁ = OEt, R₂ = 4-Me 1.3;
- R₁ = OEt, R₂ = 2-OMe 1.4;
- R₁ = CH₃, R₂ = H 1.9;
- R₁ = CH₃, R₂ = 4-Me 1.10;
- R₁ = CH₃, R₂ = 4-OMe 1.11;
- R₁ = CH₃, R₂ = 2-OMe 1.12;
- R₁ = CH₃, R₂ = 4-Br 1.13;
- R₁ = CH₃, R₂ = 3-NO₂ 1.14;
- R₁ = Ph, R₂ = H 1.15;
- R₁ = Ph, R₂ = 4-Me 1.16;
- R₁ = Ph, R₂ = 4-OMe 1.17;
- R₁ = Ph, R₂ = 2-OMe 1.18;
- R₁ = Ph, R₂ = 4-Br 1.19;
- R₁ = Ph, R₂ = 3-NO₂ 1.20.

Этил-4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.2 получен из 5 г 4-метоксибензальдегида. Выход 10.1 г (90%), желтые кристаллы, т. пл. 152-154°C (лит. т. пл. 151-152°C [169]). ИК спектр, см⁻¹: 3298, 3156 (ν N–H), 1660 (ν C=O), 1180 (ν C–C (Ar)), 785 (δ C–H Ar).

Этил-4-(4-метилфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.3 получен из 5 г 4-метилбензальдегида. Выход 10.7 г (89%), белые кристаллы, т. пл. 189-191°C (лит. т. пл. 191-192°C [106]). ИК спектр, см⁻¹: 3364, 3132 (ν N–H), 1658 (ν C=O), 1571 (ν C–C (Ar)), 774 (δ C–H Ar).

Этил-4-(2-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.4 получен из 5 г 2-метоксибензальдегида. Выход 10.5 г (94%), белые кристаллы, т. пл. 191-192°C (лит. т. пл. 189-190°C [170]). ИК спектр, см⁻¹: 3302, 3201 (ν N–H), 1672 (ν C=O), 1150 (ν C–C (Ar)), 767 (δ C–H Ar).

5-Ацетил-4-фенил-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.9 получен из 5 г бензальдегида. Выход 10.6 г (91%), белые кристаллы, т. пл. 186-187°C (лит. т. пл. 185-187°C [171]). ИК спектр, см⁻¹: 3290, 3194 (ν N–H), 1606 (ν C=O), 1575 (ν C–C (Ar)), 756 (δ C–H Ar).

5-Ацетил-4-(4-метилфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.10 получен из 5 г 4-метилбензальдегида. Выход 9.4 г (87%), белые кристаллы, т. пл. 216-218°C (лит. т. пл. 215-217°C [172]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [173].

5-Ацетил-4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.11 получен из 5 г 4-метоксибензальдегида. Выход 9 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 170-171°C (лит. т. пл. 169-170 °C [174]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [175].

5-Ацетил-4-(2-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.12 получен из 5 г 2-метоксибензальдегида. Выход 9.1 г (90%), белые кристаллы, т. пл. 170-171°C (лит. т. пл. 169-170 °C [175]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [175].

5-Ацетил-4-(4-бромфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.13 получен из 5 г 4-бромбензальдегида. Выход 7.6 г (86%), желтые кристаллы, т. пл. 175-177°C (лит. т. пл. 174-176 °C [176]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [177].

5-Ацетил-4-(3-нитрофенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.14 получен из 5 г 3-нитробензальдегида. Выход 8.5 г (88%),

желтые кристаллы, т. пл. 214-216°C (лит. т. пл. 210-212 °C [174]). Данные ЯМР ^1H спектра совпадают с литературными данными [178].

5-Бензоил-6-метил-4-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.15 получен из 5 г бензальдегида. Выход 10.9 г (75%), желтые кристаллы, т. пл. 235-237°C (лит. т. пл. 242-244°C [179]). ИК спектр, cm^{-1} : 3282, 3172 ($\nu \text{N-H}$), 1593 ($\nu \text{C=O}$), 1575 ($\nu \text{C-C (Ar)}$), 702 ($\delta \text{C-H Ar}$).

5-Бензоил-4-(4-метилфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.16 получен из 5 г бензальдегида. Выход 10.4 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 223-225°C. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.73 (с, 3H, CH_3), 2.26 (с, 3H, CH_3), 5.25 (с, 1H, CH), 7.05-7.07 (д, $J = 8$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.13-7.14 (д, $J = 8$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.41-7.56 (м, 5H, CH(Ph)), 9.60 (уш. с, 1H, NH), 10.27 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z : 323 $[\text{MH}]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C 70.78, H 5.63, N 8.69, O 4.96, S 9.94. Найдено: C 70.88, H 5.58, N 8.64, O 4.87, S 10.03.

5-Бензоил-4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.17 получен из 5 г 4-метоксибензальдегида. Выход 9.4 г (76%), желтые кристаллы, т. пл. 243-245°C. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.78 (с, 3H, CH_3), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 5.13 (с, 1H, CH), 6.85-6.87 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.16-7.18 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.43-7.59 (м, 5H, CH(Ph)), 9.73 (уш. с, 1H, NH), 10.54 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z : 339 $[\text{MH}]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 67.43, H 5.36, N 8.28, O 9.45, S 9.47. Найдено: C 67.74, H 5.14, N 8.34, O 9.47, S 9.31.

5-Бензоил-4-(2-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.18 получен из 5 г 2-метоксибензальдегида. Выход 9.8 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 270-271°C. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.76 (с, 3H, CH_3), 3.73 (с, 3H, OCH_3), 5.15 (с, 1H, CH), 6.91-7.02 (м, 3H, CH (Ar)), 7.26-7.64 (м, 6H, CH (Ar)), 9.84 (уш. с, 1H, NH), 10.67 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z : 339 $[\text{MH}]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 67.43, H 5.36, N 8.28, O 9.45, S 9.47. Найдено: C 67.68, H 5.29, N 8.15, O 9.45, S 9.43.

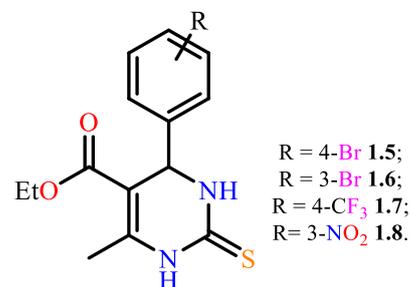
5-Бензоил-4-(4-бромфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.19 получен из 5 г 4-бромбензальдегида. Выход 9.3 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. 213-215°C. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.51 (с, 3H, CH_3), 5.30 (с, 1H, CH), 7.29-7.31 (д, $J = 8$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.43-7.57 (м, 5H, CH (Ph)), 7.58-7.60 (д, $J = 8$ Гц, 2H, CH (Ar)), 9.86 (уш. с, 1H, NH), 10.66 (уш. с, 1H,

NH). Масс-спектр ESI, m/z : 388 $[MH]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $C_{18}H_{15}BrN_2OS$: C 55.82, H 3.90, Br 20.63, N 7.23, O 4.13, S 8.28. Найдено: C 55.73, H 3.65, Br 20.89, N 7.15, O 4.29, S 8.29.

5-Бензоил-4-(3-нитрофенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.20 получен из 5 г 3-нитробензальдегида. Выход 7.9 г (75%), желтые кристаллы, т. пл. 236-238°C. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C) δ , м.д.: 1.54 (с, 3H, CH_3), 5.28 (с, 1H, CH), 7.49-7.68 (м, 5H, CH (Ar)), 7.79-7.84 (м, 2H, CH (Ar)), 8.18-8.24 (м, 2H, CH (Ar)), 9.89 (уш. с, 1H, NH), 10.62 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z : 354 $[MH]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $C_{18}H_{15}N_3O_3S$: C 61.18, H 4.28, N 11.89, O 13.58, S 9.07. Найдено: C 61.64, H 4.07, N 11.63, O 13.76, S 8.90.

Общая методика синтеза 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов 1.5-1.8.

К 1 ммоль ароматического альдегида добавляли 1.5 ммоль тиомочевины, 1 ммоль ацетоуксусного эфира. Смесь нагревали при 100 °С в течение 8 ч. Образовавшийся органический остаток перекристаллизовывали из большого количества (150 мл на 1 г продукта) этанола.



Этил-4-(4-бромфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.5 получен из 5 г 4-бромбензальдегида. Выход 10.4 г (98%), желтые кристаллы, т. пл. 243-245°C (лит. т. пл. 245-248°C [180]). Данные ЯМР 1H спектра совпадают с литературными данными [181].

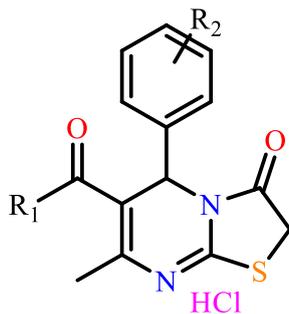
Этил-4-(3-бромфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.6 получен из 5 г 3-бромбензальдегида. Выход 10.4 г (98%), желтые кристаллы, т. пл. 188-190°C (лит. т. пл. 245-248°C [171]). Данные ЯМР 1H спектра совпадают с литературными данными [125].

Этил-4-(4-трифторметилфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.7 получен из 1 г 4-трифторметилбензальдегида. Выход 1.9 г (96%), желтые кристаллы, т. пл. 200-201°C (лит. т. пл. 198-199°C [182]). Данные ЯМР 1H спектра совпадают с литературными данными [182].

Этил-4-(3-нитрофенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 1.8 получен из 5 г 3-нитробензальдегида. Выход 10.3 г (97%), желтые кристаллы, т. пл. 204-205°C (лит. т. пл. 206-208°C [183]). Данные ЯМР 1H спектра совпадают с литературными данными [183].

3.3. Синтез тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов 2.1-2.20

$R_1 = \text{OEt}, R_2 = \text{H}$ 2.1;
 $R_1 = \text{OEt}, R_2 = 4\text{-OMe}$ 2.2;
 $R_1 = \text{OEt}, R_2 = 4\text{-Me}$ 2.3;
 $R_1 = \text{OEt}, R_2 = 2\text{-OMe}$ 2.4;
 $R_1 = \text{OEt}, R_2 = 4\text{-Br}$ 2.5;
 $R_1 = \text{OEt}, R_2 = 3\text{-Br}$ 2.6;
 $R_1 = \text{OEt}, R_2 = 4\text{-CF}_3$ 2.7;
 $R_1 = \text{OEt}, R_2 = 3\text{-NO}_2$ 2.8.
 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$ 2.9;
 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = 4\text{-Me}$ 2.10;



$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = 4\text{-OMe}$ 2.11;
 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = 2\text{-OMe}$ 2.12;
 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = 4\text{-Br}$ 2.13;
 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = 3\text{-NO}_2$ 2.14;
 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = \text{H}$ 2.15;
 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = 4\text{-Me}$ 2.16;
 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = 4\text{-OMe}$ 2.17;
 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = 2\text{-OMe}$ 2.18;
 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = 4\text{-Br}$ 2.19;
 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = 3\text{-NO}_2$ 2.20.

Смесь 1 ммоль тетрагидропиримидин-2-тиона и 5 ммоль этилхлорацетата нагревали на масляной бане 1 ч при 110°C. Затем смесь охлаждали, добавляли этилацетат (40 мл), выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным этилацетатом. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

Гидрохлорид этил-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата 2.1 получен из 5 г (0.018 моль) пиримидин-2-тиона 1.1. Выход 5.9 г (84%), желтые кристаллы, т. пл. 221-222°C (лит. т. пл. 220-222°C [48]). ИК спектр, см⁻¹: 1734 (ν C=O), 1693 (ν C=O), 1531 (ν C–C (Ar)), 1074 (ν C–O), 700 (δ C–H Ar).

Гидрохлорид этил-5-(4-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата 2.2 получен из 5 г (0.016 моль) пиримидин-2-тиона 1.2. Выход 5.5 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 213-215°C (лит. т. пл. 214-216°C [48]). ИК спектр, см⁻¹: 1731 (ν C=O), 1682 (ν C=O), 1153 (ν C–C (Ar)), 1047 (ν C–O), 759 (δ C–H Ar).

Гидрохлорид этил-5-(2-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата 2.3 получен из 5 г (0.016 моль) пиримидин-2-тиона 1.3. Выход 5.7 г (91%), желтые кристаллы, т. пл. 209-211°C (лит. т. пл. 214-216°C [184]). ИК спектр, см⁻¹: 1735 (ν C=O), 1697 (ν C=O), 1161 (ν C–C (Ar)), 742 (δ C–H Ar).

Гидрохлорид этил-5-(4-метилфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата 2.4 получен из 5 г (0.017 моль) пиримидин-2-тиона 1.4. Выход 5.5 г (87%), желтые кристаллы, т. пл. 222-223°C (лит. т. пл. 224-225°C [185]). ИК спектр, см⁻¹: 1777 (ν C=O), 1653 (ν C=O), 1554 (ν C–C (Ar)), 713 (δ C–H Ar).

Гидрохлорид этил-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата 2.5 получен из 5 г (0.014 моль) пиримидин-2-тиона 1.5. Выход 5.6 г (93%), желтые кристаллы, т. пл. 214-216°C (лит. т.

пл. 216-217°C [184]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [29].

Гидрохлорид этил-5-(3-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата 2.6 получен из 5 г (0.014 моль) пиримидин-2-тиона **1.6**. Выход 5.6 г (92%), желтые кристаллы, т. пл. 218-220°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.12 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃), 3.99-4.08 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.15 (с, 2H, CH₂S), 5.68 (с, 1H, CH), 7.24-7.26 (м, 1H, CH (Ar)), 7.33 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH (Ar)), 7.40-7.41 (м, 1H, CH (Ar)), 7.50-7.52 (м, 1H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 396 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₁₆H₁₅BrN₂O₃S: C 48.62, H 3.83, Br 20.21, N 7.09, O 12.14, S 8.11. Найдено: C 48.54, H 3.35, Br 20.67, N 7.32, O 12.78, S 7.34.

Гидрохлорид этил-5-(4-трифторметилфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата 2.7 получен из 1 г (0.003 моль) пиримидин-2-тиона **1.7**. Выход 1.1 г (88%), желтые кристаллы, т. пл. 210-212°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.10 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃), 3.99-4.05 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.15 (с, 2H, CH₂S), 5.96 (с, 1H, CH), 7.49 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.73 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 385 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₁₇H₁₅F₃N₂O₃S: C 53.12, H 3.93, F 14.83, N 7.29, O 12.49, S 8.34. Найдено: C 53.65, H 3.36, F 14.56, N 7.67, O 12.43, S 8.33.

Гидрохлорид этил-5-(3-нитрофенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата 2.8 получен из 5 г (0.016 моль) пиримидин-2-тиона **1.8**. Выход 5.3 г (86%), желтые кристаллы, т. пл. 209-211°C (лит. т. пл. 210-212°C [186]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [185].

Гидрохлорид 6-ацетил-7-метил-5-фенил-5H-[1,3]тиазоло [3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она 2.9 получен из 5 г (0.02 моль) пиримидин-2-тиона **1.9**. Выход 5.8 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 214-216°C (лит. т. пл. 214-216°C [48]). ИК спектр, см⁻¹: 1759 (ν C=O), 1728 (ν C=O), 1558 (ν C–C (Ar)), 783 (δ C–H Ar).

Гидрохлорид 6-ацетил-5-(4-метилфенил)-7-метил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-она 2.10 получен из 5 г (0.019 моль) пиримидин-2-тиона **1.10**. Выход 5.6 г (86%), желтые кристаллы, т. пл. 215-217°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 2.21 (с, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃), 4.13-4.19 (м, 2H, CH₂S), 6.01 (с, 1H, CH), 7.13-7.18 (м, 4H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 261

[МН]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₁₆H₁₆N₂O₂S: С 63.98, Н 5.37, N 9.33, O 10.65, S 10.67. Найдено: С 63.56, Н 5.46, N 9.87, O 10.25, S 10.86.

Гидрохлорид 6-ацетил-5-(4-метоксифенил)-7-метил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-она 2.11 получен из 5 г (0.018 моль) пиримидин-2-тиона **1.11**. Выход 5.6 г (87%), желтые кристаллы, т. пл. 223-225°C (лит. т. пл. 223-225°C [48]). ИК спектр, см⁻¹: 1734 (ν C=O), 1660 (ν C=O), 1166 (ν C–C (Ar)), 827 (δ C–H Ar).

Гидрохлорид 6-ацетил-5-(2-метоксифенил)-7-метил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-она 2.12 получен из 5 г (0.018 моль) пиримидин-2-тиона **1.12**. Выход 5.6 г (87%), желтые кристаллы, т. пл. 193-195°C (лит. т. пл. 193-195°C [54]). ИК спектр, см⁻¹: 1770 (ν C=O), 1647 (ν C=O), 1176 (ν C–C (Ar)), 746 (δ C–H Ar).

Гидрохлорид 6-ацетил-5-(4-бромфенил)-7-метил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-она 2.13 получен из 5 г (0.015 моль) пиримидин-2-тиона **1.13**. Выход 5.2 г (84%), желтые кристаллы, т. пл. 238-240°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.46 (с, 3H, CH₃), 4.29 (с, 2H, CH₂S), 6.05 (с, 1H, CH), 7.52 (д, J = 8.6 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.72 (д, J = 8.6 Гц, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 366 [МН]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₁₅H₁₃BrN₂O₂S: С 49.33, Н 3.59, Br 21.88, N 7.67, O 8.76, S 10.86. Найдено: С 49.78, Н 3.11, Br 21.99, N 7.12, O 8.96, S 9.04.

Гидрохлорид 6-ацетил-5-(3-нитрофенил)-7-метил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-она 2.14 получен из 5 г (0.017 моль) пиримидин-2-тиона **1.14**. Выход 5.4 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 226-228°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃), 4.16 (с, 2H, CH₂S), 6.13 (с, 1H, CH), 7.63-7.76 (м, 2H, CH (Ar)), 8.06-8.21 (м, 3H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 332 [МН]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₁₅H₁₃N₃O₄S: С 54.37, Н 3.95, N 12.68, O 19.31, S 9.68. Найдено: С 54.67, Н 3.45, N 12.23, O 19.76, S 9.89.

Гидрохлорид 7-метил-5-фенил-6-бензоил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидина 2.15 получен из 5 г (0.016 моль) пиримидин-2-тиона **1.15**. Выход 5.1 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 185-187°C (лит. т. пл. 187-189°C [56]). ИК спектр, см⁻¹: 2935 (ν C=O), 1770 (ν C=O), 1570 (ν C–C (Ar)), 698 (δ C–H Ar).

Гидрохлорид 7-метил-5-(4-метилфенил)-6-бензоил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидина 2.16 получен из 5 г (0.016 моль) пиримидин-2-тиона **1.16**. Выход 4.9 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. 176-178°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.18 (с, 3H, CH₃), 2.67 (с, 3H, CH₃), 4.01-4.13 (м, 2H, CH₂S), 6.17 (с, 1H, CH), 7.04-7.08 (м, 2H, CH (Ar)), 7.25-7.29 (м, 2H, CH (Ar)), 7.43-7.50 (м,

3H, CH (Ar)), 7.79-7.82 (м, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 323 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₁H₁₈N₂O₂S: C 69.59, H 5.01, N 7.73, O 8.83, S 8.85. Найдено: C 70.32, H 4.94, N 7.67, O 8.34, S 8.73.

Гидрохлорид 7-метил-5-(4-метоксифенил)-6-бензоил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидина 2.17 получен из 5 г (0.015 моль) пиримидин-2-тиона **1.17**. Выход 5 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 186-188°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.76 (с, 3H, CH₃), 3.13 (с, 3H, CH₃), 4.15-4.25 (м, 2H, CH₂S), 6.18 (с, 1H, CH), 6.86-6.88 (м, 1H, CH (Ar)), 6.94-6.97 (м, 2H, CH (Ar)), 7.18-7.23 (м, 1H, CH (Ar)), 7.48-7.51 (м, 2H, CH (Ar)), 7.58-7.62 (м, 3H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 339 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₁H₁₈N₂O₃S: C 66.65, H 4.79, N 7.40, O 12.68, S 8.47. Найдено: C 66.65, H 4.89, N 7.43, O 12.82, S 8.21.

Гидрохлорид 7-метил-5-(4-метоксифенил)-6-бензоил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидина 2.18 получен из 5 г (0.015 моль) пиримидин-2-тиона **1.18**. Выход 5 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 186-188°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.71 (с, 3H, CH₃), 3.65 (с, 3H, CH₃), 4.17-4.27 (м, 2H, CH₂S), 6.10 (с, 1H, CH), 6.84-6.87 (м, 1H, CH (Ar)), 6.96-6.99 (м, 2H, CH (Ar)), 7.22-7.25 (м, 1H, CH (Ar)), 7.45-7.48 (м, 2H, CH (Ar)), 7.57-7.61 (м, 3H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 339 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₁H₁₈N₂O₃S: C 66.65, H 4.79, N 7.40, O 12.68, S 8.47. Найдено: C 66.78, H 4.23, N 7.78, O 12.45, S 8.76.

Гидрохлорид 7-метил-5-(4-бромфенил)-6-бензоил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидина 2.19 получен из 5 г (0.013 моль) пиримидин-2-тиона **1.19**. Выход 5.1 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 190-192°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.98 (с, 3H, CH₃), 4.05-4.16 (м, 2H, CH₂S), 6.14 (с, 1H, CH), 7.08-7.10 (м, 2H, CH (Ar)), 7.43-7.52 (м, 3H, CH (Ar)), 7.80-7.98 (м, 4H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 428 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₀H₁₅BrN₂O₂S: C 56.22, H 3.54, Br 18.70, N 6.56, O 7.49, S 7.50. Найдено C 56.69, H 3.22, Br 18.39, N 6.71, O 7.34, S 7.65.

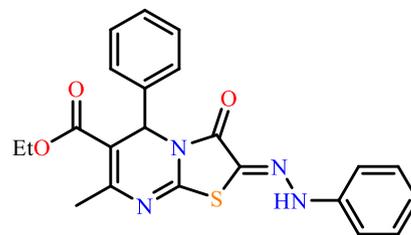
Гидрохлорид 7-метил-5-(3-нитрофенил)-6-бензоил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидина 2.20 получен из 5 г (0.014 моль) пиримидин-2-тиона **1.20**. Выход 5 г (83%), желтые кристаллы, т. пл. 173-175°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 3.13 (с, 3H, CH₃), 4.10-4.19 (м, 2H, CH₂S), 6.21 (с, 1H, CH), 7.45-7.72 (м, 5H, CH (Ar)), 7.78-7.81 (м, 2H, CH (Ar)), 8.13-8.26 (м, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр

ESI, m/z : 394 $[MH]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $C_{20}H_{15}N_3O_4S$: С 61.06, Н 3.84, N 10.68, О 16.27, S 8.15. Найдено С 61.45, Н 3.29, N 10.72, О 16.35, S 8.19.

3.4. Синтез 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 4.1-4.16

К суспензии ароматического амина (1 ммоль) в 1 ммоль соляной кислоты при охлаждении до 0-5°C прибавляли по каплям при постоянном перемешивании раствор 1 ммоль нитрита натрия в воде. Полученный раствор соли диазония при интенсивном перемешивании добавляли в приготовленный заранее раствор 1 ммоль тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и 1 ммоль ацетата натрия в этаноле при 0-5°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой. Полученный продукт отфильтровывали, промывали водой и очищали перекристаллизацией [55].

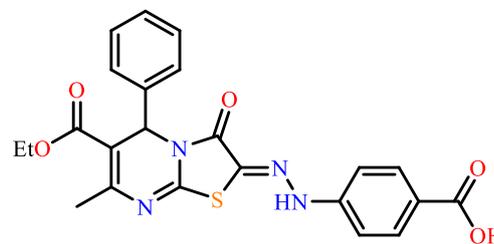
Этил-7-метил-3-оксо-5-фенил-2-(2-фенилгидразоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 4.1 получен из 5 г (0.016 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **2.1**. Выход 3.9 г (59%), желтые кристаллы, т. пл. 220-222°C. ИК-спектр, cm^{-1} : 3220 (ν N-H), 1728 (ν C=O), 1537 (ν C-C (Ph)), 1701 (ν C=O), 1045 (ν C=O), 694 (C-H (Ph)).



ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C) δ , м.д.: 1.15 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.51 (с, 3H, CH_3), 4.02-4.14 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.17 (с, 1H, CH-Ph), 7.17-7.21 (м, 4H, CH (Ph)), 7.23-7.30 (м, 4H, CH (Ph)), 7.37-7.39 (м, 2H, CH (Ph)), 9.05 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, 25°C) δ_c , м.д.: 14.1, 22.1, 55.1, 60.8, 109.8, 114.8, 120.7, 123.6, 128.1, 128.8, 129.0, 129.4, 139.4, 142.1, 150.8, 154.3, 160.8, 165.1. Масс-спектр ESI, m/z : 421 $[MH]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $C_{22}H_{20}N_4O_3S$, %: С, 62.84; Н, 4.79; N, 13.32; S, 7.62. Найдено, %: С, 62.97; Н, 4.88; N, 13.17; S, 7.42.

4-(2-(6-Этоксикарбонил-7-метил-3-оксо-5-фенил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2(3H)-илиден)гидразоно)бензойная кислота 4.2 получен из 5 г (0.016 моль) ти-

азоло[3,2-*a*]пиримидина **2.1**. Выход 5.1 г (61%), желтые кристаллы, т. пл. 278-280°C. ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C) δ , м.д.: 1.26 (т, $J = 7.2$ Гц,

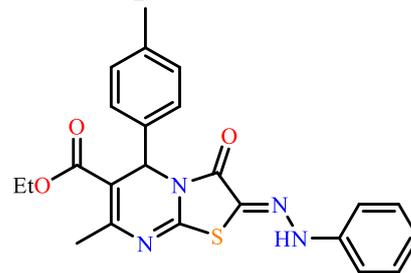


3H, OCH_2CH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3), 4.06-4.16 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.32 (с, 1H, CH-Ph), 7.21-7.39 (м, 9H, CH (Ph)), 10.40 (с, 1H, NH), 12.50 (с, 1H, COOH). Масс-спектр ESI, m/z : 465 $[MH]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $C_{23}H_{20}N_4O_5S$, %: С, 59.47; Н,

4.34; N, 12.06; O 17.22; S, 6.90. Найдено, %: C, 59.35; H, 4.78; N, 12.13, O 17.34; S, 6.40.

Этил-5-(4-метилфенил)-7-метил-3-оксо-2-(2-фенилгидразоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат

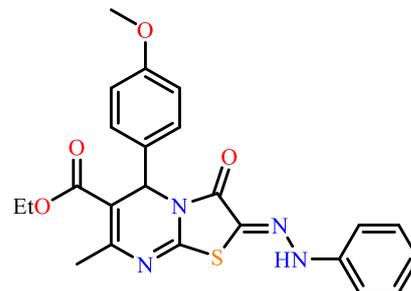
4.3 получен из 5 г (0.015 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.3**. Выход 3.8 г (58%), желтые кристаллы, т. пл. 151-153°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ, м.д.: 1.18 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.51 (с,



3H, CH₃), 4.06-4.13 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.16 (с, 1H, CH-Ph), 6.97-7.00 (м, 4H, CH (Ar)), 7.08-7.29 (м, 8H, CH (Ar)), 8.13 (с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, 25°C) δ_C, м.д.: 14.2, 21.3, 22.8, 55.2, 60.8, 110.2, 114.7, 122.5, 123.5, 128.0, 128.1, 129.5, 136.8, 138.8, 142.1, 151.9, 153.0, 161.0, 165.7. ИК-спектр, см⁻¹: 3320 (ν N-H), 1726 (ν C=O), 1707 (ν C=O), 1537 (ν C-C (Ar)), 743 (C-H (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 435 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₃H₂₂N₄O₃S, %: C, 63.58; H, 5.10; N, 12.89; S, 7.38. Найдено, %: C, 63.79; H, 4.99; N, 13.04; S, 7.30.

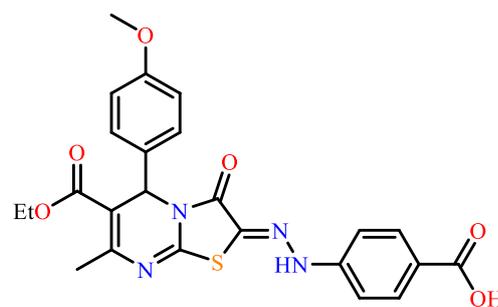
Этил-5-(4-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-2-(2-фенилгидразоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат

4.4 получен из 5 г (0.014 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.2**. Выход 3.8 г (58%), желтые кристаллы, т. пл. 123-125°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3242 (ν N-H), 1730 (ν C=O), 1701 (ν C=O), 1555 (ν C-C (Ar)), 748 (C-H (Ar)).



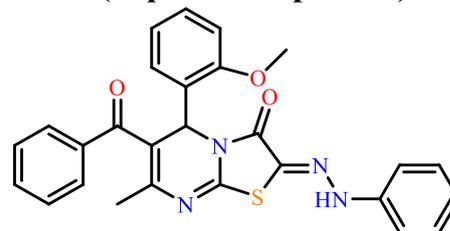
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ, м.д.: 1.18 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.51 (с, 3H, CH₃), 3.75 (с, 3H, CH₃), 4.06-4.14 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.17 (с, 1H, CH-Ph), 6.78-6.90 (м, 2H, CH (Ar)), 7.00-7.05 (м, 1H, CH (Ar)), 7.17-7.20 (м, 2H, CH (Ar)), 7.30-7.34 (м, 4H, CH (Ar)), 7.58 (с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, 25°C) δ_C, м.д.: 14.2, 22.7, 55.0, 55.4, 60.7, 110.3, 114.1, 114.7, 122.9, 123.7, 129.5, 129.6, 131.8, 141.9, 151.7, 152.3, 159.9, 161.1, 165.4 Масс-спектр ESI, m/z: 450 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₃H₂₂N₄O₄S, %: C, 61.32; H, 4.92; N, 12.44; O, 14.21; S, 7.12. Найдено, %: C, 61.34; H, 4.90; N, 12.65; O, 14.24; S, 6.87.

4-(2-(6-Этоксикарбонил-7-метил-3-оксо-5-(4-метоксифенил)-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-2(3H)-илиден)гидразоно)бензойная кислота 4.5 получен из 5 г (0.014 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **2.2**. Выход 4.2 г (59%), желтые кристаллы, т. пл. 263-265°C. ЯМР



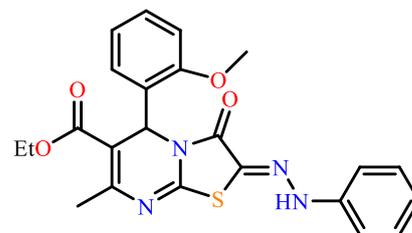
(400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.15 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.99-4.06 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.14 (с, 1H, CH-Ph), 6.74 (д, 2H, *J* = 7.9 Гц, CH(Ar)), 6.90-6.97 (м, 2H, CH(Ar)), 7.24-7.29 (м, 2H, CH(Ar)), 8.13-8.10 (м, 2H, CH(Ar)), 10.76 (с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 495 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₄H₂₂N₄O₆S, %: C, 58.29; H, 4.48; N, 11.33; O 19.41; S, 6.48. Найдено, %: C, 58.36; H, 4.43; N, 11.31; O 19.45; S, 6.45.

6-Бензоил-5-(2-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-2-(2-фенилгидразоно)-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он 4.6 полу-



чен из 5 г (0.013 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **2.18**. Выход 4.1 г (65%), желтые кристаллы, т. пл. 178-180°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3247 (ν N-H), 1735 (ν C=O), 1715 (ν C=O). ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.70 (с, 3H, CH₃), 3.36 (с, 3H, OCH₃), 6.23 (с, 1H, CH-Ph), 6.85-6.88 (м, 1H, CH(Ar)), 6.95-7.00 (м, 3H, CH(Ar)), 7.21-7.26 (м, 3H, CH(Ar)), 7.30-7.33 (м, 2H, CH(Ar)), 7.45-7.49 (м, 2H, CH(Ar)), 7.58-7.62 (м, 2H, CH(Ar)), 10.90 (с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, 25°C) δ_C, м.д.: 20.5, 55.7, 58.3, 112.4, 114.0, 121.2, 122.6, 127.8, 128.0, 131.2, 131.5, 131.5, 131.9, 133.6, 139.8, 142.4, 148.6, 152.6, 154.8, 158.5, 167.3, 187.4. HRESI-MS, *m/z* [M + H]⁺: 483.1485, 484.1519 (вычислено для C₂₇H₂₃N₄O₃S⁺); 483.1481, 484.1513 (найдено).

Этил-5-(2-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-2-(2-фенилгидразоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбокси-

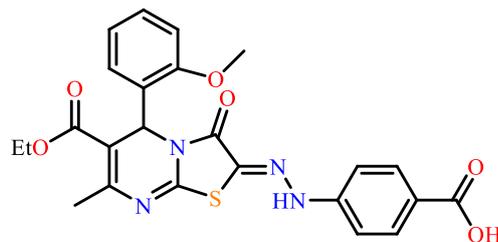


лат **4.7** получен из 5 г (0.014 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **2.4**. Выход 3.4 г (53%), желтые кристаллы, т. пл. 136-138°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3240 (ν N-H), 1701 (ν C=O), 1701 (ν C=O), 1548 (ν C-C (Ar)), 754 (C-H (Ar)). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ, м.д.: 1.17 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.52 (с, 3H, CH₃), 4.09-4.11 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.20 (с, 1H, CH-Ph), 6.97-7.03 (м, 1H, CH (Ar)), 7.10-7.16 (м, 2H, CH (Ar)), 7.22-7.35 (м, 4H, CH (Ar)), 7.38-7.41

(м, 2H, CH (Ar)), 8.08 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C) δ_{C} , м.д.: 14.1, 22.7, 23.0, 55.5, 60.8, 110.1, 114.0, 114.7, 122.2, 123.6, 123.7, 128.1, 128.2, 128.8, 128.9, 129.5, 129.6, 139.6, 139.9, 142.0, 151.9, 152.9, 160.9, 165.6. ИК-спектр, cm^{-1} : 3240 (ν N–H), 1701 (ν C=O), 1548 (ν C–C (Ar)), 1070 (ν C=O), 754 (C–H (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z : 451 $[\text{MH}]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, %: C, 61.32; H, 4.92; N, 12.44; O, 14.21; S, 7.12. Найдено, %: C, 61.27; H, 4.97; N, 12.45; O, 14.25; S, 7.06.

4-(2-(6-Этоксикарбонил-7-метил-3-оксо-5-(2-метоксифенил)-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2(3H)-илиден)гидра-

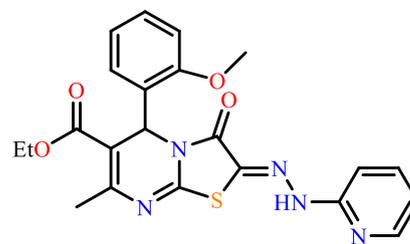
зано)бензойная кислота 4.8 получен из 5 г (0.014 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.4**. Выход 4.3 г (60%), желтые кристаллы, т. пл. 156-158°C. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C) δ , м.д.:



1.17 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.49 (с, 3H, CH_3), 2.52 (с, 3H, CH_3), 4.09-4.11 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.20 (с, 1H, CH-Ph), 6.97-7.03 (м, 1H, CH (Ar)), 7.10-7.16 (м, 2H, CH (Ar)), 7.22-7.35 (м, 4H, CH (Ar)), 7.38-7.41 (м, 2H, CH (Ar)), 8.08 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6 , 25°C) δ_{C} , м.д.: 14.1, 22.7, 23.0, 55.5, 60.8, 110.1, 114.0, 114.7, 122.2, 123.6, 123.7, 128.1, 128.2, 128.8, 128.9, 129.5, 129.6, 139.6, 139.9, 142.0, 151.9, 152.9, 160.9, 165.6. ИК-спектр, cm^{-1} : 3240 (ν N–H), 1701 (ν C=O), 1548 (ν C–C (Ar)), 1070 (ν C=O), 754 (C–H (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z : 495 $[\text{MH}]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, %: C, 61.32; H, 4.92; N, 12.44; O, 14.21; S, 7.12. Найдено, %: C, 61.27; H, 4.97; N, 12.45; O, 14.25; S, 7.06.

Этил-7-метил-3-оксо-5-(4-метоксифенил)-2-(2-(пиридин-2-ил)гидра-

зоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 4.9 получен из 5 г (0.014 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.4**. Выход 4.4 г (67%), желтые кристаллы, т. пл. 154-156°C. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C) δ , м.д.:

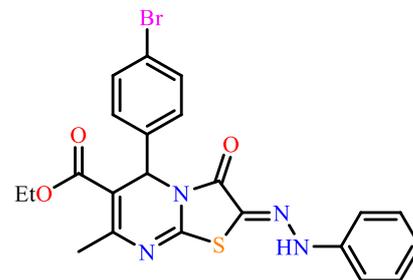


1.03 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 3.90-3.96 (м, 2H, OCH_2CH_3), 5.50 (с, 1H, CH-Ph), 6.86-6.90 (м, 2H, CH (Ar)), 6.98-7.00 (м, 2H, CH (Ar)), 7.04-7.07 (м, 2H, CH (Ar)), 7.21-7.26 (м, 2H, CH (Ar)), 9.01 (с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z : 452 $[\text{MH}]^+$. Элементный

анализ, рассчитано для $C_{22}H_{21}N_5O_4S$, %: C, 58.53; H, 4.69; N, 15.51; O, 14.17; S, 7.10. Найдено, %: C, 58.59; H, 4.65; N, 15.53; O, 14.11; S, 7.12.

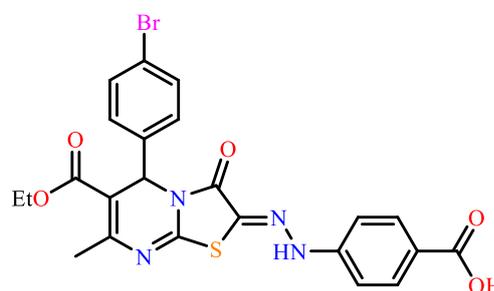
Этил-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2-(2-фенилгидразоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат **4.10**

получен из 5 г (0.013 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.5**. Выход 4.1 г (65%), желтые кристаллы, т. пл. 165-167°C. ИК-спектр, cm^{-1} : 3220 (ν N-H), 1741 (ν C=O), 1712 (ν C=O). ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), 4.00-4.06 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.00 (с, 1H, CH-Ph), 6.98-7.00 (м, 2H, CH (Ar)), 7.22-7.23 (м, 2H, CH (Ar)), 7.25-7.27 (м, 2H, CH (Ar)), 7.30-7.33 (м, 2H, CH (Ar)), 7.55-7.57 (м, 2H, CH (Ar)), 10.96 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ с, м.д.: 14.0, 29.7, 57.4, 61.3, 115.4, 123.0, 124.6, 128.3, 128.6, 129.6, 130.0, 130.5, 131.0, 133.1, 142.8, 148.6, 152.6, 154.8. HRESI-MS, m/z $[M + H]^+$: 499.0434, 500.0468, 501.0414, 502.0448 (вычислено для $C_{22}H_{20}BrN_4O_3S^+$); 499.0431, 500.0459, 501.0414, 502.044 (найдено).



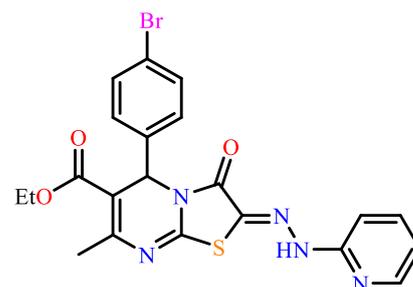
4-(2-(6-Этоксикарбонил-7-метил-3-оксо-5-(4-бромфенил)-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2(3H)-илиден)гидразоно)бензойная кислота **4.11**

получен из 5 г (0.013 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.5**. Выход 4.0 г (58%), желтые кристаллы, т. пл. 181-183°C. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.14 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.40 (с, 3H, CH_3), 4.03-4.07 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.01 (с, 1H, CH-Ph), 7.27-7.29 (м, 4H, CH (Ar)), 7.57 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.90 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.55-7.57 (м, 2H, CH (Ar)), 11.20 (с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z : 544 $[MH]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $C_{23}H_{19}BrN_4O_5S$, %: C, 50.84; H, 3.52; Br, 14.70; N, 10.31; O, 14.72; S, 5.90. Найдено, %: C, 50.82; H, 3.57; Br, 14.73; N, 10.27; O, 14.70; S, 5.91.



Этил-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2-(2-(пиридин-2-ил)гидразоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат **4.12**

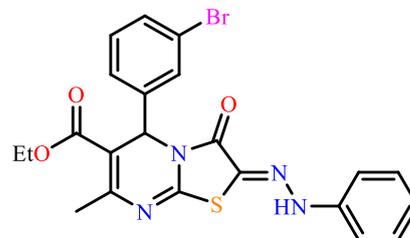
получен из 5 г (0.013 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.5**. Выход 4.4 г (69%), желтые кристаллы, т. пл. 154-156°C. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.13 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.39 (с,



3H, CH₃), 4.01-4.10 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.00 (с, 1H, CH-Ph), 6.97-7.02 (м, 1H, CH (Ar)), 7.21-7.34 (м, 5H, CH (Ar)), 7.55-7.58 (м, 2H, CH (Ar)), 10.94 (с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z: 501 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₁H₁₈BrN₅O₃S, %: C, 50.41; H, 3.63; Br, 15.97; N, 14.00; O, 9.59; S, 6.41. Найдено, %: C, 50.45; H, 3.60; Br, 15.93; N, 14.04; O, 9.57; S, 6.41.

Этил-5-(3-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2-(2-фенилгидразоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6- карбоксилат

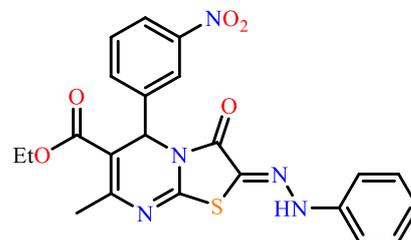
4.13 получен из 5 г (0.013 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.6**. Выход 3.4 г (54%), желтые кристаллы, т. пл. 176-178°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 0.74 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.01 (с, 3H, CH₃),



3.61-3.72 (м, 2H, OCH₂CH₃), 5.61 (с, 1H, CH-Ph), 6.60 (т, J = 7.3 Гц, 1H, CH (Ar)), 6.83-6.85 (м, 2H, CH (Ar)), 6.90-6.97 (м, 4H, CH (Ar)), 7.07-7.08 (м, 1H, CH (Ar)), 7.12-7.15 (м, 1H, CH (Ar)), 10.58 (с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z: 500 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₂H₁₉BrN₄O₃S, %: C, 52.91; H, 3.84; Br, 16.00; N, 11.22; O, 9.61; S, 6.42. Найдено, %: C, 52.93; H, 3.87; Br, 16.03; N, 11.18; O, 9.62; S, 6.37.

Этил-5-(3-нитрофенил)-7-метил-3-оксо-2-(2-фенилгидразоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат

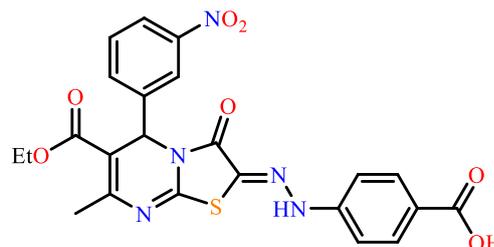
4.14 получен из 5 г (0.014 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.8**. Выход 4.5 г (70%), желтые кристаллы, т. пл. 181-183°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.65 (с, 3H, CH₃),



3.72-3.75 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.35 (с, 1H, CH-Ph), 7.08-7.11 (м, 1H, CH (Ar)), 7.30-7.32 (м, 2H, CH (Ar)), 7.39-7.41 (м, 2H, CH (Ar)), 7.55-7.58 (м, 1H, CH (Ar)), 7.78-7.80 (м, 2H, CH (Ar)), 8.20-8.23 (м, 1H, CH (Ar)), 8.28 (с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z: 466 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₂H₁₉N₅O₅S, %: C, 56.77; H, 4.11; N, 15.05; O, 17.19; S, 6.89. Найдено, %: C, 56.75; H, 4.14; N, 15.08; O, 17.15; S, 6.88.

4-(2-(6-Этоксикарбонил-7-метил-3-оксо-5-(3-нитрофенил)-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2(3H)-илиден)гидразоно)бензойная кислота

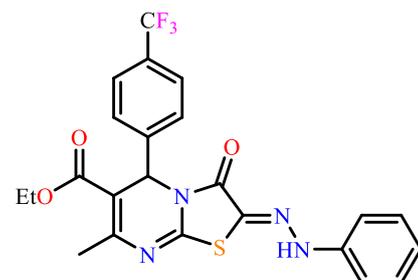
4.15 получен из 5 г (0.014 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **2.8**. Выход 4.8 г (68%), желтые кристаллы, т. пл. 171-173°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.11 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.43 (с, 3H, CH₃), 4.00-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.16



(с, 1H, CH-Ph), 7.28 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.69 (т, $J = 8$ Гц, 1H, CH (Ar)), 7.79-7.81 (м, 1H, CH (Ar)), 7.89 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, CH (Ar)), 8.12 (уш.с, 1H, CH (Ar)), 8.18-8.20 (м, 2H, CH (Ar)), 11.23 (с, 1H, NH), 12.61 (уш.с, 1H, COOH). Масс-спектр ESI, m/z : 511 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₃H₁₉N₅O₇S, %: C, 54.22; H, 3.76; N, 13.75; O, 21.98; S, 6.29. Найдено, %: C, 54.25; H, 3.73; N, 13.78; O, 21.83; S, 6.41.

Этил-5-(4-трифторметилфенил)-7-метил-3-оксо-2-(2-фенилгидразоно)-3,5-дигидро-2H-тиазоло-ло[3,2-*a*]пиримидин-6-кар-

боксилат 4.16 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **2.7**. Выход 0.8 г (65%), желтые кристаллы, т. пл. 202-204°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃),



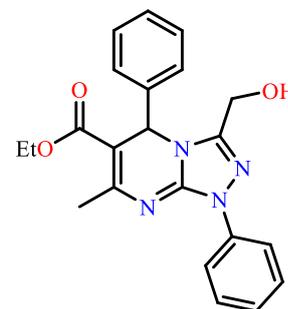
4.03-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.10 (с, 1H, CH-Ph), 6.98-7.02 (м, 1H, CH (Ar)), 7.21-7.24 (м, 2H, CH (Ar)), 7.31-7.34 (м, 2H, CH (Ar)), 7.55 (д, $J = 8$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.75 (д, $J = 8$ Гц, 2H, CH (Ar)), 10.98 (с, 1H, NH). Масс-спектр ESI, m/z : 490 [MH]⁺.

3.5. Синтез тиазоло[4,3-*a*]пиримидинов 5.1-5.6

К 1 ммоль 2-арилгидразона тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, растворенного в этаноле, добавляли 1 ммоль оксида ванадия(V) и 4 ммоль боргидрида натрия. Далее реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Смесь отфильтровывали, фильтрат разбавляли водой, продукт экстрагировали хлороформом, хлороформный раствор упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из этилацетата [126].

Этил-3-(гидроксиметил)-7-метил-1,5-дифенил-1,5-дигидро-[1,2,4]-тиазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 5.1 получен из 1

г (0.0024 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **4.1**. Выход 0.7 г (76%), белые кристаллы, т. пл. 163-164°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3433 (ν O-H), 1685 (ν C=N), 1577 (ν C-C (Ph)). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ, м.д.: 1.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.52 (с, 3H, CH₃), 3.95-4.11 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.17 (д, $J = 14.2$ Гц,



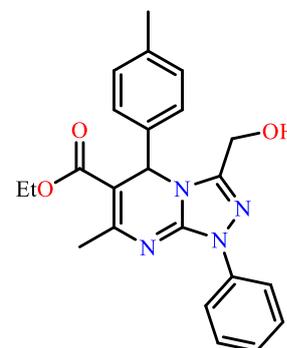
CH₂OH), 4.42 (д, $J = 14.2$ Гц, CH₂OH), 6.29 (с, 1H, CH-Ph), 7.23-7.31 (м, 5H, CH (Ph)), 7.36-7.39 (м, 2H, CH (Ph)), 7.41-7.46 (м, 2H, CH (Ph)), 8.11-8.13 (м, 1H, CH (Ph)). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, 25°C) δ_C, м.д.: 14.3, 25.1, 55.7, 57.7, 59.7, 98.5, 120.1, 126.5, 127.3, 128.6, 128.8, 129.1, 137.4, 143.1, 146.5, 148.5, 159.0, 166.6. Масс-спектр ESI, m/z : 392

[MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₂H₂₂N₄O₃, %: С, 67.68; Н, 5.68; N, 14.35; О 12.29. Найдено, %: С, 67.67; Н, 5.66; N, 14.38; О 12.29.

Этил-3-(гидроксиметил)-5-(4-метилфенил)-7-метил-1-фенил-1,5-дигидро-[1,2,4]-триазоло[4,3-а]пиримидин-6-карбоксилат

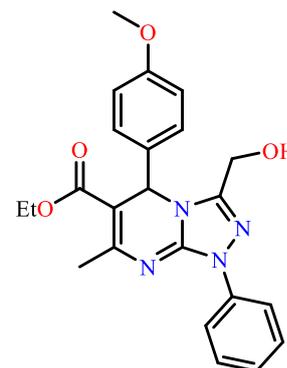
5.2 получен из 1 г (0.0023 моль) триазоло[3,2-а]пиримидина **4.3**.

Выход 0.74 г (80%), белые кристаллы, т. пл. 175-177°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3297 (ν O–H), 1668 (ν C=N), 1587 (ν C–C (Ph)). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ, м.д.: 1.17 (т, J = 7.3 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.51 (с, 3H, CH₃), 4.00-4.10 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.20 (д, J = 14.1 Гц, CH₂OH), 4.42 (д, J = 14.1 Гц, CH₂OH), 6.26 (с, 1H, CH-Ph), 7.06-7.09 (м, 2H, CH (Ph)), 7.23-7.28 (м, 3H, CH (Ph)), 7.41-7.46 (м, 2H, CH (Ph)), 8.09-8.13 (м, 2H, CH (Ph)). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, 25°C) δ_с, м.д: 14.3, 21.2, 25.0, 55.6, 57.4, 59.7, 98.6, 120.1, 126.5, 127.2, 129.1, 129.5, 137.4, 138.5, 140.2, 146.6, 148.5, 158.7, 166.6. Масс-спектр ESI, m/z: 406 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₃H₂₄N₄O₃, %: С, 68.30; Н, 5.98; N, 13.85; О 11.87. Найдено, %: С, 68.32; Н, 5.97; N, 13.81; О 11.90.



Этил-3-(гидроксиметил)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-1-фенил-1,5-дигидро-[1,2,4]-триазоло[4,3-а]пиримидин-6-карбоксилат **5.3** получен из 1 г (0.0022 моль) триазоло[3,2-а]пиримидина **4.4**.

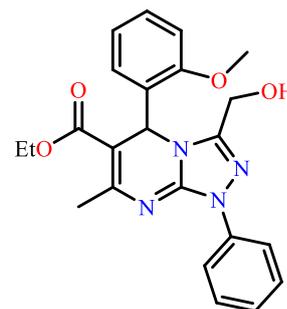
Выход 0.72 г (78%), белые кристаллы, т. пл. 161-162°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3242 (ν O–H), 1699 (ν C=N), 1585 (ν C–C (Ph)). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ, м.д.: 1.17 (т, J = 7.4 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.51 (с, 3H, CH₃), 3.75 (с, 3H, CH₃), 4.04-4.06 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.21 (д, J = 14 Гц, CH₂OH), 4.44 (д, J = 14 Гц, CH₂OH), 6.25 (с, 1H, CH-Ph), 6.78-6.80 (м, 2H, CH (Ph)), 7.24-7.31 (м, 3H, CH (Ph)), 7.42-7.46 (м, 2H, CH (Ph)), 8.11-8.13 (м, 2H, CH (Ph)). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, 25°C) δ_с, м.д: 14.4, 25.1, 55.4, 55.7, 57.1, 59.6, 98.7, 114.1, 120.1, 126.4, 128.6, 129.1, 135.5, 137.5, 146.6, 148.4, 158.6, 159.7, 166.7. Масс-спектр ESI, m/z: 422 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₃H₂₄N₄O₄, %: С, 65.70; Н, 5.75; N, 13.33; О 15.22. Найдено, %: С, 65.72; Н, 5.77; N, 13.30; О 15.21.



Этил-3-(гидроксиметил)-5-(2-метоксифенил)-7-метил-1-фенил-1,5-дигидро-[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-карбоксилат

5.4 получен из 1 г (0.0022 моль) триазоло[3,2-*a*]пиримидина **4.7**.

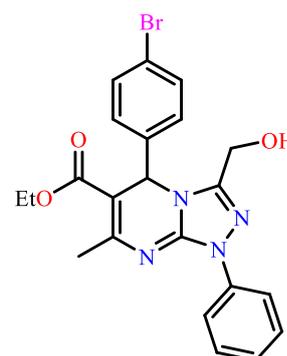
Выход 0.69 г (75%), белые кристаллы, т. пл. 187-188°C. ИК-спектр, cm^{-1} : 3435 (ν O–H), 1689 (ν C=N), 1579 (ν C–C (Ph)). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C) δ , м.д.: 1.12 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.53 (с, 3H, CH_3), 3.87 (с, 3H, CH_3), 4.00-4.02 (м, 2H, OCH_2CH_3), 4.28 (д, $J = 14.4$ Гц, CH_2OH), 4.43 (д, $J = 14.4$ Гц, CH_2OH), 6.67 (с, 1H, CH-Ph), 6.87-6.92 (м, 1H, CH (Ph)), 7.22-7.27 (м, 3H, CH (Ph)), 7.40-7.46 (м, 3H, CH (Ph)), 8.12-8.14 (м, 2H, CH (Ph)). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C) $\delta_{\text{с}}$, м.д: 14.3, 25.2, 52.1, 55.7, 56.0, 59.4, 97.1, 111.2, 120.2, 121.7, 126.3, 129.1, 130.0, 130.4, 130.9, 137.6, 146.8, 148.8, 155.9, 159.8, 166.6. Масс-спектр ESI, m/z : 422 $[\text{MH}]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$, %: C, 65.70; H, 5.75; N, 13.33; O 15.22. Найдено, %: C, 65.71; H, 5.72; N, 13.37; O 15.20.



Этил-3-(гидроксиметил)-5-(4-бромфенил)-7-метил-1-фенил-1,5-дигидро-[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-карбоксилат

5.5 получен из 1 г (0.002 моль) триазоло[3,2-*a*]пиримидина **4.10**.

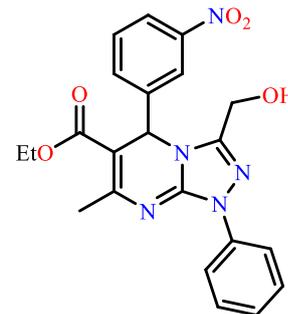
Выход 0.78 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 161-162°C. ИК-спектр, cm^{-1} : 3273 (ν O–H), 1654 (ν C=N), 1587 (ν C–C (Ph)). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , 25°C) δ , м.д.: 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.55 (с, 3H, CH_3), 4.04-4.13 (м, 2H, OCH_2CH_3), 4.21 (д, $J = 14.3$ Гц, CH_2OH), 4.55 (д, $J = 14.3$ Гц, CH_2OH), 6.43 (с, 1H, CH-Ph), 7.32-7.36 (м, 3H, CH (Ph)), 7.46-7.50 (м, 4H, CH (Ph)), 8.03-8.04 (м, 2H, CH (Ph)). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , 25°C) $\delta_{\text{с}}$, м.д: 13.8; 20.2; 55.5; 58.8; 64.1; 123.3; 123.7; 124.5; 125.2; 129.9; 130.1; 130.5; 131.8; 132.0; 140.1; 148.6; 155.0; 164.4. Масс-спектр ESI, m/z : 470 $[\text{MH}]^+$. Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_3$, %: C, 56.30; H, 4.51; Br 17.02; N, 11.94; O 10.23. Найдено, %: C, 56.34; H, 4.48; Br 17.03; N, 11.91; O 10.24.



Этил-3-(гидроксиметил)-5-(3-нитрофенил)-7-метил-1-фенил-1,5-дигидро-[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-карбоксилат

5.6 получен из 1 г (0.0021 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **4.14**.

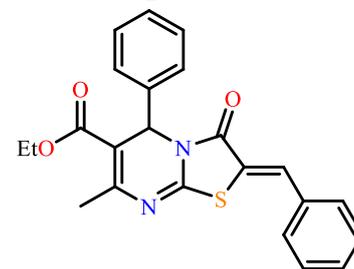
Выход 0.79 г (86%), белые кристаллы, т. пл. 168-169°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3289 (ν O–H), 1671 (ν C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ, м.д.: 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.61 (с, 3H, CH₃), 4.05-4.14 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.18 (д, *J* = 14.3 Гц, CH₂OH), 4.68 (д, *J* = 14.3 Гц, CH₂OH), 6.73 (с, 1H, CH-Ph), 6.85-6.87 (м, 1H, CH (Ph)), 7.22-7.26 (м, 1H, CH (Ph)), 7.40-7.43 (м, 1H, CH (Ph)), 7.49-7.61 (м, 3H, CH (Ph)), 7.87-7.89 (м, 1H, CH (Ph)), 8.18-8.21 (м, 1H, CH (Ph)), 8.31 (уш.с, 1H, CH (Ph)). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, 25°C) δ_C, м.д.: 14.2; 22.7; 54.8; 57.5; 61.3; 120.5; 123.0; 125.3; 128.3; 128.6; 129.6; 130.0; 131.0; 133.1; 134.5; 141.1; 148.5; 149.5; 163.6. Масс-спектр ESI, *m/z*: 436 [MH]⁺. Элементный анализ, рассчитано для C₂₂H₂₁N₅O₅, %: C, 60.68; H, 4.86; N, 16.08; O 18.37. Найдено, %: C, 60.65; H, 4.87; N, 16.13; O 18.35.



3.6. Синтез 2-арилметилендигидро[3,2-*a*]пиримидинов **6.1-6.56**

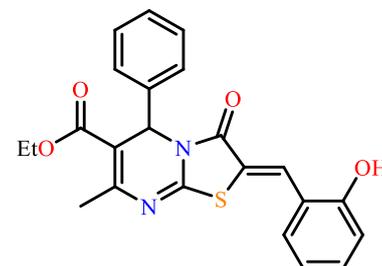
К 1 ммоль тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, предварительно обработанного 1%-ым раствором NaOH и растворенного в этаноле, добавляли 1 ммоль ароматического бензальдегида и каталитическое количество основания (морфолина, пиперидина или пирролидина). Смесь перемешивали в течение 6 ч при кипячении. Выпавший осадок после охлаждения реакционной смеси отфильтровывали, промывали холодным этанолом и очищали перекристаллизацией из метилового спирта.

Этил-(2*Z*)-2-бензилиден-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат **6.1** получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.1**. Выход 1.1 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 176-178°C (лит. т. пл. 178-179°C [57]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [57].



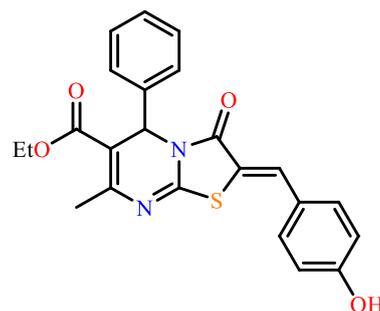
Этил-(2*Z*)-2-(2-гидроксибензилиден)-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат

6.2 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.1**. Выход 1.1 г (80%), оранжевые кристаллы, т. пл. 215-218°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3371 (O–H), 3299 (O–H), 1702 (ν C=O), 1682 (ν C=O), 1546, 1159, 1081, 754. ЯМР ¹H (600

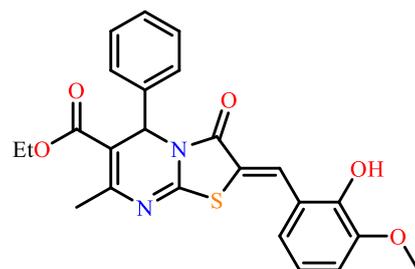


МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.12 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.39 (с, 3H, CH₃), 3.99-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.05 (с, 1H, CH-Ph), 6.93-6.97 (м, 2H, CH (Ph)), 7.28-7.38 (м, 7H, CH (Ph)), 7.96 (с, 1H, C=CH), 10.58 (с, 1H, OH). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ_с, м.д.: 13.8, 22.4, 54.7, 60.2, 108.5, 116.2, 118.2, 119.8, 127.4, 128.5, 128.7, 131.5, 132.6, 137.2, 140.4, 151.3, 156.7, 157.2, 164.5. HRESI-MS, m/z [M+H]⁺: 421.1217, 422.1250, 423.1284, 424.1208 (вычислено для C₂₃H₂₁N₂O₄S⁺); 421.1216, 422.1245, 423.1223, 424.1246 (найдено).

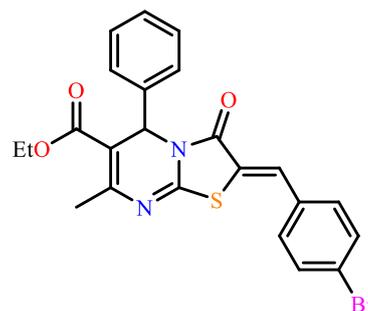
Этил-(2*Z*)-2-(4-гидроксибензилиден)-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.3 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.1**. Выход 1.1 г (84%), оранжевые кристаллы, т. пл. 191-193°C (лит. т. пл. 192°C [58]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [58].



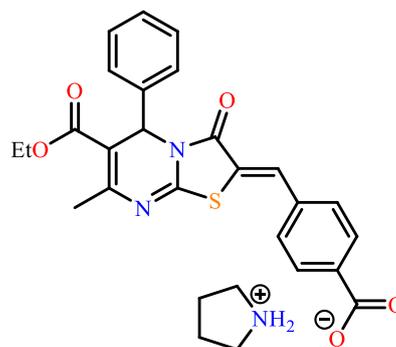
Этил-(2*Z*)-2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.4 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.1**. Выход 1.3 г (89%), оранжевые кристаллы, т. пл. 231-233°C (лит. т. пл. 232.1-234.4°C [60]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [60].



Этил-(2*Z*)-2-(4-бромбензилиден)-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.5 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.1**. Выход 1.3 г (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 178-180°C (лит. т. пл. 177-178°C [185]). Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [185].



Z-4-((6-(этоксикарбонил)-7-метил-3-оксо-5-фенил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2(3*H*)-илиден)метил)-бензоат пирролидиния 6.6 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.1**. Выход 1.4 г (85%), оранжевые кристаллы, т. пл. 210-212°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.80-1.83 (м, 2H, CH₂(пиррол.)), 2.40 (с, 3H, CH₃), 3.06-3.09 (м, 2H, CH₂(пиррол.)), 4.02-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃),



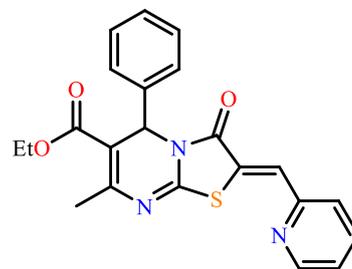
6.06 (с, 1H, CH-Ph), 7.29-7.32 (м, 3H, CH (Ph)), 7.34-7.37 (м, 2H, CH (Ph)), 7.55 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, CH (Ar)), 7.79 (с, 1H, C=CH), 7.96 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z : 447 $[M-C_4H_{10}N^+]$. Вычислено для $C_{28}H_{28}N_3O_5S$, %: C, 64.85; H, 5.44; N, 8.10; O 15.42; S, 6.18. Найдено, %: C, 64.83; H, 5.46; N, 8.13; O 15.43; S, 6.15.

Этил-(2Z)-7-метил-3-оксо-5-фенил-2-(пиридин-2-илметилден)-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 6.7

получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **3.1**. Выход 1.1 г (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 200-202°C. ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.:

1.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), 4.02-

4.08 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.06 (с, 1H, CH-Ph), 7.27-7.31 (м, 3H, CH (Ph)), 7.34-7.36 (м, 2H, CH (Ph)), 7.43-7.45 (м, 1H, CH (Ar)), 7.81 (с, 1H, CH (Ar)), 7.83 (с, 1H, C=CH), 7.92-7.95 (м, 1H, CH (Ar)), 8.77-8.79 (м, 1H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z : 406 $[MH]^+$. Вычислено для $C_{22}H_{19}N_3O_3S$, %: C, 65.17; H, 4.72; N, 10.36; O 11.84; S, 7.91. Найдено, %: C, 65.20; H, 4.75; N, 10.32; O 11.82; S, 7.91.



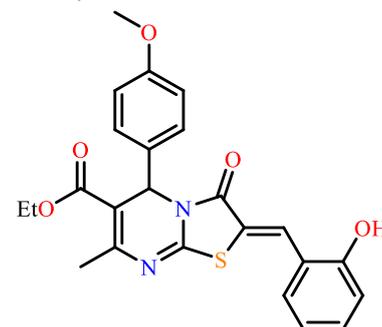
Этил-(2Z)-2-(2-гидроксибензилиден)-(4-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-5-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 6.8

получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **3.2**. Выход 1.1 г (88%), оранжевые кристаллы, т. пл. 242-244°C. ИК-спектр, cm^{-1} : 3434 (O-H), 1709 (ν C=O),

1600, 1542, 1173, 745. ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.:

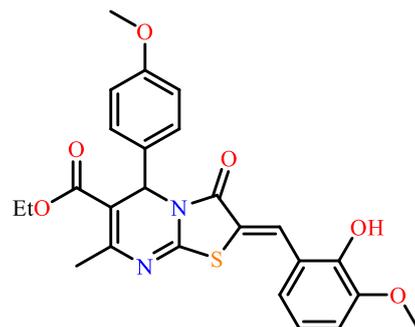
1.13 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.38 (с, 3H, CH_3),

3.71 (с, 3H, CH_3), 3.99-4.08 (м, 2H, OCH_2CH_3), 5.99 (с, 1H, CH-Ar), 6.88-6.96 (м, 4H, CH (Ar)), 7.21-7.23 (м, 2H, CH (Ar)), 7.29-7.36 (м, 2H, CH (Ar)), 7.96 (с, 1H, C=CH), 10.63 (уш.с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ_c , м.д: 14.4, 22.9, 54.8, 55.6, 60.6, 107.3, 112.5, 116.6, 118.8, 120.3, 120.5, 127.7, 128.1, 129.1, 130.4, 131.4, 133.1, 151.1, 156.4, 157.5, 158.0, 165.0, 165.8. HRESI-MS, m/z $[M+H]^+$: 451.1322, 452.1356, 453.1280 (вычислено для $C_{24}H_{23}N_2O_5S^+$); 451.1326 (найдено).



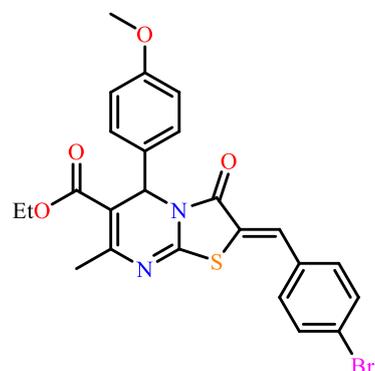
Этил-(2*Z*)-2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)-7-

метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.9 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.2**. Выход 1.2 г (89%), оранжевые кристаллы, т. пл. 243-245°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 4.01-4.07 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.00 (с, 1H, CH-Ar), 6.89-6.98 (м, 4H, CH (Ph)), 7.08-7.13 (м, 1H, CH (Ar)), 7.21-7.23 (м, 2H, CH (Ar)), 7.99 (с, 1H, C=CH), 9.78 (с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 481 [MH]⁺. Вычислено для C₂₅H₂₄N₂O₆S, %: C, 62.49; H, 5.03; N, 5.83; O 19.98; S, 6.67. Найдено, %: C, 62.47; H, 5.06; N, 5.85; O 19.96; S, 6.66.



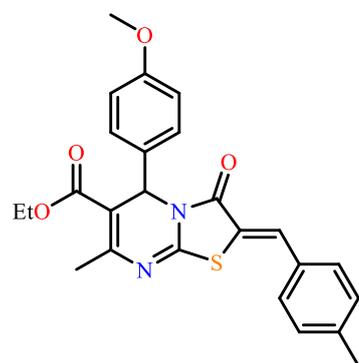
Этил-(2*Z*)-2-(4-бромбензилиден)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-2,3-

дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.10 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.2**. Выход 1.3 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 197-199°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.39 (с, 3H, CH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.02-4.07 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.00 (с, 1H, CH-Ar), 6.89 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.22 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.55 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.74 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.78 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 514 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₁BrN₂O₄S, %: C, 56.15; H, 4.12; Br 15.56; N, 5.46; O 12.46; S, 6.24. Найдено, %: C, 56.16; H, 4.15; Br 15.52; N, 5.45; O 12.44; S, 6.28.



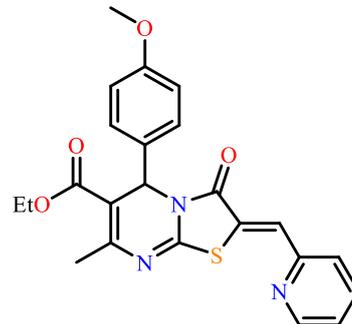
Этил-(2*Z*)-2-(4-метилбензилиден)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-2,3-

дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.11 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.2**. Выход 1.1 г (83%), оранжевые кристаллы, т. пл. 174-176°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃), 2.39 (с, 3H, CH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.02-4.07 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.01 (с, 1H, CH-Ar), 6.89 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.22 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.35 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.50 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.75 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 449 [MH]⁺. Вычислено

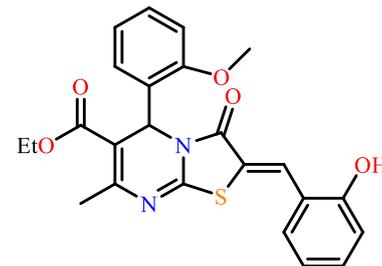


для $C_{25}H_{24}N_2O_4S$, %: C, 66.95; H, 5.39; N, 6.25; O 14.27; S, 7.15. Найдено, %: C, 66.97; H, 5.35; N, 6.27; O 14.24; S, 7.17.

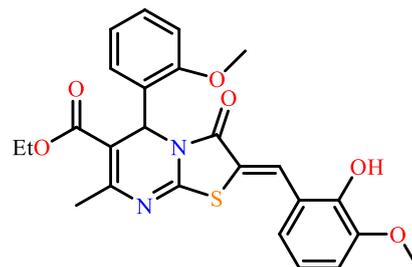
Этил-(2*Z*)-2-(пиридин-2-илметилден)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.12 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 3.2. Выход 1.1 г (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 186-188°C. ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.14 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), 3.71 (с, 3H, OCH_3), 4.02-4.08 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.00 (с, 1H, CH-Ar), 6.88-6.90 (м, 2H, CH (Ar)), 7.20-7.23 (м, 2H, CH (Ar)), 7.42-7.44 (м, 1H, CH (Ar)), 7.82-7.83 (м, 2H, CH (Ar) + C=CH), 7.92-7.95 (м, 1H, CH (Ar)), 8.77-8.78 (м, 1H, CH(Ar)). Масс-спектр ESI, m/z : 436 $[MH]^+$. Вычислено для $C_{23}H_{22}N_3O_4S$, %: C, 63.43; H, 4.86; N, 9.65; O 14.69; S, 7.36. Найдено, %: C, 63.45; H, 4.84; N, 9.66; O 14.64; S, 7.41.



Этил-(2*Z*)-2-(2-гидроксибензилиден)-(2-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-5-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.13 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 3.4. Выход 1.1 г (88%), оранжевые кристаллы, т. пл. 187-190°C. ИК-спектр, cm^{-1} : 3412 (O-H), 1717 (ν C=O), 1707 (ν C=O), 1512, 1157, 762. ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.14 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.72 (с, 3H, CH_3), 3.99-4.04 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.17 (с, 1H, CH-Ar), 6.90-7.01 (м, 4H, CH (Ar)), 7.25-7.37 (м, 4H, CH (Ar)), 7.89 (с, 1H, C=CH), 10.51 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ_C , м.д: 14.3, 22.7, 53.7, 56.0, 60.6, 107.3, 112.5, 116.6, 118.8, 120.3, 120.5, 127.7, 128.1, 129.1, 130.4, 131.4, 133.1, 151.1, 156.4, 157.5, 158.0, 165.0, 165.8. HRESI-MS, m/z $[M+H]^+$: 451.1322, 452.1356, 453.1280 (вычислено для $C_{24}H_{23}N_2O_5S^+$); 451.1328, 452.1350, 453.1333 (найдено).

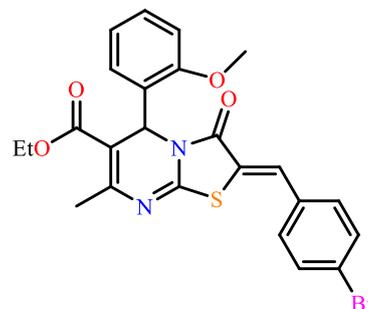


Этил-(2*Z*)-2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-(2-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-5-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.14 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 3.4. Выход 1.2 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 193-195°C. ЯМР 1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.15 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3),

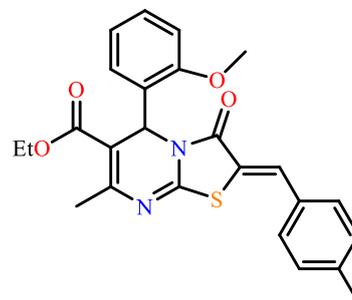


2.30 (с, 3H, CH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.99-4.05 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.17 (с, 1H, CH-Ar), 6.91-6.95 (м, 2H, CH (Ar)), 6.97-7.01 (м, 2H, CH (Ar)), 7.09-7.10 (м, 1H, CH (Ar)), 7.25-7.29 (м, 2H, CH (Ar)), 7.92 (с, 1H, C=CH), 9.71 (уш.с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z: 481 [MH]⁺. Вычислено для C₂₅H₂₄N₂O₆S, %: C, 62.49; H, 5.03; N, 5.83; O 19.98; S, 6.67. Найдено, %: C, 62.51; H, 5.07; N, 5.80; O 19.95; S, 6.67.

Этил-(2Z)-2-(4-бромбензилиден)-(2-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-5-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 6.15 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина 3.4. Выход 1.2 г (81%), оранжевые кристаллы, т. пл. 167-169°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.15 (т, J = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.31 (с, 3H, CH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.99-4.06 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.18 (с, 1H, CH-Ar), 6.91-6.94 (м, 1H, CH (Ar)), 7.00-7.01 (м, 1H, CH (Ar)), 7.25-7.30 (м, 2H, CH (Ar)), 7.54 (д, J = 8.5 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.68 (с, 1H, C=CH), 7.74 (д, J = 8.5 Гц, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 514 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₁BrN₂O₄S, %: C, 56.15; H, 4.12; Br 15.56; N, 5.46; O 12.46; S, 6.24. Найдено, %: C, 56.16; H, 4.14; Br 15.54; N, 5.48; O 12.49; S, 6.19.



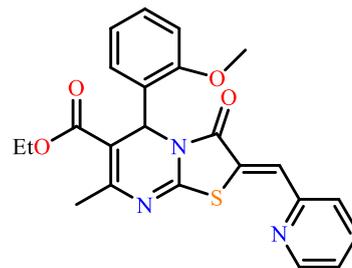
Этил-(2Z)-2-(4-метилбензилиден)-(2-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-5-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 6.16 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина 3.4. Выход 1.1 г (84%), оранжевые кристаллы, т. пл. 170-172°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.15 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.99-4.06 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.18 (с, 1H, CH-Ar), 6.90-6.94 (м, 1H, CH (Ar)), 7.00-7.02 (м, 1H, CH (Ar)), 7.25-7.30 (м, 2H, CH (Ar)), 7.36 (д, J = 8.2 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.49 (д, J = 8.2 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.67 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, m/z: 449 [MH]⁺. Вычислено для C₂₅H₂₄N₂O₄S, %: C, 66.95; H, 5.39; N, 6.25; O 14.27; S, 7.15. Найдено, %: C, 66.93; H, 5.35; N, 6.28; O 14.26; S, 7.18.



Этил-(2*Z*)-2-(пиридин-2-илметилден)-(2-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-

5-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.17 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 3.4. Выход 1.1 г (85%), оранжевые кристаллы, т. пл. 165-167°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.15 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃),

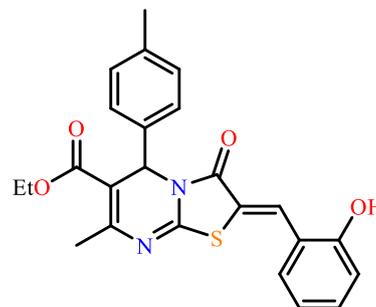
2.30 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.00-4.04 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.18 (с, 1H, CH-Ar), 6.90-6.93 (м, 1H, CH (Ar)), 6.98-7.00 (м, 1H, CH (Ar)), 7.25-7.29 (м, 2H, CH (Ar)), 7.42-7.44 (м, 1H, CH (Ar)), 7.73 (с, 1H, C=CH), 7.78-7.80 (м, 1H, CH (Ar)), 7.91-7.94 (м, 1H, CH (Ar)), 8.77-8.78 (м, 1H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 436 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₂₁N₃O₄S, %: C, 63.43; H, 4.86; N, 9.65; O 14.69; S, 7.36. Найдено, %: C, 63.45; H, 4.83; N, 9.66; O 14.67; S, 7.39.



Этил-(2*Z*)-2-(2-гидроксибензилиден)-5-(4-метилфенил)-7-метил-3-оксо-

2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.18 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 3.3. Выход 1.2 г (89%), оранжевые кристаллы, т. пл. 171-173°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 4.02-4.07 (м, 2H, OCH₂CH₃),

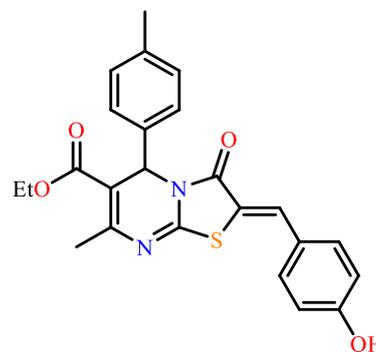
6.01 (с, 1H, CH-Ar), 6.91 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.13-7.19 (м, 2H, CH (Ar)), 7.46 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.68 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 435 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₂N₂O₄S, %: C, 66.34; H, 5.10; N, 6.45; O 14.73; S, 7.38. Найдено, %: C, 66.36; H, 5.12; N, 6.41; O 14.73; S, 7.38.



Этил-(2*Z*)-2-(4-гидроксибензилиден)-5-(4-метилфенил)-7-метил-3-оксо-

2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.19 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 3.3. Выход 1.2 г (91%), оранжевые кристаллы, т. пл. 174-175°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 4.02-4.06 (м, 2H, OCH₂CH₃),

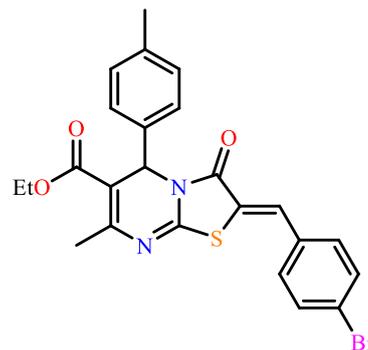
6.01 (с, 1H, CH-Ar), 6.91 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.13-7.18 (м, 2H, CH (Ar)), 7.46 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.69 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 435 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₂N₂O₄S, %: C, 66.34; H, 5.10; N, 6.45; O 14.73; S, 7.38. Найдено, %: C, 66.35; H, 5.16; N, 6.43; O 14.75; S, 7.31.



Этил-(2Z)-2-(4-гидроксибензилиден)-5-(4-метилфенил)-7-метил-3-оксо-
2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-кар-

боксилат 6.20 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.3**. Выход 1.3 г (90%), оранжевые кристаллы, т. пл. 181-183°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.39 (с, 3H, CH₃), 4.01-4.07 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.01 (с, 1H, CH-Ar), 7.13-7.20 (м, 4H, CH (Ar)), 7.54-7.56

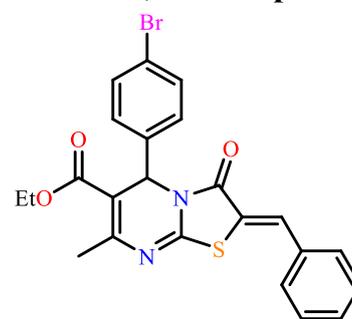
(м, 2H, CH (Ar)), 7.71 (с, 1H, C=CH), 7.75-7.76 (м, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 499 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₂BrN₂O₃S, %: C, 57.95; H, 4.26; Br 16.06; N, 5.63; O 9.65; S, 6.45. Найдено, %: C, 57.97; H, 4.23; Br 16.04; N, 5.65; O 9.64; S, 6.47.



Этил-(2Z)-2-бензилиден-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-
5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат 6.21

получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.6**. Выход 1.1 г (93%), оранжевые кристаллы, т. пл. 166-168°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 4.02-4.08 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.03 (с, 1H, CH-Ar), 7.27-7.29 (м, 2H, CH (Ar)),

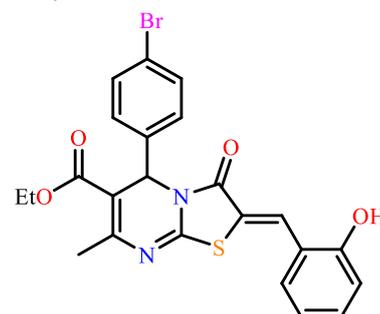
7.48-7.52 (м, 1H, CH (Ar)), 7.53-7.57 (м, 4H, CH (Ar)), 7.60-7.63 (м, 2H, CH (Ar)), 7.78 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 484 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₉BrN₂O₃S, %: C, 57.15; H, 3.96; Br 16.53; N, 5.80; O 9.93; S, 6.63. Найдено, %: C, 57.13; H, 3.93; Br 16.56; N, 5.82; O 9.90; S, 6.66.



Этил-(2Z)-2-(2-гидроксибензилиден)-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-
2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-кар-

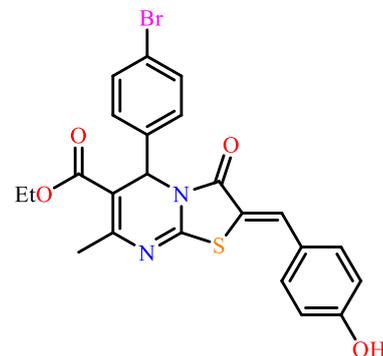
боксилат 6.22 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.6**. Выход 1.1 г (88%), оранжевые кристаллы, т. пл. 201-203°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.39 (с, 3H, CH₃), 4.02-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.03 (с, 1H, CH-Ar), 6.95-

6.98 (м, 2H, CH (Ar)), 7.27 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.31-7.38 (м, 2H, CH (Ar)), 7.56 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.97 (с, 1H, C=CH). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ_c, м.д.: 14.9, 23.5, 55.4, 61.2, 109.0, 117.2, 119.1, 120.7, 120.7, 120.8, 122.8, 129.7, 130.8, 132.6, 133.7, 140.7, 152.7, 157.0, 158.3, 165.5, 165.7. Масс-спектр ESI, *m/z*: 500 [MH]⁺.

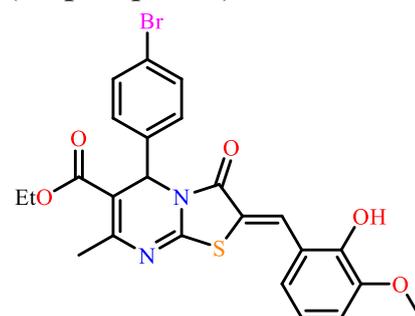


Вычислено для $C_{23}H_{19}BrN_2O_4S$, %: C, 55.32; H, 3.84; Br 16.00; N, 5.61; O 12.82; S, 6.42. Найдено, %: C, 55.35; H, 3.86; Br 16.03; N, 5.58; O 12.84; S, 6.34.

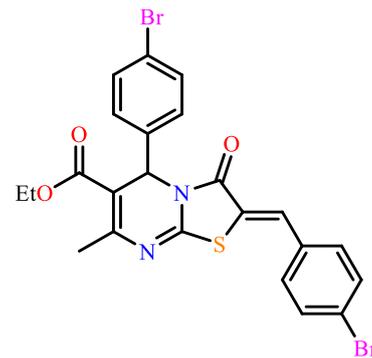
Этил-(2*Z*)-2-(4-гидроксибензилиден)-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.23 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.6**. Выход 1.1 г (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 207-209°C. ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.13 (т, $J = 7$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.38 (с, 3H, CH_3), 4.03-4.08 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.01 (с, 1H, CH-Ar), 6.92 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.25 (д, $J = 8$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.46 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.54 (д, $J = 8$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.69 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, m/z : 500 $[MH]^+$. Вычислено для $C_{23}H_{19}BrN_2O_4S$, %: C, 55.32; H, 3.84; Br 16.00; N, 5.61; O 12.82; S, 6.42. Найдено, %: C, 55.34; H, 3.85; Br 16.02; N, 5.64; O 12.80; S, 6.35.



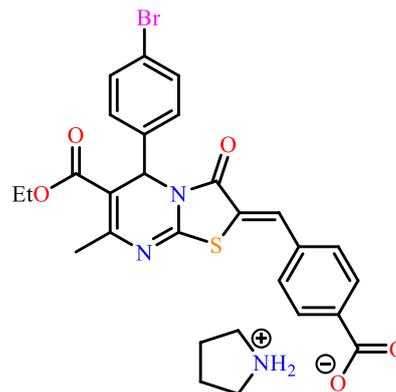
Этил-(2*Z*)-2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.24 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.6**. Выход 1.2 г (90%), оранжевые кристаллы, т. пл. 234-236°C. ЯМР 1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 4.02-4.08 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.02 (с, 1H, CH-Ar), 6.92-6.99 (м, 2H, CH (Ar)), 7.09-7.10 (м, 1H, CH (Ar)), 7.27 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, CH (Ar)), 7.56 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, CH (Ar)), 8.00 (с, 1H, C=CH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ_C , м.д.: 14.3, 23.0, 54.9, 56.5, 60.7, 108.5, 114.8, 118.9, 120.2, 120.3, 120.5, 122.2, 129.0, 130.2, 132.1, 140.2, 147.2, 148.6, 152.2, 156.5, 165.0, 165.2. Масс-спектр ESI, m/z : 530 $[MH]^+$. Вычислено для $C_{24}H_{21}BrN_2O_5S$, %: C, 54.45; H, 4.00; Br 15.09; N, 5.29; O 15.11; S, 6.06. Найдено, %: C, 54.46; H, 4.04; Br 15.06; N, 5.32; O 15.13; S, 5.99.



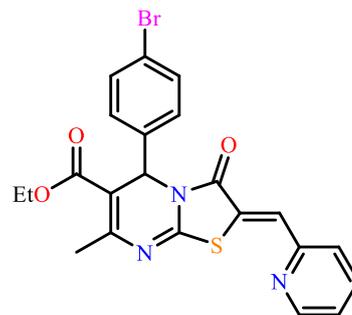
Этил-(2*Z*)-2-(4-бромбензилиден)-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.25 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 3.6. Выход 1.1 г (79%), оранжевые кристаллы, т. пл. 210-212°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 4.01-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.03 (с, 1H, CH-Ar), 7.27-7.29 (м, 2H, CH (Ar)), 7.49-7.51 (м, 2H, CH (Ar)), 7.55-7.57 (м, 2H, CH (Ar)), 7.61-7.62 (м, 2H, CH (Ar)), 7.80 (с, 1H, C=CH). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ_с, м.д: 14.6, 23.3, 55.6, 61.2, 109.3, 121.4, 122.3, 123.5, 125.6, 130.3, 131.8, 132.4, 132.7, 133.1, 154.6, 165.7, 165.5. Масс-спектр ESI, *m/z*: 563 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₈Br₂N₂O₃S, %: C, 49.13; H, 3.23; Br 28.42; N, 4.98; O 8.54; S, 5.70. Найдено, %: C, 49.15; H, 3.21; Br 28.48; N, 4.93; O 8.57; S, 5.66.



Z-4-((6-(этоксикарбонил)-5-(4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2(3*H*)-илиден)метил)бензоат пирролидиния 6.26 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 3.6. Выход 1.4 г (93%), оранжевые кристаллы, т. пл. 243-246°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.81-1.83 (м, 2H, CH₂(пиррол.)), 2.40 (с, 3H, CH₃), 3.08-3.11 (м, 2H, CH₂(пиррол.)), 4.00-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.03 (с, 1H, CH-Ar), 7.26-7.29 (м, 2H, CH (Ar)), 7.55-7.57 (м, 4H, CH (Ar)), 7.79 (с, 1H, C=CH), 7.96-7.97 (м, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 526 [M-C₄H₁₀N⁺]⁻. Вычислено для C₂₈H₂₇BrN₃O₅S, %: C, 56.29; H, 4.55; Br 13.37; N, 7.03; O 13.39; S, 5.37. Найдено, %: C, 56.32; H, 4.53; Br 13.36; N, 7.07; O 13.35; S, 5.37.



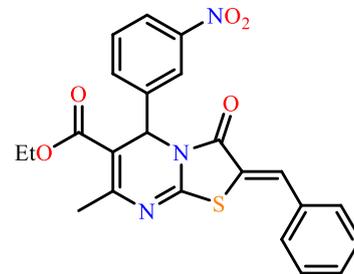
Этил-(2*Z*)-2-(пиридин-2-илметил)-4-бромфенил)-7-метил-3-оксо-5-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат 6.27 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина 3.6. Выход 1 г (82%), оранжевые кристаллы, т. пл. 172-174°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.03-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.04 (с, 1H, CH-Ar), 7.26-7.28 (м, 2H, CH (Ar)), 7.43-7.46 (м, 1H,



CH (Ar)), 7.55-7.57 (м, 2H, CH (Ar)), 7.83-7.85 (м, 2H, 1CH (Ar) + 1C=CH), 7.93-7.96 (м, 1H, CH (Ar)), 8.78-8.79 (м, 1H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 485 [MH]⁺. Вычислено для C₂₂H₁₈BrN₃O₃S, %: C, 54.55; H, 3.75; Br 16.50; N, 8.68; O 9.91; S, 6.62. Найдено, %: C, 54.53; H, 3.76; Br 16.57; N, 8.67; O 9.89; S, 6.58.

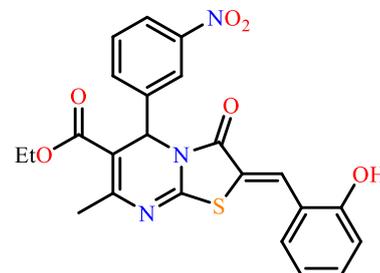
Этил-(2Z)-2-бензилиден-7-метил-5-(3-нитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат 6.28

получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина 3.8. Выход 1.1 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 180-182°C. Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [58].



Этил-(2Z)-2-(2-гидроксибензилиден)-7-метил-5-(3-нитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат 6.29

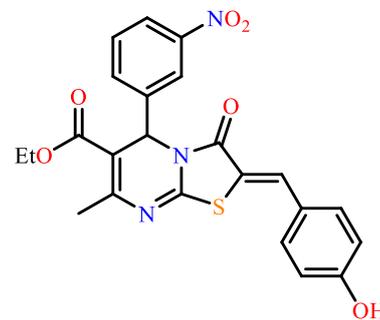
получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина 3.8. Выход 1.1 г (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 187-189°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.11 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃), 4.00-4.08 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.18 (с, 1H, CH-Ar), 6.94-6.98 (м, 2H, CH (Ar)), 7.30-7.38 (м, 2H, CH (Ar)), 7.66-7.71 (м, 1H, CH (Ar)), 7.78-7.80 (м, 1H, CH (Ar)), 7.97 (с, 1H, C=CH), 8.13 (с, 1H, CH (Ar)), 8.17-8.18 (м, 1H, CH (Ar)), 10.62 (уш.с, 1H, OH).



ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ_C, м.д: 14.3, 23.1, 55.0, 60.7, 107.9, 116.7, 118.5, 120.1, 120.3, 120.4, 123.0, 123.9, 129.4, 131.0, 133.3, 134.7, 148.2, 156.8, 157.7, 165.1, 165.7. Масс-спектр ESI, m/z: 466 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₉N₃O₆S, %: C, 59.35; H, 4.11; N, 9.03; O 20.62; S, 6.89. Найдено, %: C, 59.33; H, 4.15; N, 9.06; O 20.60; S, 6.86.

Этил-(2Z)-2-(4-гидроксибензилиден)-7-метил-5-(3-нитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат 6.30

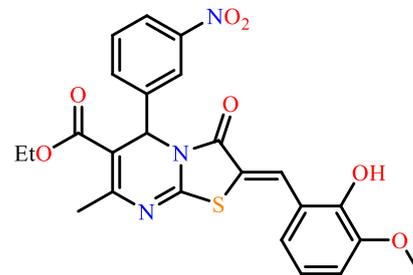
получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина 3.8. Выход 1.1 г (84%), оранжевые кристаллы, т. пл. 190-192°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.11 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃), 3.99-4.08 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.17 (с, 1H, CH-Ar), 6.92



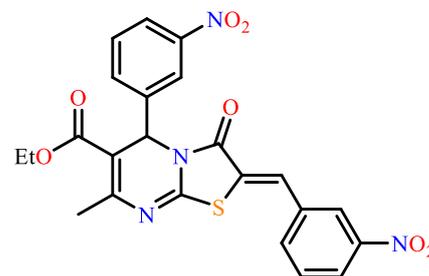
(д, J = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.47 (д, J = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.66-7.69 (м, 1H, CH (Ar)), 7.70 (с, 1H, C=CH), 7.77-7.79 (м, 1H, CH (Ar)), 8.12-8.13 (м, 1H, CH (Ar)), 8.16-8.18 (м, 1H, CH (Ar)), 10.39 (уш.с, 1H, OH). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ_C, м.д: 14.3, 23.1, 55.0, 60.7, 107.7, 115.3, 116.9, 122.9, 123.9, 124.1, 131.0, 133.1, 134.5, 134.6,

142.8, 148.1, 153.1, 156.9, 160.9, 165.1. Масс-спектр ESI, m/z: 466 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₉N₃O₆S, %: C, 59.35; H, 4.11; N, 9.03; O 20.62; S, 6.89. Найдено, %: C, 59.34; H, 4.13; N, 9.04; O 20.65; S, 6.84.

Этил-(2Z)-2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-7-метил-5-(3-нитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат 6.31 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **3.8**. Выход 1.2 г (83%), оранжевые кристаллы, т. пл. 209-211°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.11 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 3.99-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.18 (с, 1H, CH-Ar), 6.92-6.99 (м, 2H, CH (Ar)), 7.09-7.11 (м, 1H, CH (Ar)), 7.67-7.70 (м, 1H, CH (Ar)), 7.78-7.80 (м, 1H, CH (Ar)), 7.99 (с, 1H, C=CH), 8.12 (с, 1H, CH (Ar)), 8.17-8.19 (м, 1H, CH (Ar)), 9.83 (уш.с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z: 497 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₁N₃O₇S, %: C, 58.18; H, 4.27; N, 8.48; O 22.60; S, 6.47. Найдено, %: C, 58.21; H, 4.25; N, 8.47; O 22.63; S, 6.44.



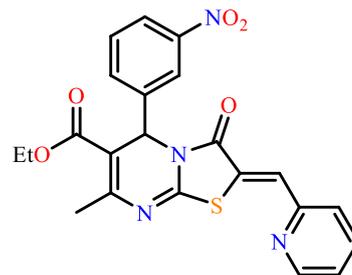
Этил-(2Z)-2-(3-нитробензилиден)-7-метил-5-(3-нитрофенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат 6.32 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **3.8**. Выход 1.2 г (83%), оранжевые кристаллы, т. пл. 209-211°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 1.11 (т, J = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.44 (с, 3H, CH₃), 4.01-4.09 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.21 (с, 1H, CH-Ar), 7.68-7.71 (м, 1H, CH (Ar)), 7.81-7.85 (м, 2H, CH (Ar)), 7.98 (с, 1H, C=CH), 8.02-8.03 (м, 1H, CH (Ar)), 8.15-8.16 (м, 1H, CH (Ar)), 8.19-8.20 (м, 1H, CH (Ar)), 8.30-8.32 (м, 1H, CH (Ar)), 8.47-8.48 (м, 1H, CH (Ar)). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ_c, м.д: 14.8, 23.6, 55.8, 61.4, 79.6, 79.9, 80.3, 109.0, 123.7, 124.6, 125.6, 125.7, 131.5, 131.9, 132.0, 135.3, 135.5, 136.1, 142.9, 148.7, 149.3, 152.9, 156.2, 164.9, 165.5. Масс-спектр ESI, m/z: 495 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₈N₄O₇S, %: C, 55.87; H, 3.67; N, 11.33; O 22.65; S, 6.48. Найдено, %: C, 55.84; H, 3.66; N, 11.36; O 22.64; S, 6.50.



Этил-(2*Z*)-2-(пиридин-2-илметилен)-(3-нитрофенил)-7-метил-3-оксо-5-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-кар-

боксилат 6.33 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.8**. Выход 1,1 г (84%), оранжевые кристаллы, т. пл. 163-165°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.12 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.43 (с, 3H, CH₃), 4.00-4.08 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.19 (с, 1H, CH-Ar),

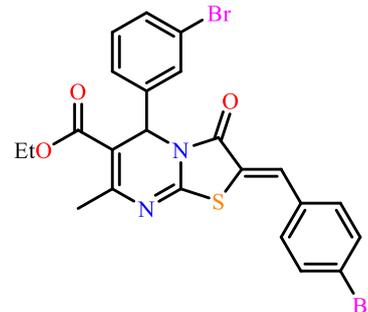
7.43-7.46 (м, 1H, CH (Ar)), 7.65-7.70 (м, 1H, CH (Ar)), 7.76-7.79 (м, 1H, CH (Ar)), 7.81-7.84 (м, 1H, CH (Ar)), 7.85 (с, 1H, C=CH), 7.92-7.96 (м, 1H, CH (Ar)), 8.12-8.13 (м, 1H, CH (Ar)), 8.16-8.19 (м, 1H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 451 [MH]⁺. Вычислено для C₂₂H₁₈N₄O₅S, %: C, 58.66; H, 4.03; N, 12.44; O 17.76; S, 7.12. Найдено, %: C, 58.64; H, 4.07; N, 12.43; O 17.74; S, 7.12.



Этил-(2*Z*)-2-(4-бромбензилиден)-5-(3-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат

6.34 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.6**. Выход 1.3 г (94%), оранжевые кристаллы, т. пл. 164-166°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.12 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 4.00-4.11 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.03 (с, 1H, CH-Ar), 7.30-7.35 (м, 2H, CH

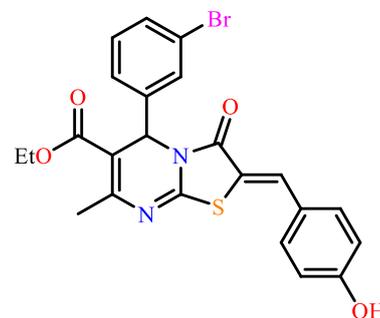
(Ar)), 7.48-7.50 (м, 2H, CH (Ar)), 7.50-7.53 (м, 2H, CH (Ar)), 7.54-7.57 (м, 2H, CH (Ar)), 7.73-7.76 (м, 2H, CH (Ar)), 7.80 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 563 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₈Br₂N₂O₃S, %: C, 49.13; H, 3.23; Br 28.42; N, 4.98; O 8.54; S, 5.70. Найдено, %: C, 49.14; H, 3.25; Br 28.45; N, 4.96; O 8.58; S, 5.62.



Этил-(2*Z*)-2-(4-гидроксибензилиден)-5-(3-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-кар-

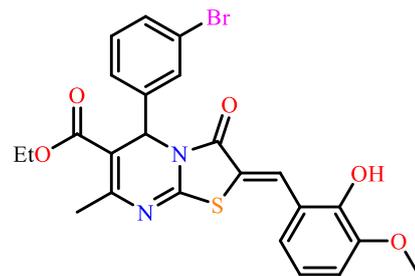
боксилат 6.35 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.6**. Выход 1 г (82%), оранжевые кристаллы, т. пл. 173-175°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 4.00-4.11 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.03 (с, 1H, CH-Ar),

6.92-6.94 (м, 2H, CH (Ar)), 7.29-7.36 (м, 2H, CH (Ar)), 7.47-7.53 (м, 4H, CH (Ar)), 7.72 (с, 1H, C=CH), 10.40 (с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 500 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₉BrN₂O₄S, %: C, 55.32; H, 3.84; Br 16.00; N, 5.61; O 12.82; S, 6.42. Найдено, %: C, 55.35; H, 3.87; Br 16.06; N, 5.57; O 12.79; S, 6.36.



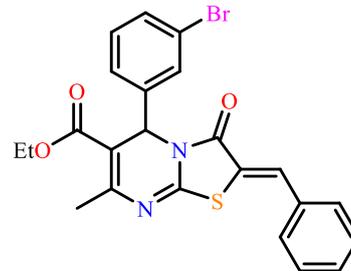
Этил-(2*Z*)-2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(3-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат **6.36** получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.6**. Выход 1.1 г (85%), оранжевые кристаллы, т. пл. 190-192°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.14 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 4.01-4.12 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.02

(с, 1H, CH-Ar), 6.92-6.96 (м, 1H, CH (Ar)), 6.98-7.00 (м, 1H, CH (Ar)), 7.09-7.13 (м, 1H, CH (Ar)), 7.29-7.37 (м, 2H, CH (Ar)), 7.47-7.49 (м, 1H, CH (Ar)), 7.51-7.54 (м, 1H, CH (Ar)), 8.00 (с, 1H, C=CH), 9.83 (с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 531 [MН]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₁BrN₂O₅S, %: C, 54.45; H, 4.00; Br 15.09; N, 5.29; O 15.11; S, 6.06. Найдено, %: C, 54.43; H, 4.02; Br 15.05; N, 5.24; O 15.15; S, 6.11.



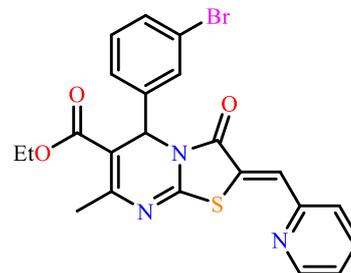
Этил-(2*Z*)-2-бензилиден-5-(3-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат **6.37**

получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.6**. Выход 1.1 г (89%), оранжевые кристаллы, т. пл. 162-164°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.13 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 4.00-4.12 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.03 (с, 1H, CH-Ar), 7.29-7.36 (м, 2H, CH (Ar)), 7.48-7.57 (м, 5H, CH (Ar)), 7.60-7.63 (м, 2H, CH (Ar)), 7.82 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, *m/z*: 484 [MН]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₉BrN₂O₃S, %: C, 57.15; H, 3.96; Br 16.53; N, 5.80; O 9.93; S, 6.63. Найдено, %: C, 57.18; H, 3.94; Br 16.57; N, 5.78; O 9.96; S, 6.57.



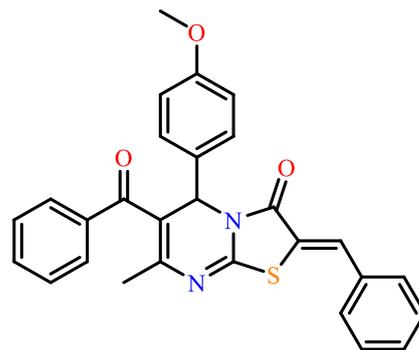
Этил-(2*Z*)-2-(пиридин-2-илметилен)-5-(3-бромфенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-кар-

боксилат **6.38** получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.6**. Выход 0.9 г (78%), оранжевые кристаллы, т. пл. 176-178°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 4.00-4.12 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.03 (с, 1H, CH-Ar), 7.29-7.34 (м, 2H, CH (Ar)), 7.44-7.52 (м, 3H, CH (Ar)), 7.83-7.84 (м, 1H, CH (Ar)), 7.85 (с, 1H, C=CH), 7.93-7.96 84 (м, 1H, CH (Ar)), 8.78-8.79 84 (м, 1H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 485 [MН]⁺. Вычислено для C₂₂H₁₈BrN₃O₃S, %: C, 54.55; H, 3.75; Br 16.50; N, 8.68; O 9.91; S, 6.62. Найдено, %: C, 54.52; H, 3.76; Br 16.52; N, 8.65; O 9.93; S, 6.62.



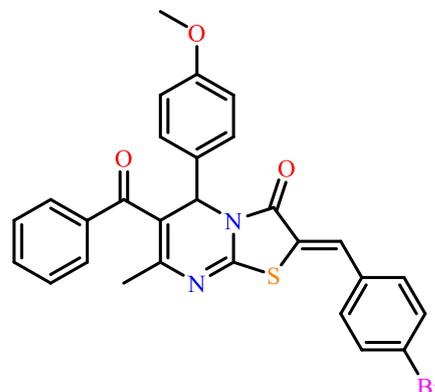
(Z)-6-Бензоил-2-бензилиден-5-(4-метоксифенил)-7-метил-5H-тиа-

золо[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-он 6.39 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.17**. Выход 0.5 г (39%), оранжевые кристаллы, т. пл. 189-191°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.78 (с, 3H, CH₃), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 6.08 (с, 1H, CH-Ar), 6.57-6.60 (м, 2H, CH (Ar)), 6.82-6.90 (м, 3H, CH (Ar)), 7.12-7.29 (м, 4H, CH (Ar)), 7.45-7.65 (м, 5H, CH (Ar)), 7.91 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, m/z: 467 [MH]⁺. Вычислено для C₂₈H₂₂N₂O₃S, %: C, 72.08; H, 4.75; N, 6.00; O 10.29; S, 6.87. Найдено, %: C, 72.13; H, 4.74; N, 6.03; O 10.25; S, 6.85.



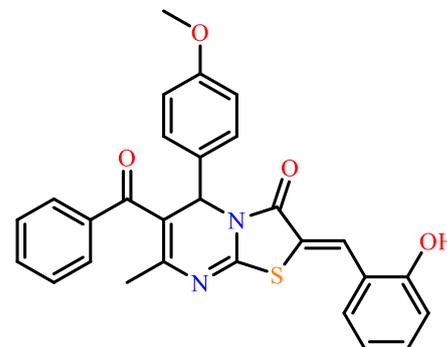
(Z)-6-Бензоил-2-(4-бромбензилиден)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-5H-ти-

азоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-он 6.40 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.17**. Выход 0.5 г (31%), оранжевые кристаллы, т. пл. 165-167°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 2.45 (с, 3H, CH₃), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 6.17 (с, 1H, CH-Ar), 6.60-6.64 (м, 1H, CH (Ar)), 6.87-6.89 (м, 2H, CH (Ar)), 7.13-7.20 (м, 2H, CH (Ar)), 7.44-7.51 (м, 3H, CH (Ar)), 7.58-7.65 (м, 3H, CH (Ar)), 7.75-7.77 (м, 2H, CH (Ar)), 7.78 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, m/z: 546 [MH]⁺. Вычислено для C₂₈H₂₁BrN₂O₃S, %: C, 61.66; H, 3.88; Br 14.65; N, 5.14; O 8.80; S, 5.88. Найдено, %: C, 61.64; H, 3.82; Br 14.68; N, 5.13; O 8.76; S, 5.97.



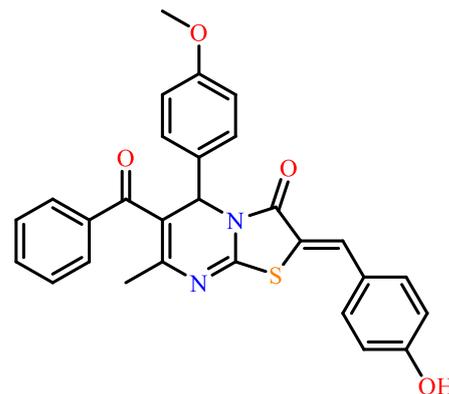
(Z)-6-Бензоил-2-(2-гидроксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-

5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-он 6.41 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.17**. Выход 0.6 г (47%), оранжевые кристаллы, т. пл. 197-199°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.73 (с, 3H, CH₃), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 6.04 (с, 1H, CH-Ar), 6.62-6.67 (м, 3H, CH (Ar)), 6.86-6.90 (м, 2H, CH (Ar)), 7.10-7.21 (м, 3H, CH (Ar)), 7.45-7.59 (м, 5H, CH (Ar)), 7.74 (с, 1H, C=CH), 10.16 (с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z: 483 [MH]⁺. Вычислено для C₂₈H₂₂N₂O₄S, %: C, 69.69; H, 4.60; N, 5.81; O 13.26; S, 6.64. Найдено, %: C, 69.67; H, 4.64; N, 5.76; O 13.28; S, 6.65.



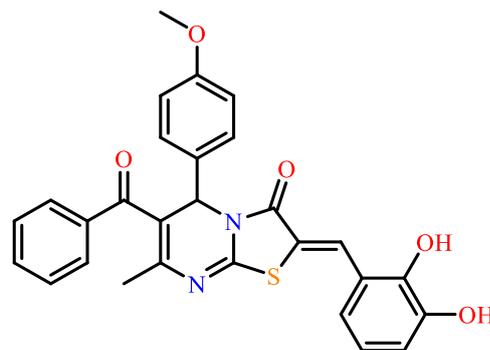
(Z)-6-Бензоил-2-(4-гидроксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-

5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он 6.42 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.17**. Выход 0.4 г (34%), оранжевые кристаллы, т. пл. 215-217°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.77 (с, 3H, CH₃), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 6.07 (с, 1H, CH-Ar), 6.84-6.86 (м, 2H, CH (Ar)), 6.90-6.93 (м, 2H, CH (Ar)), 7.15-7.17 (м, 2H, CH (Ar)), 7.45-7.48 (м, 3H, CH (Ar)), 7.57-7.62 (м, 4H, CH (Ar)), 7.76 (с, 1H, C=CH), 10.25 (с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z: 483 [MH]⁺. Вычислено для C₂₈H₂₂N₂O₄S, %: C, 69.69; H, 4.60; N, 5.81; O 13.26; S, 6.64. Найдено, %: C, 69.62; H, 4.58; N, 5.87; O 13.24; S, 6.69.



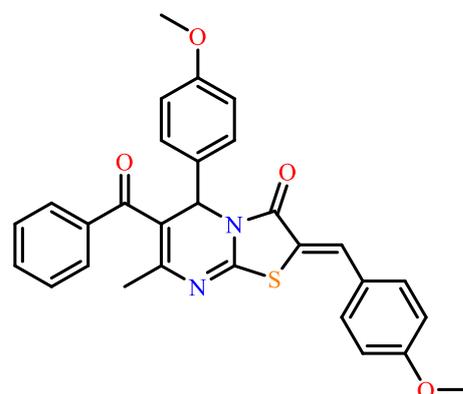
(Z)-6-Бензоил-2-(2,3-дигидроксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)-7-ме-

тил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он 6.43 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.17**. Выход 0.6 г (47%), оранжевые кристаллы, т. пл. 197-199°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.77 (с, 3H, CH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 6.09 (с, 1H, CH-Ar), 6.85-6.87 (м, 2H, CH (Ar)), 7.11-7.13 (м, 2H, CH (Ar)), 7.17-7.19 (м, 2H, CH (Ar)), 7.46-7.49 (м, 2H, CH (Ar)), 7.57-7.62 (м, 5H, CH (Ar)), 7.74 (с, 1H, C=CH), 9.58 (с, 1H, OH), 10.82 (с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z: 499 [MH]⁺. Вычислено для C₂₈H₂₂N₂O₅S, %: C, 67.46; H, 4.45; N, 5.62; O 16.05; S, 6.43. Найдено, %: C, 67.42; H, 4.47; N, 5.67; O 16.06; S, 6.38.



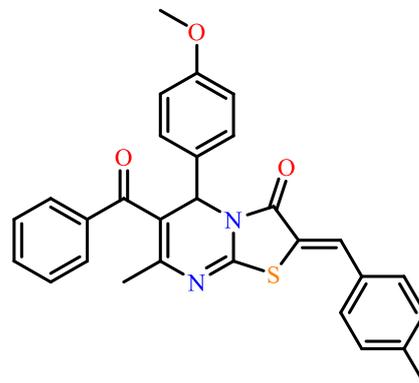
(Z)-6-Бензоил-2-(4-метоксибензилиден)-

5-(4-метоксифенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он 6.44 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.17**. Выход 0.5 г (40%), оранжевые кристаллы, т. пл. 230-232°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C) δ, м.д.: 1.78 (с, 3H, CH₃), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 6.09 (с, 1H, CH-Ar), 6.86 (д, J = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.12 (д, J = 8.8 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.19 (д, J = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.46-7.50 (м, 2H, CH (Ar)), 7.59-7.63 (м, 5H, CH (Ar)), 7.74 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, m/z: 497 [MH]⁺. Вычислено

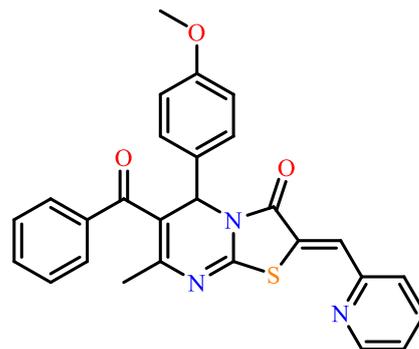


для $C_{29}H_{24}N_2O_4S$, %: C, 70.14; H, 4.87; N, 5.64; O 12.89; S, 6.46. Найдено, %: C, 70.17; H, 4.85; N, 5.68; O 12.87; S, 6.43.

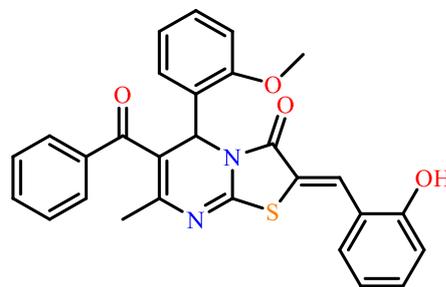
(Z)-6-Бензоил-2-(4-метилбензилиден)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он 6.45 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **3.17**. Выход 0.5 г (36%), оранжевые кристаллы, т. пл. 182-184°C. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.77 (с, 3H, CH₃), 2.08 (с, 3H, CH₃), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 6.08 (с, 1H, CH-Ar), 6.84-6.87 (м, 2H, CH (Ar)), 7.16-7.18 (м, 2H, CH (Ar)), 7.34-7.37 (м, 2H, CH (Ar)), 7.45-7.48 (м, 2H, CH (Ar)), 7.50-7.52 (м, 2H, CH (Ar)), 7.57-7.63 (м, 5H, CH (Ar)), 7.73 (с, 1H, C=CH). Масс-спектр ESI, m/z: 481 [MH]⁺. Вычислено для $C_{29}H_{24}N_2O_3S$, %: C, 72.48; H, 5.03; N, 5.83; O 9.99; S, 6.67. Найдено, %: C, 72.45; H, 5.08; N, 5.85; O 9.97; S, 6.65.



(Z)-6-Бензоил-2-(пиридин-2-илметилден)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он 6.46 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **3.17**. Выход 0.5 г (37%), оранжевые кристаллы, т. пл. 176-178°C. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.76 (с, 3H, CH₃), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 6.08 (с, 1H, CH-Ar), 6.83-6.86 (м, 2H, CH (Ar)), 7.14-7.17 (м, 2H, CH (Ar)), 7.41-7.47 (м, 4H, CH (Ar)), 7.57-7.61 (м, 3H, CH (Ar)), 7.80 (с, 1H, C=CH), 7.82-7.83 (м, 1H, CH (Ar)), 7.92-7.95 (м, 1H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 468 [MH]⁺. Вычислено для $C_{27}H_{21}N_3O_3S$, %: C, 69.36; H, 4.53; N, 8.99; O 10.27; S, 6.86. Найдено, %: C, 69.39; H, 4.51; N, 9.05; O 10.23; S, 6.82.

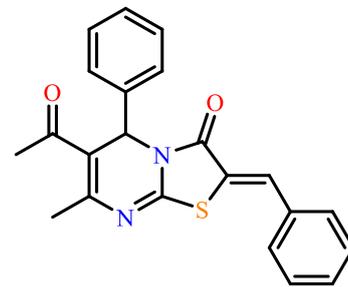


(Z)-6-Бензоил-2-(2-гидроксибензилиден)-5-(2-метоксифенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он 6.47 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **3.18**. Выход 0.6 г (45%), оранжевые кристаллы, т. пл. 167-169°C. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 1.70 (с, 3H, CH₃), 3.62 (с, 3H, OCH₃), 6.27 (с, 1H, CH-Ar), 6.85-6.88 (м, 1H, CH (Ar)), 6.95-7.00 (м, 4H, CH (Ar)), 7.21-7.24 (м, 1H, CH (Ar)), 7.32-7.35 (м, 1H, CH (Ar)), 7.40-7.48 (м, 3H, CH (Ar)), 7.58-7.61 (м, 3H, CH (Ar)), 7.94 (с, 1H, C=CH), 10.53 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ_c , м.д.: 22.2, 54.2, 55.8, 112.2, 116.2, 116.6, 118.9, 120.3, 120.5, 121.0, 127.0,

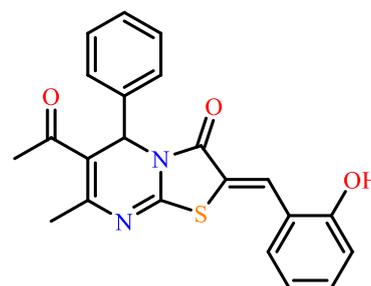


127.6, 128.6, 128.7, 129.0, 129.3, 130.3, 132.9, 133.7, 138.4, 142.9, 154.7, 157.0, 157.6, 165.0, 195.8. Масс-спектр ESI, m/z: 483 [MH]⁺. Вычислено для C₂₈H₂₂N₂O₄S, %: C, 69.69; H, 4.60; N, 5.81; O 13.26; S, 6.64. Найдено, %: C, 69.66; H, 4.62; N, 5.85; O 13.24; S, 6.63.

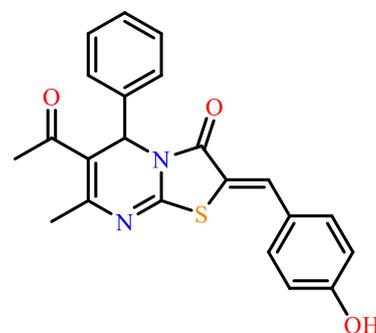
(Z)-6-Ацетил-2-бензилиден-5-фенил-7-метил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он 6.48 получен из 1 г (0.004 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **3.9**. Выход 1.1 г (85%), оранжевые кристаллы. Данные ЯМР ¹H спектра совпадают с литературными данными [171].



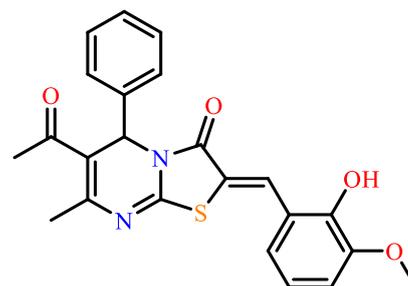
(Z)-6-Ацетил-2-(2-гидроксибензилиден)-5-фенил-7-метил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он 6.49 получен из 1 г (0.004 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **3.9**. Выход 1.3 г (93%), оранжевые кристаллы, т. пл. 183-185°C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 6.18 (с, 1H, CH-Ph), 6.92-6.96 (м, 2H, CH (Ar)), 7.26-7.36 (м, 7H, CH (Ar)), 7.97 (с, 1H, C=CH), 10.58 (уш.с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z: 391 [MH]⁺. Вычислено для C₂₂H₁₈N₂O₃S, %: C, 67.68; H, 4.65; N, 7.17; O 12.29; S, 8.21. Найдено, %: C, 67.66; H, 4.64; N, 7.15; O 12.23; S, 8.32.



(Z)-6-Ацетил-2-(4-гидроксибензилиден)-5-фенил-7-метил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он 6.50 получен из 1 г (0.004 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **3.9**. Выход 1.2 г (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 196-198°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 6.18 (с, 1H, CH-Ph), 6.90 (д, J = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.26-7.34 (м, 5H, CH (Ar)), 7.45 (д, J = 8.7 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.70 (с, 1H, C=CH), 10.35 (уш.с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z: 391 [MH]⁺. Вычислено для C₂₂H₁₈N₂O₃S, %: C, 67.68; H, 4.65; N, 7.17; O 12.29; S, 8.21. Найдено, %: C, 67.64; H, 4.68; N, 7.18; O 12.25; S, 8.25.



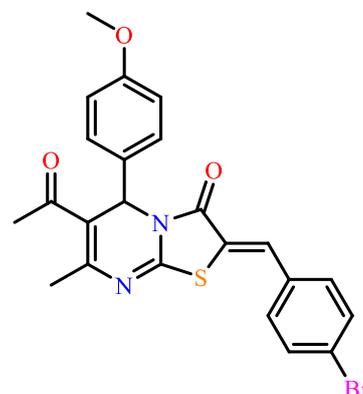
(Z)-6-Ацетил-2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-фенил-7-метил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он 6.51 получен из 1 г (0.004 моль) тиазоло[3,2-a]пиримидина **3.9**. Выход 1.3 г (88%), оранжевые кристаллы, т. пл. 207-209°C. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 6.18 (с, 1H, CH-



Ph), 6.90-6.92 (м, 1H, CH (Ar)), 6.96-6.97 (м, 1H, CH (Ar)), 7.08-7.09 (м, 1H, CH (Ar)), 7.26-7.35 (м, 5H, CH (Ar)), 7.99 (с, 1H, C=CH), 9.78 (уш.с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z: 421 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₂₀N₂O₄S, %: C, 65.70; H, 4.79; N, 6.66; O 15.22; S, 7.62. Найдено, %: C, 65.74; H, 4.76; N, 6.63; O 15.28; S, 7.59.

(Z)-6-Ацетил-2-(4-бромбензилиден)-5-(4-метоксифенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-он 6.52 получен из 1 г

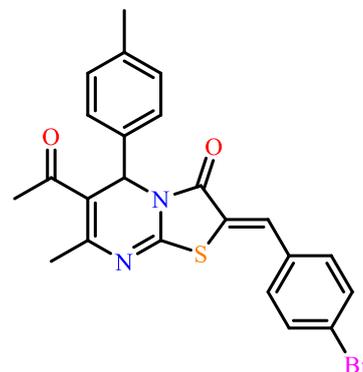
(0.003 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **3.11**. Выход 1.4 г (90%), оранжевые кристаллы, т. пл. 158-160°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.72 (с, 3H, O CH₃), 6.16 (с, 1H, CH-Ar), 6.90 (д, J = 8.6 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.26 (д, J = 8.8 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.55 (д, J = 8.6 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.74 (д, J = 8.8 Гц, 2H, CH (Ar)), 7.78 (с, 1H, C=CH).



Масс-спектр ESI, m/z: 484 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₉BrN₂O₃S, %: C, 57.15; H, 3.96; Br 16.53; N, 5.80; O 9.93; S, 6.63. Найдено, %: C, 57.14; H, 3.93; Br 16.59; N, 5.82; O 9.96; S, 6.56.

(Z)-6-Ацетил-2-(4-бромбензилиден)-5-(4-метилфенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-он 6.53 получен из 1 г

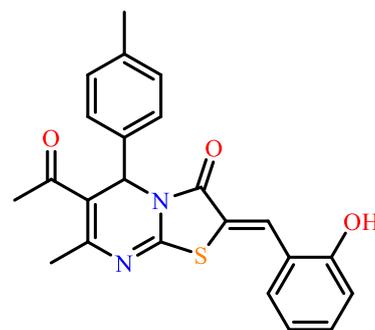
(0.003 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **3.10**. Выход 1.5 г (93%), оранжевые кристаллы, т. пл. 163-165°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.25 (с, 6H, 2*CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 6.17 (с, 1H, CH-Ar), 7.15-7.16 (м, 2H, CH (Ar)), 7.21-7.22 (м, 2H, CH (Ar)), 7.54-7.56 (м, 2H, CH (Ar)), 7.73-7.75 (м, 2H, CH (Ar)), 7.78 (с, 1H, C=CH).



Масс-спектр ESI, m/z: 468 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₉BrN₂O₂S, %: C, 59.11; H, 4.10; Br 17.10; N, 5.99; O 6.85; S, 6.86. Найдено, %: C, 59.14; H, 4.12; Br 17.07; N, 5.93; O 6.87; S, 6.87.

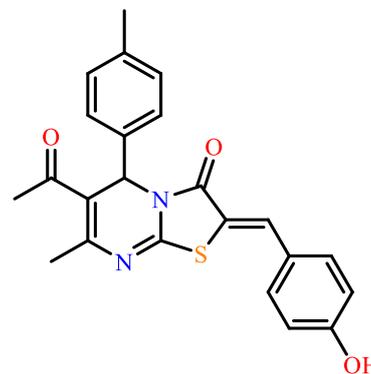
(Z)-6-Ацетил-2-(2-гидроксибензилиден)-5-(4-метилфенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-он 6.54 получен из 1 г

(0.003 моль) тиазоло[3,2-а]пиримидина **3.10**. Выход 1.2 г (91%), оранжевые кристаллы, т. пл. 192-194°C. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 6.16 (с, 1H, CH-Ar), 6.94-6.96 (м, 2H, CH (Ar)), 7.15-7.16 (м, 2H, CH (Ar)), 7.21-7.22 (м, 2H, CH (Ar)), 7.31-7.38 (м, 2H, CH (Ar)), 7.98 (с, 1H, C=CH), 10.58 (с, 1H, OH).

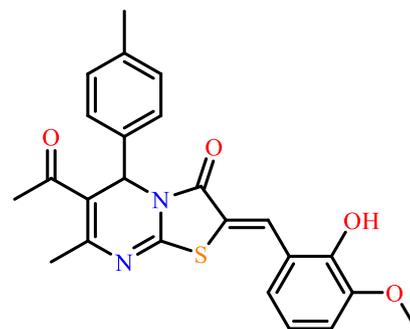


Масс-спектр ESI, m/z : 405 $[MH]^+$. Вычислено для $C_{23}H_{20}N_2O_3S$, %: C, 68.30; H, 4.98; N, 6.93; O 11.87; S, 7.93. Найдено, %: C, 68.35; H, 4.95; N, 6.96; O 11.82; S, 7.92.

(Z)-6-Ацетил-2-(4-гидроксифенилиден)-5-(4-метилфенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он 6.55 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.10**. Выход 1.1 г (83%), оранжевые кристаллы, т. пл. 187-189°C. ЯМР 1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 2.23 (с, 6H, 2*CH $_3$), 2.36 (с, 3H, CH $_3$), 6.14 (с, 1H, CH-Ar), 6.89-6.92 (м, 2H, CH (Ar)), 7.12-7.14 (м, 2H, CH (Ar)), 7.18-7.20 (м, 2H, CH (Ar)), 7.44-7.47 (м, 2H, CH (Ar)), 7.69 (с, 1H, C=CH), 9.75 (с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z : 405 $[MH]^+$. Вычислено для $C_{23}H_{20}N_2O_3S$, %: C, 68.30; H, 4.98; N, 6.93; O 11.87; S, 7.93. Найдено, %: C, 68.32; H, 5.01; N, 6.95; O 11.86; S, 7.86.



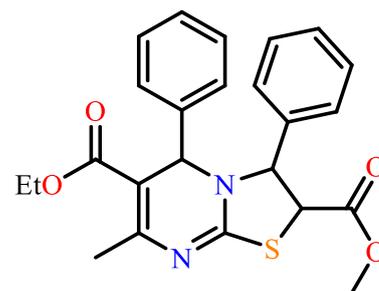
(Z)-6-Ацетил-2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-метилфенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он 6.56 получен из 1 г (0.003 моль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **3.10**. Выход 1.3 г (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 209-211°C. ЯМР 1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ , м.д.: 2.24 (с, 3H, CH $_3$), 2.25 (с, 3H, CH $_3$), 2.37 (с, 3H, CH $_3$), 3.84 (с, 3H, OCH $_3$), 6.16 (с, 1H, CH-Ar), 6.91-6.98 (м, 2H, CH (Ar)), 7.09-7.11 (м, 1H, CH (Ar)), 7.14-7.16 (м, 2H, CH (Ar)), 7.20-7.22 (м, 2H, CH (Ar)), 8.01 (с, 1H, C=CH), 9.79 (с, 1H, OH). Масс-спектр ESI, m/z : 435 $[MH]^+$. Вычислено для $C_{24}H_{22}N_2O_4S$, %: C, 66.34; H, 5.10; N, 6.45; O 14.73; S, 7.38. Найдено, %: C, 66.36; H, 5.14; N, 6.40; O 14.74; S, 7.36.



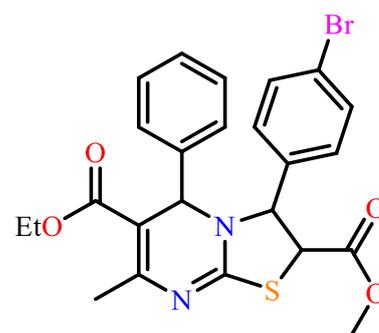
3.5 Синтез 3,5-диарил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилатов 7.1-7.5.

Смесь 2-арилметиленового производного тиазоло[3,2-*a*]пиримидина (1 ммоль), пиридина (0.1 моль) и метилового спирта (10 мл) помещали в реактор, вместимостью 20 мл, и проводили микроволновый синтез при температуре 100°C в течение 2 часов и динамической мощности не более 100 W. Далее растворитель удаляли на роторном испарителе, образовавшееся желтое масло растворяли в метиловом спирте и высаживали гексаном. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом и сушили.

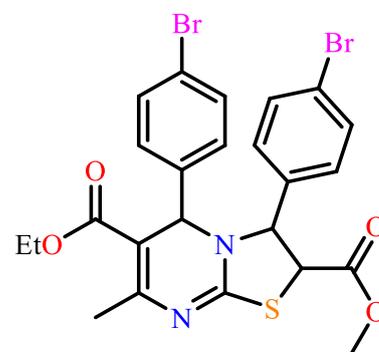
2-Метил-6-этил-3,5-дифенил-7-метил-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилат 7.1 получен из 0,1 г (0,2 ммоль) 2-арилметиленового производного тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **6.1**. Выход 0.105 г (97%), белые кристаллы, т.пл. 178-180 °С. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 0.94 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 3.49 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.78-3.91 (м, 2H, CH₂), 4.48 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H, CH-CO₂CH₃), 4.86 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H, CH-Ph), 4.96 (с, 1H, CH-Ph) 7.10-7.12 (м, 2H, CH (Ph)), 7.30-7.34 (м, 2H, CH (Ph)), 7.35-7.38 (м, 3H, CH (Ar)), 7.44-7.47 (м, 1H, CH (Ar)), 7.48-7.51 (м, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 437 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₄N₂O₄S, %: C, 66.04; H, 5.54; N, 6.42; O 14.66; S, 7.34. Найдено, %: C, 66.04; H, 5.54; N, 6.42; O 14.66; S, 7.34.



2-Метил-6-этил-3-(4-бромфенил)-7-метил-5-фенил-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилат 7.2 получен из 0,1 г (0,2 ммоль) 2-арилметиленового производного тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **6.5**. Выход 0.098 г (95%), белые кристаллы, т.пл. 192-194 °С. ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ, м.д.: 0.96 (т, *J* = 7 Гц, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 3.48 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.80-3.94 (м, 2H, CH₂), 4.48 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H, CH-CO₂CH₃), 4.86 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H, CH-Ar), 4.95 (с, 1H, CH-Ph) 7.11-7.12 (м, 2H, CH (Ph)), 7.31-7.38 (м, 5H, CH (Ph)), 7.69-7.71 (м, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*: 517 [MH]⁺. Вычислено для C₂₃H₁₉BrN₂O₃S, %: C, 57.15; H, 3.96; Br 16.53; N, 5.80; O 9.93; S, 6.63. Найдено, %: C, 57.17; H, 3.93; Br 16.54; N, 5.83; O 9.95; S, 6.58.



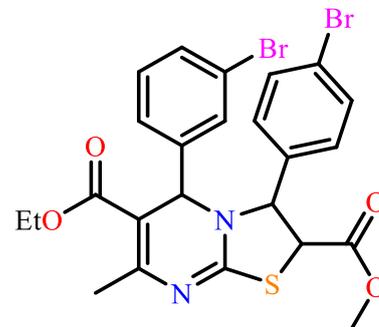
2-Метил-6-этил-3,5-бис(4-бромфенил)-7-метил-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилат 7.3 получен из 0,1 г (0,2 ммоль) 2-арилметиленового производного тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **6.25**. Выход 0.114 г (96%), белые кристаллы, т. пл. 183-185 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ, м.д.: 1.10 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃), 3.65 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.93-4.06 (м, 2H, CH₂), 4.08 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H, CH-CO₂CH₃), 4.82 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H, CH-Ar), 4.97 (с, 1H, CH-Ar) 7.04-7.06 (м, 2H, CH (Ar)), 7.22-7.24 (м, 2H, CH (Ar)), 7.45-7.47 (м, 2H, CH (Ar)), 7.59-7.61 (м, 2H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, *m/z*:



593, 595, 597 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₂Br₂N₂O₄S, %: C, 48.50; H, 3.73; Br 26.89; N, 4.71; O 10.77; S, 5.39. Найдено, %: C, 48.54; H, 3.75; Br 26.86; N, 4.73; O 10.74; S, 5.38.

2-Метил-6-этил-3-(4-бромфенил)-5-(3-бромфенил)-7-метил-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2,6-дикарбоксилат 7.4

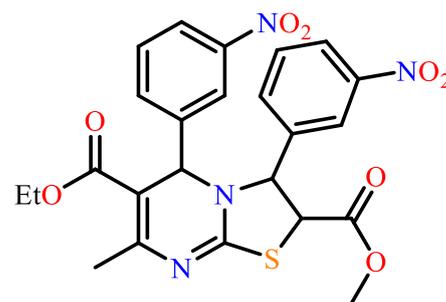
получен из 0,1 г (0,2 ммоль) 2-арилметиленового производного тиазоло[3,2-а]пиримидина **6.34**. Выход 0.117 г (98%), белые кристаллы, т. пл. 173-175 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ, м.д.: 1.11 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.43 (с, 3H, CH₃), 3.67 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.92-4.18 (м, 3H, CH₂ + CH-CO₂CH₃), 4.85 (д, J = 6.2 Гц, 1H, CH-Ar), 4.99 (с, 1H, CH-Ar) 7.14-7.18 (м, 1H, CH (Ar)), 7.34-7.37 (м, 2H, CH (Ar)), 7.37-7.48 (м, 2H, CH (Ar)), 7.60-7.64 (м, 3H, CH (Ar)).



Масс-спектр ESI, m/z: 593, 595, 597 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₂Br₂N₂O₄S, %: C, 48.50; H, 3.73; Br 26.89; N, 4.71; O 10.77; S, 5.39. Найдено, %: C, 48.52; H, 3.76; Br 26.87; N, 4.74; O 10.75; S, 5.36.

2-Метил-6-этил-3,5-бис(3-нитрофенил)-7-метил-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2,6-дикарбоксилат 7.5

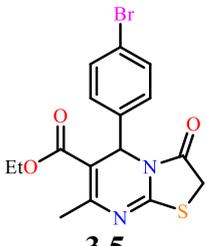
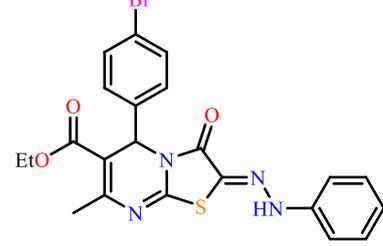
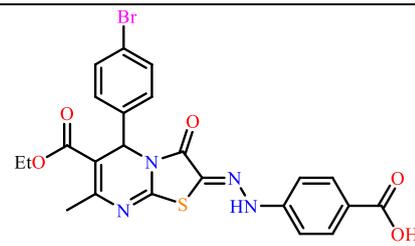
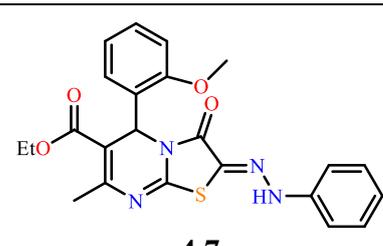
получен из 0,1 г (0,2 ммоль) 2-арилметиленового производного тиазоло[3,2-а]пиримидина **6.32**. Выход 0.103 г (98%), белые кристаллы, т. пл. 173-174 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C) δ,

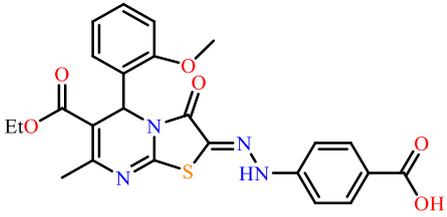
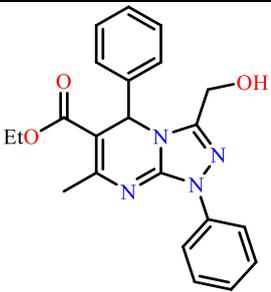
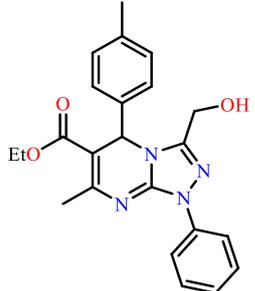
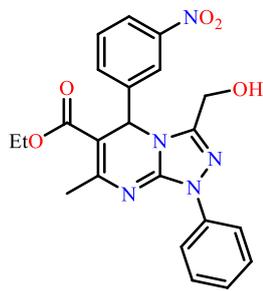


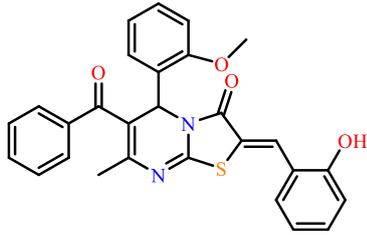
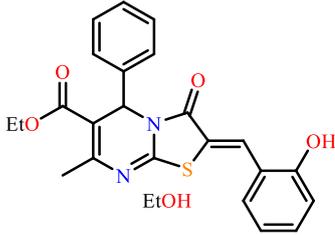
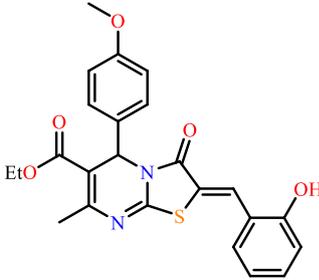
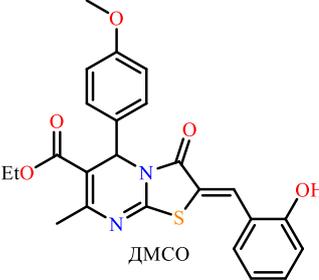
м.д.: 0.96 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.30 (с, 3H, CH₃), 2.73 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.79-3.96 (м, 2H, CH₂), 4.25 (д, J = 6.6 Гц, 1H, CH-CO₂CH₃), 4.99 (д, J = 6.6 Гц, 1H, CH-Ar), 5.07 (с, 1H, CH-Ar) 7.36-7.40 (м, 1H, CH (Ph)), 7.58-7.59 (м, 1H, CH (Ar)), 7.76-7.80 (м, 2H, CH (Ar)), 7.76-7.80 (м, 2H, CH (Ar)), 8.12-8.21 (м, 2H, CH (Ar)), 8.27-8.30 (м, 1H, CH (Ar)), 8.97-8.98 (м, 1H, CH (Ar)). Масс-спектр ESI, m/z: 527 [MH]⁺. Вычислено для C₂₄H₂₂N₄O₈S, %: C, 54.75; H, 4.21; N, 10.64; O 24.31; S, 6.09. Найдено, %: C, 54.71; H, 4.25; N, 10.66; O 24.34; S, 6.04.

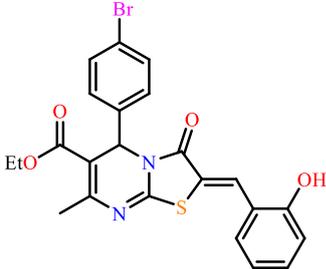
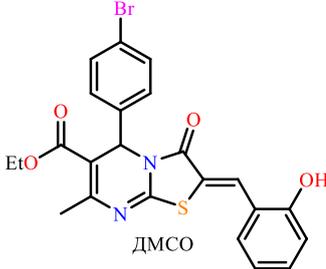
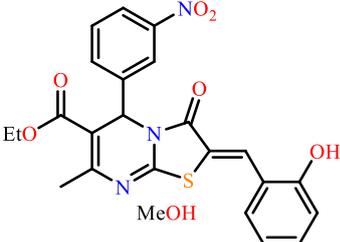
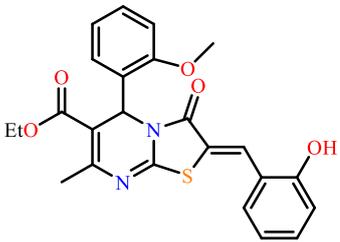
3.7. Экспериментальные кристаллографические данные

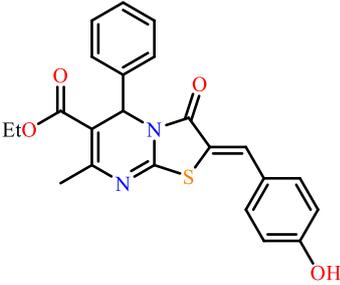
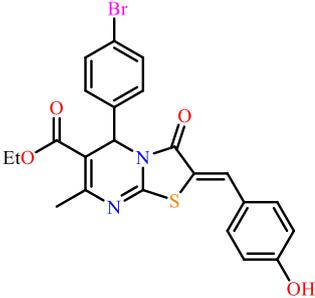
Исследования были выполнены совместно с Литвиновым И.А., д.х.н., главным научным сотрудником лаборатории ДМИ ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Исламовым Д.Р., к.х.н., старшим научными сотрудниками лаборатории структурного анализа биомакромолекул ФИЦ КазНЦ РАН.

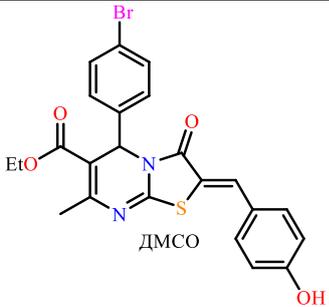
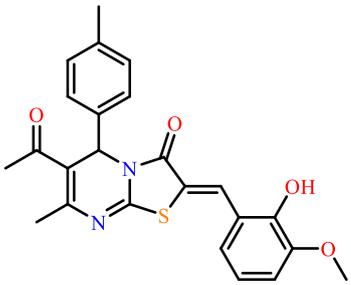
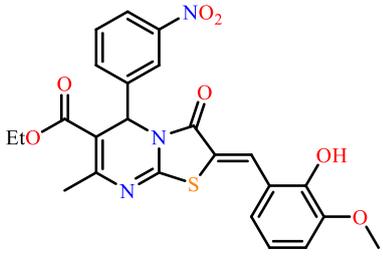
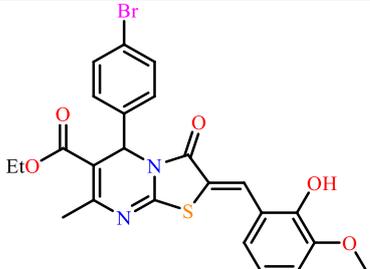
Формула соединения	 3.5	 4.10
Брутто формула	$C_{16}H_{15}BrN_2O_3S$	$C_{24}H_{25}BrN_4O_4S$
Молекулярная масса	395.27	545.45
Температура, К	110(2)	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073	0.745
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$P 2_1/c$	$P 2/c$
Параметры ячейки	$a=10.3465(4) \text{ \AA}$ $b= 8.2938(4) \text{ \AA}$ $c=19.3950(9) \text{ \AA}$ $\beta=100.981(2)$	$a=15.871(3) \text{ \AA}$ $b= 7.6860(15) \text{ \AA}$ $c=20.903(4) \text{ \AA}$ $\beta=109.68(3)$
Объем, Å ³	1633.85	2400.9
Z	4	4
R-фактор	2.71	3.14
GOD	1.023	1.034
Формула соединения	 4.11	 4.7
Брутто формула	$C_{23}H_{19}BrN_4O_5S$	$C_{23}H_{22}N_4O_4S$
Молекулярная масса	543.39	450.51
Температура, К	100(2)	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.79313	0.79313
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$C 2/c$	$P 2_1/c$
Параметры ячейки	$a=26.446(5) \text{ \AA}$ $b= 7.9850(16) \text{ \AA}$	$a= 7.5800(15) \text{ \AA}$ $b= 15.122(3) \text{ \AA}$

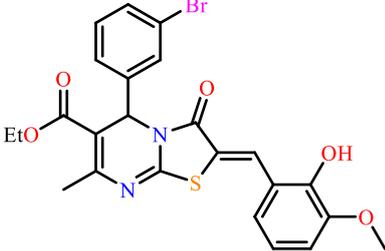
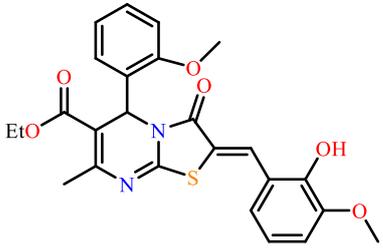
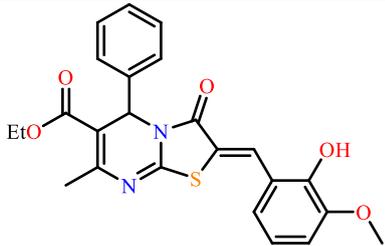
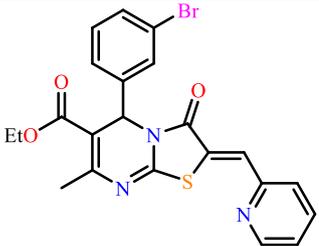
	$c=25.811(5) \text{ \AA}$ $\beta=100.72(3)$	$c=21.600(4) \text{ \AA}$ $\beta=95.49(3)$
Объем, \AA^3	5355.36	2464.53
Z	8	4
R-фактор	4.48	4.74
GOD	1.10719	1.261
		
	4.8	5.1
Брутто формула	$C_{24}H_{22}N_4O_6S$	$C_{22}H_{22}N_4O_3$
Молекулярная масса	494.52	390.44
Температура, К	100(2)	100(2)
Длина волны излучения, \AA	0.79313	0.79313
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	$P-1$	$P-1$
Параметры ячейки	$a=7.8900(16) \text{ \AA}$ $b=11.780(2) \text{ \AA}$ $c=14.750(3) \text{ \AA}$ $\alpha=103.87(3)$ $\beta=90.85(3)$ $\gamma=93.63(3)$	$a=9.0540(18) \text{ \AA}$ $b=9.868(2) \text{ \AA}$ $c=11.221(2) \text{ \AA}$ $\alpha=104.59(3)$ $\beta=92.11(3)$ $\gamma=94.59(3)$
Объем, \AA^3	1327.65	965.413
Z	2	2
R-фактор	7.2	5.2
GOD	1.105	1.05759
		
	5.2	5.6
Брутто формула	$C_{23}H_{24}N_4O_3$	$C_{22}H_{21}N_5O_5$
Молекулярная масса	404.47	435.44
Температура, К	100(2)	100(2)
Длина волны излучения, \AA	0.7288	0.7288
Сингония	Триклинная	Триклинная

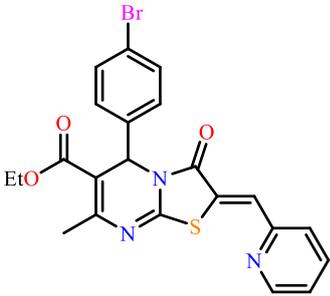
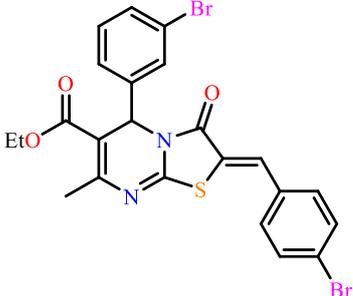
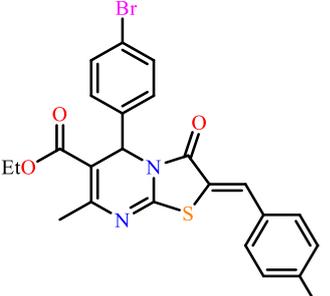
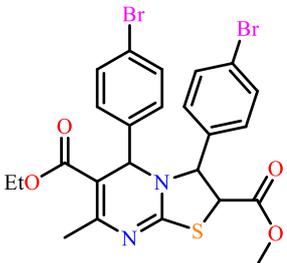
Пространственная группа	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>
Параметры ячейки	a=9.6800(19) Å b=9.990(2) Å c=11.060(2) Å α=98.62(3) β=92.78(3) γ=109.36(3)	a=8.3800(17) Å b=9.2400(19) Å c=14.800(3) Å α=79.53(3) β=73.83(3) γ=68.46(3)
Объем, Å ³	992.119	1019.72
Z	2	2
R-фактор	6.7	8.02
GOD	1.016	1.045
		
	6.47	6.2
Брутто формула	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₅ S
Молекулярная масса	482.55	466.54
Температура, К	105(2)	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073	0.71073
Сингония	Триклинная	Моноклиная
Пространственная группа	<i>P-1</i>	<i>P 2₁</i>
Параметры ячейки	a=9.7165(8) Å b=10.1644(9) Å c=13.4602(12) Å α=101.395(3) β=99.097(3) γ=113.423(3)	a=11.7398(16) Å b=21.619(3) Å c=9.6209(13) Å β=108.231(4)
Объем, Å ³	1153.65	2319.24
Z	2	4
R-фактор	3.4	2.79
GOD	1.030	1.007
		
	6.8	6.8
Брутто формула	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₆ S ₂
Молекулярная масса	450.49	528.62

Температура, К	100(2)	105(2)
Длина волны излучения, Å	0.745	0.71073
Сингония	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ /c
Параметры ячейки	a=6.6700(13) Å b=11.210(2) Å c=14.630(3) Å α=77.42(3) β=77.45(3) γ=78.96(3)	a=9.6076(8) Å b= 17.8987(15) Å c=14.7477(12) Å β= 101.158(3)
Объем, Å ³	1030.12	2488.13
Z	2	4
R-фактор	3.62	3.07
GOD	1.036	1.036
		
Брутто формула	C ₂₃ H ₁₉ BrN ₂ O ₄ S	C ₂₅ H ₂₅ BrN ₂ O ₅ S ₂
Молекулярная масса	499.38	577.50
Температура, К	100(2)	105(2)
Длина волны излучения, Å	0.745	0.71073
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
Параметры ячейки	a=7.7700(16) Å b=11.950(2) Å c=12.540(3) Å α=64.59(3) β=82.44(3) γ=86.70(3)	a= 8.5364(2) Å b=11.8152(3) Å c=13.4137(4) Å α=103.6040(10) β=106.9470(10) γ=92.5080(10)
Объем, Å ³	1042.59	1248.63
Z	2	2
R-фактор	3.26	3.56
GOD	1.07352	1.048
		

	6.29	6.13
Брутто формула	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₇ S	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₅ S
Молекулярная масса	497.51	450.50
Температура, К	100(2)	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073	0.7450
Сингония	Триклинная	Орторомбическая
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Параметры ячейки	a=9.4229(5) Å b=9.4636(5) Å c=12.8810(7) Å α=82.651(2) β=89.551(2) γ=77.443(2)	a=7.7520(16) Å b=12.147(2) Å c=22.309(5) Å
Объем, Å ³	1111.74	2100.69
<i>Z</i>	2	4
R-фактор	3.91	5.03
GOD	1.138	0.99
		
	6.3	6.23
Брутто формула	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	C ₂₃ H ₁₉ N ₂ O ₄ S
Молекулярная масса	420.47	499.38
Температура, К	110(2)	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073	0.7450
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> c	<i>P</i> 2 ₁ /n
Параметры ячейки	a=11.0059(15) Å b=13.6530(15) Å c=14.8440(18) Å β=109.743(3)	a=11.3394(5) Å b=14.2710(7) Å c=13.6906(6) Å β=104.046(2)
Объем, Å ³	2099.4	2149.24
<i>Z</i>	4	4
R-фактор	5.76	3.47
GOD	1.062	1.44

	 <p style="text-align: center;">6.23</p>	 <p style="text-align: center;">6.56</p>
Брутто формула	$C_{25}H_{25}BrN_2O_5S_2$	$C_{24}H_{22}N_2O_4S$
Молекулярная масса	577.50	434.49
Температура, К	105(2)	110(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073	0.71073
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
Параметры ячейки	$a=8.8459(4)$ Å $b=11.2404(4)$ Å $c=12.8542(5)$ Å $\alpha=89.785(2)$ $\beta=88.746(2)$ $\gamma=83.140(2)$	$a=8.7755(3)$ Å $b=10.8819(4)$ Å $c=11.2091(4)$ Å $\alpha=96.5790(10)$ $\beta=92.7270(10)$ $\gamma=100.2750(10)$
Объем, Å ³	1268.66	1043.77
Z	2	2
R-фактор	3.04	3.93
GOD	1.027	1.020
	 <p style="text-align: center;">6.31</p>	 <p style="text-align: center;">6.24</p>
Брутто формула	$C_{24}H_{21}N_3O_7S$	$C_{24}H_{21}BrN_2O_5S$
Молекулярная масса	495.50	529.40
Температура, К	100(2)	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073	0.71073
Сингония	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ /n	<i>P</i> -1
Параметры ячейки	$a=8.1056(9)$ Å $b=15.0975(15)$ Å $c=18.141(2)$ Å $\beta=96.927(5)$	$a=9.6562(7)$ Å $b=15.7076(12)$ Å $c=16.0945(12)$ Å $\alpha=70.337(3)$ $\beta=87.181(3)$

		$\gamma=77.925(3)$
Объем, Å ³	2203.79	2247.34
Z	4	4
R-фактор	3.94	4.71
GOD	1.062	1.031
		
	6.36	6.14
Брутто формула	C ₂₄ H ₂₁ BrN ₂ O ₅ S	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₆ S
Молекулярная масса	529.40	480.54
Температура, К	105(2)	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073	0.7450
Сингония	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ /c
Параметры ячейки	a=10.4542(6) Å b=10.8673(6) Å c=11.2907(6) Å α=110.578(2) β=90.151(2) γ=110.953(2)	a=7.7100(15) Å b=23.790(5) Å c=11.830(2) Å β=95.20(3)
Объем, Å ³	1109.32	2160.94
Z	2	4
R-фактор	3.98	3.81
GOD	0.998	1.11
		
	6.4	6.38
Брутто формула	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃ O ₃ S
Молекулярная масса	450.51	484.36
Температура, К	105(2)	108(2)
Длина волны излучения, Å	0.7450	0.71073
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ /n
Параметры ячейки	a=7.8510(16) Å b=13.220(3) Å	a=9.4194(3) Å b=10.7513(4) Å

	$c=10.538(2) \text{ \AA}$ $\beta=108.42(3)$	$c=20.5217(7) \text{ \AA}$ $\beta=95.2900(10)$
Объем, \AA^3	1037.68	2069.4
Z	2	4
R-фактор	2.97	2.84
GOD	1.06	0.980
		
	6.27	6.34
Брутто формула	$C_{22}H_{18}BrN_3O_3S$	$C_{23}H_{18}Br_2N_2O_3S$
Молекулярная масса	484.36	562.27
Температура, К	110(2)	105(2)
Длина волны излучения, \AA	0.71073	0.71073
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	$P-1$	$P-1$
Параметры ячейки	$a=7.7966(3) \text{ \AA}$ $b=11.8262(5) \text{ \AA}$ $c=12.1898(5) \text{ \AA}$ $\alpha=111.0860(10)$ $\beta=91.811(2)$ $\gamma=104.623(2)$	$a=7.6630(4) \text{ \AA}$ $b=10.8463(6) \text{ \AA}$ $c=13.3597(7) \text{ \AA}$ $\alpha=105.308(2)$ $\beta=93.899(2)$ $\gamma=91.273(2)$
Объем, \AA^3	1005.35	1067.59
Z	2	2
R-фактор	2.01	3.22
GOD	1.008	1.049
		
	6.25	7.3
Брутто формула	$C_{23}H_{18}Br_2N_2O_3S$	$C_{24}H_{22}Br_2N_2O_4S$
Молекулярная масса	562.27	594.31
Температура, К	100(2)	100(2)
Длина волны излучения, \AA	0.71073	1.54184
Сингония	Триклинная	Моноклинная

Пространственная группа	<i>P-1</i>	<i>P 2₁/c</i>
Параметры ячейки	$a=9.9689(16) \text{ \AA}$ $b=10.4507(15) \text{ \AA}$ $c=10.9158(19) \text{ \AA}$ $\alpha=77.441(7)$ $\beta=85.094(7)$ $\gamma=88.691(7)$	$a=9.27130(10) \text{ \AA}$ $b=21.2353(3) \text{ \AA}$ $c=12.0497(2) \text{ \AA}$ $\beta=97.5510(10)$
Объем, \AA^3	1105.94	2351.76
<i>Z</i>	2	4
R-фактор	3.08	3.18
GOD	0.766	1.047

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Открыта перегруппировка 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 1-арил-3-гидрокси-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины, проходящая с хорошими выходами.
2. Открыта перегруппировка 2-арилметилидентиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в 3-арил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилаты, проходящая практически с количественными выходами.
3. Разработаны методики синтеза 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и синтезировано 13 новых соединений, структура которых подтверждена комплексом физико-химических методов, включая монокристалльный РСА.
4. Разработаны методики синтеза 2-арилметилиденовых производных тиазолопиримидина, содержащих различные (этоксикарбонильную, бензоильную и ацетильную) группы при шестом атоме углерода и синтезировано 47 новых соединений, структура которых подтверждена комплексом физико-химических методов, включая монокристалльный РСА.
4. Показано, что 2-арилгидразоны тиазоло[3,2-*a*]пиримидина как в кристаллической фазе, так и в растворе находятся преимущественно в форме *Z*-изомеров за счёт как внутри- и межмолекулярных водородных связей.
5. Установлено влияние структуры 2-арилметилиденовых производных тиазолопиримидина на супрамолекулярный мотив их организации в кристаллической фазе, а именно:
 - производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащие 2- или 4-гидрокси- или 2-гидрокси-3-метоксибензилиденовые фрагменты при кристаллизации из протонных растворителей (этанола, метанола), образуют два типа водородно-связанных структур. Первый – центросимметричные рацемические димеры, образованные двумя межмолекулярными водородными связями O-H...O типа между гидроксильной группой метиларилиденового фрагмента одного стереоизомера и карбонильной группой тиазолидинового каркаса другого. Второй - гомохиральные цепочки, формирующиеся за счёт мостиковых водородных связей с молекулой растворителя;
 - кристаллизация 2- и 4-гидроксибензилиденовых производных из апротонного растворителя ДМСО ведет к образованию водородно-связанных с молекулой растворителя рацемических димеров. Введение же метоксильной группы в третье положение 2-гидрокси-бензилиденового фрагмента ведет к разрушению подобных димеров;

- кристаллизация из этилового спирта рацемата тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, содержащих 2-метоксифенильный и 2-гидроксибензилиденный, либо фенильный и 2-гидрокси-3-метоксибензилиденный фрагменты привела к формированию конгломерата в виде энантиоморфных кристаллов, состоящих из 1D-зигзагообразных цепочек;

- производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с 3- и 4-бромфенильными фрагментами в кристалле образуют Br \cdots N и Br \cdots O галогенные связи, соответственно, которые выступают в качестве связующего элемента при образовании димерных и полимерных 1D-супрамолекулярных структур.

6. Среди синтезированных тиазоло[4,3-*a*]пиримидинов, 2-арилгидразоновых и 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина выявлены соединения-лидеры с высокой противоопухолевой активностью в отношении клеточных линий карциномы шейки матки (M-HeLa) и аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80), активность которых сопоставима или превосходит противоопухолевый препарат «Сорафениб». Показано, что этил-(2*Z*)-2-(2-гидроксибензилиден)-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат проявляет высокую селективность в отношении M-HeLa в отличие от референтного препарата «Сорафениб».

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты являются фундаментальной основой для **дальнейшей разработки перспективных** противоопухолевых агентов в рамках данного класса – производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Показаны высокие синтетические возможности 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, позволяющие получать ранее недоступные гетероциклические производные с потенциальными практически полезными свойствами, что является важным для развития современной органической химии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<i>n</i> -ТСК	<i>para</i> -толуолсульфокислота
ДМСО	диметилсульфоксид
LR	реагентом Лоуссона
РСА	рентгеноструктурный анализ
ДМФА	диметилформамид
DFT	дискретное преобразование Фурье
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
АТФ	аденозинтрифосфат
NMDAR	<i>N</i> -метил- <i>D</i> -аспартат
БА	болезнь Альцгеймера
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ИК	инфракрасная
HRESI-MS	электроспрейная ионизационная масс-спектрометрия высокого разрешения
MALDI TOF	времяпролетная матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация
pH	водородный показатель
АФК	активные формы кислорода
SI	индекс селективности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Nagarajaiah, H. Biginelli reaction: an overview / H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J.N. Moorthy // *Tetrahedron Letters* – V. 57. – 2016. – P. 5135-5149.
- 2) Endemann, H. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft / H. Endemann // *Journal of the American Chemical Society* – V. 2 – 1880 - P. 366-371.
- 3) Kappe, O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate / O. Kappe // *J. Org. Chem.* – V.62. – 1997. –P.7201-7204.
- 4) Magerramov, A.M. Synthesis and Antioxidative Properties of Some 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)ones (-thiones) / A.M. Magerramov, M.M. Kurbanova, R.T. Abdinbekova, I.A. Rzaeva, V.M. Farzaliev, M.A. Allakhverdiev // *Russian Journal of Applied Chemistry.* – V.79. – 2006. –P.787-790.
- 5) Rateb, N.M. Reactions of Hydrazonoyl Halides 35: Synthesis of Some New 1,2,4-Triazolino[4,3-a]pyrimidines, 2,3- Dihydro-1,3,4-thiadiazoles and 2,3-Dihydro-1,3,4- selenadiazoles / N.M. Rateb, N.A. Abdel-Riheem, A.A. Al-Atoom, A.O. Abdelhamid // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* – V.178. – 2003. – P.1101–1114.
- 6) Abdelhamid, A.O. Reaction of Hydrazonoyl Halides 51: A Facile Synthesis of 5-Arylthiazoles and Triazolino[4,3-a]pyrimidines as Antimicrobial Agents / A.O. Abdelhamid, A.R. Sayed, Y.H. Zaki // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* – V. 182. – 2007. – P.1447–1457.
- 7) Вдовина, С. В., Мамедов, В. А. О. Новые возможности классической реакции Биджинелли // *Успехи химии.* – Т.77(12). – 2008. - С.1091-1128.
- 8) Elmaaty, T.A. Synthesis of Some New Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Derivatives and Their Applications as Disperse Dyes / T.A. Elmaaty, F. El-Taweel, S. Abdeldayem, A.A. Elfarh // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – V.56. – 2019. –P. 922-929.
- 9) Radini, I.A.M. New potential antimalarial agents: design, synthesis and biological evaluation of some novel quinoline derivatives as antimalarial agents / I.A.M. Radini, T.M. Elsheikh, E.M. El-Telbani, R.E. Khidre // *Molecules.* – V. 21. – 2016. – P. 909-921.
- 10) Dilmaghani, K.A. Ultrasound-mediated synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones (or thiones) with NaHSO₄·H₂O / K.A. Dilmaghani, B. Zeynizadeh, M. Amirpoor // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – V. 188. – 2013. – P. 1634-1642.

- 11) Sawant, R.L. Synthesis, molecular docking, and cardioprotective activity of 2-methylthio-1,4-dihydropyrimidines / R.L. Sawant, V.I. Sarode, G.D. Jadhav, J.B. Wadekar // *Med. Chem. Res.* – V. 21. – 2012. – P. 1825-1832.
- 12) Lu, J. Iron (III)-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones. Improved conditions for the Biginelli reaction / J. Lu, H. Ma // *Synlett.* – V. 2000. - 2000. - P. 63-64.
- 13) Hu, E.H. Unprecedented catalytic three component one-pot condensation reaction: an efficient synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones / E.H. Hu, D.R. Sidler, U.H. Dolling // *The Journal of Organic Chemistry.* – V. 63. - 1998. – P. 3454-3457.
- 14) Haval, K.P. Si-Fe Catalyzed Biginelli Reaction: A Versatile Method for the Synthesis of Dihydropyrimidinones / K.P. Haval, R.S. Kulkarni, P.S. Phatak, R.M. Tigote // *IJSRST.* – V. 3. – N. 9. – 2017. – P. 24-26.
- 15) Dilmaghani, K. A. One-Pot Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1 H)-Ones and Their Sulfur Derivatives with H₂SO₄ Supported on Silica Gel or Alumina / K.A. Dilmaghani, B. Zeynizadeh, M. Yari // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* – V. 184. - 2009. – P. 1722-1728.
- 16) Salehi, P. Silica sulfuric acid as an efficient and reusable reagent for crossed-aldol condensation of ketones with aromatic aldehydes under solvent-free conditions / P. Salehi, M. Dabiri, M.A. Zolfigol, M.A.B. Fard // *Journal of the Brazilian Chemical Society.* – V. 15. – 2004. –P. 773-776.
- 17) Kuarm, B.S. Xanthan Sulfuric Acid: A new and efficient biosupported solid acid catalyst for the synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones / B.S. Kuarm, J.V. Madhav, S.V. Laxmi, B. Rajitha // *Synthetic Communications.* – V. 42. – 2012. – P. 1211-1217.
- 18) Lu, Y. Synthesis of LiFe_{1-x}Ni_xPO₄/C composites and their electrochemical performance / Y. Lu, J. Shi, Z. Guo, Q. Tong, W. Huang, B. Li // *Journal of Power Sources.* – V. 194. – 2009. – P. 786-793.
- 19) Gui, J. One-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones catalyzed by acidic ionic liquids under solvent-free conditions / J. Gui, D. Liu, C. Wang, F. Lu, J. Lian, H. Jiang, Z. Sun // *Synthetic Communications.* – V. 39. – 2009. – P. 3436-3443.
- 20) Lu, J. One-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones using lanthanum chloride as a catalyst / J. Lu, Y. Bai, Z. Wang, B. Yang, H. Ma // *Tetrahedron Letters.* – V. 41. – 2000. – P. 9075-9078.

- 21) Reddy, C.V. Zirconium (IV) chloride catalyzed one-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones / C.V. Reddy, M. Mahesh, P.V.K. Raju, T.R. Badu, V.V.N. Reddy // *Tetrahedron Letters*. – V. 43. – 2002. – P. 2657-2659.
- 22) Rani, V.R. Zeolite-catalyzed cyclocondensation reaction for the selective synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones / V.R. Rani, N. Srinivas, M.R. Kishan, S.J. Kulkarni, K.V. Raghavan // *Green Chemistry*. – V. 3. – 2001. – P. 305-306.
- 23) Tayebee, R. Ammonium dihydrogen phosphate catalyst for one-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones / R. Tayebee, B. Maleki, M. Ghadamgahi // *Chinese Journal of Catalysis*. – V. 33. – 2012. – P. 659-665.
- 24) Bose, D.S. Green chemistry approaches to the synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3, 4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones by a three-component coupling of one-pot condensation reaction: Comparison of ethanol, water, and solvent-free conditions / D.S. Bose, L. Fatima, H.B. Mereyala // *The Journal of organic chemistry*. – V. 68. – 2003. – P. 587-590.
- 25) Wang, D.C. Efficient, green, solvent-free synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones via Biginelli reaction catalyzed by Cu (NO₃)₂ · 3H₂O / D.C. Wang, H.M. Guo, G.R. Qu // *Synthetic Communications*. – V. 40. – 2010. – P. 1115-1122.
- 26) Rahmatpour, A. Polyvinylsulfonic acid: An efficient, water-soluble and reusable Brønsted acid catalyst for the three-component synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones/thiones in water and ethanol / A. Rahmatpour // *Catalysis letters*. – V. 142. – 2012. – P. 1505-1511.
- 27) Mondal, J. Fe₃O₄@ mesoporous SBA-15: a robust and magnetically recoverable catalyst for one-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones via the Biginelli reaction / J. Mondal, T. Sen, A. Bhaumik // *Dalton Transactions*. – V. 41. – 2012. – P. 6173-6181.
- 28) Shutalev, A.D. A New Convenient Synthesis of 5-Acyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones/ones / A.D. Shutalev, E.A. Kishko, N.V. Sivova, A.Y. Kuznetsov // *Molecules*. – V. 3. – 1998. –P. 100-106.
- 29) Mandhane, P.G. An efficient synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones catalyzed by thiamine hydrochloride in water under ultrasound irradiation / P.G. Mandhane, R.S. Joshi, D.R. Nagargoje, C.H. Gill // *Tetrahedron Letters*. – V. 51. – 2010. – P. 3138-3140.

- 30) Vijayakumar, B. Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones/thiones using ZrOCl₂/mont K10 under microwave assisted solvent-free conditions / B. Vijayakumar, G. Ranga Rao // *Journal of Porous Materials*. – V. 19. – 2012. – P. 491-497.
- 31) Zheng, R. Brønsted Acidic Ionic Liquid: An Efficient and Reusable Catalyst for the Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1H)-ones / R. Zheng, X. Wang, H. Xu, J. Du // *Synthetic communications*. – V. 36. – 2006. – P. 1503-1513.
- 32) Legeay, J.C. Ionic liquid phase technology supported the three component synthesis of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines and Biginelli 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones under microwave dielectric heating / J.C. Legeay, J.J.V. Eynde, J.P. Bazureau // *Tetrahedron*. – V. 61. – 2005. – P. 12386-12397.
- 33) Atwal, K.S. Synthesis of selectivity functionalized 2-hetero-1,4-dihydropyrimidines / K.S. Atwal, G.C. Rovnyak, B.C. O'Reilly, J. Schwartz // *J. Org. Chem.* – V. 54. – 1989. – P. 5898-5907.
- 34) Srinivas, K.V.N.S. Iodine catalyzed one-pot synthesis of 3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones and thiones: a simple and efficient procedure for the Biginelli reaction / K.V.N.S. Srinivas, B. Das // *Synthesis*. – V. 2004. – 2004. – P. 2091–2093.
- 35) Hajjami, M. First Catalyst- and Solvent-Free Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones and –thiones / M. Hajjami, E. Ghiasbeygi // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – V.52. – 2016. – P.429–432.
- 36) Zhi, H. Design, synthesis, and biological evaluation of 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives as a new type of acetylcholinesterase inhibitors / H. Zhi, L.M. Chen, L.L. Zhang, S.J. Liu, D.C.C. Wan, H.Q. Lin, C. Hu // *ARKIVOC*. – V. 13. – 2008. – P. 266-277.
- 37) Quan, Z.J. Efficient synthesis of 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidines from reactions of 3,4-dihydropyrimidine-thiones with α -bromoacetone in aqueous media / Z.J. Quan, Z. Zhang, J.K. Wang, X.C. Wang, Y.J. Liu, P.Y. Ji // *Heteroat. Chem.* – V. 2. - 2008. – P. 149-153.
- 38) Wichmann, J. Structure-activity relationships of substituted 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidines as group 2 metabotropic glutamate receptor antagonists / J. Wichmann, G. Adam, S. Kolczewski, V. Mutel, T. Woltering // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – V. 9. - 1999. – P.1573-1576.
- 39) Xiao, D. Copper-mediated synthesis of N-fused heterocycles via C sp–S coupling reaction and 5-endo-dig cyclization sequence / D. Xiao, L. Han, Q. Sun, Q. Chen, N.

Gong, Y. Lv, F. Suzenet, G. Guillaumet, T. Cheng, R. Li // RSC advances. – V. 2 (12) - 2012 - P. 5054-5057.

40) Pan, B. Thiazolidione derivatives as novel antibiofilm agents: design, synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships / B. Pan, R. Huang, L. Zheng, C. Chen, S. Han, D. Qu, M. Zhu, P. Wei // Eur. J. Med. Chem. – V. 46. - 2011. – P. 819-824.

41) Mohamed, S.F. Anti-HSV-1 activity and mechanism of action of some new synthesized substituted pyrimidine, thiopyrimidine and thiazolopyrimidine derivatives / S.F. Mohamed, E.M. Flefel, A.E. Amra, D.N. Abd El-Shafy // Eur. J. Med. Chem. – V. 45. - 2012. – P. 1494-1501.

42) Rashad, A.E. Preparation of Some Fused Pyridopyrimidine and Pyridothienotriazine Derivatives for Biological Evaluation / A.E. Rashad, H.H. Sayed, A.H. Shamroukh, H.M. Awad // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – V. 180. - 2005. – P. 2767-2777.

43) Kolb, S. Development of Novel Thiazolopyrimidines as CDC25B Phosphatase Inhibitors / S. Kolb, O. Mondesert, M.L. Goddard, D. Jullien, B.O. Villoutreix, B. Ducommun, C. Garbay, E. Braud // Chem. Med. Chem. – V. 4. – 2009. – P. 633-648.

44) Ghorab, M.M. Synthesis and radiation stability of novel thiazolopyrimidines with expected antifungal activity / M.M. Ghorab, Y.A. Mohamad, S.A. Mohamed, Y.A. Ammar // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – V. 108. – 1996. – P. 249–256.

45) Singh, S. Convenient method for synthesis of thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives in a one-pot procedure / S. Singh, A. Schober, M. Gebinoga, G.A. Groß, // Tetrahedron Lett. – V. 52. – 2011. – P. 3814-3817.

46) Sekhar, T. One-pot synthesis of thiazolo [3, 2-a] pyrimidine derivatives, their cytotoxic evaluation and molecular docking studies / T. Sekhar, P. Thriveni, A. Venkateswarlu, T. Daveedu, K. Peddanna, S.B. Sainath // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – V. 231. – 2020. – P. 118056.

47) Kulakov, I.V. Synthesis of thiazolo [3, 2-a] pyrimidines based on 4-aryl-substituted 3, 4-dihydro-pyrimidine (1H)-2-thiones and the crystal structure of ethyl 5-(2, 4-dimethoxyphenyl)-7-methyl-3-oxo-3, 5-dihydro-2H-thiazolo-[3, 2-a] pyrimidine-6-carboxylate / I.V. Kulakov, O.A. Nurkenov, D.M. Turdybekov, G.M. Issabaeva, A.S. Mahmutova, K.M. Turdybekov // Chemistry of heterocyclic compounds. – V. 45. – 2009. – P. 1075-1079.

- 48) Ширяев, А.К. Алкилирование тетрагидропиримидин-2-тионов этилхлорацетатом / А.К. Ширяев, Н.Г. Колесникова, Н.М. Кузнецова, Е.А. Лашманова // Химия гетероцикл. соед. – Т. 49. – 2013. – С. 1812-1817.
- 49) Shiryayev, A.K. Synthesis of 5H-thiazolo [3, 2-a] pyrimidines / A.K. Shiryayev, N.S. Baranovskaya, M.S. Eremin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – V. 48. – 2013. – P. 1550-1554.
- 50) Shelke, A.V. New synthesis of 3, 5-disubstituted-5H-thiazolo [3, 2-a] pyrimidine via ring annulation of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-thione using alkynyl (aryl) iodonium salts / A.V. Shelke, B.Y. Bhong, N. N. Karade // Tetrahedron Letters. – V. 54. – 2013. – P. 600-603.
- 51) Castagnolo, D. Domino alkylation-cyclization reaction of propargyl bromides with thioureas/thiopyrimidinones: a new facile synthesis of 2-aminothiazoles and 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones / D. Castagnolo, M. Pagano, M. Bernardini, M. Botta // Synlett. – V.13. - 2009. - P. 2093-2096.
- 52) Pourshab, M. Diastereoselective Sonochemical Synthesis of Spirocyclopropaneoxindoles and Evaluation of Their Antioxidant and Cytotoxic Activities / M. Pourshab, S. Asghari, M. Tajbakhsh, A. Khalilpour, // Chemistry & Biodiversity, V. 16(6) – 2019. – P. 1900087.
- 53) Tozkoparan, B. Condensed Heterocyclic Compounds: Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Novel Thiazolo [3, 2-a] pyrimidines / B. Tozkoparan, M. Ertan, B. Krebs, M. Läge, P. Kelicen, R. Demirdamar // Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. – V. 331. – 1998. – P. 201-206.
- 54) Lashmanova, E.A. Oxidation of thiazolo [3, 2-a] pyrimidin-3 (2H)-ones with DMSO and Lawesson's reagent / E.A. Lashmanova, A.I. Kirdyashkina, P.A. Slepukhin, A.K. Shiryayev // Tetrahedron letters. – V. 59. – 2018. – P. 1099-1103.
- 55) Sherif, S.M. A convenient synthesis of thiazolopyrimidines, thiazolodipyrimidines and heterocyclothiazolopyrimidines / S.M. Sherif, M.M. Youssef, K.M. Mobarak, A.S.M. Abdel-Fattah // Tetrahedron. – V. 49. – 1993. – P. 9561-9572.
- 56) Lashmanova, E.A. Nitrosation of 5 H-thiazolo [3, 2-a] pyrimidin-3 (2 H)-ones / E.A. Kashmanova, A.K. Shiryayev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – V. 51. – 2015. – P. 377-380.
- 57) Nagarajaiah, H. Synthesis of some new derivatives of thiazolopyrimidines and hydrolysis of its arylidene derivative / H. Nagarajaiah, I.A.M. Khazi, N.S. Begum // Journal of Chemical Sciences. – V. 127. – 2015. – P. 467-479.

58) Lebedyeva, I.O. Ternary condensation of Biginelli thiones, chloroacetic acid, and aldehydes as an effective approach towards thiazolo[3,2-a]pyrimidines and 5-arylidenthiazolidine-2,4-diones / I.O. Lebedyeva, V. Mykhaylo, A. Povstyanoy, B. Ryabitskii, V.M. Povstyanoya // *J. Heterocycl. Chem.* – V. 47. – 2010. – P. 368-372.

59) Alam, O. Synthesis and pharmacological evaluation of newer thiazolo [3, 2-a] pyrimidines for anti-inflammatory and antinociceptive activity / O. Alam, S.A. Khan, N. Siddiqui, W. Ahsan // *Medicinal chemistry research.* – V. 19. – 2010. – P. 1245-1258.

60) Hu, J. Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinone derivatives as potential anti-inflammatory agents / J. Hu, Y. Wang, X. Wei, X. Wu, G. Chen, G. Cao, X. Shen, X. Zhang, Q. Tang, G. Liang, X. Li // *European journal of medicinal chemistry.* – V. 64. – 2013. – P. 292-301.

61) Kotaiah, Y. Synthesis and biological evaluation of novel isopropyl 2-thiazolopyrimidine-6-carboxylate derivatives / Y. Kotaiah, N.H. Krishna, K.N. Raju, C.V. Rao, S.B. Jonnalagadda, S. Maddila // *Journal of the Korean Chemical Society.* – V. 56. – 2012. – P. 68-73.

62) Alzahrani, H.E. Selective cyclization of S-substituted pyrimidinethione: Synthesis and antimicrobial evaluation of novel polysubstituted thiazolopyrimidine and thiazolodipyrimidine derivatives / H.E. Alzahrani, A.M. Fouda, A.M. Youssef // *Journal of the Chinese Chemical Society.* – V. 67. – 2020. – P. 838-855.

63) Geist, J.G. Thiazolopyrimidine inhibitors of 2-methylerythritol 2, 4-cyclodiphosphate synthase (IspF) from *Mycobacterium tuberculosis* and *Plasmodium falciparum* / J.G. Geist, S. Lauw, V. Illarionova, B. Illarionov, M. Fischer, T. Gräwert, F. Rohdich, W. Eisenreich, J. Kaiser, M. Groll, C. Scheurer, S. Wittlin, J.L. Alonso-Gómez, W.B. Schweizer, A. Bacher, F. Diederich // *ChemMedChem.* – V. 5. – N. 7. – 2010. – P. 1092-1101.

64) Liu, X.G. Ethyl 2-(2, 4-dichlorobenzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2, 3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate dichloromethane solvate / X.G. Liu, Y.Q. Feng, X.F. Li, Z.P. Liang // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 60. – 2004. – P. 344–345.

65) Jotani, M.M. (2Z)-Ethyl 2-(4-chlorobenzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2, 3-dihydro-5H-1, 3thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / M.M. Jotani, B.B. Baldaniya // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 62. – 2006. – P. 5871–5873.

- 66) Jotani, M.M. Crystal Structure of Ethyl (2Z, 5R)-2-benzylidene-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2, 3-dihydro-5H-[1,3] Thiazolo[3,2-a]Pyrimidine-6-carboxylate / M.M. Jotani, B.B. Baldaniya, J.P. Jasinski // *J. Chem. Crystallogr.* – V. 39. – 2009. – P. 898–901.
- 67) Jotani, M.M. Ethyl 2-[(Z)-3-chlorobenzylidene]-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2, 3-dihydro-5H-1, 3-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / M.M. Jotani, B.B. Baldaniya // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 64. – 2008. – P. 739.
- 68) Liu, X.G. Ethyl 5-(2, 6-dichlorophenyl)-7-methyl-2-(1-naphthylmethylene)-3-oxo-2, 3-dihydro-5Hthiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / X.G. Liu, Y.Q. Feng, X.F. Li, B. Gao // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 60. – 2004. – P. 464–465.
- 69) Banu, N.A. Ethyl 2-(4-carboxybenzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2, 3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate–N, N-dimethylformamide / N.A. Banu, V.B. Raju // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 68. – 2012. – P. 441.
- 70) Hou, Z.H. Ethyl 5-(4-chlorophenyl)-2-[(Z)-(methoxycarbonyl) methylene]-7-methyl-3-oxo-3,5-dihydro-2H-thiazolo[3, 2-a]pyrimidine-6-carboxylate / Z.H. Hou, N.B. Zhou, B.H. He, X.F. Li // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 65 – 2009. – P. 375.
- 71) Jotani, M.M. Ethyl 2-(2-acetoxybenzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2, 3-dihydro-5H-1,3-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / M.M. Jotani, B.B. Baldaniya, E.R. Tiekink // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 66. – 2010. – P. 762–763.
- 72) Baldaniya, B.B. Crystal Structure of Ethyl (2Z)-2-(4-acetyloxybenzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2, 3-dihydro-5H-[1,3] thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / B.B. Naldaniya, M.M. Jotani // *Anal. Sci. X-ray Struct. Anal. Online.* – V. 24. – 2008. – P. 217–218.
- 73) Hou, Z.H. (2Z)-Ethyl 5-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-3-oxo-2-(3, 4, 5-trimethoxybenzylidene)-3, 5-dihydro-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / Z.H. Hou // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 65. – 2009. – P. 235.
- 74) Krishnamurthy, M.S. Crystal structure of ethyl 5-(3-fluorophenyl)-2-[(4-fluorophenyl) methylidene]-7-methyl-3-oxo-2H, 3H, 5H-[1,3] thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / M.S. Krishnamurthy, H. Nagarajaiah, N.S. Begum // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 70. – 2014. – P. 1187–1188.
- 75) Jotani, M.M. Ethyl (2Z)-2-(3-methoxybenzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2, 3-dihydro-5H-1,3-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / M.M. Jotani, B.B.

Baldaniya, J.P. Jasinski // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 66. – 2010. – P. 599–600.

76) Nagarajaiah, H. Structural modifications leading to changes in supramolecular aggregation of thiazolo[3,2-a]pyrimidines: Insights into their conformational features / H. Nagarajaiah, N.S. Begum // *J. Chem. Sci.* – V. 126. – 2014. – P. 1347–1356.

77) Chen, X.Y. (Z)-Ethyl 2-(2, 4-dimethylbenzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-3, 5-dihydro-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / X.Y. Chen, H.C. Wang, Q. Zhang, Z.J. Song, F.Y. Zheng // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 68. – 2012. – P. 127.

78) Hu, J. Ethyl 7-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-3-oxo-5-phenyl-3, 5-dihydro-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / J. Hu, X.X. Wu, X.Q. Shen, L.G. Tang, X.K. Li // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 68. – 2012. – P. 3099.

79) Fischer, A. Ethyl 7-methyl-2-[4-(methylsulfanyl) benzylidene]-5-[4-(methylsulfanyl) phenyl]-3-oxo-2, 3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / A. Fischer, H.S. Yathirajan, A. Mithun, S. Bindya, B. Narayana // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 63. – 2007. – P. 1224–1225.

80) Jotani, M.M. Ethyl (2Z)-2-(2-chlorobenzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2, 3-dihydro-5H-1, 3-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / M.M. Jotani, B.B. Baldaniya // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 63. – 2007. – P. 1937–1939.

81) Zhao, C.G. Ethyl (Z)-2-(2-fluorobenzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-3, 5-dihydro-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / C.G. Zhao, J. Hu, Y.L. Zhang, J. Zhang, S.L. Yang // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 67. – 2001. – P. 3009.

82) Banu, N.A. Ethyl 7-methyl-3-oxo-5-phenyl-2-(2,4,6-trimethoxybenzylidene)-2, 3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / N.A. Banu, V. Bheema Raju // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 68. – 2012. – P. 1213.

83) Krishnamurthy, M.S. Crystal structure of ethyl 2-(2-fluorobenzylidene)-5-(4-fluorophenyl)-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-5H-1,3-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / M.S. Krishnamurthy, N.S. Begum // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online.* – V. 70. – 2014. – P. 1270–1271.

84) Abdel-Gawad, S.M. Synthesis and antifungal activity of novel pyrano [2', 3': 4, 5] thiazolo [2, 3-b] quinazolines, pyrido [2', 3': 4, 5] thiazolo [2, 3-b] quinazolines and

pyrazolo [2', 3': 4, 5] thiazolo [2, 3-b] quinazolines / S.M. Abdel-Gawad, M.S. El-Gaby, M.M. Ghorab // *Il Farmaco*. – V. 55. – 2000. – P. 287-292.

85) Hunan U., science & technology. Derivative containing spiro-dihydropyrimidine, as well as preparation method and application thereof. China patent CN110041349A. 2019 Jul 23.

86) Li, X. Synthesis of N1-Substituted 1, 2, 3, 6-Tetrahydropyrimidin-2-ones via an Unexpected Reaction of Thiazolo [3, 2-a]-pyrimidine Derivatives and Nitrile Oxide / X. Li, P. Yi, X. Yu // *Chinese Journal of Chemistry*. – V. 28. – N. 1. – 2010. – P. 97-101.

87) Nagaraju, P. Microwave-Assisted Synthesis of Thiazole/Benzothiazole Fused Pyranopyrimidine Derivatives and Evaluation of their Biological Activity / P. Nagaraju, P.N. Reddy, P. Padmaja, V.G. Ugale // *Letters in Organic Chemistry*. – V. 18. – N. 1. – 2021. – P. 49-57.

88) El-Shahat, M. Effective pharmacophore for CDC25 phosphatases enzyme inhibitors: newly synthesized bromothiazolopyrimidine derivatives / M. El-Shahat, M. Salama, A.F. El-Faragy, M.M. Ali, D.M. Ahmed // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. – V. 21. – N. 1. – 2021. – P. 118-131.

89) Sukanya, S.H. Efficient L-Proline catalyzed synthesis of some new (4-substituted-phenyl)-1, 5-dihydro-2H-pyrimido [4, 5-d][1, 3] thiazolo [3, 2a]-pyrimidine-2, 4 (3H)-diones bearing thiazolopyrimidine derivatives and evaluation of their pharmacological activities / S.H. Sukanya, T. Venkatesh, S.A. Rao, M.N. Joy // *Journal of Molecular Structure*. – V. 1247. – 2022. – P. 131324.

90) Nagaraju, P. Synthesis, Antiproliferative Activity and Molecular Docking of New Thiazole/Benzothiazole Fused Pyranopyrimidine Derivatives / P. Nagaraju, P.N. Reddy, P. Padmaja, V.G. Ugale // *Letters in Organic Chemistry*. – V. 17. – N. 12. – 2020. – P. 951-958.

91) Mohamed, S.F. Triazolopyrimidines and thiazolopyrimidines: synthesis, anti-HSV-1, cytotoxicity and mechanism of action / S.F. Mohamed, E.M. Abbas, H.S. Khalaf, T.A. Farghaly, D.N. Abd El-Shafy // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. – V. 18. – N. 9. – 2018. – P. 794-802.

92) Abdel-Hafez, N.A. Synthesis and cytotoxicity evaluation of some new pyrimidinethione and thiazolopyrimidine derivatives linked to N-propylpiperidone / N.A. Abdel-Hafez, S.F. Mohamed, F.A. El-Hag, U.W. Hawas, H.M. Awad // *Der Pharma Chemica*. – V. 8. – N. 15. – 2016. – P. 1-10.

- 93) Keshari, A.K. Bridgehead nitrogen thiazolo[3,2-a]pyrimidine: A privileged structural framework in drug discovery / A.K. Keshari, A.K. Singh, S. Saha // *Mini Rev. Med. Chem.* – V. 17. – 2017. – P. 1488–1499
- 94) Chen, L. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationship Analysis of Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Derivatives with Anti-inflammatory Activity in Acute Lung Injury / L. Chen, Y. Jin, W. Fu, S. Xiao, C. Feng, B. Fang, Y. Gu, C. Li, Y. Zhao, Z. Liu, G. Liang // *ChemMedChem.* – V. 12. – 2017. – P. 1022–1032.
- 95) Kashyap, S.J. Review on synthesis and various biological potential of thiazolopyrimidine derivatives / S.J. Kashyap, P.K. Sharma, V.K. Garg, R. Dudhe, N. Kumar // *J. Adv. Sci. Res.* – V. 2. – 2011. – P. 18–24.
- 96) Bala, S. Mannich Bases: An Important Pharmacophore in Present Scenario / S. Bala, N. Sharma, A. Kajal, S. Kamboj, V. Saini // *Int. J. Med. Chem.* – V. 2014. – 2014.—P. 69–75.
- 97) Studzińska, R. Lipophilicity study of thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives as potential bioactive agents // R. Studzińska, R. Kołodziejaska, M. Redka, B. Modzelewska-Banachiewicz, B. Augustyńska // *Braz. Chem. Soc.* – V. 27. – N. 9. – 2016. – P. 1587–1593.
- 98) Zhou, B. Discovery and Development of Thiazolo[3,2-a]pyrimidinone Derivatives as General Inhibitors of Bcl-2 Family Proteins / B. Zhou, X. Li, Y. Li, Y. Xu, Z. Zhang, M. Zhou, R. Wang // *ChemMedChem.* – V. 6. – N. 5. - 2011. – P. 904–921.
- 99) Feng, Y. Design, Synthesis, and Interaction Study of Quinazoline-2(1H)-thione Derivatives as Novel Potential Bcl-xL Inhibitors / Y. Feng, X. Ding, T. Chen, L. Chen, F. Liu, X. Jia, X. Luo, X. Shen, K. Chen, H. Jiang, H. Wang, H. Liu, D. Liu // *J. Med. Chem.* – V. 53. – N. 9. – 2010. – P. 3465–3479.
- 100) Jin, C.H. Ethyl 2-(benzylidene)-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate analogues as a new scaffold for protein kinase casein kinase 2 inhibitor / C.H. Jin, K.Y. Jun, E. Lee, S. Kim, Y. Kwon, K. Kim, Y. Na // *Bioorg. Med. Chem.* – V. 22. – N. 17. – 2014. – P. 4553–4565.
- 101) Volgraf, M. Discovery of GluN2A-selective NMDA receptor positive allosteric modulators (PAMs): tuning deactivation kinetics via structure-based design / M. Volgraf, B.D. Sellers, Y. Jiang, G. Wu, C.Q. Ly, E. Villemure, R.M. Pastor, P. Yuen, A. Lu, X. Luo, M. Liu, S. Zhang, L. Sin, Y. Fu, P.J. Lupardus, H.J.A. Wallweber, B.M. Liederer, G. Deskmukh, E. Plise, S. Tay, P. Reynen, J. Herrington, A. Gustafson, Y. Liu, A. Dirksen,

M.G.A. Dietz, Y. Liu, T.M. Wang, J.E. Hanson, D. Hackos, K. Scarce-Levie, J.B. Schwarz // *Journal of medicinal chemistry*. – V. 59. – N. 6. – 2016. – P. 2760-2779.

102) Basiony, E.A. Synthesis and Cytotoxic Activity of New Thiazolopyrimidine Sugar Hydrazones and Their Derived Acyclic Nucleoside Analogues / E.A. Basiony, A.A. Hassan, Z.M. Al-Amshany, A.A. Abd-Rabou, A.A.H. Abdel-Rahman, N.A. Hassan, W.A. El-Sayed // *Molecules*. – V.25. – 2020. –P.399.

103) Basiri, A. Design and synthesis of new piperidone grafted acetylcholinesterase inhibitors / A. Basiri, M. Xiao, A. McCarthy, D. Dutta, S.N. Byrreddy, M. Conda-Sheridan // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – V. 27. – N. 2. – 2017. – P. 228-231.

104) Shahid Nadeem, M. Design, Synthesis, and Bioevaluation of Indole Core Containing 2-Arylidine Derivatives of Thiazolopyrimidine as Multitarget Inhibitors of Cholinesterases and Monoamine Oxidase A/B for the Treatment of Alzheimer Disease / M. Shahid Nadeem, J. Azam Khan, I. Kazmi, U. Rashid // *ACS omega*. – V. 7. – N. 11. – 2022. – P. 9369-9379.

105) Istanbulu, H. Design, synthesis, and in vitro biological evaluation of novel thiazolopyrimidine derivatives as antileishmanial compounds / H. Istanbulu, G. Bayraktar, H. Akbaba, I. Cavus, G. Coban, B. Debelec Butuner, A.A. Kilimcioglu, A. Ozbilgin, V. Alptuzun, E. Erciyas // *Archiv der Pharmazie*. – V. 353. – N. 8. – 2020. – P. 1900325.

106) Viveka, S. One pot synthesis of thiazolo [2, 3-b] dihydropyrimidinone possessing pyrazole moiety and evaluation of their anti-inflammatory and antimicrobial activities / S. Viveka, G.K. Nagaraja, P. Shama, G. Basavarajaswamy, K.P. Rao, M. Yanjarappa Sreenivasa // *Medicinal Chemistry Research*. – V. 27. – N. 1. – 2018. – P. 171-185.

107) Mohamed, M.M. Design, synthesis of new pyrimidine derivatives as anti-cancer and antimicrobial agents / M.M. Mohamed, A.K. Khalil, E.M. Abbass, A.M. El-Naggar // *Synthetic Communications*. – V. 47. – N. 6.- -2017. – P. 1441-1457.

108) Cai, D. Synthesis of some new thiazolo [3, 2-a] pyrimidine derivatives and screening of their in vitro antibacterial and antitubercular activities / D. Cai, Z.H. Zhang, Y. Chen, X.J. Yan, S.T. Zhang, L.J. Zou, L.H. Meng, F. Li, B.J. Fu // *Medicinal Chemistry Research*. – V. 25. – N. 2. – 2016. – P. 292-302.

109) Batool, I. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of new thiazolopyrimidine carboxylates as potential antidiabetic and antibacterial agents / I. Batool, A. Saeed, I.Z. Qureshi, S. Kalsoom, A. Razzaq // *Research on Chemical Intermediates*. – V. 42. – N. 2. – 2016. - P. 1139-1163.

110) Cai, D. Synthesis, Antibacterial and Antitubercular Activities of Some 5 H-Thiazolo [3, 2-a] pyrimidin-5-ones and Sulfonic Acid Derivatives / D. Cai, Z.H. Zhang, Y. Chen, X.J. Yan, L.J. Zou, Y.X. Wang, X.Q. Liu // *Molecules*. – V. 20. – N. 9. – 2015. – P. 16419-16434.

111) Hawas, U.W. Synthesis of some thiopyrimidine and thiazolopyrimidines starting from 2, 6-dibenzylidene-3-methylcyclohexanone and its antimicrobial activities / U.W. Hawas, M.A. Al-Omar, A.G.E. Amr, A.E.F.G. Hammam // *Arabian Journal of Chemistry*. – V. 5. – N. 4. – 2012. – P. 509-515.

112) Abd Elhameed, A.A. Synthesis and biological screening of new thiazolo [4, 5-d] pyrimidine and dithiazolo [3, 2-a: 5', 4'-e] pyrimidinone derivatives as antimicrobial, antiquorum-sensing and antitumor agents / A.A. Abd Elhameed, N.S. El-Gohary, E.R. El-Bendary, M.I. Shaaban, S.M. Bayomi // *Bioorganic Chemistry*. – V. 81. – 2018. – P. 299-310.

113) Ibrahim, M.A. Construction, characterization, and antimicrobial evaluation of the novel heteroannulated chromeno [2'', 3'': 6', 5'] pyrido [2', 3'-d][1, 3] thiazolo [3, 2-a] pyrimidines / M.A. Ibrahim, S.A. Al-Harbi, E.S. Allehyani // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – V. 58. – N. 1. – 2021. – P. 241-249.

114) Winter-Holt J. J. Fused thiazolopyrimidine derivatives as mnks inhibitors. Unated State patetnt WO2017085484A1. 2017 Jun 26.

115) El-Mahdy, K.M. Efficient access to some new pyrimidine derivatives and their antimicrobial evaluation / K.M. El-Mahdy, O. Farouk // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – V. 58. – N. 12. – 2021. – P. 2261-2269.

116) Ramadan, S.K. Cytotoxic and antimicrobial activities of some novel heterocycles employing 6-(1, 3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile / S.K. Ramadan, E.A. El-Helw, H.A. Sallam // *Heterocyclic Communications*. – V. 25. – N. 1. – 2019. – P. 107-115.

117) Banoth, S. Design, synthesis, biological evaluation and in silico molecular docking studies of novel benzochromeno [2, 3-d] thiazolopyrimidine derivatives / S. Banoth, S. Boda, S. Perugu, S. Balabadra, V. Manga // *Research on Chemical Intermediates*. – V. 44. – N. 3. – 2018. – P. 1833-1846.

118) Afradi, M. Facile green one-pot synthesis of novel thiazolo [3, 2-a] pyrimidine derivatives using Fe₃O₄@ l-arginine and their biological investigation as potent antimicrobial agents / M. Afradi, N. Foroughifar, H. Pashdar, H. Moghanian, N. Foroughifar // *Applied Organometallic Chemistry*. – V. 31. – N. 9. – 2017. – P. e3683.

- 119) Moty, S.G.A. Design and synthesis of some substituted thiazolo [3, 2-a] pyrimidine derivatives of potential biological activities / S.G.A. Moty, M.A. Hussein, S.A.A. Aziz, M.A. Abou-Salim // Saudi Pharmaceutical Journal. – V. 24. – N. 2. – 2016. – P. 119-132.
- 120) Abdelghani, E. Heterocyclization of thiouracil derivative: synthesis of thiazolopyrimidines, tetrazolopyrimidines and triazolopyrimidines of potential biological activity / E. Abdelghani, S.A. Said, M.G. Assy, A.M. Abdel Hamid // Journal of the Iranian Chemical Society. – V. 12. – N. 10. – 2015. – P. 1809-1817.
- 121) Hamouda, A.M. Synthesis of novel pyrimidines thiazolopyrimidines triazolopyrimidines and pyrimidotriazines as potent antimicrobial agent / A.M. Hamouda // Der Pharma Chem. – V. 6. – N. 6. – 2014. – P. 346-357.
- 122) Salehi, P. A green approach to the synthesis of 2, 3-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones by uronium hydrogensulfate under solvent-free conditions / P. Salehi, M. Dabiri, M.A. Zolfigol, M. Baghbanzadeh // Heterocycles-Sendai Institute of Heterocyclic Chemistry. – V. 65. – N. 5. – 2005. – P. 1177-1182.
- 123) Ширяев А.К. Синтез 5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидинов / А.К. Ширяев, Н.С. Барановская, М.С. Еремин // Химия гетероцикл. соединений. – Т. 10. – С. 1662-1667.
- 124) Bredikhin, A.A. Crystallization of chiral compounds. 2. Propranolol: free base and hydrochloride / A.A. Bredikhin, D.V. Savel'ev, Z.A. Bredikhina, , A.T. Gubaidullin, I.A. Litvinov // Russian chemical bulletin. – V. 52. – N. 4. – 2003. – P. 853-861.
- 125) Mohammadian N. Punica granatum peel: an organocatalyst for green and rapid synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones under solvent-free condition // N. Mohammadian, B. Akhlaghinia // Res. Chem. Intermed. – V. 43. – N. 5. – 2017. – P. 3325-3347.
- 126) Lashmanova, E.A. Rearrangement of thiazolo [3, 2-a] pyrimidines into thiazolo [4, 3-a] pyrimidines induced by C=N bond reduction / E.A. Lashmanova, A.S. Agarkov, V.B. Rybakov, A.K. Shiryayev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – V. 55. – N. 12. – 2019. – P. 1217-1221.
- 127) Agarkov, A.S. Structure and Biological Properties of 2-Phenylhydrazone Derivatives of Thiazolopyrimidines / A.S. Agarkov, E.R. Gabitova, F.B. Galieva, A.S. Ovsyannikov, A.D. Voloshina, A.K. Shiryayev, I.A. Litvinov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // In Doklady Chemistry. – V. 503. – N. 1. – 2022. – P. 45-50.

- 128) Pavlovic G. The synthesis and structural study of two benzothiazolyl azo dyes: X-ray crystallographic and computational study of azo–hydrazone tautomerism / G. Pavlovic, L. Racane, H. Cicak, V. Tralic-Kulenovic // *Dyes Pigm.* – V. 83. – N. 3. – 2009. – P. 354-362.
- 129) Ozen A.S. Effect of Cooperative Hydrogen Bonding in Azo–Hydrazone Tautomerism of Azo Dyes / A.S. Oxen, P. Doruker, V. Aviyente // *J. Phys. Chem. A.* – V. 111. – N. 51. – 2007. – P. 13506-13514.
- 130) Ball P. Azo-hydrazone tautomerism of hydroxyazo compounds—a review / P. Ball, C.H. Nicholls // *Dyes Pigm.* – V. 3. – N. 1. – 1982. – P. 5-26.
- 131) J. Rumble. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press: 102nd edition; 2021. 1624 p.
- 132) Mironov, M.E. Synthesis of Anti-Inflammatory Spirostene-Pyrazole Conjugates by a Consecutive Multicomponent Reaction of Diosgenin with Oxalyl Chloride, Arylalkynes and Hydrazines or Hydrazones / M.E. Mironov, S.A. Borisov, T.V. Rybalova, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, E.E. Shults // *Molecules.* – V. 27. – N. 1. – 2021. – P.162.
- 133) Ousaaïd, D. Anti-Anemic Effect of Antioxidant-Rich Apple Vinegar against Phenylhydrazine-Induced Hemolytic Anemia in Rats / D. Ousaaïd, A.E. Ghouizi, H. Laaroussi, M. Bakour, H. Mechchate, I. Es-Safi, O. Al Kamaly, A. Saleh, R. Conte, B. Lyoussi, I. El Arabi // *Life.* – V. 12. – N. 2. – 2022. – P. 239.
- 134) Dai, B. Design, synthesis, and biological activity of novel semicarbazones as potent Ryanodine receptor1 inhibitors of Alzheimer’s disease / B. Dai, X. Ma, Y. Tang, L. Xu, S. Guo, X. Chen, S. Lu, G. Wang, Liu, Y // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – V. 29. – 2021. – P. 115891.
- 135) Rao, P.J. Synthesis characterization and biological activity of some pyrimidine derivatives / P.J. Rao, M.V. Gopal, S.M. Shaheen, B.V. Chakrathi // *World J Pham Pharm Sci.* – V. 4. – 2015. – P. 896.
- 136) Kannan, A.M. Synthesis and electrochemical evaluation of high capacity nanostructured VO₂ cathodes / A.M. Kannan, A. Manthiram // *Solid State Ionics.* – V. 159. – N. 3-4. – 2003. – P. 265-271.
- 137) Agarkov, A.S. Crystalline State Hydrogen Bonding of 2-(2-Hydroxybenzylidene) Thiazolo [3, 2-a] Pyrimidines: A Way to Non-Centrosymmetric Crystals / A.S. Agarkov, I.A. Litvinov, E.R. Gabitova, A.S. Ovsyannikov, P.V.

- Dorovatovskii, A.K. Shiryaev, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Crystals. – V. 12. – N. 4. – 2022. – P. 494.
- 138) Borella, Christopher. Thiazolpyrimidine proteostasis regulators. Unated State patent WO2012078909 A1. 2012 Jun 14.
- 139) Agarkov, A.S., New method for the preparation of 2,3-disubstituted 2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines / A.S. Agarkov, A.A. Kozhikhov, A.A. Nefedova, A.S. Ovsyannikov, D.R. Islamov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // In Doklady Chemistry. – V. 505. - 2022. (в печати).
- 140) Izmet'ev A.N. Skeletal rearrangement of arylmethylideneimidazo- [4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazine-2,7-diones in the synthesis of the corresponding imidazo- [4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazine-2,8-diones / A.N. Izmet'ev, D.A. Vasilova, E.K. Melnikova, N.G. Kolotyrkina, I.A. Borisova, A.N. Kravchenko, G.A. Gazieva // New J. Chem. – V. 43. – 2019. – P. 1038-1052.
- 141) Pansare D.N. A Facial Synthesis and Anticancer Activity of (Z)-2-((5-(4-nitrobenzylidene)-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)amino)-substituted Acid / D.N. Pansare, R.N. Shelke, D.B. Shinde // J. Heterocycl. Chem. – V. 54. – 2017. – P. 3077-3086.
- 142) Amrollahi, M. Synthesis of some new thiazolo pyrimidines using cyclocondensation reactions / M. Amrollahi, A. Mobinikhaledi, N. Forughifar // Asian Journal of Chemistry. – V. 17. – N. 2. – 2005. – P. 902-906.
- 143) The Cambridge Crystallographic Data Centre [cited 08.10.2022] Available from: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>
- 144) Karpfen, A., Legon A.C., Pennington W.T., Hanks T.W., Arman H.D., Metrangolo P., Resnati G., Pilati T., Biella S., Rosokha S.V., Kochi J.K., Bruce D.W., Fourmigué M. Halogen Bonding: Fundamentals and Applications. Berlin: Springer-Verlag Berlin; 2008. 221 p.
- 145) Cavallo, G. Halogen bonding: a general route in anion recognition and coordination / G. Cavallo, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, M. Sansotera, G. Terraneo // Chem. Soc. Rev. – V. 39. – N. 10. – P. 3772–3783.
- 146) Mukherjee, A. Halogen Bonds in Crystal Engineering: Like Hydrogen Bonds yet Different / A. Mukherjee, S. Tothadi, G.R. Desiraju // Accounts Chem. Res. – V. 47. – N. 8. – 2014. – P. 2514–2524.
- 147) Politzer, P. An overview of halogen bonding / P. Politzer, P. Lane, M.C. Concha, Y.G. Ma, J.S. Murray // J. Mol. Model. – V. 13. – N. 2. – 2007. – P. 305–311.

- 148) Politzer, P. Halogen bonding and other sigma-hole interactions: a perspective / P. Politzer, J.S. Murray, T. Clark // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – V. 15. – N. 27. – 2013. – P. 11178–11189.
- 149) Bertani, R. Halogen bonding in metal-organic-supramolecular networks / R. Bertani, P. Sgarbossa, A. Venzo, F. Lelj, M. Amati, G. Resnati, T. Pilati, P. Metrangolo, G. Terraneo // *Coord. Chem. Rev.* – V. 254. – N. 5-6. – 2010. – P. 677–695
- 150) Persch, E. Molecular Recognition in Chemical and Biological Systems / E. Persh, O. Dumele, F. Diederich // *Angew. Chem.-Int. Edit.* – V. 54. – N. 11. – 2015. – P. 3290–3327.
- 151) Auffinger, P. Halogen bonds in biological molecules / P. Auffinger, F.A. Hays, E. Westhof, P.S. Ho // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – V. 101. – N. 48. – 2004. – P. 16789–16794.
- 152) P. Metrangolo, G. Resnati. Halogen Bonding I: Impact on Materials Chemistry and Life Sciences. Berlin: Springer-Verlag Berlin; 2015. p. 241–276.
- 153) Zhao, D. Biological evaluation of halogenated thiazolo [3, 2-a] pyrimidin-3-one carboxylic acid derivatives targeting the YycG histidine kinase / D. Zhao, C. Chen, H. Liu, L. Zheng, Y. Tong, D. Qu, S. Han // *European Journal of Medicinal Chemistry.* - V. 87. – 2014. – P. 500-507.
- 154) Zhu, P. Design, Synthesis and antiproliferative activities evaluation of thiazolopyrimidines derivatives through Biginelli reaction / P. Zhu, H. Fu, H. Fang // *Letters in Drug Design & Discovery.* - V.14(12). – 2017. - P. 1382-1390.
- 155) Laurence, C. Observations on the strength of hydrogen bonding / C. Laurence, M. Berthelot // *Perspect. Drug Discovery Des.* – V. 18. – N. 1. – 2000. – P. 39-60.
- 156) Ayoup, M. S. Design, synthesis and biological evaluation of novel α -acyloxy carboxamides via Passerini reaction as caspase 3/7 activators. M. S. Ayoup, Y. Wahby, H. Abdel-Hamid, M. Teleb, M. M. Abu-Serie, A. Noby / *European Journal of Medicinal Chemistry.* // V. 168. – 2019. - P. 340-356.
- 157) Abdelwahid, E. E. Mitochondrial involvement in cell death of non-mammalian eukaryotes. Abdelwahid, S. Rolland, X. Teng, B. Conradt, J. M. Hardwick, K. White / *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research.* // V. 1813(4) – 2011. - P. 597-607.

- 158) Orrenius, S. S. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. Orrenius, V. Gogvadze, B. Zhivotovsky / *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* // V. 47. – 2007. – P. 143-183.
- 159) Carbone, R. R. PML NBs associate with the hMre11 complex and p53 at sites of irradiation induced DNA damage. Carbone, M. Pearson, S. Minucci, P. G. Pellicci. / *Oncogene.* // V. 21(11). – 2002. – P. 1633-1640.
- 160) Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. — М.: Мир, 1976. – С. 604.
- 161) Bruker. APEX2 Software Suite for Crystallographic Programs, BrukerAXS, Inc., Madison, WI, USA, 2009.
- 162) Bruker. Area detector control and integration software. Version 6.0. In: SMART and SAINT. Madison, Wisconsin (USA): Bruker Analytical X-ray Instruments Inc.; 2003.
- 163) Sheldrick, G. M. SADABS. Program for absorption corrections, University of Göttingen, Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany, 1997.
- 164) Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* – V. 64. – N. 1. – 2008. – P. 112-122.
- 165) Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* – V. 71. – 2015. – P. 3-8.
- 166) Macrae, C.F. Mercury: Visualization and analysis of crystal structures / C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. Van De Streek // *J. Appl. Crystallogr.* – V. 39. – N. 3. – 2006. – P. 453-457.
- 167) Nakaiida, Sh. Te-1-acylmethyl and te-1-iminoalkyl telluroesters: synthesis and thermolysis leading to 1,3-diketones and o-alkenyl and o-imino esters / Sh. Nakaiida, Sh. Kato, O. Niyomura, M. Ishida, F. Ando, J. Koketsu // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – V. 185. – N. 5. – 2010. – P. 930-946.
- 168) Jetti, S.R. Silica-bonded N-propyl sulfamic acid as an efficient recyclable catalyst for the synthesis of 3,4- dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones under heterogeneous conditions / S.R. Jetti, A. Bhatewara, T. Kadre, S. Jain // *Chin. Chem. Lett.* – V. 25. – N. 3. – 2014. – P. 469-473.

- 169) Safari, J. Bronsted acidic ionic liquid based magnetic nanoparticles: a new promoter for the Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones / J. Safari, Z. Zarnegar // *New J. Chem.* – V. 38. – N. 1. – 2014. – P. 358-365.
- 170) Safari, J. Carbon nanotubes supported by titanium dioxide nanoparticles as recyclable and green catalyst for mild synthesis of dihydropyrimidinones/thiones / J. Safari, S. Gandomi-Ravandi // *J. Mol. Struct.* – V. 1065. – 2014. – P. 241-247.
- 171) Damgaard, M. Monastrol, a 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione, as structural scaffold for the development of modulators for GHB high-affinity binding sites and $\alpha 1\beta 2\delta$ GABA_A receptors / M. Damgaard, A. Al-Khawaja, M. Nittegaard-Nielsen, R.F. Petersen, P. Wellendorph, B. Frolund // *Eur. J. Med. Chem.* – V. 138. – 2017. – P. 300 – 312.
- 172) Fu, R. Efficient and green microwave-assisted multicomponent Biginelli reaction for the synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by heteropolyanion-based ionic liquids under solvent-free conditions / R. Fu, Y. Yang, W. Lai, Y. Ma, Z. Chen, J. Zhou, W. Chai, Q. Wang, R. Yuan // *Synthetic Communications.* – V. 45. – N. 4. – 2015. – P. 467-477.
- 173) Karami, B. One-pot synthesis of dihydropyrimidine-thione derivatives using tungstate sulfuric acid (TSA) as a recyclable catalyst / B. Karami, Z. Haghhighijou, M. Farahi, S. Khodabakhshi // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – V. 187. – N. 6. – 2012. – P. 754-761.
- 174) Safari, J. Biginelli reaction on Fe₃O₄–MWCNT nanocomposite: excellent reactivity and facile recyclability of the catalyst combined with ultrasound irradiation / J. Safari, Z. Zarnegar // *RSC Advances.* – V. 3. – N. 39. – 2013. – P. 17962-17967.
- 175) Karimian, A. CoNiFe₂O₄@ Silica-SO₃H nanoparticles: New recyclable magnetic nanocatalyst for the one-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1 *H*)-ones/thiones under solvent-free conditions / A. Karimian, M.S. Rad, E. Mahdavi // *Journal of the Chinese Chemical Society.* – V. 67. – N. 9. – 2020. – P. 1702-1714.
- 176) Ahmad, S. Rational design and synthesis of dihydropyrimidine based dual binding site acetylcholinesterase inhibitors / S. Ahmad, F. Iftikhar, F. Ullah, A. Sadiq, U. Rashid // *Bioorganic chemistry.* – V. 69. – 2016. – P. 91-101.
- 177) Zhang, G.P. Efficient Catalytic Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2-ones/thiones via Little Acidic Ionic Liquid Combined with Rapid Heating Ways /

- G.P. Zhang, D.Y. Tian, W.M. Shi // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – V. 55. – N. 11. – 2018. – P. 2522-2531.
- 178) Ramos, L.M. The Biginelli reaction with an imidazolium–tagged recyclable iron catalyst: Kinetics, mechanism, and antitumoral activity / L.M. Ramos, B.C. Guido, C.C. Nobrega, J.R. Corrêa, R.G. Silva, H.C. de Oliveira, A.F. Gomes, F.C. Gozzo, B.A. Neto // *Chemistry–A European Journal*. – V. 19. – N. 13. – 2013. – P. 4156-4168.
- 179) Wang, R. Solvent-free and catalyst-free Biginelli reaction to synthesize ferrocenoyl dihydropyrimidine and kinetic method to express radicalscavenging ability / R. Wang, Z. Liu // *J. Org. Chem.* – V. 77. – N. 8. – 2012. – P. 3952-3958.
- 180) Senapathi, J. Design, Synthesis, and Antiviral activity of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine derivatives acting as novel entry inhibitors to target at “Phe43 cavity” of HIV-1g120 / J. Senapathi, A. Bommakanti, V. Kusuma, S. Vangara, A.K. Kondapi // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – V. 52. – 2021. – P. 16526.
- 181) Savanur, H.M. [bmim(SO₃H)][OTf]/[bmim][X] and Zn(NTf₂)₂/[bmim][X] (X= PF₆ and BF₄); efficient catalytic systems for the synthesis of tetrahydropyrimidin-ones (-thiones) via the Biginelli reaction / H.M. Savanur, R.G. Kalkhambkar, G. Aridoss, K.K. Laali // *Tetrahedron Letters*. – V. 57. – N. 27-28. – 2016. – P. 3029-3035.
- 182) Vinaya, K. T3P®-DMSO Mediated One-pot Tandem Approach for the Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1H)-ones/thiones from Alcohols / K. Vinaya, P.D. Shivaramu, G.K. Chandrashekar, S. Chandrappa, K.S. Rangappa // *Letters in Organic Chemistry*. – V. 15. – N. 4. – 2018. – P. 241-245.
- 183) Rode, N. Amino acid ionic liquid-catalyzed synthesis, anti-Leishmania activity, molecular docking, molecular dynamic simulation, and ADME study of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-(thio) ones / N. Rode, A. Tantray, A. Shelar, R. Patil, S. Terdale // *Synthetic Communications*. – V. 52. – N. 2. – 2022. – P. 190-204.
- 184) Mobinikhaledi, A. An efficient synthesis of some novel bicyclic thiazolopyrimidine derivatives / A. Mobinikhaledi, M. Zendehtdel, M.H. Nasab, M.A.B. Fard // *Heterocycl. Commun.* – V. 15. – N. 6. – 2009. – P. 451-458.
- 185) Mobinikhaledi, A. Synthesis of some bicyclic thiazolo- and oxothiazolopyrimidines / A. Mobinikhaledi, N. Foroughifar, B. Ahmadi // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – V. 180. – N. 2. – 2005. – P. 339-345.

- 186) Joshi, A. Synthesis of 3-[4-(6-bromo-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-1, 3-thiazol-2-yl]-2-(substituted phenyl) 1, 3-thiazolidin-4-ones and their biological activity / A. Joshi, V. Katharigatta Narayanaswamy, G. Krishna Rao, K. Devi, A. Pathak // Indian Journal of Heterocyclic Chemistry. – V. 20. – N. 3. – 2011. – P. 295.