

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ТАДЖИКИСТАНА  
ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМЕНИ В.И. НИКИТИНА  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭКОЛОГИИ И  
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ (ДУШАНБЕ)

УДК 54.057:547  
ББК 24.1+24.127+24.2  
М-24

*На правах рукописи*



**МАМАДШОЗОДА САКИНА САЛОМАТШО**

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-БРОМ -7- (ТРИФТОРМЕТИЛ)- 5- ОКСО-5Н-  
1,3,4 - ТИАДИАЗОЛО [3,2-А] ПИРИМИДИНА И ИХ ИНГИБИРУЮЩИЕ  
СВОЙСТВА В ОТНОШЕНИИ ЩЕЛОЧНЫХ ФОСФАТАЗ (АР)**

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание учёной степени  
кандидата химических наук по специальности  
**1.4.4 – Органическая химия**

Научный руководитель:  
д.х.н. Сафаров Сайфидин  
Шахобидинович

**ДУШАНБЕ – 2026**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ .....	10
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	16
1.1. Краткий обзор ключевых открытий и основных научных работ .....	16
1.2. Исследование методов синтеза и биологической активности 5-оксо-1,3,4-тиадиазолопиримидиновых производных.....	17
1.3. Методы синтеза 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов .....	18
1.4. Синтез 2-амино-7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина на основе ацетоуксусного эфира .....	21
1.5. Реакция кросс-сочетания Сузуки, синтез гетероциклических систем .....	31
1.6. Палладий-катализируемые реакции: синтез, механизмы и применение в химии гетероциклов .....	32
1.7. Щелочные фосфатазы (Alkaline Phosphates AP).....	38
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	55
2.1. Материалы и методы исследования.....	55
2.2. Синтез 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина .....	56
2.3. Методика синтеза 2-аминозамещенных 7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (5а–n).....	58
2.4. Общая методика синтеза 2-арил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (6а–t).....	74
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	101
3.1. Ингибирующие, биологические свойства изученных гетероциклических соединений и их молекулярный докинг.....	101
3.2. Синтез соединения 7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2- а]пиримидина и исследование его ингибирующих свойств .....	104
3.3. Влияние структуры на биологическую активность соединений.....	117
3.4. Молекулярное моделирование взаимодействий (докинг) соединений	

6а и 6б .....	122
ВЫВОДЫ.....	128
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
<b>Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан .....</b>	<b>153</b>

## СПИСОК СОКРОЩЕНИЙ

АДФ – аденоzinдинифосфат

АМФ – аденоzinмонофосфат

(AP) ЩФ – щелочные фосфатазы

Ar – арильная группа

D – дублет

δ (дельта) – химический сдвиг (в ЯМР), ppm

DMF – диметилформамид

DMSO – диметилсульфоксид

Et – этильная группа

GCAP – щелочная фосфатаза зародышевых клеток

Het – гетероцикл

Het-Ar – гетероариль

HTS – высокопроизводительный скрининг (High-Throughput Screening)

IAP – кишечная щелочная фосфатаза

IC<sub>50</sub> – полумаксимальная ингибирующая концентрация

ИК – инфракрасная спектроскопия

m/z – отношение массы к заряду

M – мультиплет

Me – метильная группа

μM – микромоль

nBu – нормальный бутил

nPr – нормальный пропил

Ph – фенильная группа

PLAP – плацентарная щелочная фосфатаза

Q – квартет

S – синглет

SAR – соотношение структура–активность (Structure–Activity Relationship)

SEM – стандартная ошибка среднего

см<sup>-1</sup> – волновое число (обратные сантиметры)

Т – триплет

tBu – трет-бутильная группа

TNAP – тканеспецифическая щелочная фосфатаза

т.пл. – температура плавления

TCX – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Усиление процессов глобализации сопровождается ухудшением состояния природных экосистем и ростом миграционных потоков. Эти изменения усиливают влияние на организм человека различных неблагоприятных факторов как внешнего, так и внутреннего происхождения. Рост заболеваемости населения связан совместным воздействием физических, химических и биологических факторов, а также активацией скрытых патологических механизмов. В результате наблюдается увеличение распространённости различных заболеваний, включая психические расстройства, сердечно-сосудистые, онкологические и инфекционные патологии. В таких условиях особенно важной становится необходимость создания новых лекарственных средств, которые обладают высокой активностью и низкой токсичностью и могут использовать как для лечения, так и для диагностики заболеваний. Это требует развития современных методов синтеза и новых подходов в данной области исследований. Настоящее исследование подчёркивает важную роль гетероциклических соединений в создании новых фармакологических препаратов, которые составляют более 90% современных лекарственных средств. Особое внимание уделяется изучению механизмов действия таких соединений, что способствует более глубокому пониманию химических процессов и стимулирует развитие научных направлений, таких как органическая химия. В современной науке важную роль играют технологии высокопроизводительного скрининга (High-Throughput Screening, HTS) и комбинаторной химии. Эти методы за короткие сроки значительно ускоряют поиск и оптимизацию биологически активных соединений, проведение многочисленного анализа химических структур. Полученные структуры стали основой для разработки новых лекарственных препаратов, часть которых уже нашли применение в клинической практике. Современный этап развития химии опирается на достижения химической науки, которые являются фундаментом для создания новых фармакологических средств. Эффективная разработка лекарственных препаратов глубокого

понимания химических свойств веществ и их молекулярных взаимодействий. В данном контексте особую научную ценность представляют азотсодержащие гетероциклы в частности пиrimидины. Эти вещества являются основными строительными блоками клеток и играют ключевую роль в биохимические процессов, которые поддерживают нормальное функционирование в живых организмах.

Пурины это органические молекулы, которые выполняют важнейшие функции, участие в передаче и хранении генетической информации, регуляцию энергетического обмена и множество других биохимических процессах. Нарушение пуринового обмена могут привести к ряду заболеваний, таким как подагра, гиперурекемия, а также наследственным патологиям, связанные с нарушениями вовлечённых в метаболизм пуринов. Поэтому изучение роли пуринов имеет важное для современной медицины и биохимии.

Индольное ядро представляет собой бициклическую гетероароматическую систему, выступает в качестве основного структурного мотива в многочисленных биогенных молекулах. К ним относятся аминокислота триптофан, фитогормон гетероауксин (индолилуксусная кислота), а также разнообразные биологически активные триптамины и индольные алколоиды. Функциональная значимость индольного ядра обусловлено его способностью, участвовать в широком спектре взаимодействий и вызывать конформационные изменения в структуре биомолекул.

Тиазольное ядро - представляет собой гетероциклическое соединение из пяти атомов, которое включает серу и азот. Данная структура присутствует во множестве молекул, имеющих ключевое значение для жизнедеятельности. Тиазольное кольцо входит в состав витамина В<sub>1</sub>, пенициллиновых антибиотиков и фермента карбоксилазы, играющих важную роль в метаболических процессах и обеспечении нормального функционирования организма. Также, производные тиазола, в том числе сульфатиазолы, обладают значительными фармакологическими свойствами и широко применяются в медицине в качестве антибактериальных средств.

Хиназолины также представляют собой значимый класс соединений. Среди известных природных алкалоидов, содержащих хиназолиновых фрагмент, можно выделить пеганин, применяемый в качестве антихолинэстеразного средства и фебрифугин обладающий высокой противомалярийной активностью. Синтетические производные хиназолина также нашли широкое применение в медицинской практике, в том числе в таких препаратах, как метаквалон (психотропное средство) хинетазон (диуретическое вещество), празозин при сердечно-сосудистых заболеваниях), а также ряд аналогов эфавиренца, обладающих противовирусной активностью.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** На сегодняшний день гетероциклические соединения, в особенности азотсодержащие гетероциклы, представляют собой один из наиболее изученных и востребованных классов соединений в области органической и медицинской химии, а также фармакологии [1, 5, 13]. Их высокая биологическая активность обуславливает широкое применение в качестве структурных фрагментов в составе лекарственных препаратов [43, 61, 62]. В то же время, несмотря на высокий уровень разработанности направления в целом, определённые структурные классы гетероциклов остаются недостаточно охваченными системными исследованиями [2, 4, 7]. В частности, производные 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина и их замещённые аналоги изучены ограниченно [3, 4, 7, 9]. Биологическая активность данной группы соединений, в том числе их потенциал в качестве ингибиторов щелочных фосфатаз также остаётся недостаточно исследованной [43, 61, 77]. Несмотря на весомый прогресс в изучение гетероциклических структур, область тиадиазолпириимидинов сохраняет высокую научную и практическую значимость, требуя дальнейших комплексных исследований, направленных на оптимизацию методов их синтеза и выявление перспективных направлений применения в качестве биологически активных соединений [2-4, 7, 8, 77].

Таким образом, химия азотсодержащих гетероциклических соединений имеет большое значение для медицины, поскольку многие из эих молекул

являются основой для разработки эффективных и ранообразных лекарственных препаратов.

В данном фрагменте акцентируется внимание на важности созданных и сложных производных азотсодержащих гетероциклических систем. Эти молекулы будучи структурно схожими с природными веществами, демонстрируют более широкий диапазон биологического действия. Разнообразие их свойств делает эти производные многообещающими кандидатами для разработки новых соединений, способных влиять на физиологические процессы в организме.

Процесс аннелирования, при котором различные гетероциклические структуры объединяются в более сложные системы, приводит к образованию поликонденсированных молекул. Эти соединения, благодаря планарной геометрии и особенностями электронной структуры, показывают уникальные физико-химические и биологические свойства. Комбинирование фармакофорных мотивов разной природы создаёт возможности получения веществ, обладающих свойствами, отличающимися от свойств исходных компонентов.

Таким образом, можно утверждать, что синтетические производные гетероциклов представляют собой ключевые молекулярные структуры для разработки новых лекарственных препаратов. Их уникальные свойства позволяют создавать лекарства, чьи характеристики выходят за рамки возможностей существующих медикаментов, открывая тем самым новые перспективы для лечения различных заболеваний.

**Связь проведенного исследования с программами, проектами и научной тематикой.** Проведенное исследование непосредственно связано с приоритетными научными направлениями в области органической и медицинской химии, а также фармакологии. В частности, работа соответствует актуальным задачам, обозначенным в рамках специальности 1.4.4-Органическая химия и отражает современные методы в разработке биологически активных соединений на основе гетероциклических структур.

Синтез новых производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина и изучение их ингибирующей активности в отношении щелочных фосфатаз напрямую связано с актуальными направлениями фундаментальных и прикладных исследований.

Таким образом, данное исследование соответствует современному общенаучному контексту современных химико-фармацевтических разработок и вносит вклад в развитие методологических основ получения и оценки, новых лекарственно-перспективных молекул гетероциклической природы.

Настоящая диссертационная работа представляет собой обобщение результатов, полученных в процессе синтеза и биологического тестирования производных азотсодержащих гетероциклических соединений, с особым акцентом на производные 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидине. В данной работе проведена систематизация и анализ полученных данных, направленных на установление взаимосвязи между структурой и биологической активностью указанных соединений. Эти соединения были функционализированы с целью исследования их свойств. Выбранная тема исследования «Синтез производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидина и их ингибирующие свойства в отношении щелочных фосфатаз (AP)», является как актуальной, так и обоснованной в научном плане. Исследование выполнялось в процессе реализации НИР ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана» на тему: «Синтез и исследование физико-химических свойств производных тиадиазолопиrimидинов, содержащих атом фтора в шестом положении, являющихся перспективными для создания новых лекарственных средств» (номер гос. регистрации ГР 0116TJ 00546).

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Цель исследования:** разработка высокоэффективных и универсальных методов синтеза новых производных 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидина, содержащих пиrimидиновое кольцо, поиск соединений с потенциальной биологической активностью.

### **Задачи исследования:**

- Проведение молекулярного докинга синтезируемых структур с целевыми ферментами для прогнозирования их пространственной ориентации и локализации в активных центрах, способствующей формированию стабильных лиганд-ферментных комплексов.
- Разработка и совершенствование новых подходов к синтезу недостаточно изученных тиадиазолопиримидиновых скаффолов с целью повышения эффективности и воспроизводимости методов их получения с наибольшим выходом.
- Комплексное исследование биологической активности полученных соединений, зависимости их биологических свойств от структуры молекул, проведение биотестирования для определения их потенциальной фармакологической ценности.
- Оценка эффективности предложенных методов синтеза и углублённого анализа результатов по синтезу и биологическим свойствам производных тиадиазолопиримидинового ряда, разработка рекомендаций по практическому применению перспективных экологически чистых соединений на основе данного скаффолда.

**Объектами исследования** являются синтезируемые производные производных 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина включая амин- и арилзамещенные соединения; молекулярные модели ферментов семейства щелочных фосфатаз, используемые в качестве биологической мишени для *in vitro* оценки ингибирующей активности; структуры лигандов и комплексов лиганд-мишень, полученные в результате молекулярного докинга.

**Предметом исследования** являются выявление закономерностей синтеза, структурных и электронных особенностей, а также потенциальной биологически активности новых азотсодержащих гетероциклических соединений на основе производных 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Детально исследовано влияние различных

аминных и арильных заместителей в положении 2 изученного гетероцикла на пространственную организацию и способность к ингибированию ферментов семейства щелочных фосфатаз. Предметом исследования также являются методы молекулярного моделирования (докинг) для установления зависимостей структуры исследуемых соединений и активными центрами целевых ферментов. Анализ полученных теоретических данных позволит выявить ключевые факторы, определяющие прочность и селективность взаимодействий лиганд-мишень. Это имеет большое значение для дальнейшей направленной модификации и оптимизации структуры соединений.

**Методы исследования.** В работе использован комплексный подход, включающий синтез новых производных тиадиазолпиримидина на основе реакций Сузуки-Мияуры и нуклеофильного замещения. Структура и чистота соединений исследованы методами ЯМР, ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и ВЭЖХ/ГХ, а биологическая активность определена с помощью молекулярного докинга и *in vitro* скрининга.

#### **Научная новизна исследования.**

1. Впервые получен ряд из 34 новых производных 2-бром-7- трифторметил- 5 - оксо 5Н- 1,3,4 -тиадиазоло [3,2 а] пиримидина, включающих амин- и арил замещенные структуры.
2. Разработаны оптимальные условия наиболее эффективной методики получения 2 арилзамещенных тиадиазолпиримидинов, основанных на применении 2- бром- 7 трифторметил 5Н- 5- оксо 1,3,4-тиадиазоло- [3,2 а] пиримидина в качестве ключевого интермедиата, обеспечивающего высокие выходы целевых продуктов.
3. Впервые в исследованной гетероциклической системе применена реакция нуклеофильного ароматического замещения ( $S_nAr$ ) на использованном интермедиате, что значительно расширяет синтетические возможности и количество вариантов базисных взаимодействий.
4. Структура полученных впервые органических соединений подтверждена с использованием комплекса современных физико-химических методов: масс

спектрометрии, ИК – и ЯМР спектроскопий ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ ), что обеспечивает высокий уровень достоверности и воспроизводимости экспериментальных результатов.

**Теоретическая и практическая значимости исследования.** При разработке оптимальных условий получения 34 новых соединений амин - и арилпроизводных, в зависимости от условий синтеза расширены теоретические основы формирования указанных гетероциклических систем. Определённые базисные параметры: состав, пространственная структура полученных соединений, биологическая активность и возможная область применения составляет широкий спектр теоретических данных по тематике диссертационной работы. Исследование имеет большую практическую значимость, т. к полученные впервые соединения могут быть основой новых, эффективных лекарственных средств без побочного действия. Кроме того, они могут способствовать адресной доставке препаратов. По результату проведенных исследований можно создать библиотеку новых перспективных соединений - кандидатов для разработки лекарственных средств, направленных на лечение патологий, ассоциированных с повышенной активностью щелочных фосфатаз (заболевания костей, онкологические и другие патологии). Разработанные методики синтеза могут быть использованы при тонком органическом синтезе, а также выполнении дипломных, магистерских, кандидатских, и докторских научно-исследовательских работ. Предложенные основы синтеза гетероциклических соединений могут быть использованы в образовательном процессе при чтении лекций и проведение лабораторных занятий.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработанные и экспериментально обоснованные эффективные методики синтеза производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пириимида с использованием реакций Сузуки–Мияуры и нуклеофильного ароматического замещения, обеспечивающие высокий выход целевых соединений и упрощённые условия получения;

2. Установленные структурно-активностные зависимости (SAR) для амин- и арилзамещённых производных тиадиазолопиrimидинов, характеризующие влияние замещений на ингибирующую активность в отношении щелочных фосфатаз;
3. Результаты проведённого молекулярного докинга синтезированных соединений с активными центрами щелочных фосфатаз, выявленные ключевые взаимодействия, определяющие связывание и потенциал ингибирования ферментов. Обоснованная перспективность тиадиазолопиrimидиновых структур как основы для разработки новых ингибиторов щелочных фосфатаз.

**Степень достоверности результатов** подтверждается тем, что структуры всех целевых соединений и ключевых интермедиатов определены с помощью полного спектрального анализа ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{19}\text{F}$ - ЯМР, ИК-спектроскопии), хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа (CHNS). Чистота соединений подтверждена методами ВЭЖХ/ГХ.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Основные результаты диссертационного исследования соответствуют требованиям паспорта специальности 1.4.4 – Органическая химия и охватывают положения пунктов 1, 2, 3, 4, 5 и 7 (п.1. Выделение и очистка новых соединений; п.2, 3. Синтез и изучение органических соединений и их производных; п.4. Создание новых методов установления структуры молекулы; п.5.Выявление закономерностей типа «структура – свойство» и п.7. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ).

**Личный вклад соискателя ученой степени в проведение исследования заключается** в самостоятельной постановке исследования, формулировании его цели и задач, а также выполнение комплекса экспериментальных и аналитических работ. Автором разработаны и реализованы эффективные методы синтеза производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиридинина, проведена оптимизация условий реакций.

Полученные результаты обобщены и проанализированы автором, подготовлены научные публикации и оформлен текст диссертационной работы.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Апробация основных результатов диссертационного исследования была осуществлена на: Международном симпозиуме по инновационному развитию науки (Душанбе, 2020); Международных научно-практических конференциях, посвящённых роли женщин-учёных в развитии науки, инноваций и технологий (Душанбе, 2020 и Гулистан, 2021); Международной научно-практической конференции по развитию химической науки и её применения (Душанбе, 2021); Международной научно-практической конференции, посвящённой перспективам развития исследований в области химии координационных соединений (Душанбе, 2022); Международной научно-практической конференции «Роль искусственного интеллекта в промышленности, энергетике, строительстве, транспорте, медицине, сельском хозяйстве, цифровизации экономики и инновационном развитии Таджикистана», посвящённой объявлению 2025–2030 годов «Годами развития цифровой экономики и инноваций» (Куляб, 2025); Международной научно-практической конференции «Большие данные и искусственный интеллект в развитии науки, промышленности и общества» (Куляб, 2025).

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах, изданиях, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 7 тезисах докладов на Международных и Республиканских научных конференциях.

**Объём и структура диссертации.** Данное диссертационное исследование, представленное в объёме 156 страниц компьютерного набора, охватывает все необходимые аспекты и имеет следующую структуру: введение, обзор литературы, экспериментальную часть, обсуждение результатов, выводы. Текст иллюстрирован 31 схемой, 7 рисунками и 5 таблицами. Библиографический список включает 184 источника.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1. Краткий обзор ключевых открытых и основных научных работ

Исследование в области химии 2-бром-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидина получили значительное развитие благодаря обнаружению широкого спектра биологически активных соединений среди производных этих азотсодержащих гетероциклов. Обширный комплекс научных трудов, охватывающий обзорные работы и монографии ведущих специалистов данной области [1-4, 6-9, 28, 61], посвящён исследованию химических свойств и биологической активности указанных соединений. В связи с этим в данном обзоре представляется целесообразным кратко рассмотреть ключевые структурные особенности, характерные химические характеристики и основные подходы к синтезу соответствующих гетероциклических систем. Литературные сведения, посвящённые отдельным классом указанных гетероциклических соединений, формируют значимую теоретическую базу для проведения фундаментальных и прикладных исследований в области органического синтеза и химии гетероциклов. Анализ литературных данных, посвящённых различным подходом к синтезу, модификации и структурному исследованию азотсодержащих гетероциклов, позволяет установить общие тенденции в их химическом поведении, реакционной способности и спектральных характеристиках. При этом особый акцент делается на современных синтеза включающих каталитические, многоэтапные и экологически ориентированные методики обеспечивающие получения соединений с высокой селективностью и хорошими выходами. Изучение физико-химических характеристик и структуры известных соединений создаёт предпосылки для обоснованного выбора реагентов, условий реакции и условий реакции и методов очистки, что в дальнейшем способствует разработке рациональных подходов к конструированию синтезу новых производных с заданными свойствами. Таким образом, систематизация и анализ литературных данных становится необходимым этапом, обеспечивающим научную обоснованность экспериментальных исследований и

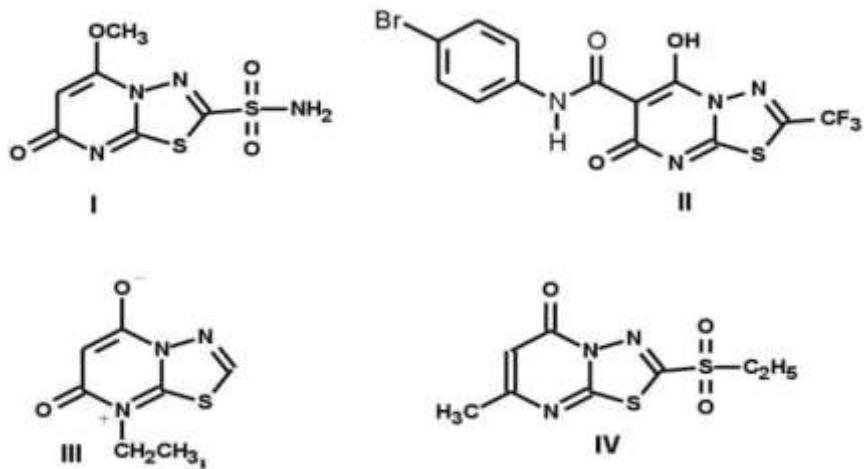
направленным на создание перспективных азотсодержащих структур с потенциальной биологической или функциональной активностью.

## **1.2. Исследование методов синтеза и биологической активности 5-оксо-1,3,4-тиадиазолопиримидиновых производных**

Разработка новых лекарственных средств, агрохимических препаратов регуляторов роста растений является одной из приоритетных задач современной органической химии, и в частности, химии гетероциклических соединений. В настоящее время большинство новых лекарственных средств представляют собой производные гетероциклических систем. В этом контексте 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидин, как представитель этого класса соединений привлекает значительное внимание благодаря широкому спектру биологической активности, подтверждённому многочисленными исследованиями [5, 13, 43, 61, 62, 77, 95, 133, 155-158]. Соединение I было выделено в качестве перспективного соединения для разработки ингибиторов карбоангидразы, обладающих потенциалом применения для терапии глаукомы [61,62,77]. Производные II [13] и III [14] проявили различную биологическую активность, выступая, соответственно в качестве эффективных герметизирующих агентов и ингибиторов бактериального роста. В то же время соединение IV продемонстрировало выраженное противоопухолевое действие, проявляемое в отношении клеток асцитной карциномы (линии Е) и опухолей молочной железы у мышей, достигая степени ингибирования до 99% при введение в дозе 10 мкг. Кроме того, наблюдалось угнетение пролиферации эмбриональных лёгочных фибробластов крысы (RFL) на 98% при аналогичной концентрации [156-158]. В целях выяснения молекулярных основ высокой противоопухолевой активности соединение IV был проведён ряд исследований по его взаимодействию с различными биологически значимыми низкомолекулярными соединениями, включая спирты, амины, L-цистеин, а также нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК). Установлено, что при взаимодействии L-цистеином происходит замещение сульфонилэтильной

группы( $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ) на функциональную группу  $\text{HOOC}(\text{CHNH}_2)\text{CH}_2\text{S}-$ , в то время как при обработке спиртами на соответствующую алcoxигруппу ( $-\text{OR}$ , где  $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ). Изучение биологической активности образующегося производного LC VI показало его способность ингибировать ДНК- зависимую РНК- полимеразу, выделенную из клеток. При этом установлено, что ингибирование происходит независимо от наличия нуклеозид трифосфатов (НТФ) и сохраняется после процедуры диализа, что указывает на прочную и специфичную связь с мишенью.

Эти результаты позволяют предположить, что IV оказывает непосредственное воздействие на фермент, а не конкурирует с НТФ. Предполагается, что реакционная активность, наблюдалася в положение 2 соединения IV, может быть ключевым фактором, определяющим его биологическую активность. Это явление, вероятно, обусловлено уменьшением плотности в данной позиции, что способствует повышению его реакционной способности [156-158].

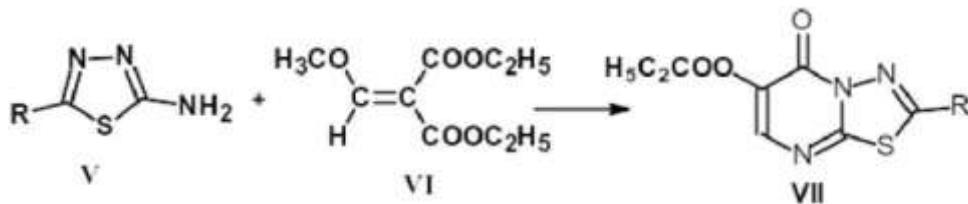


## Схема 1.1 – Синтез и функционализация производных 5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина

### 1.3. Методы синтеза 5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина

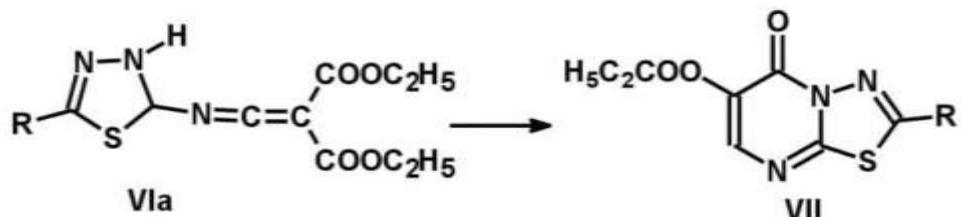
Первый эффективный метод получения 5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинового ядра был разработан Алленом и соавторами в 1959 году. В основе предложенного подхода лежала конденсация производных 2-амино-В-

5R-1,3,4-тиадиазола с этоксиметиловым эфиром малоновой кислоты [5]. Данный метод заложил основу для дальнейшего развития синтетических стратегий, направленных на модификацию и функционализацию указанного гетероциклического ядра.



**Схема 1.2.- Циклоконденсация, 2-амино 1,3,4-тиадиазолов с этоксиметиловым эфиром малоновой кислоты, приводящая к образованию 5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидинов**

В процессе воспроизведения метода синтеза соединения **VII**, предложенного в работе [5], Левин с коллегами 1964 г. Выделили промежуточный продукт **VIa**, который в ходе последующей циклизации преобразуется в целевое соединение. Авторы также установили, что для получения конденсированных аналогов требуется более жёсткие реакционные условия [5]. Данный химический подход впоследствии изучался в ряде других исследований [133, 52].

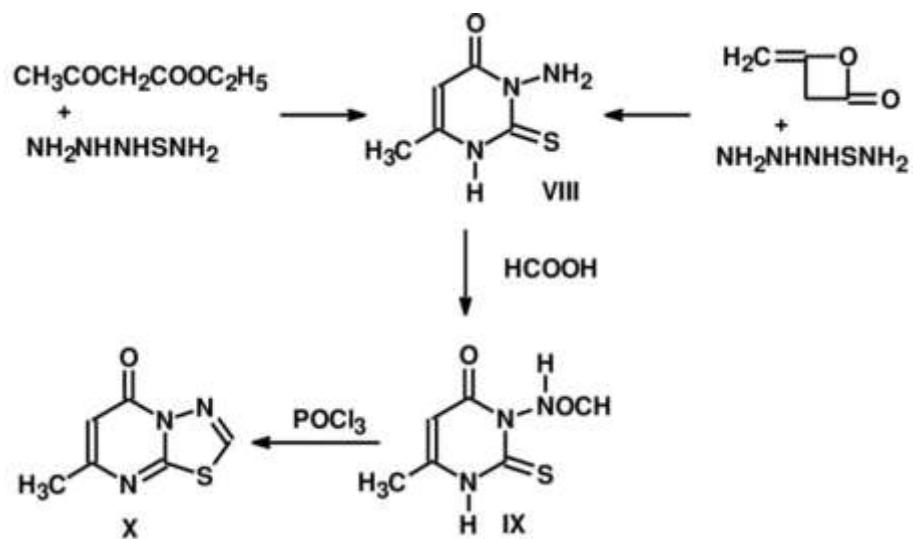


$\text{R} = \text{H, Алкилы}$

**Схема 1.3.- Синтез производных 5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (VII)**

В ранних работах, посвященных синтезу 7-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидинов (**X**), в качестве исходного соединения применялся доступный 3-амино-6-метил-4(3Н)-оксо-2(1Н)-пиrimидинтион (также известный как 3-амино-6-метил-2-тиоурацил, **VIII**), который стал объектом систематического исследования в работах Тсуи и соавторов. В указанных работах были

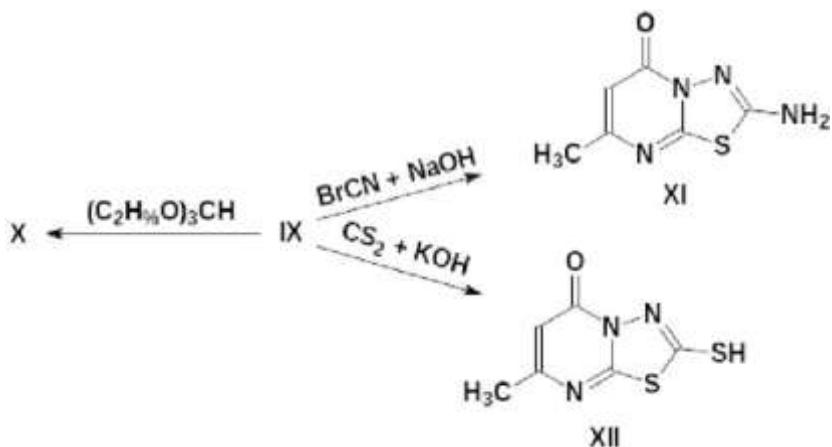
предложены различные методы синтеза данных гетероциклов на основе соединения VIII с применением разнобразных реакционных условий [166, 167, 164]. Среди исследованных направлений конденсация 3-амино-6-метил-2-тиоурацила с производными пиразола в присутствии тиосемикарбазида и ацетоуксусного эфира в среде алкоголята натрия. Также изучалась реакция тиосемикарбазона ацетона с дикетеном в уксусной кислоте с последующим этапом гидролиза. Кроме того, было установлено, что при нагревании с муравьиной кислотой 3-амино-6-метил-2-тиоурацил образует формилпроизводные, которые при воздействии оксихлорида фосфора трансформируются в 7-метил-5H-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридин [166, 167].



**Схема 1.4.- Многоступенчатый синтез 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пириимицина из 3-амино-6-метил-2-тиоурацила**

В последующих работах те же исследователи показывали возможность получения 7-метил-5H-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимицина путём термической обработки 3-формимидо-6-метил-2-тиоурацила с этилортотормиатом. Кроме того, было установлено, что взаимодействие натриевой соли указанного формимидопроизводного (IX) с цианогенбромидом приводит к образованию 2-амино-7-метил-5H-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимицина (XI). Алтернативный синтетический путь включал обработку 3-

формимило-6-метил-2-тиоурацила дисульфидом углерода в щелочной среде (гидроксид калия), что приводило к образованию 2-меркапто-7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (XII).



**Схема 1.5.- Синтез 2 меркапто -7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4- тиадиазоло[3,2-а] пиримидина (XII).**

В литературе [125] описаны способы получения производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидина, также рассмотрены особенности их условия и синтеза. Отдельно выделен синтез 2-амино-7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидина (XI), который осуществляется с использованием ацетоуксусного эфира и декетена. Показано, что представленные способы отличаются высокой эффективностью и позволяют целенаправленно получать данные гетероциклические системы, представляющие интерес для дальнейших исследований, в области поиска новых биологически активных соединений.

#### 1.4. синтез 2-амино-7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4- тиадиазоло[3,2-а]пиримидина на основе ацетоуксусного эфира

Одним из эффективных подходов к построению 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидиного фрагмента является его синтез с использованием ацетоуксусного эфира. В частности, реакция между 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолом (XIII) и ацетоуксусным эфиром представляет собой перспективный путь получения 2-амино-7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (XI). Проведение этой реакции в горячем этаноле

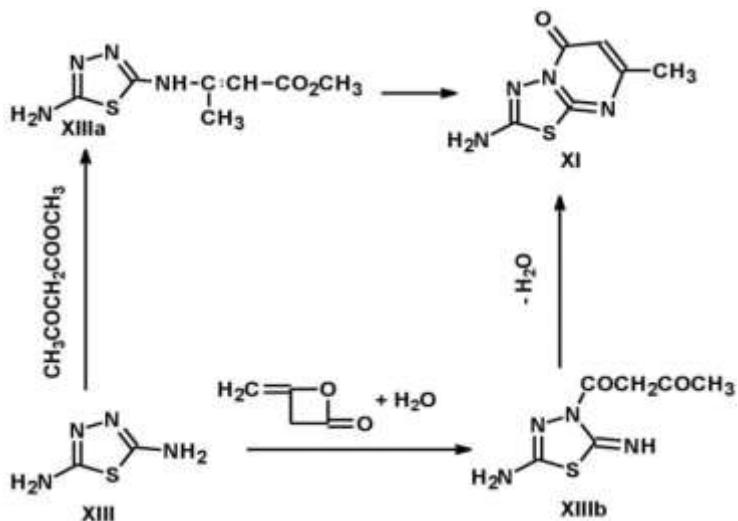
приводит к образованию целевого продукта с выходом около 19%, что указывает на необходимость оптимизации условий. При выдерживании реагентов в метаноле в течение продолжительного времени (несколько месяцев) выход увеличивается до 54 %, что вероятно, связано с более полной реализацией реакции за счёт пролонгированного контакта исходных веществ. Наиболее высокий выход (до 90 %) достигается при безрастворной активации нагревании смеси реагентов без участия растворителя. Это позволяет сделать вывод о важной роли температурного фактора и показывает, что безрастворные методы могут иметь преимущества при синтезе таких гетероциклических систем. При этом выбор реакционной среды влияет не только на выхода но и на чистоту продукта. При проведении реакции в этаноле или метаноле возможно образование побочных соединений, возникающих из-за взаимодействия промежуточных частиц с растворителем.

Таким образом, ацетоуксусный эфир, применённый в качестве реагента, проявил высокую синтетическую ценность и может быть успешно применено для получения широко спектра производных тиадиазолпиримидинов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Реакция с дикетеном. В качестве альтернативного подхода к синтезу 2-амино-7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (XI) предложено использование дикетена. Реакция 2,5-диамино 1,3,4-тиадиазоло (XIII) с эквимолярным количеством дикетена в водной среде при комнатной температуре приводит к образованию промежуточного соединения, которое было идентифицировано как 5-амино-2-имино-3-ацетоацетил-1,3,4-тиадиазол (XIIIb). Этот метод предоставляет новый путь к образованию функционализированных производных что может быть полезно для дальнейшего расширения библиотеки тиадиазолпиримидиновых соединений, обладающих возможными биологическими свойствами. Для превращения XIIIb в конечный продукт XI было использовано нагревание в воде или смеси диметилформамида (ДМФ) с водой в течение 30 минут, что привело к количественному образованию XI. Это демонстрирует эффективность реакции

в воде или при использовании полярных растворителей таких ДМФ, для преобразования промежуточных соединений для преобразования целевые соединений. Таким образом, для синтеза 2-амино- 7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (XI) могут быть использованы два основных подхода:

- Реакция с ацетоуксусным эфиром, где оптимизация времени реакции и температуры значительно влияет на выход целевого продукта целевого продукта (до 90 %).
- Реакция с дикетеном при эквимолярном соотношении исходных веществ приводит к количественному образованию целевого продукта при нагревании в воде или в смеси растворители. Данные подходы расширяют возможности синтеза других производных тиадиазолпириимидинов и могут быть использованы при разработке эффективных методов органического синтеза.

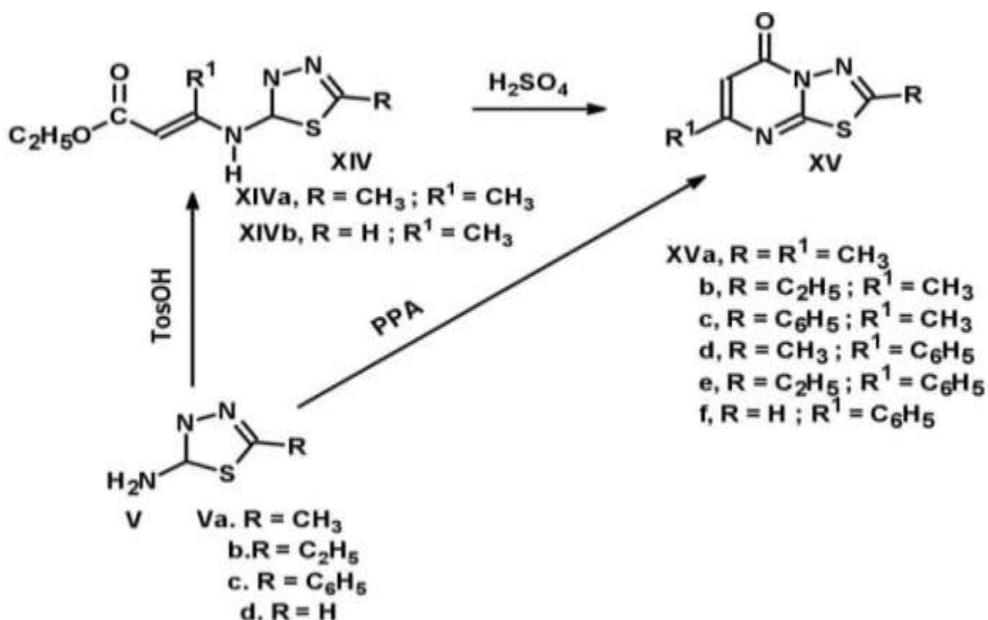


**Схема 1.6.- Получение 2-амино-7-метил-5Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин**

В работе 119 исследуется реакция 2-амино-3-замещённых 1,3,4-тиадиазолов (V) с  $\beta$ -кетоэфирами направленная на синтез 2,7-замещённых 5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиrimидина (XV). Этот подход позволяет получать новые производные тиадиазолопириимидина с изменённой структурой, что расширяет возможности их применения в фармацевтике и биомедицине.

Синтез проводится в среде полифосфорной кислоты (ПФК), которая обеспечивает эффективное образование цикла и формирование целевой гетероциклической системы. Использование ПФК приводит к получению высокому выходу продукта и упрощает процесс его выделения. Такой метод позволяет получать целевые соединения с высокими выходами, что делает их привлекательными для дальнейшего изучения их биологической активности и применения в органическом синтезе.

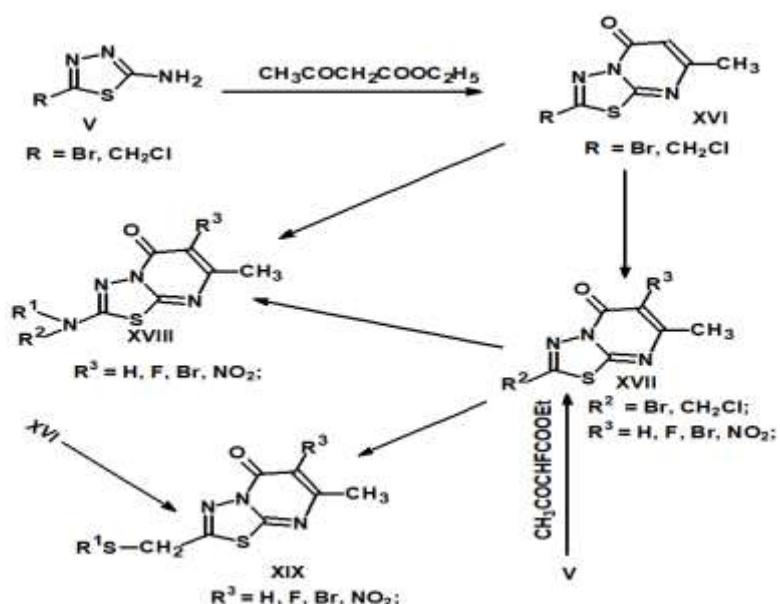
В альтернативном варианте эксперимента, реакция 2-амино-5-замещённых 1,3,4-тиадиазолов (V) с ацетоуксусным эфиром была проведена в толуоле с использованием катализитического количества моногидрата паратолуолсульфоновой кислоты. В результате реакции была получена смесь продуктов, включающая этиловый эфир 3-[(1,3,4-тиадиазол-2-иламино)]-2-бутеновой кислоты (XIV b) и целевой продукт 5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридинина (XV f). Этот метод позволяет эффективно синтезировать 5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридинины с использованием ацетоуксусного эфира в качестве важного реагента. Продукты реакции включают следующие соединения- XIVb – этиловый эфир 3-[(1,3,4-тиадиазол-2-иламино)]-2-бутеновой кислоты, который образуется наряду с основным продуктом XVf - 5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридинин, являющийся целевым продуктом реакции. На основе полученных данных можно сделать вывод, что реакция 2-амино-4-замещённых 1,3,4-тиадиазолов с  $\beta$ -кетоэфирами (например, ацетоуксусным эфиром) в присутствии ПФК или толуоле с добавлением паратолуолсульфоновой кислоты представляет собой эффективный метод синтеза 2,7-замещённых 5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридининов и их производных. Данный метод характеризуется высокой селективностью и высоким выходом целевых соединений, что делает его перспективным для дальнейшего применения в органическом синтезе.



**Схема 1.7.- Синтез 2,7-замещённых 5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридинов из 2-амино-5-замещённых 1,3,4-тиадиазолов с использованием  $\beta$ -кетоэфиров**

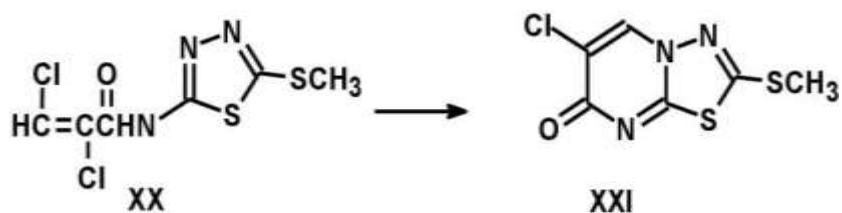
Синтез производных 2-R-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридинина был подробно изучен группой исследователей под руководством Шукурова С.С. и Куканиева М.А. [2, 144, 145, 81]. В их работах рассматривалась реакция 2-R-5-амино-1,3,4-тиадиазолов с ацетоуксусным эфиром в присутствии ПФК при температуре 120-130<sup>0</sup>С. Целевой продукт (XVI) был получен с выходом 80-85%, что подтверждает высокую эффективность предложенного метода. Этот подход существенно расширяет возможности синтеза новых 2-замещённых-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиридинина, предлагая перспективные пути для разработки соединений с возможными фармакологическими свойствами. Для получения различных производных 2-замещённых-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиридинина использовалась реакция электрофильного замещения. В частности, бромирование целевого продукта (XVI) проводилось применением молекулярного брома в уксусной кислоте, а нитрование с помощью концентрированной азотной кислоты в присутствии 20 %-го олеума. Для введения фтора в молекулу и получения фторзамещённых производных (XVI  $\rightarrow$  XVII) использовались соответствующие кетоэфиры. Хлор или бром в составе хлорметильной группы на позиции 2 (XVI  $\rightarrow$  XIX) легко подвергаются

нуклеофильному замещению с участием различных агентов, таких как алcoxиды, аминокислоты или спирты. Галоген или нитрогруппа на позиции 6 при этом остаются без изменений, что позволяет изменять только атомы на позиции 2. Такой подход даёт возможность создавать производные 2-замещённых 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидинов с разными функциональными группами. Эти новые соединения могут быть полезны в различных сферах включая разработку лекарственных препаратов, агрохимикатов и функциональных материалов. Разработанные методы синтеза и функционализации 2-R-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидинов открывают новые перспективы в органическом синтезе, материаловедении и химии биологически активных соединений для применения в фармацевтической и агрохимической промышленности.



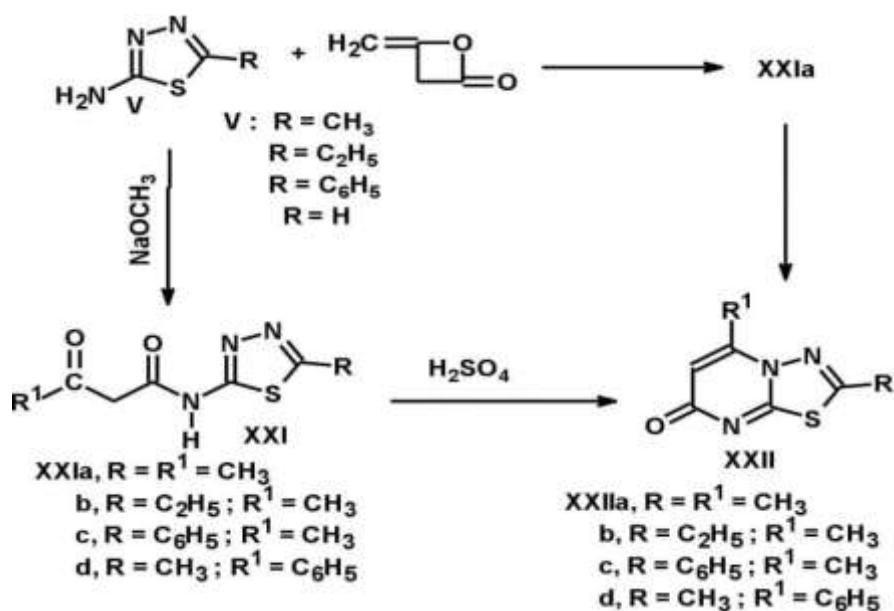
**Схема 1.8.- Синтез производных 2- R-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидина**

В 1971 году Пилграм и его коллеги и его коллеги [128] впервые опубликовали информацию о синтезе 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидина (XXI). Это соединение было получено в результате циклокоонденсации 2,3-дихлоро-N-5[5-(метилтио)-1,3,4-тиадиазоло-2-ил]-ацетиламида (XX) при кипячении в тетрагидрофуране.



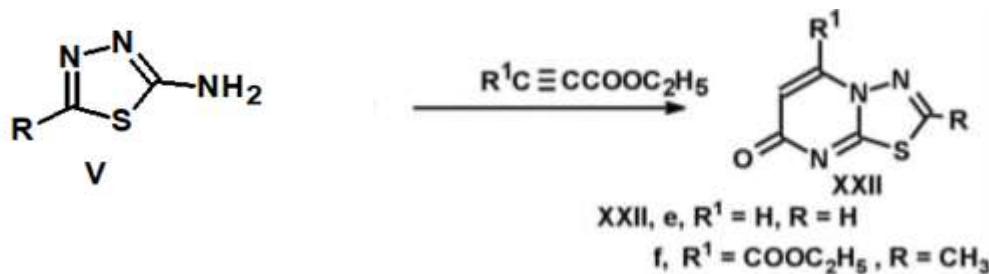
**Схема 1.9.- Синтетические пути к 7-оксо-1,3,4 –тиадиазоло [3,2-а] пиримидин и его производны**

В указанный период Окабе с соавторами [119, 165] разработали альтернативный подход к синтезу к 7-оксо-1,3,4 –тиадиазоло [3,2-а] пиримидина использующую дикетен или ацетоацетат для реакции с 2-амино-1,3,4-тиадиазолом. Реакция с дикетеном проводилась в кипящем бензоле, а взаимодействие с ацетоуксусным эфиром в присутствии натриевого метилата в безводном метаноле, который также подвергался кипячению. В результате образовывался промежуточный продукт XXI 2-ацетоацетиламино-1,3,3-тиадиазол с приемлемым выходом. После проведения циклизации этого промежуточного соединения XXI в серной или полифосфорной кислоте был получен целевой продукт 2R-5-метил-7-оксо-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидин (XXII) с высокой эффективностью. Этот подход демонстрирует высокую гибкость и практическую ценность для синтеза сложных гетероциклических структур, что способствует его применению в дальнейших исследованиях органической химии.



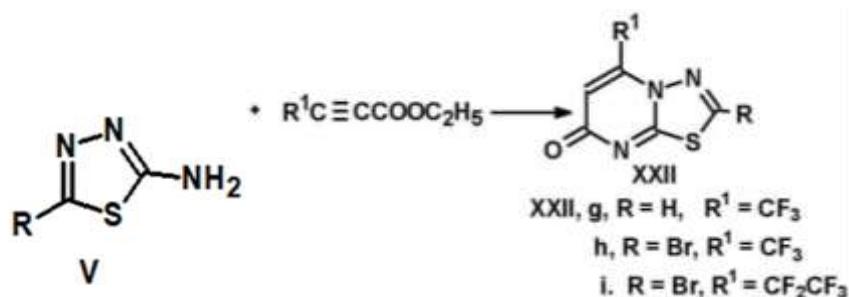
**Схема 1.10.- Синтез 2R-5-метил -7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (XXII)**

В работе Шафеи А. с соавторами [140] был предложен способ синтеза соединения XXII, основанный на реакции 2-амино-1,3,4-тиадиазола с производными пропионовой кислоты ( $R^1 = H$ ) или ацетиленовыми дикарбоксилатами ( $R^1 = COOC_2H_5$ ) в метанольной среде, что обеспечивало образование целевого соединения с высоким выходом.



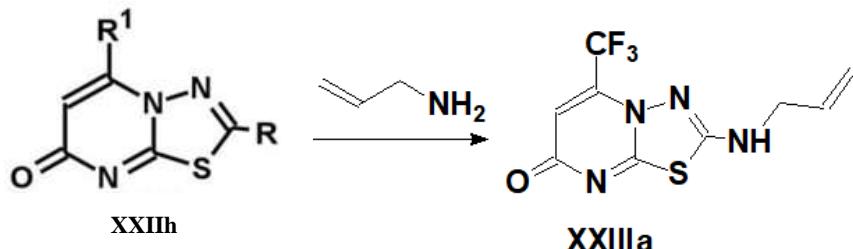
**Схема 1.11.- Синтез 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина(XXII) из 2-амино-1,3,4-тиадиазола**

В другом исследовании [90] был предложен алтернативный метод синтеза соединения XXII с использованием новых подходов к конденсации. В данном случае реакция проводилась с участием 2-амино-1,3,4-тиадиазолов и производных ацетоуксусной кислоты с последующим замыканием цикла в кислой или нейтральной среде. Для изучения реакции применялись различные катализаторы, включая кислоты такие как уксусная и хлористоводородная, а также использовались разные растворители такие как толуол, ацетон. В итоге, метод оказался эффективным для получения целевого продукта с выходами от 60% до 85%, при этом наиболее высокие результаты были достигнуты в растворе уксусной кислоты с небольшими добавками воды, что способствовало улучшению реакции.



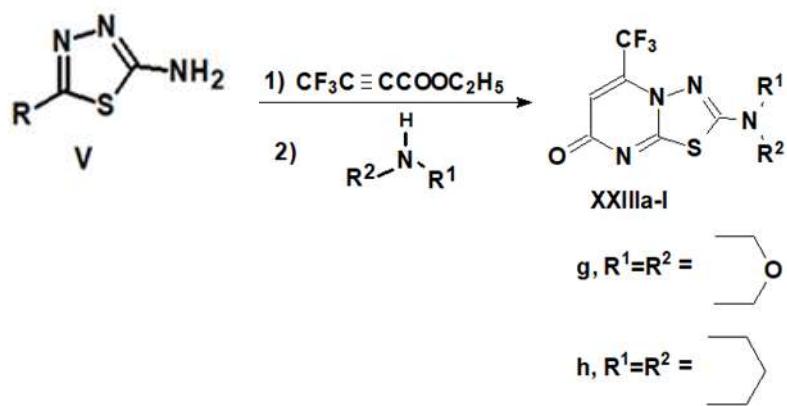
**Схема 1.12.- Конденсация 2 амино-1,3,4-тиадиазола с ацетилацетоном (или дикетеном) → циклизация → 7-оксо-тиадиазолпиримидин(XXII)**

При проведении исследования было установлено, что нуклеофильное замещение 2-бром-5-(трифторметил)-7-оксо-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиридинина с аллилами в метанольной среде при комнатной температуре приводит к быстрому образованию целевого продукта XXII с выходом 62 % за 5 минут.



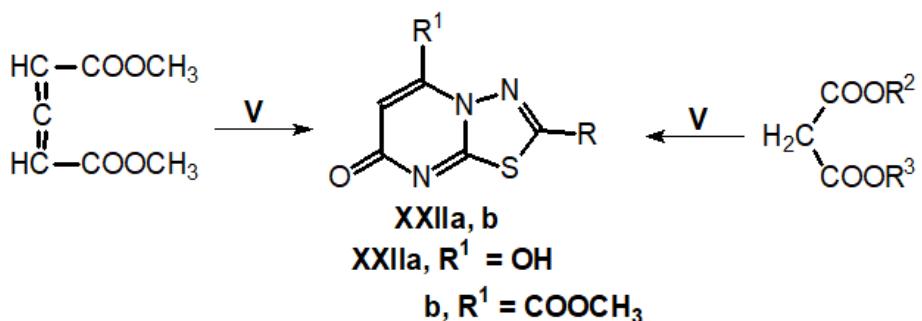
**Схема 1.13. – Нуклеофильное замещение 2-бром-5-(трифторметил)-7-оксо-тиадиазолпиридинина аллиламином**

В ходе исследования было продемонстрировано синтезирование серии соединений XXIII, который проводился в одном реакторе из 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола (V) и этилового эфира 4,4,4-трифторбутиновой кислоты (или соответствующего амина). Для этого смесь V и этилового эфира 4,4,4-трифторбутиновой кислоты выдерживали в метаноле при комнатной температуре в течение 40 часов. После этого добавляли амин и, перемешивая смесь от 5 минут до 3 часов, получали целевые соединения с выходами от 13% до 36%. Продукты синтеза включают: XXIIIa ( $R^1 = H, R_2 = \text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), XXIIIb ( $R^1 = H, R_2 = \text{CH}_2\text{CCH}$ ), XXIIIc ( $R^1 = H, R^2 = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), XXIIId ( $R^1 = H, R^2 = \text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), XXIIIe ( $R^1 = H, R^2 = \text{бензил}$ ), XXIIIf ( $R^1 = H, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), XXIIIf ( $R^1 = H, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), XXIIIf ( $R^1 = \text{CH}_2\text{CHCH}_2, R^2 = \text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ) и XXIIIf ( $R^1 = H, R^2 = \text{фенил}$ ).



**Схема 1.14.- Синтез производных XXIII из 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола и этилового эфира 4,4,4-трифтормасляной кислоты с аминогруппой**

Помимо вышеописанных методов, другие исследователи также внесли вклад в разработку методов получения новых производных 2-R-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло-[3,2-а]пирамидина XXII, в которых R может быть представлен водородом, алкильными, арильными или тиольными группами. Например, авторы [147] установили возможность синтеза данного цикла посредством реакции конденсации 2-R-5-амино-1,3,4-тиадиазола (V) с диэфиром малоновой кислоты. Кроме того, авторы [37] использовали реакцию конденсации V с аллен 1,3-дикарбоксилатом, что также позволяло получить целевые соединения 2-R-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидины. Эти методы расширяют возможности синтеза различных производных и могут быть полезны для дальнейших исследований и разработки новых биологически активных соединений.



**Схема 1.15.- Синтез производных 2-R-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидина конденсацией 2-R-5-амино-1,3,4-тиадиазола с диэфирами малоновой кислоты и аллен-1,3-дикарбоксилатами**

## 1.5. Реакция кросс-сочетания Сузуки, синтез гетероциклических систем

Реакция кросс-сочетания Сузуки, названная в честь японского химика Акиры Сузуки, является одной из наиболее универсальных и широко применяемых методик в органическом синтезе для формирования углерод-углеродных (С-С) связей. [111-113, 159, 161]. В данной реакции органогалиды (арильные, алкенильные и алкинилгалогениды) вступают в реакцию с органоборатами (боровыми кислотами, их сложными эфирами или трифторат калия), используя палладиевый катализатор и основание. Реакция Сузуки-Мияуры протекает посредством следующих основных стадий:

- Окислительное присоединение –стадия, на которой, палладиевый катализатор окисляется до более высокой степени окисления и далее вступает во взаимодействие с органогалидами.
- Трансметаллирование – стадия, в ходе которой происходит обмен металлами между палладием и органоборатом, палладий передаёт органическую группу атому бора.
- Восстановительное элиминирование- заключительная стадия, в ходе которой палладий восстанавливается до исходного состояния, формируется новая С-С связь и регенерирует катализатор [113, 111, 159, 15, 16, 39].

Реакция Сузуки-Мияуры отличается высокой эффективностью и универсальностью, позволяя формировать С-С связи и синтезировать сложные органические соединения. Основные преимущества этой реакции высокая селективность, совместимость с широким спектром функциональных групп и возможность получения продуктов с высоким выходом и чистотой. За последние годы она стала одним из ключевых методов в органической химии как для синтеза простых соединений, так и сложных молекул, что делает что делает её ценным инструментом для создания лекарственных средств. Палладий вступает катализатором в гомогенных и гетерогенных системах, что позволяет проводить реакцию при мягких условиях низких температурах и давлениях с высокой

совместимостью. В последние годы наблюдается активное развитие реакции с использованием новых бороорганических соединений, что делает процесс более удобным и расширяет возможности функционализации молекул. Таким образом реакция Сузуки Мияуры остаётся одним из эффективных и широко применяемых методов органического синтеза, предоставляя учёным инструменты для построения сложных молекул с уникальными функциональными свойствами [181, 23, 75, 10, 129].

## 1.6. Палладий-катализируемые реакции: синтез, механизмы и применение в химии гетероциклов

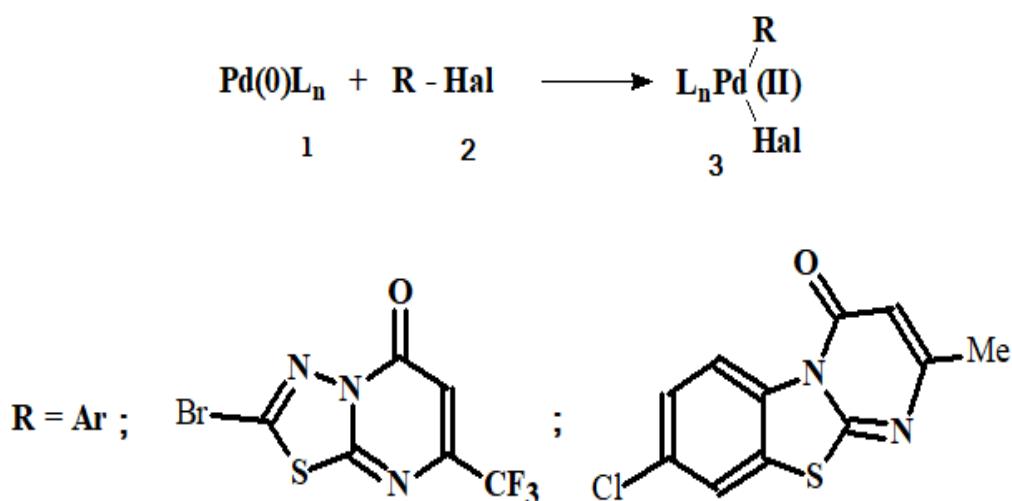
При проведении синтезов с использованием реакции кросс-сочетания типа Сузуки важным элементом являются палладиевые катализаторы, лиганды и основания. Среди наиболее применяемых катализаторов палладия можно выделить следующие  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (три(дibenзилиденацетон)дипалладий(0)),  $\text{Pd}_2(\text{dppf})(\text{OAc})_2$  (комплекс [1,1-бис(дифенилфосфино) фероцена-диацетат палладия (II)]), а также  $\text{PdCl}_2$  и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . В качестве лигандов обычно применяется *Davephos* (2-дициклогексилфосфино)-2-(N, N-диметиламино)бифенил), *Xantphos* (4,5-бис-дифенилфосфино)-9,9-диметилксантин), а также *BINAP* (2,2-бис(диметилфосфино)-1,1-бинафтил). Среди оснований чаще всего используются  $\text{KOH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{TiOH}$ ,  $\text{Ti}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  [51].

Окислительное присоединение – это первый и ключевой этап в реакции кросс-сочетания Сузуки, который включает взаимодействие органогалида с катализатором (в данном случае палладием). Этот процесс можно описать следующим образом:

- Введение палладия в связь R-X: На начальном этапе происходит взаимодействие органогалида (R-X, где R – это органическая группа, а X – галоген (например хлор, бром или йод)) с катализатором, который обычно представлен палладием в окислённой степени (например  $\text{Pd}^0$ ), что инициирует активацию C-X связи.

- **Разрыв связи  $\sigma$ :** взаимодействие с палладием способствует разрыву связи  $\sigma$  между углеродом (R) и галогеном (X). Это происходит за счёт образования промежуточного комплекса, в котором палладий взаимодействует с атомом галогена, что способствует разрыву C-C связи.

**Образование двух новых  $\sigma$ -связей:** в результате этого разрыва образуется две новые  $\sigma$ -связи: одна между палладием и атомом углерода, а другая между палладием и атомом галогена. Этот процесс приводит к образованию палладиевого комплекса с органогалидами и является основой для дальнейшего синтеза новой C-C связи. Схема 1.16.

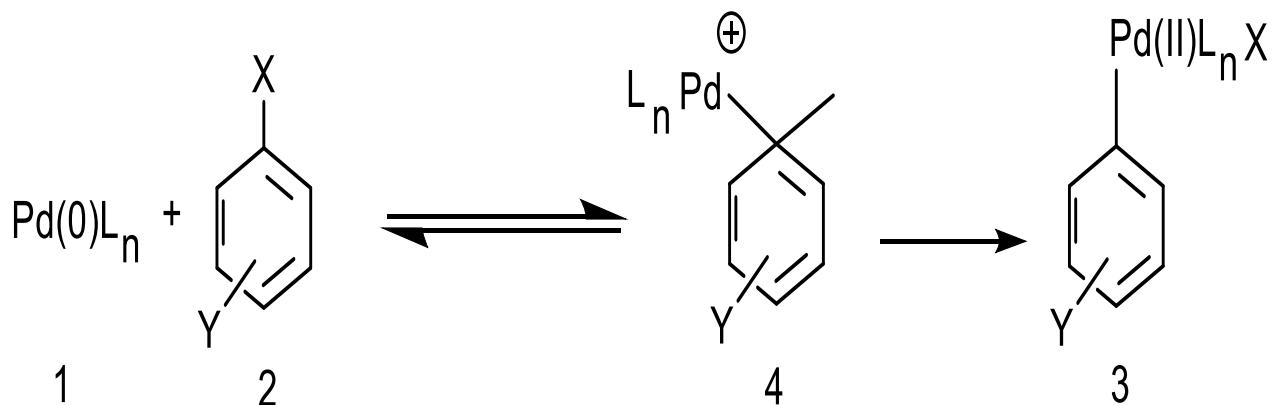


**Схема 1.16.- Окислительное присоединение  $\text{Pd(0)L}_n$  к  $\text{R-Hal}$**

Этот процесс получил своё название из-за увеличения степени окисления металла, на две единицы. Это сопровождается увеличением координационного числа, при котором новые скоординированные частицы располагаются в цис-конфигурации [17, 32, 64]. Следовательно, для того чтобы происходило окислительное присоединение, предварительный комплекс металла должен находиться в низкой степени окисления и быть координационно ненасыщенным где  $n$  обычно равно 2 или 1 [151].

Известно также, стадия окислительного присоединения облегчается за счёт повышения электронной плотности [151, 37] в металлическом центре. При этом доказано, что  $\sigma$ -донорные лиганды, такие как третичные фосфины, увеличивают эту электронную плотность. Считается, что точный механизм

окислительного присоединения несколько отличается в зависимости от природы галогенидоганического субстрата. Предполагается, что реакция может протекать через один из двух различных процессов [151, 177, 80, 139, 18]. Первый пример механизма можно сравнить с нуклеофильным ароматическим заместителем, где металл действует как нуклеофил. Схема 1.17.



Было установлено, что данные полученные из нескольких выбранных исследований [139, 148], подтверждают этот механизм. При этом расщепление арилгалогенидной связи с образованием карбаниона в промежуточном соединении 4, как полагают, является стадией, определяющей скорость реакции. Это согласуется с наблюдаемой реакционной способностью арилгалогенидов в окислительном присоединении при которой реакционная способность уменьшается с увеличением прочности связи R-X. Было показано, что скорость окислительного присоединения значительно увеличивается за счёт присутствия электроноакцепторных групп в ароматическом кольце, что является отличительной чертой реакции типа  $S_nAr$ .

Другой возможный механизм включает формирование трёхцентрового переходного состояния 5, в котором металл взаимодействует со связью R-X, происходит как прямой согласованный процесс. [139, 19]. Схема 1.18.

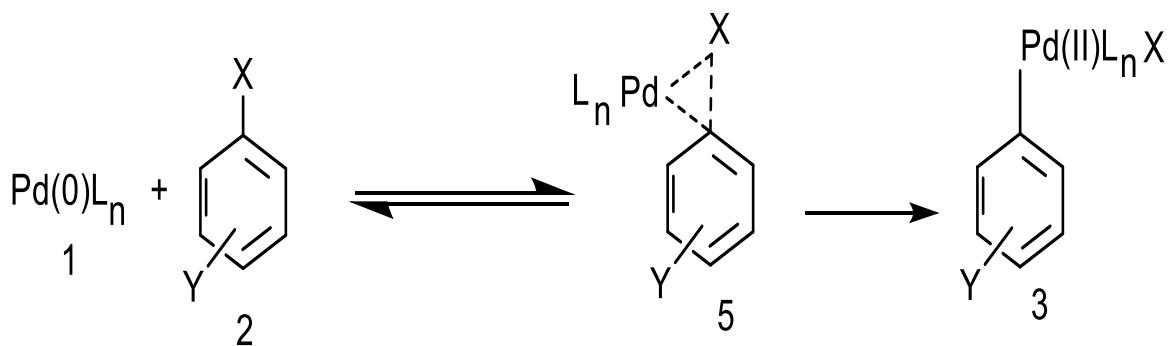


Схема 1.18.- Согласованный механизм окислительного присоединения

Было обнаружено, что данный механизм согласуется с большинством данных, полученных в ходе исследований стадии окислительного присоединения [37, 177, 139, 76, 57, 57]. В случае окислительного присоединения с участием  $\text{Pd}(0)\text{L}_2$  прямое образование окислительного аддукта в транс-конфигурации обычно считается запрещённым по симметрии[19]. Недавно теоретическими исследованиями было доказано, что образование транс-комплексов непосредственно из дифосфин-палладий (0) невозможно [32, 64]. Таким образом, полученный четырёхкоординатный квадрато-плоский комплекс изначально имеет цис-конфигурацию 6. Ожидается, что изомеризация его транс-изомера 7 будет происходить быстро. Схема 1.19.

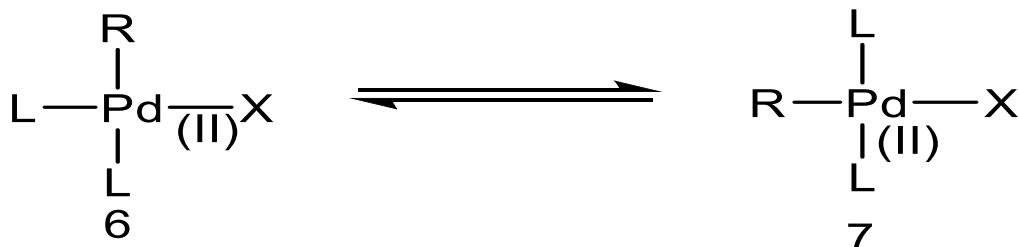


Схема 1.19.- Изомеризация окислительного аддукта из цис- в транс геометрию

Эта изомеризация протекает легко, поскольку транс-изомер термодинамически более стабилен [17, 57], что подтверждается тем, что комплексы транс-палладия (II) обычно наблюдаются и выделяются на этой стадии[37, 14, 57], в отличие от цис-комплексов [169, 40]. Были предложены три возможных механизма этой изомеризации:

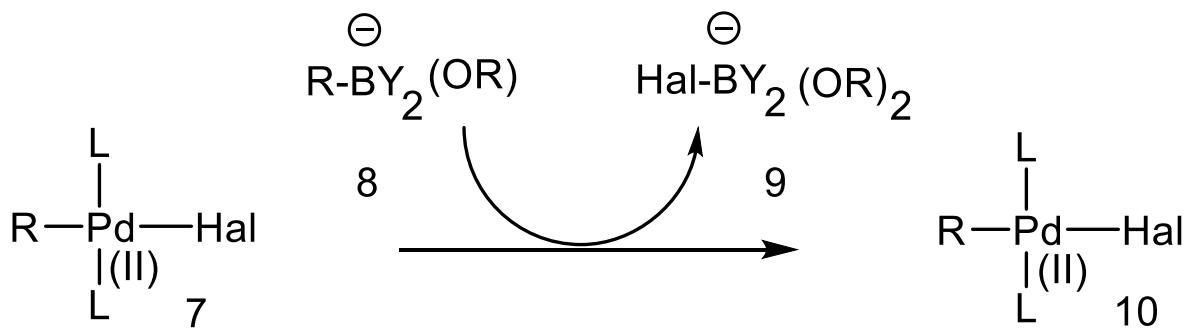
- прямая перегруппировка через квазитетраэдрическое переходное состояние, возникающее в результате искажения четырёхкоординатного комплекса;

- расщепление лиганда с перераспределением образующихся трёхкоординированных комплексов и последующей повторной рекомбинацией лиганда;
- начальное включение дополнительного лиганда в координационную сферу палладия с образованием пятикоординированного интермедиата, последующее псевдовращение и потеря лиганда.

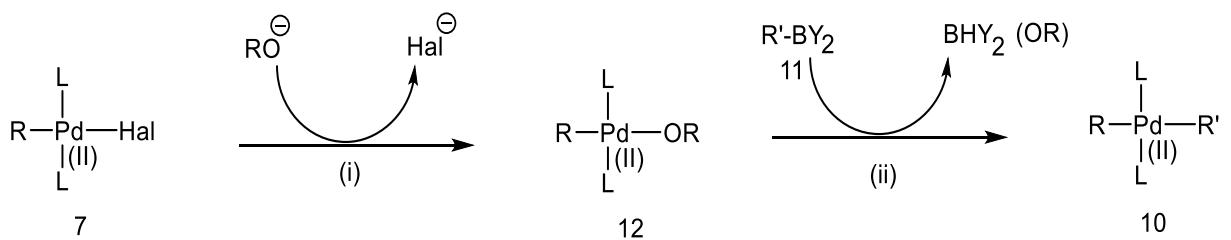
В теоретических исследованиях [30-32, 148], проведённых, было обнаружено, что первый механизм обладает высоким энергетическим барьером из-за неблагоприятного образования квазитетраэдрического переходного состояния [32]. Второй механизм показал значительно меньший энергетический барьер и оказался более предпочтительным. Плавный энергетический профиль также был получен для третьего механизма, что позволяет рассматривать образование пятикоординатного промежуточного компонента как возможное. Тем не менее, расчётные исследования, проведённые в работах [64, 66], не подтвердили стабильность промежуточных соединений [65]. Экспериментальные данные [40], поддерживают второй механизм как более вероятный, хотя кинетические результаты оказались усложнены образованием димерных частиц в среде и влиянием координирующих растворителей, в то время как трансизомеризация традиционно рассматривается как необходимое условие для трансметаллирования, вычислительные исследования показали, что трансметаллирование начиная с цис-изомера может эффективно протекать. [32, 66].

**Трансметаллирование** – это процесс, при котором металлорганические соединения реагируют с окислительным аддуктом, образовавшимся на предыдущей стадии, приводя к переносу второй органической группы на комплекс палладия [111, 110, 38, 31, 30]. Трансметаллирование рассматривается как центральный этап реакции кросс-сочетания Сузуки. В соответствии с исходной моделью каталитического цикла, этот процесс заключается во взаимодействии между «активированным» арилборатионом 8 и

трансокислительным аддуктом 7, что приводит к формированию трансдиарилпалладиевого (II) комплекса 10, а также неорганической боратной соли 9, как побочного продукта Схема 1.20.

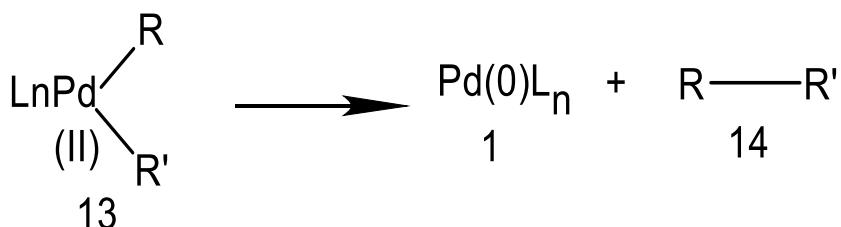


В процессе основание играет ключевую роль в генерации арилборат-иона 8, что повышает его нуклеофильные свойства. В отличие от ранее предложенной модели, альтернативный вариант каталитического цикла предполагает, что замещение галогенид-иона в окислительном аддукте 7 основанием ( $RO^-$ ) как стадию, предшествующую трансметаллированию. За этим замещением (i) следует перенос арильной группы от нейтрального арилборного субстрата 11 к комплексу (оксо) палладия (II) 12 (ii). В этом контексте основание способствует образованию (оксо) палладия (II) 12, а не исключительно четвертичного борат-аниона 8. Эти (оксо)палладиевые (II) комплексы, как считается, являются более реакционноспособными по отношению к трансметаллированию, чем галогенидные комплексы арилпалладия (II) из-за повышенной полярности связи  $Pd-O$ , и как следствие, большей электрофильностью палладиевого центра [101, 141]. **Схема 1.21.**



Масерасом и его коллегами [31, 30, 32, 148] были проведены недавные вычислительные исследования, направленные на изучение сложных механизмов катализитического цикла. В частности, DFT-моделирование стадии трансметаллирования показало, что контрольная реакция между нейтральной фенилбороновой кислотой и бромидным комплексом фенилпалладия (II) в условиях отсутствия основания сталкивается с чрезмерно высоким энергетическим барьером, что препятствует её практической реализации [30].

**Восстановительное элиминирование** – мономолекулярный процесс, в котором палладий (II) восстанавливается обратно до палладия (0) с одновременным удалением связанного биарильного продукта [159,104]. Схема 1.22.



Затем регенерированная форма палладия (0) (1) способна повторно пройти стадию окислительного присоединения завершая катализитический цикл. Этот процесс возможен только через цисконфигурацию комплекса диорганопалладия (II) (13) и протекает благодаря пониженной электронной плотности в центре палладия, а также увеличенному пространственному объему вокруг металла. Было теоретически показано, что при использовании объемных, менее электронно-насыщенных фосфиновых лигандов, барьеры окислительного присоединения возрастают, в то время как барьеры для восстановительного элиминирования, напротив снижаются [64].

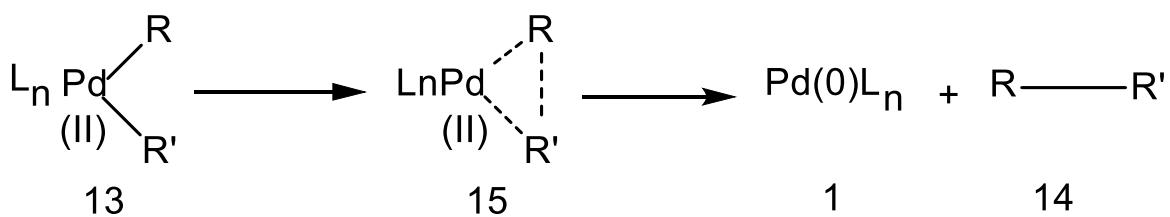


Схема 1.23.- Согласованный процесс образования связи С-С

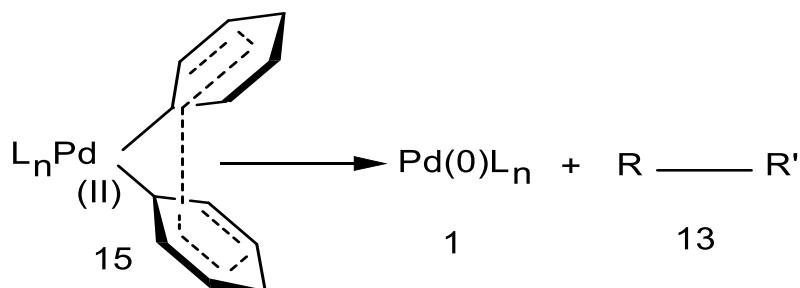


Схема 1.24. -  $\pi$ -орбитали в восстановительном элиминировании

### 1.7. Щелочные фосфатазы (Alkaline Phosphates AP)

Щелочные фосфатазы (AP) - металлоферменты, относящейся к семейству эктонуклеотидаз. Данное семейство состоит из ферментов, метаболизирующих нуклеотиды, которые экспрессируются на плазматической мембране и имеют внешне ориентированные активные центры.

AP встречаются у всех живых организмов от бактерий до человека [42] и участвуют в реакциях удаления фосфатных групп, из различных соединений включая превращение нуклеотидов в нуклеозиды [153] посредством гидролиза. AP также ответственны за образование клеточной сигнальной молекулы аденоцина посредством гидролиза аденоцинмонофосфат (АМФ). Кроме того, AP рассматриваются как ключевые модуляторы клеточной сигнализации [92]. Другая значимая функция AP заключается в дифференциации адипоцитов и остеобластов и путях их созревания [12]. AP были идентифицированы в различных тканях адипоцитов и преадипоцитах [97], как важные участники процесса адипогенеза. AP представляют собой гомодимерные ферменты с металсодержащим активным центром, каждый мономер содержит три иона металлов (два  $Zn^{2+}$  и один  $Mg^{2+}$ ). Выделяют четыре изофермента AP, три из них являются тканеспецифическими формами фермента плацентарная щелочная фосфатаза (PLAP), кишечная щелочная фосфатаза (IAP) и щелочная фосфатаза зародышевых клеток (GCAP) а четвёртый тканевый неспецифический (TNAP), но особенно распространён в тканях печени, скелета и почек. Каждый из этих ферментов имеет значительную гомологию. Каждый из этих ферментов имеет значительную гомологию. PLAP присутствует на высоком уровне в плаценте,

экспрессии этого фермента значительно повышена у беременных курящих женщин, а также при раке яичников и яичек, тогда как он недостаточно экспрессируется у беременных женщин с болезнью Шагаса [122, 134, 95]. TNAP в основном присутствует в печени, костях и почках. Данный фермент демонстрирует повышенную экспрессию у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера (БА) [53], тогда как при гипофосфатазии уровень его экспрессии снижается [108]. IAP преимущественно экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, особенно в двенадцатiperстной кишке и рассматривается как потенциальная мишень для терапии воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса и антибиотико-ассоциированной диареи [168, 11] может привести к различным болезненным состояниям, а недавние исследования также выявили связь между повышенной активностью щелочных развитием ряда заболеваний, такими как злокачественные новообразования и заболевания костей.

Их можно лечить, таким образом, ингибируя этот фермент [82, 131]. Исследователи приложили усилия, чтобы внедрить новые методы лечения этих состояний, синтезируя соединения, которые действуют как ингибиторы различных АР.

АР представляют собой субстратнонеспецифические гомодимерные металлокомплексы ферменты. Каждый мономер содержит три иона металлов: два  $Zn^{2+}$  и один  $Mg^{2+}$ , а также пять остатков (Cys101, Cys121, Cys183, Cys467 и Cys474 в PLAP). Между Cys121-Cys183 и Cys467-Cys474 образуются две дисульфидные связи, тогда как остаток Cys101 остаётся в свободной форме. В PLAP за каталитический механизм отвечают определённые аминокислотные остатки, включая Ser92, Asp42, His153, Ser155, Glu311, Asp316, His320, Asp357, His358, His360 и His432 [91]. В активном центре PLAP находятся два иона  $Zn^{2+}$  один из них непосредственно, каждый из которых имеет свою характеристическую координационную структуру. Первый ион  $Zn^{2+}$  тетраэдрический связан с тремя аминокислотными остатками His320, His432, Asp316, а также с молекулой воды, связь с которой является динамичной и способной замещаться на

подходящий субстрат. Второй ион  $Zn^{2+}$  демонстрирует пятикоординационную геометрию с формированием связей с аминокислотами His358, Asp357, Asp42, Ser92, а также с молекулой воды или субстратом.  $Mg^{2+}$  имеет гексакоординационную структуру, где он связан с тремя аминокислотными остатками Asp42, Ser155, Glu311, а также ещё три связи с тремя молекулами воды, которые могут быть заменены субстратным связыванием. Более того, во всех АР млекопитающих наличие иона  $Ca^{2+}$  имеет решающее для нормального функционирования фермента [146]. АР распространены во всех организмах и имеют примерно 25-30 % сходства между человеком и грамотрицательная бактерия – *Escherichia coli* [36]. Каталитическая функция АР представлена трансфосфорилированием и гидролизом различных моноэфиров фосфатов. АР высвобождают неорганический фосфат путём образования ковалентного промежуточного фосфосерина [117].

### **Плацентарная щелочная фосфатаза PLAP**

PLAP в основном экспрессируется в плаценте на высоких уровнях. Однако в сыворотке крови можно обнаружить низкие уровни PLAP [152]. Кроме того в небольших количествах он присутствует в шейке матки небеременных женщин, яичниках и пневмоцистах 1 типа [117]. PLAP считается неэффективным ферментом, поскольку он обладает низкой каталитической константой по сравнению с другими изоферментами. Эта неэффективность объясняется разницей между рН плаценты, составляющим около 7 и оптимальным рН PLAP, равным 11. PLAP является уникальным изоферментом благодаря своей термостабильности, поскольку он не подвергается инактивации при температуре ниже  $75^0C$  в присутствии  $10^{-2}$  М магния. Однако остальные изоферменты теряют более 50% своей первоначальной активности при воздействии температуры  $56^0C$  в течение 30 минут. Термостойкость PLAP обусловлена источником фермента и отсутствием белка, что делает фермент устойчивым к нагреванию. Изофермент PLAP имеет вариант, известный как «Реган» который выявляется в плазме крови примерно у 15% пациентов с карциномой печени, кишечника или лёгких [103]. В присутствии ионов цинка,

инсулин и кальция PLAP стимулирует синтез ДНК и пролиферацию клеток фибробластов. Более того, PLAP является потенциальным маркером различных типов рака [130, 93]. PLAP состоит из двух мономеров, в которых N-концевая  $\alpha$ -спираль занимает один из мономеров, образуя рычажную структуру, удерживающую другой мономер. PLAP содержит два сайта гликозилирования Asn122 и Asn249 причём степень гликозилирования различна в зависимости от плацентарного образца. Кроме того, структуру PLAP образуют два дисульфидных мостика первый стабилизирует PLAP или ориентацию его вблизи гликозилфосфатидилинозитолового якоря, который к Asp481, вовремя как второй придаёт жёсткость кольцу, несущему углеводную цепь и расположен рядом с первой частью гликозилирования. В активном центре каталитическая аминокислота серин два иона  $Zn^{2+}$  один ион  $Mg^{2+}$  и их лиганы важны для катализа. В верхней части активного центра присутствует большое количество гидрофильных остатков. Однако нижняя часть содержит гидрофобные остатки [74]. Гидрофильный карман содержит Arg166 и Glu429, они имеют тенденцию стабилизировать гидрофильную часть моноэфирного фосфатного лиганда, а Glu429 специфически стабилизирует молекулы воды. Вода имеет решающую значение для проведения катализа, поскольку она участвует в нуклеофильной атаке фосфосерина [141]. PLAP обладает способностью дефосфориловать некоторые вещества, например фенилфосфат. Каталитический механизм реализуется в активном центре, в котором фенилфосфатной субстрат поворачивается рядом с Ser92, что способствует нуклеофильной атаке.  $Zn1$  в активном центре PLAP координируется с кислородом уходящей сложноэфирной группы, тогда как  $Zn2$  координируется с несвязывающим атомом кислорода. Другой несвязывающий атом кислорода образует водородную связь с гуанидиневой группой Arg166. Во первых кислород аминокислоты серин атакует фенилфосфат и образует с ним ковалентную связь, образуя феноксид в качестве уходящей группы. Эта группа стабилизирует координацию  $Zn1$ , затем вода вытесняет феноксиданион образуя гидроксидион. После этого гидроксильная группа атакует фосфосерин, и

нуклеофильная оксигенация серина восстанавливается. На последнем этапе протон переносится с Glu429 и конечным продуктом является ион дигидрофосфата [141]. Беременные женщины с преэклампсией, диабетом или задержкой внутриутробного развития имеют более низкие уровни PLAP по сравнению со здоровыми женщинами и это может способствовать дефектом развития и роста плода [162]. PLAP играет фундаментальную роль в регуляции белка связывающего фактор роста инсулина посредством дефосфорилирования. Фермент PLAP также присутствует в клетках трофобласта, которые отвечают за передачу питательных веществ и иммуноглобулинов плоду. В случаях заражения *Trypanosoma cruzi*, паразитом, вызывающим болезнь Шагаса, уровни PLAP изменяются у беременных женщин, что влияет на здоровье плода. Инфекционная форма паразита *T. cruzi* называемая трипомастигитом связывается с внешней мембраной клеток хозяев, что приводит к перестройке их микрофиламентной системы и мобилизации ионов кальция. Эти события активируют протеинкиназу клеток хозяев и снижают концентрацию PLAP [134]. Присутствие нейроминидазы/транс-сиалидазы и фосфолипазы на поверхности паразита усиливает высвобождение свободного PLAP, который связывается с IgG, образуя комплекс PLAP- IgG в сыворотки крови. Уровень PLAP в сыворотке крови индуцируется у курящих, но обычно возвращается к нормальному диапазону через 1-2 месяца после прекращения курения [117]. Повышенные уровни PLAP в сыворотке крови у курящих обусловлены увеличением проницаемости эндотелиальных и альвеолярных эпителиальных клеток [74]. Кроме того, уровень PLAP в сыворотке крови увеличивается у пациентов с раком яичников и семенников [117].

**Кишечная щелочная фосфатаза IAP.** Кишечная щелочная фосфатаза IAP может быть обнаружена в ЖКТ, особенно в двенадцатиперстной кишке, а также в тощей ободочной и подвздошной кишке, но на более низких уровнях (таблица 1.1). IAP проявляет наибольшую активность при pH 9,7. Он частично стабилен при нагревании, поскольку имеет углеводную боковую цепь, которая не оканчивается сиаловой кислотой, в отличие от другого изофермента AP [88].

Во время развития плода IAP имеет сиалинированную версию, которая имеет другую белковую часть по сравнению с IAP взрослого человека. IAP играет защитную роль в организме, включая абсорбцию липидов и уменьшение воспаления. IAP ослабляет воспаление, особенно в кишечнике, модифицируя микрофлору кишечника и дефосфорилируя нуклеотиды и эндотоксины бактерий в виде липополисахаридов (ЛПС) [29]. Любое изменение уровня и активности IAP приводит к повышению восприимчивости к воспалению. Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) является примером патологии, при которой у пациента наблюдается снижение синтеза и активности эндогенной IAP. Введение экзогенной IAP представляет собой перспективный подход к лечению воспалительных заболеваний кишечника и других состояний, связанных с нарушением кишечной микробиотики, поскольку может оказывать защитное действие против орхита и системного воспаления [152, 117, 34, 130, 93, 73, 162, 83, 88, 29, 124, 63].

Исследования взаимодействия IAP и диеты показали высокую корреляцию между семейством генов IAP и рационом питания. Пища способствует изменению численности комменсальных бактерий и структуры желудочно-кишечного тракта. Экспрессия IAP регулируется потребляемым макронутриентами, а также состоянием голодания. Эксперименты показали, что голодание у мышей резко снижает выработку IAP и уровень её нефосфорилирующей активности. Было высказано предположение, что подавление IAP во время голодания отвечает за снижение защитных механизмов против бактерий. Следовательно, для снижения риска воспаления и поддержания во время голодания отвечает за снижение защитных механизмов против бактерий. Следовательно, для снижения риска воспаления и поддержания нормального баланса микробиоты кишечника следует применять модификации диеты, усиливающие активность IAP [170].

Сепсис представляет собой жизнеугрожающее патологическое состояние, возникающее вследствие дисрегулированной системной реакции организма на инфекционный процесс. Чрезмерная иммунная активация приводит к

выраженному повреждению тканей и нарушение функции жизненно важных органов. Одним из наиболее частых и тяжёлых осложнений сепсиса является острое повреждение почек (ОПП), которое существенно ухудшает прогноз заболевания. ОПП при сепсисе не только увеличивает риск летального исхода в остром периоде, но и рассматривается как один из ключевых факторов развития хронической болезни почек у пациентов, перенёсших сепсис. Для оценки эффективности терапии с применением у больных с сепсисом и сопутствующим ОПП были приведены два двойных слепых рандомизированных клинических исследования. Результаты этих исследований продемонстрировали положительное влияние введения IAP на течение заболевания, что подчёркивает потенциал данного подхода как перспективного терапевтического вмешательство при сепсис-ассоциированном ОПП. Исследователи пришли к выводу, что IAP проявляет защитные эффекты за счёт дефосфосфорилирования ЛПС и повышения внеклеточной уровней АМФ [55]. Поэтому недавно был разработан рекомбинантный человеческий IAP, и в экспериментах изучалась его безопасность, абсорбция, распределение и выведение. Полученные результаты являются многообещающими и поддерживают его использование [121]. Было проведено несколько исследований, чтобы продемонстрировать корреляцию между пероральным приёмом IAP и профилактикой инфекций, связанных с приёмом антибиотиков и диареи, вызванной микроорганизмами видами *Salmonella* *Clostridium difficile*. Чрезмерное применение антибиотиков приводит к нарушению численности и состава микроб йоты ЖКТ, повышая риск развития условно патогенных бактериальных инфекций. В экспериментах на животных изучался эффект сочетания введения введение IAP с антибиотиками по сравнению с применением только антибиотиков. В первой группе мышей, принимавших антибиотики наблюдалось лишь уменьшение количества и типов кишечной микрофлоры, тогда как во второй группе, получавшей IAP в дополнение к антибиотикам, наблюдалась быстрая регенерация микрофлоры кишечника, утраченной под действием антибиотика подобные эксперименты дают

возможность предполагать применение IAPв качестве нового подхода для защиты ткани кишечника патогенных инфекций и диареи во время приёма антибиотиков.

**Тканевая неспецифическая щелочная фосфатаза TNAP.** TNAP синтезируется в несколько тканях организма, но главным образом в тканях печени, скелета и почек (таблица 1.1). Это термолабильный изофермент и его электрофоретическая подвижность и термостабильность отличаются от аналогичных свойств других АР из-за различий в посттрансляционных модификаций [73]. TNAP является гомодимером в котором каждая субъединица характеризуется наличием трёх металлов магния и цинка и одного фосфат аниона. Мономер TNAP имеет трёхмерную структуру центральное ядро, протяжённую  $\beta$ -цепь, окружённую  $\alpha$ -спиралями N-концевую область с удлинённой  $\alpha$ -спиралью и коронкой до главной Краун домен, который можно описать как свободную межфазную петлю содержит аминокислотные остатки, которые реагируют с неконкурентными ингибиторами фермента и стабилизируют их [100].

Роль TNAP при болезни Альцгеймера. Недавно было высказано предположение, что экспрессия и активность TNAP коррелируют БА, поскольку он обнаруживается в сыворотке крови больных и отсутствует в сыворотке предположение, что экспрессия и активность TNAP коррелируют с БА поскольку он обнаруживается в сыворотке крови больных и отсутствует в сыворотке крови здоровых людей. Кроме того, было обнаружено, что интеллектуальные способности снижаются по мере увеличения активности TNAP, что указывает на обратную зависимость между активностью TNAP и когнитивными функциями. При БА отложение пептидов  $\beta$ -амилоида образует амилоидные бляшки [60]. Нейрофибрillaryные клубки образуются гиперфосфорилированным таубелком, который представляет собой белок, ассоциированный с микротрубочками. Во время гибели нейрональных клеток TNAP дефосфорилирует таубелок, что приводит к его связыванию с мускариновыми рецепторами M1 и M3. В конечном счёте, это способствует

постоянному увеличению внутриклеточного кальция, что приводит к усилению гибели нейронов. Более того, TNAP вызывает проблемы с нейронами, изменения метаболизм АТФ и вызывая нейровоспаление [69].

**Роль TNAP при гипофосфотазии (ГФФ).** TNAP кодируется геном ALPL, мутации в этом гене приводят к недостаточной активности TNAP, что приводит к накоплению ингибитора минерализации PPi. Это приводит к генетическому заболеванию, известному как ГФФ, которое проявляется переломами костей и болью, проблемами с зубами, рахитом и остеомаляцией [137]. Это проявления различаются в зависимости от времени начала и соответственно, данное заболевание классифицируют как на перинатальную, младенческую, детскую, взрослую и одонтогипофосфатию [71]. Поддерживающее лечение было единственным вариантом для пациентов с ГФФ до тех пор, пока в некоторых странах не была одобрена и внедрена заместительная ферментная терапия, нацеленная на восстановление структурой костной ткани. Недавние исследования показывают, что ГФФ можно контролировать путём повторных внутривенных инфузий плазмы крови, богатой TNAP [105].

**Таблица 1.1.- Краткие характеристики изоферменты АР**

Изофер-мент	PLAP	TNAP	IAP	GCAP
<b>Расположение</b>	Высокий уровень в плаценте	Высокая экспрессия в печени, костях и почках	Высокая экспрессия в желудочно-кишечном тракте, особенно в двенадцатиперстной кишке	Половые клетки, эмбриональные ткани, некоторые опухолевые ткани и плацента
<b>Функция</b>	1.Передача антитела к иммуноглобулину G матери плоду. 2 Синтез ДНК 3.Пролиферация клеток в фибробластах	1.Минерализация костной ткани. 2.Дифференцировка нейронов 3.Развитие нервной системы плода	1. Абсорбция липидов 2.Уменьшение воспаления. 3.Дефосфорилирование нуклеотидов и липополисахаридов	-

Продолжение таблицы 1.1				
<b>Высокий уровень фермента</b>	1.Курящие беременные женщины 2. Рак яичников 3. Рак яичка	Болезнь Альцгеймера	-	-
<b>Низкий уровень фермента</b>	Беременные женщины с болезнью Шагаса	Гипофосфатазия	-	-

### **Значение АР при некоторых физиологических состояниях и заболеваниях**

Пациенты с нарушением функции почек, которые проходят диализ, нуждаются в очистке крови от избытка воды, токсичных веществ и растворённых солей. Высокий уровень АР в сыворотке крови у таких пациентов ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и более высоким риском смерти. Это связано с тем, что повышенный уровень АР способствует накоплению минералов в стенках сосудов, что может привести к кальцификации, особенно в коронарных артериях. В результате, эти изменения увеличивают вероятность сердечно-сосудистых заболеваний и могут ухудшить прогноз для пациентов, находящихся на диализе [68].

**Заболевание церебральных мелких сосудов ЗЦМС (cerebral small vessel disease CSVD)**- это прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга, которое становится жёсткими, кровообращение в этом отделе мозга, которое поражает мелкие артерии, артериолы, капилляры и венулы, что приводит к повреждению тканей мозга. ЗЦМС- неврологическое заболевание, вызывающее инсульт и деменцию. Когда артериальные сосуды головного мозга становятся жёсткими, кровообращение в этом отделе мозга ухудшается, развивается ишемический инсульт. Кальцификация стенок сосудов приводит к активации АР. Корреляция между концентрацией АР в сыворотке крови и ЗЦМС (CSVD) подтверждает использование АР в качестве биомаркера данной патологии [89].

Пародонтит — это хроническое воспалительное заболевание, возникающее в ответ на дисбиотическую бактериальную биоплёнку (зубной налёт) и характеризующееся прогрессирующей деструкцией опорных тканей

зуба десны, периодонтальной связки, цемента корня и альвеолярной кости. Заболевание сопровождается системной и локальной иммунно-воспалительной реакцией, и может быть связано с генетической предрасположенностью и факторами риска, такими как курение, стресс, несбалансированное питание и системные заболевания (например, сахарный диабет 2 типа). Во время воспалительного процесса высвобождается фермент АР, играющий не последнюю роль и может использоваться как биомаркер. Пациенты с сахарным диабетом, страдающие пародонтитом, имеют ещё более высокий уровень АР из-за подавленной иммунной системы, что делает их более восприимчивыми к инфекции [49]. Гемолиз, то есть разрушение эритроцитов, приводит к снижению активности АР. Это связано с повышением концентрации  $Mg^{2+}$ , который является фермента АР и при избыточном количестве ингибирует его активность через механизм отрицательной обратной связи [102].

**Остеосаркома.** При остеосаркоме злокачественной опухоли костной ткани повышен уровень АР в крови. Это связано с активным образованием незрелой костной ткани и остеоидов, характерных для данного типа опухоли. Повышенный уровень активности АР отражает высокую остеобластическую активность и агрессивность опухолевого процесса. Кроме того, клинические исследования показали, что у пациентов с повышенным уровнем АР прогноз менее благоприятный, такие показатели коррелируют с более низкой общей выживаемостью, что делает уровень АР потенциальным прогностическим маркером при остеосаркоме [48].

АР являясь мембранными белками, катализируют дефосфорилирование различных субстратов в щелочной среде, приводя к образованию неорганического фосфата (Pi) [53, 70, 174]. Эти белки, распространённые от архея [79] до человека [53], демонстрируют как функциональное разнообразие, так и эволюционную консервативность [53, 70]. В геноме человека присутствуют четыре гена, кодирующих изоформы АР, включая тканеспецифические (ALPI, ALPP и ALPPL2) и TNAP (ALPL) (таблица 1.2). Причём, функции ALPP и ALPPL2 изучены в недостаточной степени. В рамках

настоящего обзора будут рассмотрены современные представления о функциях TNAP и кишечной АР (IAP) в отношении здоровья и болезней человека. **Таблица 1.2.**

**Таблица 1.2. - Изоферменты щелочной фосфатазы у человека**

Ген АР	Белок АР	Тканевая экспрессия	Известные функции
<b>ALPL</b>	Тканенеспецифическая ЩФ (TNAP)	Печень, почки, костная ткань, нервная система	Минерализация костей и зубов
<b>ALPP</b>	Плацентарная ЩФ (PLAP)	Синцитиотрофобласты, опухоли репродуктивной системы	—
<b>ALPPL2</b>	Гонадоклеточная ЩФ (GCAP)	Яички, опухоли репродуктивной системы	
<b>ALPI</b>	Кишечная ЩФ (IAP)	Кишечник, энтероциты	Всасывание жирных кислот, детоксикация липополисахаридов

Одной из наиболее ярких связей между тканевыми неспецифическими щелочными фосфатазами (TNAP) и патологией человека является гипофосфатазия (HPP) заболевание, вызванное мутациями гена ALPL, который кодирует TNAP, что приводит к снижению активности этого фермента в различных органах [67, 183]. Уменьшение активности TNAP вызывает широкий спектр клинических проявлений, варьирующих от перинатальной ГФФ, которая может приводить к мертворождению из-за выраженной гипоминерализации скелета [183, 35], и потенциально летальных судорог при инфантильной ГФФ [51, 85, 136], до более лёгких фенотипов, таких как переломы костей и пародонтоз у пациентов с ювенильной и взрослой формами ГФФ [163, 143]. Недавние исследования на мышной модели ГФФ, в сочетании с клиническими данными и генетическим анализом, позволили лучше понять патофизиологические механизмы ГФФ, связанные с нарушением метаболизма по крайней мере двух субстратов TNAP внеклеточного пирофосфата (PPi) и пиридоксаль-5-фосфата (PLP) [178]. TNAP локализована на клеточных мембранах остеобластов и хондроцитов, а также присутствует в матриксных везикулах, где катализирует гидролиз пирофосфата (PPi) до неорганического фосфата (Pi). PPi, являясь ингибитором минерализации [25], регулируется

TNAP, обеспечивая тем самым необходимый уровень минерализации костной ткани кристаллами апатита. Недостаточность TNAP приводит к накоплению PPi и, как следствие, снижению внеклеточной минерализации. Данная патология наблюдается у пациентов с гипофосфатазией, у которых отмечается потеря фронтов минерализации [87]. Данные результаты подтверждаются исследованиями на мышиных моделях инфантильной ГФФ [116, 98, 109]. Нарушение процесса минерализации приводит к таким симптомам, как размягчение и деформация костей, спонтанные переломы, рахит и аномалии развития зубов [86]. В сыворотке крови пациентов с также наблюдается повышенный уровень пиридоксаль-5-фосфата (PLP), активной формы витамина B<sub>6</sub> [87], что, вероятно, связано с нарушением его метаболизма [182, 180]. TNAP играет ключевую роль в транспорте пиридоксала (PL) через клеточную мембрану, дефосфорилируя PLP до его неактивной формы пиридоксала (PL). Далее PL повторно фосфорилируется до PLP. PLP участвует как кофактор в большом количестве ферментативных реакций [33]. Дефицит PLP и его метаболитов в головном мозге, обусловленный нарушением функции TNAP, является одной из причин развития неонатальных судорог при ГФФ [149, 96]. TNAP является многофункциональным белком, вовлечённым в различные физиологические процессы, а также патогенез состояний, не связанных с гипофосфатазией (ГФФ). Эксперименты *in vitro* показали, что тканеспецифическая щелочная фосфатаза (TNAP), синтезируемая в ходе эмбриогенеза в нервной трубке и хорде, способствует росту аксонов и нейрогенезу во взрослом организме [114], что указывает на её роль в развитии и функционировании нервной системы. Повышение активности TNAP в нейронных клетках при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, указывает на важную роль этого фермента в патогенезе заболевания. Тау-белки, дефосфорилированные TNAP, могут способствовать образованию нейрофибриллярных клубков, которые нарушают нормальную функцию нейронов и приводят к их гибели [120]. Это подчёркивает возможность использования ингибиторов TNAP как потенциальной терапии

для замедления прогрессирования болезни Альцгеймера. Дополнительно, наблюдения в случае синдрома Марби, связанного с гиперфосфатаземией, говорят о том, что аномалии в синтезе GPI-якоря, который регулирует активность щелочных фосфатаз, могут приводить к нарушению нормального функционирования клеток, что проявляется в различных клинических проявлениях, таких как умственная отсталость, судороги и выраженные лицевые аномалии [24]. Также показано, что повышенная активность TNAP в сосудистой сети вызывает кальцификацию сосудов, что приводит к их жёсткости и, в конечном счёте, к сердечной недостаточности [118]. TNAP участвует в регуляции пуринергической передачи сигналов путём гидролиза внеклеточных АТФ и АДФ. В то время как АТФ и АДФ, связываясь с нуклеотидными рецепторами, являются про воспалительные медиаторы после повреждений или инфекций, их деградация до АМФ и аденина приводит к противовоспалительному ответу, опосредованному адениновыми рецепторами [115]. TNAP играет роль в защите от воспаления и поддержании гомеостаза кишечной микробиоты путём гидролиза внеклеточных АТФ и АДФ [59, 20, 63].

**Кишечная щелочная фосфатаза (IAP)** играет важную роль в пищеварении и абсорбции питательных веществ. Она синтезируется в энteroцитах, клетках кишечной эпителиальной ткани, которые покрывают ворсинки кишечника, и участвует в регуляции абсорбции жирных кислот, влияя на их метаболизм. IAP секретируется везикулами как на апикальной (стороной, обращённой к просвету кишечника), так и на базолатеральной (стороной, обращённой к капиллярам) поверхности энteroцитов, что позволяет эффективно выполнять свои функции по регуляции различных биохимических процессов в кишечнике [56, 107] модулирует секрецию бикарбоната и рН поверхности двенадцатиперстной кишки [179], а также влияет на развитие ожирения, вызванного диетой [106, 176], и метаболического синдрома [171, 175]. Однако, одной из наиболее значимых функций IAP является её защитное взаимодействие с бактериальными симбионтами, населяющими кишечник. IAP играет важную роль в защите организма от воспалительных процессов,

регулируя взаимодействие между иммунной системой и бактериальными компонентами. Она дефосфорилирует липидный компонент липополисахарида, который является структурным элементом внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Это дефосфорилирование способствует детоксикации и снижает его активность. Фосфатные группы играют ключевую роль в связывании с toll-подобным рецептором 4 (TLR4) / MD-2 рецепторным комплексом, который является важным элементом врождённого иммунитета и активируется при взаимодействии с патогенами [127, 45], запуская каскад передачи сигналов NF-кВ и вызывая иммунный ответ [138, 21, 184]. Дефицит IAP в кишечнике ассоциирован с развитием воспалительных процессов как у человека [78], так и в экспериментальных моделях позвоночных, характеризующихся сниженным уровнем IAP [78]. Экзогенное введение кишечной щелочной фосфатазы (IAP) животным с индуцированным воспалением кишечника оказывает значительное противовоспалительное действие. Это связано с уменьшением воспалительной реакции, что подтверждается исследованиями, в которых использовались как прямые, так и косвенные методы индукции воспаления, включая применение антибиотиков [78, 143, 135]. Также IAP демонстрирует защитные свойства в моделях некротического энтероколита у мышей, что подчёркивает её важную роль в поддержании барьерной функции кишечника и предотвращении воспалительных заболеваний [72, 41, 100]. Эта защитная функция IAP может включать участие в формировании [127] и поддержании гомеостаза микробиома кишечника. IAP, экспрессируемая в энтероцитах, ассоциированных с ворсинками кишечника, регулирует абсорбцию жирных кислот через секрецию везикул как на апикальной, так и на базолатеральной поверхностях [56, 107]. Она регулирует секрецию бикарбоната и поддержание pH в двенадцатиперстной кишке [179], а также участвует в регуляции ожирения, вызванного диетой [106, 176], и метаболическом синдроме [171, 175]. Однако, наиболее важной функцией IAP является её защитное взаимодействие с бактериальными симбионтами, которые населяют кишечную

систему или могут вторгаться в неё. IAP дефосфорилирует липидную составляющую липополисахарида (LPS) компонента внешней мембраны грамотрицательных бактерий [126]. Эти фосфаты важны для связывания LPS с toll-подобным рецептором 4 (TLR4) / MD-2 рецепторным комплексом врождённого иммунитета [45], что инициирует передачу сигналов через NF-кБ и запуск иммунного ответа [138, 21, 184]. Дефицит IAP в кишечнике был связан с воспалением, что подтверждается исследованиями как у человека, так и в моделях позвоночных животных, где уровни AP снижены [78]. Введение IAP животным с индуцированным воспалением кишечника (например, с использованием антибиотиков) снижает воспаление [44, 143, 135]. Также IAP играет защитную роль в моделях некротического энтероколита у мышей [72, 41, 100], участвуя в гомеостазе микробиома [127].

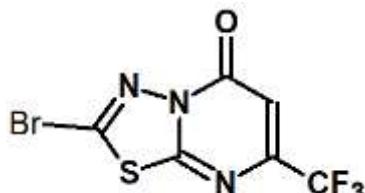
## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1. Материалы и методы исследования

В синтетических процедурах использовались коммерчески доступные реагенты и растворители с содержанием основного вещества не менее 99,5 %. Контроль хода реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silica 60 F254 (алюминиевая подложка, производитель Macherey-Nagel). Для очистки продуктов применяли колоночную хроматографию с использованием силикагеля Fluka Silica gel 60 (размер частиц 0,063 – 0,200 мм, 70 – 320 mesh, производитель Fluka).

ЯМР- спектры  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  были получены на спектрометрических установках Bruker 300, 400 и 600 МГц и Varian Mercury 400 и AXM 400. В качестве внутреннего стандарта применялся тетраметилсилан ( TMS,  $\delta$  = 0,00 м.д.). Для калибровки химических сдвигов в ЯМР- спектрах использовались стандартные сигналы растворителя (хлороформа) (  $\delta$  7,260 м.д. для  $^1\text{H}$  и  $\delta$  77,160 м.д. для  $^{13}\text{C}$ ). Для характеристики мультиплетности сигналов применялись следующие обозначения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), дд (двойной дублет), ддд (тройной дублет), пт (псевдотриплет), к (квартет), п (пентет), гепт (гептет). Инфракрасные (ИК) спектры регистрировались на спектрометре Bruker ALPHA-P с применением метода ослабленного полного отражения (ATR). Интенсивность ИК-сигналов была обозначена как slab (слабый), сред (средний) и сильн (сильный). Рентгеноструктурный анализ монокристаллов был выполнен с использованием дифрактометра Bruker-Nonius Apex X8 CCD. Масс-спектральный анализ был проведён с использованием прибора Finigal MAT 95. Для регистрации спектров с высоким разрешением использовались аппараты QNOF ULTIMA 3 и технология электроспрейной ионизации (ESI) на масс-спектрометре Thermo Electron LCQ Deca (Сан-Хосе, США). Определение элементного состава синтезированных соединений было выполнено в микроаналитических лабораториях Университета Майнца и Университета Ростока.

## 2.2. Синтез 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимида (3)



3

Исходное соединение 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазол (1) было синтезировано многостадийной реакции в полифосфорной кислоте (ПФК) и этилового эфира 4,4,4-трифторацетата (2). Методика подразумевает следующую последовательность стадий: 2-Бromo-5-амино-1,3,4-тиадиазол смешивали в полифосфорной кислоте (ПФК), формируя реакционную среду с высокой кислотностью. ПФК, выступая в роли сильного кислотного катализатора и дегидратирующего агента, активировала реагенты за счёт протонирования функциональных групп. К полученной смеси капельно вводили этиловый эфир 4,4,4-трифторацетата в течение 15 минут. В ходе этой стадии активированный карбонильный атом углерода эфира осуществлял нуклеофильную атаку на атом азота тиадиазольного ядра. Реакционную смесь нагревали до 80 °C с использованием обратного холодильника на протяжении 8 часов, что обеспечивало полное завершение реакции и предотвращало испарение летучих компонентов. По окончании реакции смесь охлаждали до 25 °C и осторожно переливали в ледяную воду, что способствовало кристаллизации целевого продукта. Полученный осадок фильтровали, последовательно промывали дистиллированной водой и высушивали в вакуумном эксикаторе.

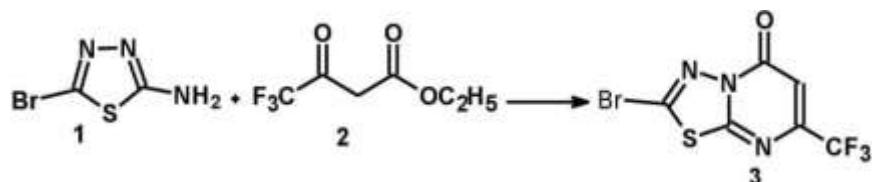


Схема 2.1. - Синтез 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимида

Выход соединения 3 составил 2,3 г (75 %) в виде жёлтого кристаллического вещества и т.пл.133–134 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 6.32 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ар}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 108.42 (к,  $^3\text{J} = 3.17$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ар}}$ ), 120.02 (к,  $^1\text{J} = 275.56$ ,  $\text{CF}_3$ ), 150.98 (к,  $^2\text{J} = 36.52$ , 157.77 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 158.77 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ),  $\text{C-CF}_3$ ), 163.97 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ). ИК-спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 533 (сред), 563 (слаб), 682 (сред), 702 (сред), 793 (слаб), 855 (сред), 886 (сред), 965 (слаб), 1055 (сильн), 1145 (сильн), 1187 (сред), 1206 (слаб), 1282 (сильн), 1424 (сред), 1487 (сильн), 1524 (сильн), 1580 (слаб), 1651 (слаб), 1708 (сильн), 3066 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 92 (47), 107(10), 122(24), 126(24), 138(16), 163(26), 165(100), 181(12), 272(22), 274(23), 298 (57),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_6\text{HON}_3\text{BrF}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 298.89704, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 298.89709. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: С - 24.03, Н - 0.35, N - 14.01; Экспериментальные данные: С - 24.42, Н - 0.26, N - 13.69.

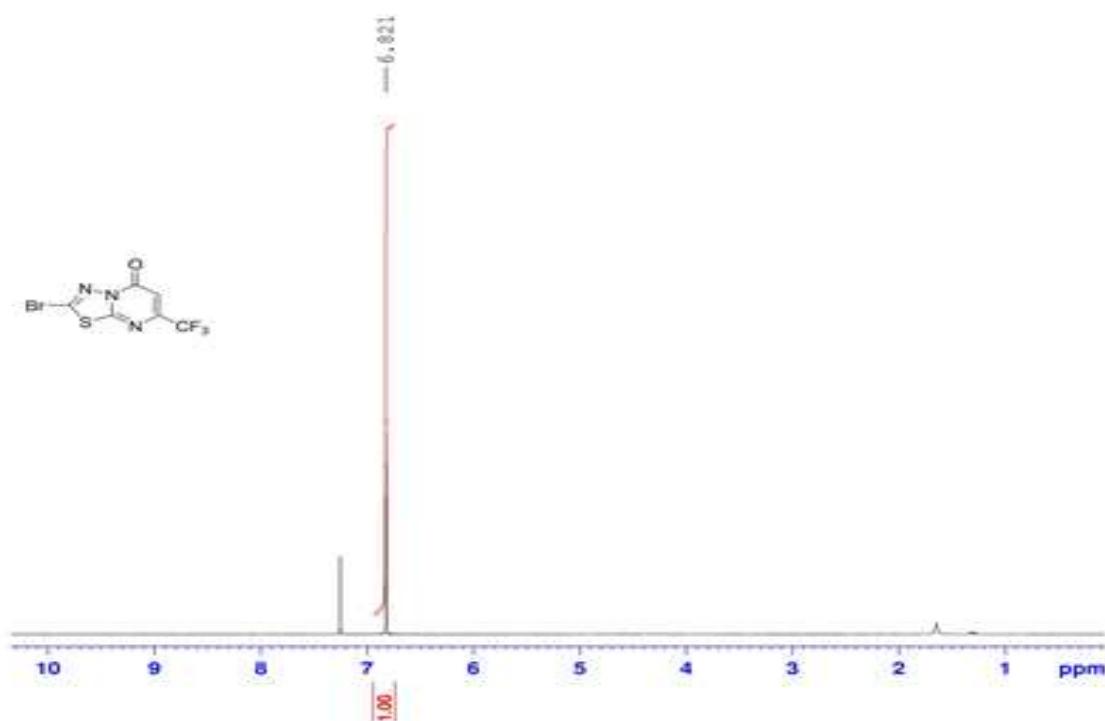


Рисунок 2.1. -  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пирамидина

Незначительные расхождения между экспериментальными и теоретическими данными находятся в допустимых пределах погрешности аналитических методов, что свидетельствует о корректности структуры синтезированного соединения и её соответствии ожидаемой.

### 2.3. Методика синтеза 2-аминозамещенных 7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиридин (5а-п)

Соединение 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо - 5H-1,3,4 тиадиазоло[3,2-а] пиридин (3) (1.0 экв., 0.333 ммоль) растворяли в метаноле, после чего добавляли 2 экв. анилина или соответствующих аминов (4). Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 часов, затем нагревали до кипения и поддерживали на кипении ещё 20 минут для завершения реакции. После завершения реакции смесь охлаждали до 25 °C и добавляли ледяную воду, что способствовало осаждению продукта. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакуумном эксикаторе.

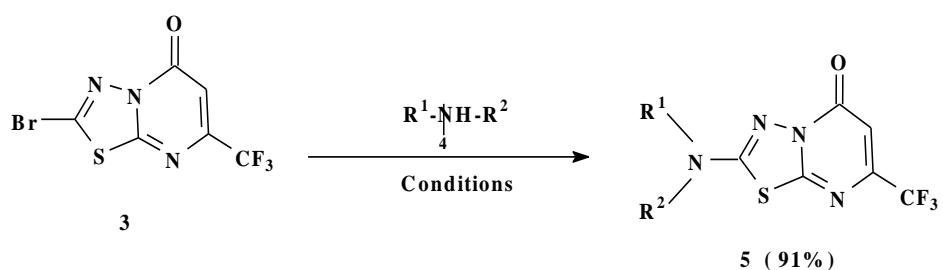
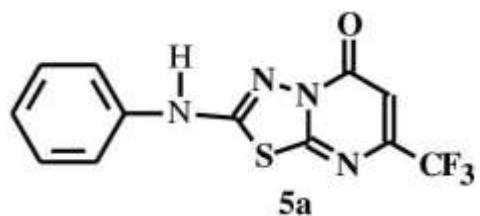


Схема 2.2. - Получение 2-аминозамещенных 7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридинина (5)

**Синтез 2-фениламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиридинина (5а).** К раствору соединения 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиридинина (3) (0,333 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле при комнатной температуре добавляли анилин (0,666 ммоль, 2,0 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, после чего нагревали до кипения и продолжали нагревание еще 20 минут до завершения реакции. По окончании реакции смесь охлаждали

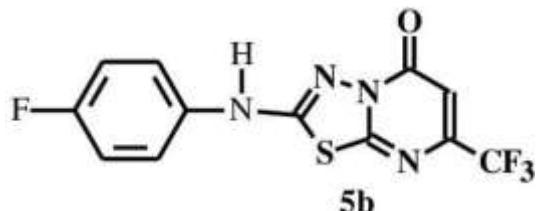
до 25<sup>0</sup>С и добавляли ледяную воду, способствуя осаждению продукта. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакуумном эксикаторе.



Выход продукта составляет 94 мг (91 %), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 206–207 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 6.87 (с, 1H, CH<sub>Het-ar</sub>), 7.13 (т, <sup>3</sup>J = 7.36, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.44 (т, <sup>3</sup>J = 7.81, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 7.63 (дд, <sup>3</sup>J = 8.75, <sup>4</sup>J = 1.12, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 10.86 (с, 1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 107.04 (к, <sup>3</sup>J = 3.37, CH<sub>Het-ar</sub>), 118.44 (CH<sub>Ap</sub>), 120.77 (к, <sup>1</sup>J = 274.67, CF<sub>3</sub>), 123.63 (CH<sub>Ap</sub>), 129.44 (CH<sub>Ap</sub>), 138.96 (C<sub>Ap</sub>), 148.12 (к, <sup>2</sup>J = 34.77, C-CF<sub>3</sub>), 154.17 (C<sub>Ap</sub>), 154.86 (C<sub>Ap</sub>), 161.17 (C<sub>Ap</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 585 (сред), 656 (сред), 691 (сред), 753 (сильн), 843 (сильн), 914 (сред), 1008 (сред), 1087 (сред), 1182 (сильн), 1267 (сред), 1275 (сред), 1334 (слаб), 1418 (сред), 1497 (сильн), 1555 (сред), 1615 (сред), 1657 (сильн), 1673 (сред), 1794, (слаб), 1954 (слаб), 3093 (слаб), 3205 (слаб), 3263 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): 108(12), 117(9), 135(29), 165(12), 181(5), 242(3) 292(5), 313 (100). [M<sup>+</sup>]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ON<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 312.02872, экспериментально полученное значение (m/z): 312.02858. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: С, 46.17; Н, 2.27; N, 17.95, экспериментальные данные: С, 45.98; Н, 2.05; N, 17.81.

**Синтез 2-(4-фторфенил) амино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (5b).** К раствору соединения 2-бромо-7(трифторметил) 5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидина (3) (0,333 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле при комнатной температуре добавляли 4-фторанилин (0,666 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, после чего нагревали до кипения и

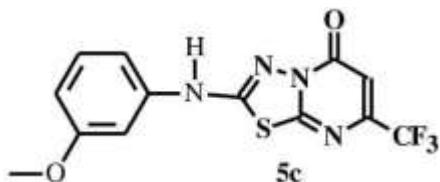
продолжали нагревание еще 20 минут для завершения реакции. По окончании реакции смесь охлаждали до 25 °C и добавляли ледяную воду, способствуя осаждению продукта. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакуумном эксикаторе.



Выход продукта составляет 97 мг (90 %), представляет жёлтое твёрдое вещество с т.пл.321 – 322 °C. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 6.85 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-}ar}$ ), 7.23-7.33 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.61-7.66 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 10.86 (s, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 106.64 (к,  $^3\text{J} = 3.10$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-}ar}$ ), 115.66 (д,  $^2\text{J} = 22.67$ ,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 119.88 (д,  $^3\text{J} = 7.96$ ,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.35 (к,  $^1\text{J} = 275.71$ ,  $\text{CF}_3$ ), 136.01 (д,  $^4\text{J} = 2.75$ ,  $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 147.71 (к,  $^2\text{J} = 35.21$ , C-CF<sub>3</sub>), 153.84 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 154.43 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 157.78 (д,  $^1\text{J} = 240.32$ , C-F), 160.76 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 108(5), 126(11), 137(11), 155(29), 165(17), 196(3), 262(2), 303(2), 330(100), 538 (слаб). 684 (сред), 775 (сред), 835 (сильн), 917(сред), 1010 (сред), 1085 (сред), 1134 (сред), 1195 (сред), 1237 (сред), 1277(сильн), 1320 (слаб), 1420 (сильн), 1494 (сильн), 1558 (сред), 1583 (сред), 3026 (слаб), 3265 (слаб), 3080 (сред), 3220 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): [M<sup>+</sup>]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 330.01931, экспериментально полученное значение (m/z): 330.01927. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: C, 43.65; H, 1.84; N, 16.97, экспериментальные данные: C, 43.38; H, 1.59; N, 16.73.

**Синтез 2-(3-метоксифенил) амино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (5с).** К раствору 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидина (3) (0,333 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле при комнатной температуре при перемешивании добавляли 3-метоксианилин (0,666 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь выдерживали при

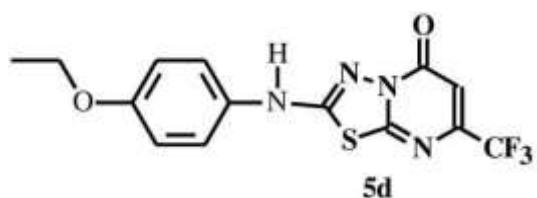
перемешивании при комнатной температуре в течение 5 часов, после чего доводили до кипения и нагревали при обратном холодильнике в течение 20 минут. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры (25  $^{\circ}$ C), после чего приливали ледяную воду (20 мл), что приводило к осаждению целевого продукта. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали в вакуумном эксикаторе над  $P_2O_5$  до постоянной массы.



Выход продукта составляет 90 мг (60 %), белое твёрдое вещество с т.пл. 296 – 297  $^{\circ}$ C. ЯМР  $^1$ H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д., Гц: 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>, 6.73 (дд,  $^3$ J = 8.13,  $^4$ J = 1.97, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 6.85 (с, 1H, CH<sub>Het-ar</sub>), 7.12 (дд,  $^3$ J = 8.06,  $^4$ J = 1.43, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.27-7.34 (м, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 10.86 (с, 1H, NH). ЯМР  $^{13}$ C (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>)  $\delta$ , м. д., Гц.: 55.11 (OCH<sub>3</sub>), 104.69 (C<sub>Ap</sub>), 106.96 (к,  $^3$ J = 3.32, 108.57 (CH<sub>Ap</sub>), CH<sub>Het-ar</sub>), 110.75 (CH<sub>Ap</sub>), 120.67 (к,  $^1$ J = 274.63, CF<sub>3</sub>), 130.21 (CH<sub>Ap</sub>), 139.92 (CH<sub>Ap</sub>), 148.03 (к,  $^2$ J = 34.91, C-CF<sub>3</sub>), 154.05 (C<sub>Ap</sub>), 154.76 (C<sub>Ap</sub>), 159.93 (CAr<sub>Ap</sub>), 161.04 (C<sub>Ap</sub>), ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 551 (слаб), 658 (сред), 704 (сред), 818 (сред), 834 (сред), 954 (сред), 1043 (слаб), 1088 (слаб), 1148 (сильн), 1272 (сильн), 1297 (слаб), 1336 (слаб), 1422 (сред), 1496 (сильн), 1566 (сильн), 1664 (сильн), 2955 (слаб), 3093 (слаб), 3223 (слаб), 3276 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): 106(12), 138(7), 167(21), 181(10), 313(5), 342(26), 343 (100), [M<sup>+</sup>]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 342.03929, экспериментально полученное значение (m/z): 342.03928. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: C, 45.61; H, 2.65; N, 16.38, экспериментальные данные: C, 45.55; H, 2.36; N, 16.06.

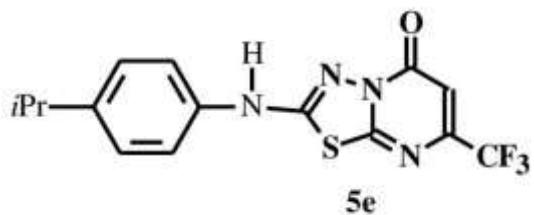
**Синтез 2-(4-этоксифенил)амино-7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазол[3,2-a]пиrimidина (5d).** В круглодонную колбу вносили 2-бромо-

7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидин (3) (0,333 ммоль, 1,0 экв.) и растворяли в метаноле при комнатной температуре. К полученному раствору при перемешивании добавляли 4-этоксианилин (0,666 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, после чего нагревали до кипения (рефлюкс) и продолжали нагревание ещё 20 минут. По завершении реакции смесь охлаждали до 25  $^{\circ}$ С, затем добавляли ледяную воду, вызывая осаждение продукта. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодной водой высушили в вакуумном эксикаторе до постоянной массы.



Выход продукта составляет 104 мг (90 %), белое, жёлтое вещество с т.пл. 287 – 288  $^{\circ}$ С. ЯМР  $^1$ H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 1.33 (т,  $^3$ J = 6.95, 3H, 4.01 (с,  $^3$ J = 6.98, 2H, CH<sub>2</sub>), CH<sub>3</sub>), 6.85 (с, 1H, CH<sub>Het-ap</sub>), 6.97 (д,  $^3$ J = 9.06, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 7.50 (д,  $^3$ J = 9.05, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 10.65 (с, 1H, NH), ЯМР  $^{13}$ C (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 14.64 (CH<sub>3</sub>), 63.24 (OCH<sub>2</sub>), 106.86 (к,  $^3$ J = 3.28, CH<sub>Het-Ap</sub>), 115.00 (CH<sub>Ap</sub>), 120.28 (CH<sub>Ap</sub>), 120.71 (к,  $^1$ J = 274.70, CF<sub>3</sub>), 131.98 (C<sub>Ap</sub>), 147.92 (к,  $^2$ J = 35.21, C-CF<sub>3</sub>), 154.36 (C<sub>Ap</sub>), 154.73 (C<sub>Ap</sub>), 154.92 (C<sub>Ap</sub>), 161.02 (C<sub>Ap</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 580 (сред), 660 (сред), 793(слаб), 835 (сильн), 917(сред), 1047 (сред), 1186 (сред), 1272 (сред), 1392 (слаб), 1430 (слаб), 1480 (сред), 1500 (сильн), 1587 (сред), 1662 (сильн), 3028 (слаб), 3074 (слаб), 3204 (слаб), 3264 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): (100), 92(4), 108(6), 133(11), 135(12), 165(6), 181(12), 196(13), 326(20), 327(24), [M<sup>+</sup>]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 356.05494, экспериментально полученное значение (m/z): 356.05397. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: С, 47.18; Н, 3.12; N, 15.73, экспериментальные данные: С, 47.33; Н, 2.87; N, 15.46.

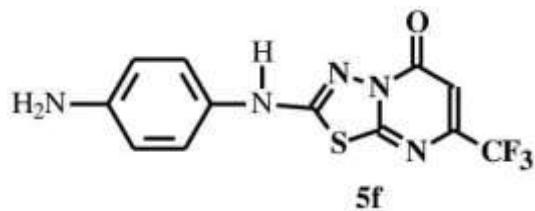
**Синтез 2-(4-*i*-пропилфенил)амино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (5e).** В круглодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидин (3) (0,333 ммоль, 1,0 экв.) и растворяли в метаноле при комнатной температуре. К полученному раствору при перемешивании добавляли 4-изопропиланилин (0,666 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20 – 25  $^{\circ}\text{C}$  в течение 5 часов, затем нагревали до кипения (рефлюкс) и выдерживали при этой температуре ещё 20 минут. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры (25  $^{\circ}\text{C}$ ), приливали ледяную воду вызывая осаждение продукта. Образовавшийся осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали холодной водой и сушили в вакуумном эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$  до постоянной массы.



Выход продукта составляет 102 мг (87 %), представляет коричневое твёрдое вещество с т.пл. 242 – 243  $^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 2.82-2.94 (м, 1H, CH-*i*-Pr), 1.21 (д,  $3\text{J} = 6.91$ , 6H,  $\text{CH}_3$ ). 6.85 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-af}}$ ), 7.28 (д,  $3\text{J} = 8.48$ , 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.53 (д,  $3\text{J} = 8.59$ , 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 10.77 (с, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$ , м. д., Гц.: 23.87 (CH3), 32.84 (CH-*i*-пр), 106.88 (к,  $3\text{J} = 2.85$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$ ), 118.64 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.71 (к,  $1\text{J} = 274.85$ ,  $\text{CF}_3$ ), 127.07 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 136.67 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 143.85 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 147.96 (к,  $2\text{J} = 34.92$ , C-CF<sub>3</sub>), 154.18 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 154.76 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 161.06 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3262 (слаб), 542 (сред), 658 (слаб), 761 (слаб), 841 (сред), 914 (сред), 1012 (слаб), 1138 (сильн), 1184 (сред), 1276 (сред), 1417 (сред), 1501 (сильн), 1613(сред), 1662 (сильн), 2966 (слаб), 3200 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 92(9), 104(4), 117(9), 118(8), 143(7), 146(9), 158(3), 176(5) 338(100), 355 (49). [M+]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$  показал

следующие значения: Расчётное значение (m/z): 354.07568, экспериментально полученное значение (m/z): 354.07544. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: C, 58.85; H, 3.71; N, 15.82, экспериментальные данные: C, 58.45; H, 3.57; N, 15.37.

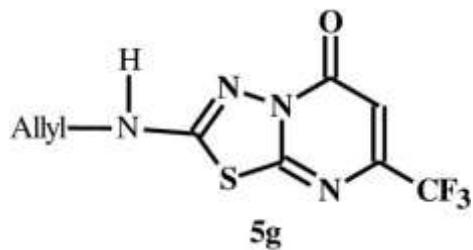
**Синтез 2-(4-аминофенил)амино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (5f).** В круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидин (3) в количестве 0,333 ммоль (1,0 экв.) и растворяли в метаноле при комнатной температуре. К полученному раствору при постоянном перемешивании добавляли 1,4-фенилендиамин в количестве 0,666 ммоль (2,0 экв.). Реакционную смесь выдерживали при температуре окружающей среды (20 – 25  $^{\circ}$ C) в течение 5 часов, обеспечивая гомогенность и эффективный контакт реагентов. Для завершения реакции смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и выдерживали при данной температуре в течение 20 минут. По окончании реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (около 25  $^{\circ}$ C) и к ней медленно добавляли предварительно охлаждённую воду что способствовало осаждению целевого продукта. Выпавший осадок отделяли фильтрованием под вакуумом, промывали холодной дистиллированной водой до удаления растворимых примесей и сушили в вакуумном эксикаторе над фосфорным ангидридом до постоянной массы.



Выход продукта составляет 72 мг (65 %), зелёное твёрдое вещество с т.пл. 313 – 314  $^{\circ}$ C. ЯМР  $^1$ H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д., Гц: 5.08 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.56 (д, 3J = 8.87, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 6.78 (с, 1H, CH<sub>Het-Ar</sub>), 7.18 (д, 3J = 8.76, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 10.37 (с, 1H, NH). ЯМР  $^{13}$ C (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д., Гц.: 106.72 (к, 3J = 2.73, CH<sub>Het-Ar</sub>), 114.47 (CH<sub>Ap</sub>), 120.64 (к, 1J = 275.02, CF<sub>3</sub>), 121.32 (CH<sub>Ap</sub>), 128.17 (C<sub>Ap</sub>), 146.54

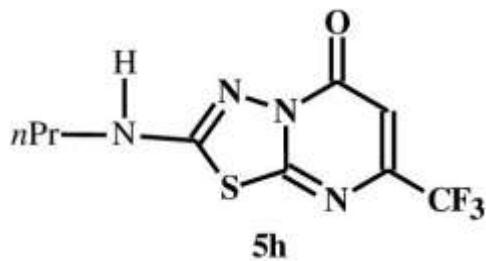
(C<sub>Ap</sub>), 147.81 (к, 2J = 34.77, C-CF<sub>3</sub>), 154.72 (C<sub>Ap</sub>), 155.34 (C<sub>Ap</sub>), 160.91 (C<sub>Ap</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 567 (слаб), 616 (слаб), 688 (слаб), 791 (слаб), 812 (слаб), 832 (сильн), 916 (сред), 1012 (сред), 1184 (сильн), 1263 (сильн), 1274 (сильн), 1555 (сред), 1663 (сильн), 3082 (слаб), 3383 (слаб), 3477 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): 93(20), 108(12), 118(5), 125(10), 133(58), 132(19), 135(5), 166(3), 180(4), 327 (100), [M+]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 328.04745, экспериментально полученное значение (m/z): 328.04826. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 44.03; Н, 2.47; N, 21.41, экспериментальные данные: С, 43.88; Н, 2.07; N, 21.17.

**Синтез 2-аллиламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (5g).** В круглодонную колбу оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 0,333 ммоль (1,0 экв.) 2-бromo-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (3). К соединению добавляли метанол и полученный раствор тщательно перемешивали до полного растворения. Затем при постоянном перемешивании вводили аллиламин в количестве 0,666 ммоль (2,0 экв.). Реакционную смесь держали при температуре 20 – 25 °C в течение 5 часов для обеспечения полного взаимодействия реагентов. По окончании выдержки реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и кипятили в течение 20 минут для завершения реакции замещения. После охлаждения смеси до комнатной температуры (25 °C) к ней медленно добавляли охлаждённую дистиллированную воду 20 мл, что способствовало выпадению осадка целевого продукта. Полученный осадок отделяли вакуумной фильтрацией, промывали холодной дистиллированной водой до удаления растворимых примесей и сушили в вакуумном эксикаторе над фосфорным ангидридом до постоянной массы.



Выход продукта составляет 70 мг (75 %), твёрдое белое вещество с т.пл. 248 – 250 °C. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 3.98 (д,  $^3\text{J} = 5.07$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.16-5.35 (м, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.86-6.00 (м, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.75 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 8.55 (с, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 48.87 ( $\text{CH}_2$ ), 106.95 (к,  $^3\text{J} = 1.78$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 118.84 (CH), 120.48 (к,  $^1\text{J} = 274.31$ ,  $\text{CF}_3$ ), 132.15 ( $\text{CH}_2$ ), 150.03 (к,  $^2\text{J} = 35.21$ , C- $\text{CF}_3$ ), 156.10 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 160.17 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 161.15 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3318 (сильн), 3104 (слаб), 2913 (слаб), 2845 (слаб), 1657 (сильн), 1582 (сильн), 1497 (сильн), 1422 (сильн), 1278 (сильн), 1175 (сильн), 1133 (сильн), 1084 (сред), 916 (сред), 852 (сред), 759 (сред), 661 (сред), 531 (сред). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 277 (100), 276(9), 258(13), 195(26), 181(29), 167(19), 164(12), 137(17), 122(9), 100(8), 94(19),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 276.02872, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 276.02867. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 39.14; Н, 2.56; N, 20.29, экспериментальные данные: С, 38.97; Н, 2.44; N, 19.86.

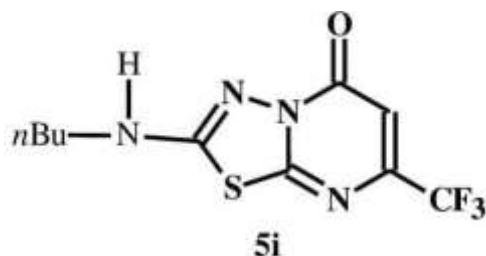
**Синтез 2-н-пропиламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (5h).** К раствору 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидина (3) (0,333 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле при комнатной температуре добавляли n-пропиламин (0,666 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, после нагревали до кипения и продолжали нагревание ещё 20 минут для завершения реакции. По окончании реакции смесь охлаждали до 25 °C и добавляли ледяную воду, способствуя осаждению продукта. Выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали холодной водой и сушили в вакуумном эксикаторе до постоянной массы.



Выход продукта составляет 52 мг (30 %), твёрдое белое вещество с т.пл. 253 – 255 °C. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 1.00 (т,  $^3\text{J} = 7.25$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.66-1.81 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.41 (к,  $^3\text{J} = 6.64$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 6.87 (с, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 11.33 ( $\text{CH}_3$ ), 48.55 ( $\text{CH}_2$ ), 22.83 ( $\text{CH}_2$ ), 107.18 (к,  $^3\text{J} = 2.84$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 120.55 (к,  $^1\text{J} = 274.33$ ,  $\text{CF}_3$ ), 149.36 (к,  $^2\text{J} = 36.15$ , C- $\text{CF}_3$ ), 156.02 (C<sub>Ap</sub>), 160.25 (C<sub>Ap</sub>), 162.86 (C<sub>Ap</sub>). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 572 (слаб), 704 (сильн), 855 (сред), 928 (слаб), 1006 (слаб), 1082 (слаб), 1084 (сред), 1125 (сильн), 1278 (сред), 1505 (сильн), 1662 (сильн), 1596 (сильн), 2871 (слаб), 2974 (слаб), 3101 (слаб), 3280 (сред). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 93(12), 107(3), 122(5), 164(12), 167(13), 181(14), 195(19), 237(100), 248(39), 251(22), 258(10), 279 (50),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 278.04438, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 278.04426. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения C, 38.86; H, 3.27; N, 20.15, данные: C, 38.83; H, 3.13; N, 19.58.

**Синтез 2-п-бутиламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (5i).** К раствору 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (3) (0,333 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле при комнатной температуре добавляли п-бутиламин (0,666 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, затем нагревали до кипения и продолжали кипячение ещё 20 минут для завершения реакции. По окончании реакции смесь охлаждали до 25 °C и медленно добавляли ледянную воду, способствуя

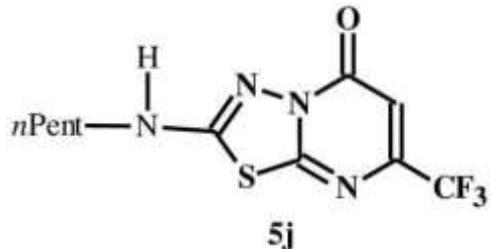
осаждению продукта. Выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали холодной водой и сушили в вакуумном эксикаторе до постоянной массы.



Выход продукта составляет 64 мг (66 %), твёрдое белое вещество с т.пл. 232 – 233 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 0.96 (т,  $^3\text{J} = 7.28$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34-1.48 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63-1.72 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.44 (к,  $^3\text{J} = 6.35$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 6.79 (с, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 160.15 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 160.08 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 155.92 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 149.78 (к,  $^2\text{J} = 36.08$ ,  $\text{CCF}_3$ ), 120.43 (к,  $^1\text{J} = 274.97$ ,  $\text{CF}_3$ ), 107.01 (к,  $^3\text{J} = 3.21$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 44.56 ( $\text{CH}_2$ ), 31.37 ( $\text{CH}_2$ ), 19.92 ( $\text{CH}_2$ ), 13.66 ( $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3305 (сред), 2961 (слаб), 2937 (слаб), 1660 (сильн), 1590 (сильн), 1463 (сред), 1422 (сред), 1274 (сильн), 1143 (сильн), 1084 (сред), 1012 (сред), 848 (сильн), 704 (сред), 657 (слаб), 615 (слаб), 534 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 293 (39), 272(20), 265(61), 237(76), 220(12), 195(100), 180(26), 167(18), 164(26), 161(15), 147(10), 137(25), 220(12), 107(6), 97(24), 94(23),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 292.06002, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 292.06002. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 41.08; Н, 3.78; N, 19.16, экспериментальные данные: С, 40.84; Н, 3.43; N, 18.95.

**Синтез 2-*n*-пентиламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиrimидина (5j).** К раствору 0,333 ммоль (1,0 экв.) 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиrimидина (3) в метаноле при комнатной температуре добавляли 0,666 ммоль (2,0 экв.) *n*-пентиламина. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°С в течение 5 часов. Затем реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и выдерживали при кипении 20 минут до завершения реакции. После охлаждения

до комнатной температуры (25  $^{\circ}\text{C}$ ) к смеси медленно добавляли охлаждённую воду, что приводило к выпадению осадка. Осадок отделяли фильтрацией под вакуумом, промывали холодной водой и сушили в вакуумном эксикаторе постоянной массы.

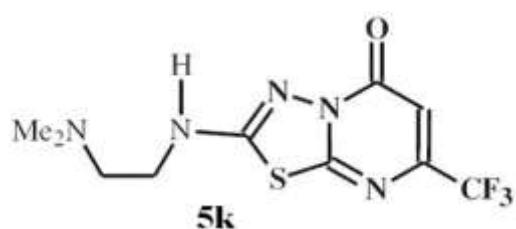


Выход продукта составляет 74 мг (72 %), представляет твёрдое белое вещество с т.пл. 219 – 220  $^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д 6.74 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 3.42 (к,  $^3\text{J} = 6.52$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63-1.74 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.33-1.39 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 0.92 (т,  $^3\text{J} = 7.11$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 160.32 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 160.13 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 155.93 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 149.8 (к,  $^2\text{J} = 36.$ , Гц: 6.95 (с, 1H, NH), 08,  $\text{CCF}_3$ ), 120.40 (к,  $^1\text{J} = 274.85$ ,  $\text{CF}_3$ ), 106.92 (к,  $^3\text{J} = 3.01$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 46.94 ( $\text{CH}_2$ ), 29.06 ( $\text{CH}_2$ ), 28.75 ( $\text{CH}_2$ ), 22.27 ( $\text{CH}_2$ ), 13.91 ( $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3312 (сред), 2960 (слаб), 2935 (слаб), 1661 (сильн), 1589 (сильн), 1500 (сильн), 1423 (сред), 1391 (сред), 1275 (сред), 1143 (сильн), 1082 (сред), 1013 (слаб), 846 (сильн), 748 (слаб), 705 (сильн), 656 (сред), 533 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 307 (27), 292(13), 286(17) 277(46), 272(15), 262(10), 251(40), 248(72), 236(16), 235(100), 220(10), 195(88), 180(22), 148(32), 165(15), 164(20), 163(13), 137(20), 112(20), 94(19),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 306.07567, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 306.07526. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: С, 43.12; Н, 4.27; N, 18.28. экспериментальные данные: С, 43.17; Н, 4.04; N, 18.14.

**Синтез 2-[2-(диметиламино)-этил]амино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидина (5k).** К раствору 0,333 ммоль (1,0 экв.) 2-бromo-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидина (3) в метаноле при комнатной температуре добавляли 0,666 ммоль (2,0 экв.) 2-

(диметиламино)этаноламина. Реакционную смесь перемешивали при 20-25<sup>0</sup>С в течение 5 часов. Затем реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и выдерживали при кипении 20 минут до завершения реакции.

После охлаждения до комнатной температуры (25<sup>0</sup>С) к смеси медленно добавляли охлаждённую воду, что приводило к выпадению осадка. Выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали холодной водой и сушили в вакуумном эксикаторе до постоянной массы.

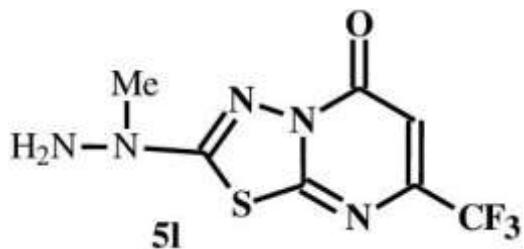


Выход продукта составляет 45 мг (45 %), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 242 – 243<sup>0</sup>С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 8.93 (т, <sup>3</sup>J = 5.17, <sup>1</sup>H, NH), 6.73 (с, <sup>1</sup>H, CH<sub>Het-ar</sub>), 4.02 (к, <sup>3</sup>J = 5.34, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.44 (т, <sup>3</sup>J = 5.22, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.94 (с, 6H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 161.34 (C<sub>Ap</sub>), 158.14 (C<sub>Ap</sub>), 155.93 (C<sub>Ap</sub>), 149.43 (к, <sup>2</sup>J = 36.14, C-CF<sub>3</sub>), 120.31(к, <sup>1</sup>J = 276.16, CF<sub>3</sub>), 107.22 (к, <sup>3</sup>J = 3.20, CH<sub>Het-ar</sub>), 57.12 (CH<sub>2</sub>), 43.84 (CH<sub>3</sub>), 39.02 (CH<sub>2</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3278 (сред), 2983 (слаб), 2953 (слаб), 2882 (слаб), 2861 (слаб), 2780 (слаб), 1675 (сильн), 1570 (сильн), 1485 (сред), 1426(сред), 1340 (слаб), 1274 (сред), 1141 (сильн), 1011 (слаб), 918 (слаб), 844 (сильн), 702 (сильн), 657(слаб), 678 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): 306 (2), 264(5), 248(2), 197(2), 180(2), 161(4), 94(6). Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 308.07875, экспериментально полученное значение (m/z): 308.07907, (ESI, M + Na) вычислен для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S: 330.06068, найдено: 330.06071. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: С, 39.08; Н, 3.93; N, 22.78, экспериментальные данные: С, 39.05; Н, 3.67; N, 22.36.

## Синтез

## 2-метилгидразинил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (5l).

К раствору 0,333 ммоль (1,0 экв.) 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (3) в метаноле при комнатной температуре добавляли 0,666 ммоль (2,0 экв.) метилгидразина. Реакционную смесь перемешивали при 20-25<sup>0</sup>С в течение 5 часов. Затем реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и выдерживали при кипении 20 минут до завершения реакции. После охлаждения до комнатной температуры (25<sup>0</sup>С) к смеси медленно добавляли охлаждённую воду, что приводило к выпадению осадка. Осадок отделяли фильтрацией под вакуумом, промывали холодной водой и сушили в вакуумном эксикаторе до постоянной массы.

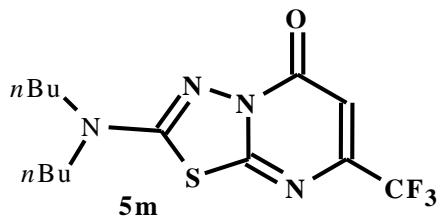


Выход продукта составляет 47 мг (51 %), представляет твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 272 – 273<sup>0</sup>С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 6.72 (с, 1Н, CH<sub>Het-ar</sub>), 5.76 (с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 3.25 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>С (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 165.21 (C<sub>Ap</sub>), 162.43 (C<sub>Ap</sub>), 154.77 (C<sub>Ap</sub>), 147.34 (к, <sup>2</sup>J = 34.65, C-CF<sub>3</sub>), 120.65 (к, <sup>1</sup>J = 274.8, CF<sub>3</sub>), 106.25 (к, <sup>3</sup>J = 3.03, CH<sub>Het-ar</sub>), 39.87 (CH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3283 (слаб), 3236 (слаб), 3196 (слаб), 1650 (сильн), 1505 (сильн), 1409 (сильн), 1384 (сред), 1292 (сред), 1181 (сильн), 1124 (сильн), 1058 (сред), 1000 (слаб), 849 (сред), 737 (сред), 646 (слаб), 623 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): 266 (99), 245(13), 221(10), 180(25), 163(92), 147(5), 121(8), 94(18), [M<sup>+</sup>]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ON<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 265.02397, экспериментально полученное значение (m/z): 265.2408. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 31.70; Н, 2.27; N, 26.42, экспериментальные данные: С, 31.65; Н, 2.07; N, 25.96.

## Синтез

## 2-ди-*n*-бутиламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-

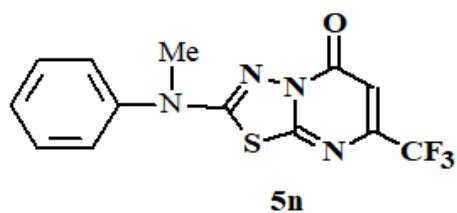
**тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (5m).** К раствору 0,333 ммоль (1,0 экв.) 2-бromo-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (3) в метаноле при комнатной температуре добавляли 0,666 ммоль (2,0 экв.) ди-*n*-бутиламина. Реакционную смесь перемешивали при 20-25<sup>0</sup>C в течение 5 часов. Затем реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и выдерживали при кипении 20 минут до завершения реакции. После охлаждения до комнатной температуры (25<sup>0</sup>C) к смеси медленно добавляли охлаждённую воду, что приводило к выпадению осадка. Осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали холодной водой и сушили в вакуумном эксикаторе постоянной массы.



Выход продукта составляет 77 мг (67 %), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 94 – 95<sup>0</sup>C. ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 6.76 (с, 1H, CH<sub>Het-ar</sub>), 3.41 (т, <sup>3</sup>J = 7.43, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.56-1.67 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.23-1.36 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.92 (т, <sup>3</sup>J = 7.33, 6H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 161.32 (C<sub>Ap</sub>), 159.0 (C<sub>Ap</sub>), 154.7 (C<sub>Ap</sub>), 147.43 (к, <sup>2</sup>J = 34.14, CCF<sub>3</sub>), 120.71 (к, <sup>1</sup>J = 274.56, CF<sub>3</sub>), 106.55 (к, <sup>3</sup>J = 3.14, CH<sub>Het-ar</sub>), 50.85 (CH<sub>2</sub>), 28.74 (CH<sub>2</sub>), 19.35 (CH<sub>2</sub>), 13.67 (CH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2963 (слаб), 2936 (слаб), 2871 (слаб), 1698 (сильн), 1569 (сильн), 1518 (сильн), 1466 (слаб), 1432 (слаб), 1274 (сред), 1175 (сред), 1145 (сильн), 1110 (слаб), 1005 (слаб), 846 (сред), 701(сред), 528 (сред). Масс спектр FD MS m/z (%): 349 (20), 265 (22), 264(33), 251(19), 248(100), 181(13), 154(27), 112(12), 98(8), [M<sup>+</sup>]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ON<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 348.12262, экспериментально полученное значение (m/z): 348.12238. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал:

Расчёты значения C, 50.77; H, 6.67; N, 14.8, экспериментальные данные: C, 50.94; H, 6.47N, 14.47.

**Синтез 2-метилфениламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (5n).** К раствору 0,333 ммоль (1,0 экв.) 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (3) в метаноле при комнатной температуре добавляли 0,666 ммоль (2,0 экв.) 2-метилфениламина. Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 5 часов. Далее смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и выдерживали при кипении 20 минут для завершения реакции. После охлаждения до комнатной температуры (25 °C) к смеси медленно добавляли охлаждённую воду, что способствовало выпадению осадка. Осадок отделяли фильтрацией под вакуумом, промывали холодной водой и сушили в вакуумном эксикаторе до постоянной массы.

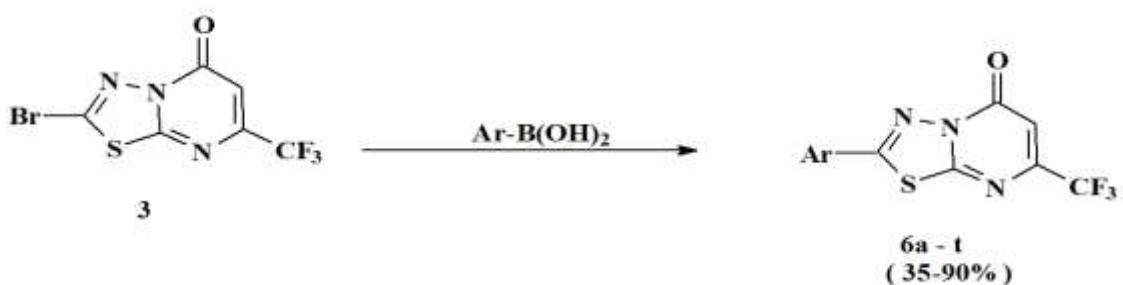


Выход продукта составляет 54 мг (50 %), представляет белое твёрдое вещество с т.пл. 167 – 168 °C. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 7.55 (д,  $^3\text{J} = 4.15$ , 4H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.43-7.50 (м, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.84 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 3.52 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 162.05 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 159.81 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 154.68 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 147.87 (к,  $^2\text{J} = 34.81$ , C- $\text{CF}_3$ ), 143.96 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 130.45 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 128.64 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 125.52 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.60 (к,  $^1\text{J} = 274.53$ ,  $\text{CF}_3$ ), 106.95 (к,  $^3\text{J} = 2.73$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 40.06 ( $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1702 (сильн), 1597 (слаб), 1565 (сильн), 1511(сильн), 1491 (сред), 1397 (сред), 1361 (слаб), 1273 (сильн), 1151 (сильн), 1073 (сред), 845 (сильн), 772 (сред), 703 (сильн), 696 (сильн), 624 (слаб), 544 (сред). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 325 (100), 150(22), 134(12), 133(14), 108(13), 106(13), 94(6),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ON}_4\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётоное значение

(m/z): 326.04437, экспериментально полученное значение (m/z): 326.04445. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения C, 47.84; H, 2.77; N, 17.18, экспериментальные данные: C, 47.95; H, 2.62; N, 17.16.

#### 2.4. Общая методика синтеза 2-арил-7-(трифторметил)-5-оксо- 5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидина (6а-т)

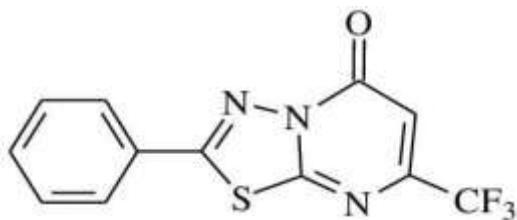
Для осуществления реакции Сузуки в колбу вносили 2-бромо-7-(трифторметил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пирамидин-5-он (1.0 экв., 0.334 ммоль), соответствующую арилбороновую кислоту (1.1 экв.), ацетат палладия(II) (0.1 экв.), лиганд Xantphos (0.2 экв.) и карбонат калия (2.0 экв.). Смесь реагентов перемешивали в сухом 1,4-диоксане (2 мл) и нагревали при температуре 100  $^{\circ}$ С в течение 16 часов с постоянным перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду и выполняли экстракцию целевого соединения органическим растворителем (этил/ацетат). Органическую фазу сушата над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Полученный твёрдый осадок очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь этилового ацетата и гептана в качестве элюента с варьированием их соотношений.



**Схема 2.3. - Синтез 2-арилпроизводных 7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пирамидина**

**Синтез 2-фенил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пирамидина (6а ).** В сухую круглодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 2-бромо-7-(трифторметил)-

5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), фенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 45 мг, 1,1 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,033 ммоль, 7,4 мг, 0,1 экв.), лиганд Xantphos (0,067 ммоль, 38 мг, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 92 мг, 2,0 экв.). К смеси добавляли предварительно дегазированный сухой 1,4-диоксан (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый остаток подвергали очистке методом колоночной хромотографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



**6a, 90 %**

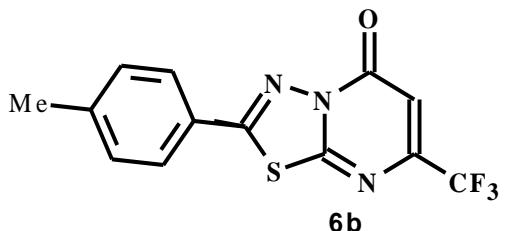
Выход продукта составляет 89 мг (90 %), представляет твёрдое оранжевое вещество с т.пл.186 – 187<sup>0</sup>С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 7.96 (д, <sup>3</sup>J = 7.85, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 7.55-7.65 (м, 3H, CH<sub>Ap</sub>), 6.87 (с, 1H, CH<sub>Het-ar</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 163.42 (C<sub>Ap</sub>), 160.84 (C<sub>Ap</sub>), 156.15(C<sub>Ap</sub>), 151.12 (к, <sup>2</sup> J = 36.3, C-CF<sub>3</sub>), 130.66 (C<sub>Ap</sub>), 129.75 (CH<sub>Ap</sub>), 128.04 (CH<sub>Ap</sub>), 127.91 (CH<sub>Ap</sub>), 120.41 (к, <sup>1</sup>J = 275.1, CF<sub>3</sub>), 107.8 (к, <sup>3</sup>J = 3.04, CH<sub>Het-ar</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3088 (слаб), 3026 (слаб), 2921 (слаб), 1702 (сильн), 1512 (сильн), 1418 (сильн), 1277 (сильн), 1136 (сильн), 1074 (сред), 1017 (сред), 997 (слаб), 843 (сильн), 762 (сильн), 714 (слаб), 692 (сред), 604 (сильн). Масс спектр FD MS m/z (%): 298 (100), 277(7), 181(12), 167(88), 138(7), 122(53), 104(17), 98(34), [M<sup>+</sup>,]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>ON<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 297.01782, экспериментально полученное значение (m/z): 297.01739.

Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения C, 48.48; H, 2.02; N, 14.13, экспериментальные данные: C, 48.26; H, 2.17; N, 14.57.

**Синтез**

**2-(4-метилфенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин (6b).**

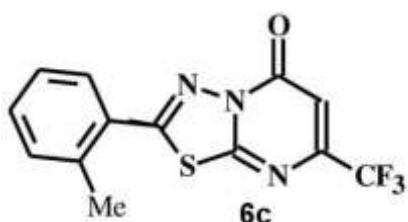
В круглодонную колбу с магнитной мешалкой загружали 2-бромо-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 4-метилфенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в 2 мл сухого 1,4-диоксана. Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта составляет 86 мг (81 %), представляет оранжевое твёрдое вещество с т.пл. 232 – 233<sup>0</sup>С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 7.86 (м, <sup>3</sup>J = 8.26, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 7.33 (д, <sup>3</sup>J = 8.02, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 6.85 (с, 1H, CH<sub>Het-Ar</sub>), 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 164.44 (C<sub>Ap</sub>), 160.93 (C<sub>Ap</sub>), 156.23 (C<sub>Ap</sub>), 151.04 (к, <sup>2</sup>J = 35.63, C-CF<sub>3</sub>), 144.82 (C<sub>Ap</sub>), 130.43 (C<sub>Ap</sub>), 127.96 (CH<sub>Ap</sub>), 125.18 (CH<sub>Ap</sub>), 120.45 (к, <sup>1</sup>J = 275.11, CF<sub>3</sub>), 107.71 (к, <sup>3</sup>J = 3.07, CH<sub>Het-ar</sub>), 21.86 (-CH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3086 (слаб), 3036 (слаб), 2958 (слаб), 1699 (сильн), 1512 (сильн), 1494 (сильн), 1414 (сред), 1275 (сред), 1138 (сред), 1027 (сред), 952 (слаб), 868 (сред), 846 (сред), 815 (сильн), 698 (сред), 604 (сред). Масс спектр FD MS m/z (%): 312

(100), 291(7), 181(9), 167(81), 118(24), 117(23), 118(14), 92(23),  $[M^+, \cdot^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $C_{13}H_8ON_3F_3S$  показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 311.03347, экспериментально полученное значение (m/z): 311.03312. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения C, 50.16; H, 2.59; N, 13.50, экспериментальные данные: C, 50.31; H, 2.56; N, 13.31.

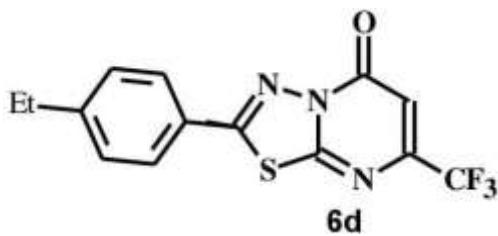
**Синтез 2-(2-метилфенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6c).** В круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 2-метилфенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия (II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд Xantphos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при  $100^0\text{C}$  в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта составляет 77 мг (75 %), представляет жёлтое твёрдое вещество с т.пл.  $131 - 132^0\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 7.65 (д,  $^3\text{J} = 8.47$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.47 (дд,  $^3\text{J} = 7.36$ ,  $^4\text{J} = 1.13$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.36-7.42 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.88 (с,

1H, CH<sub>Het-ar</sub>), 2.67 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 160.51 (C<sub>Ap</sub>), 160.45 (C<sub>Ap</sub>), 155.76 (C<sub>Ap</sub>), 150.76 (к, <sup>2</sup>J = 35.64, C-CF<sub>3</sub>), 137.95 (C<sub>Ap</sub>), 132.22 (C<sub>Ap</sub>), 132.05 (CH<sub>Ap</sub>), 130.04 (CH<sub>Ap</sub>), 126.66 (CH<sub>Ap</sub>), 126.58 (CH<sub>Ap</sub>), 120.12 (к, <sup>1</sup>J = 275.11, CF<sub>3</sub>), 107.32 (к, <sup>3</sup>J = 3.27, CH<sub>Het-ar</sub>), 21.38 (CH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3083 (слаб), 2961 (слаб), 2918 (слаб), 1702 (сильн), 1602 (слаб), 1510 (сильн), 1407 (сред), 1384 (слаб), 1273 (сильн), 1138 (сред), 1094 (слаб), 1058 (слаб), 958 (слаб), 847 (сред), 759 (сред), 700 (сред), 653 (слаб), 558 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): 312 (100), 253(10), 180 (9), 167 (11), 148 (45), 149 (49), 135 (24), 116 (17), 117 (55), 92 (20), [M<sup>+</sup>,]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 311.03347, экспериментально полученное значение (m/z): 311.03334. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 50.17; Н, 2.58; N, 13.51, экспериментальные данные: С, 50.64; Н, 2.24; N, 13.95.

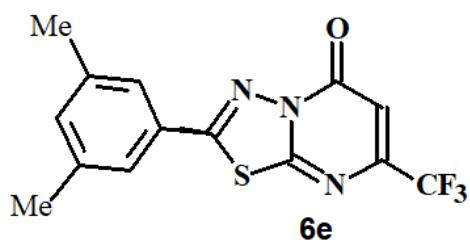
**Синтез 2-(4-Этилфенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6d).** В круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 4-этилфенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд Xantphos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>C в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта 72 мг (66 %), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 205 – 206 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 7.87 (д,  $^3\text{J} = 8.34$ , 2H),  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ , 7.36 (д,  $^3\text{J} = 8.31$ , 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.84 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 2.75 (к,  $^3\text{J} = 7.56$ , 2H, - $\text{CH}_2$ ), 1.25 (т,  $^3\text{J} = 7.63$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 163.64 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 161.14 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 156.42 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 151.24 (к, 2J  $\approx$  35.76, C- $\text{CF}_3$ ), 151.17 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 129.46 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 128.32 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 125.57 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.65 (к,  $^1\text{J} = 275.01$ ,  $\text{CF}_3$ ), 107.92 (к,  $^3\text{J} = 3.16$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 29.32 ( $\text{CH}_2$ ), 15.37 ( $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3033 (слаб), 2977 (слаб), 2917 (слаб), 1698 (сильн), 1515 (сильн), 1498 (сильн), 1413 (сред), 1303 (слаб), 1275 (сильн), 1186 (сильн), 1144 (сильн), 1048 (слаб), 1026 (сред), 1013 (слаб), 867 (сред), 842 (сред), 698 (сред), 608 (сред), 536 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 326 (100), 167(65), 148 (17), 147(9), 135(32), 134(20), 133(23), 115(19), 91(5),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 325.04912, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 325.04890. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 51.69; Н, 3.10; N, 12.92, экспериментальные данные: С, 51.18; Н, 3.21; N, 12.95.

**Синтез 2-(3,5-Диметилфенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пирамидина (6e).** В круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пирамидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 3,5-диметилфенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд Xantphos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 16

часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.

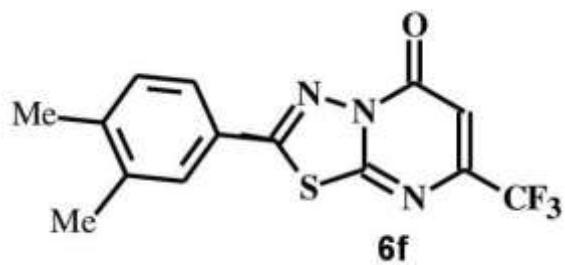


Выход продукта составляет 66 мг (60 %), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 242 – 243 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 7.55 (с, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.23 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.86 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 2.42 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 163.42 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 161.25 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 156.24 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 151.02 (к,  $^2\text{J} = 35.74$ , C- $\text{CF}_3$ ), 139.72 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 135.46 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 127.66 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 125.72 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.43 (к,  $^1\text{J} = 275.7$ ,  $\text{CF}_3$ ), 107.66 (к,  $^3\text{J} = 3.15$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 21.22 ( $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3043 (слаб), 2963 (слаб), 2921 (слаб), 1714 (сильн), 1505 (сильн), 1481 (слаб), 1414 (слаб), 1381 (слаб), 1279 (сильн), 1148 (сильн), 1075 (сред), 1002 (слаб), 885 (сред), 845 (сред), 764 (сред), 708 (сред), 685 (сильн), 624 (слаб), 559 (слаб), 532 (сред). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 326 (100), 267(15), 167(50), 148(17), 134(18), 133(21), 132(13), 123(36), 122(14), 108(30), 92(9),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 325.04912, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 325.04888. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения C, 51.68; H, 3.11; N, 12.91, экспериментальные данные: C, 51.21; H, 3.55; N, 12.63.

## Синтез

## 2-(3,4-Диметилфенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6f).

В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 3,4-диметилфенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия (II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд Xantphos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



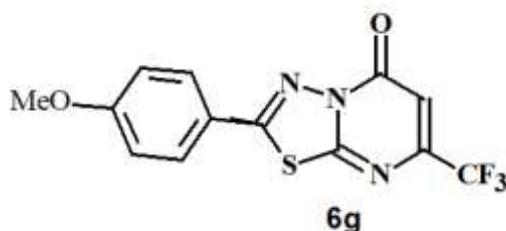
Выход продукта составляет 68 мг (63 %), представляет жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 191 – 192<sup>0</sup>С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 7.76 (с, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.66 (д, <sup>3</sup>J = 7.51, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.26 (д, <sup>3</sup>J = 7.88, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 6.85 (с, 1H, CH<sub>Het-ar</sub>), 2.35 (с, 6H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 163.36 (C<sub>Ap</sub>), 161.03 (C<sub>Ap</sub>), 156.16 (C<sub>Ap</sub>), 150.92 (к, <sup>2</sup>J = 35.53, C-CF<sub>3</sub>), 143.53 (C<sub>Ap</sub>), 138.45 (C<sub>Ap</sub>), 130.77 (C<sub>Ap</sub>), 128.63 (CH<sub>Ap</sub>), 125.63 (CH<sub>Ap</sub>), 125.34 (CH<sub>Ap</sub>), 120.34 (к, <sup>1</sup>J = 275.12, CF<sub>3</sub>), 107.54 (к, <sup>3</sup>J = 3.27, CH<sub>Het-ar</sub>), 20.14 (CH<sub>3</sub>), 19.67 (CH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3033 (слаб), 2982 (слаб), 2848 (слаб), 1704 (сильн), 1513 (сильн), 1494(сред), 1412 (сред), 1314 (слаб), 1272 (сильн), 1188 (сред), 1134 (сильн), 1075(сред), 1002(слаб), 893

(сред), 845 (сильн), 826 (сред), 792 (слаб), 706 (сильн), 691 (сильн), 625 (сред), 537 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 326 (100), 167(62), 148(25), 149(10), 135(11), 134(25), 133(29), 115(11), 104(7), 92(3),  $[M^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $C_{14}H_{10}ON_3F_3S$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 325.04912, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 325.04891. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения C, 51.69; H, 3.10; N, 12.92, экспериментальные данные: C, 52.02; H, 3.15; N, 12.88.

### Синтез

### 2-(4-Метоксифенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6g).

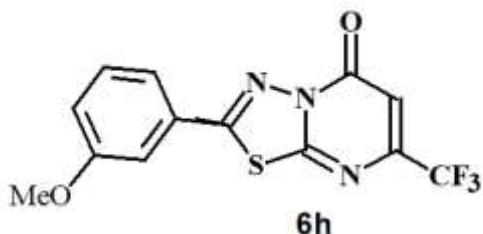
В круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 4-метоксифенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия (II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд Xantphos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при  $100^0C$  в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта составляет 87 мг (78 %), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 212 – 213 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 7.90 (д,  $^3\text{J} = 8.87$ , 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.83 (д,  $^3\text{J} = 8.87$ , 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.84 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 3.91 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 163.91 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 163.33 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 160.33 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 156.14 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 150.84 (к,  $^2\text{J} = 36.17$ , C- $\text{CF}_3$ ), 129.76 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 120.21 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.34 (к,  $^1\text{J} = 275.25$ ,  $\text{CF}_3$ ), 115.05 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 107.55 (к,  $^3\text{J} = 3.17$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 55.76 ( $\text{OCH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3078 (слаб), 3022 (слаб), 2958 (слаб), 2847 (слаб), 1711 (сильн), 1602 (сильн), 1515 (сред), 1497 (сред), 1438 (сред), 1321 (сред), 1307 (сред), 1277 (сред), 1152 (сильн), 1074 (сред), 1018 (сред), 964 (слаб), 859 (сред), 837 (сильн), 783 (сред), 696 (сред), 625 (слаб), 605 (сильн), 528 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 328 (100), 167(38), 152(26), 137(13), 136(31), 133(22), 132(25), 107(16), 102(3), 94(4),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 327.02838, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 327.02848. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 47.71; Н, 2.46; N, 12.84, экспериментальные данные: С, 47.25; Н, 2.11; N, 13.29.

**Синтез 2-(3-Метоксифенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6h).** В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 3-метоксифенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия (II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд Xantphos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под

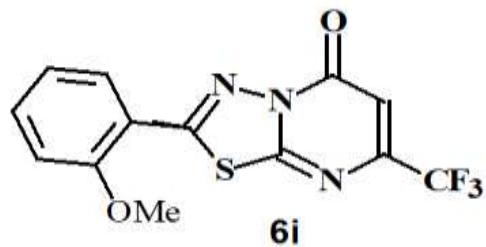
вакуумом. Полученный твёрдый осадок очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта составляет 71 мг (65 %), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 150 – 151 °C. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 7.43-7.54 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.16-7.16 (м, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.87 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 3.91 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 163.55 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 160.94 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 160.65 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 156.34 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 151.25 (к,  $^2\text{J} = 36.14$ ,  $\text{C}-\text{CF}_3$ ), 130.95 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 129.23 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.87( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.55 (к,  $^1\text{J} = 275.07$ ,  $\text{CF}_3$ ), 120.22 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 112.42 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 107.93 (к,  $^3\text{J} = 3.31$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 56.05 ( $\text{OCH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3056 (слаб), 2944 (слаб), 2917 (слаб), 1696 (сильн), 1608 (слаб), 1506 (сильн), 1486 (сильн), 1444 (слаб), 1417 (сильн), 1372 (слаб), 1297(слаб), 1277 (сред), 1226 (сред), 1171 (сред), 1134 (сильн), 1075 (сред), 1026 (сред), 992 (слаб), 877 (сред), 785 (сильн), 744 (слаб), 687 (сильн), 627 (слаб), 565 (слаб), 532 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 328 (100), 167(76), 152(26), 137(11), 136(25), 135(16), 134(27), 107(26), 104(9), 94(5),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 327.02838, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 327.02838, Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения C, 47.72; H, 2.45; N, 12.85, экспериментальные данные: 47.42; H, 2.58; N, 12.53.

**Синтез 2-(2-Метоксифенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6i).** В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334

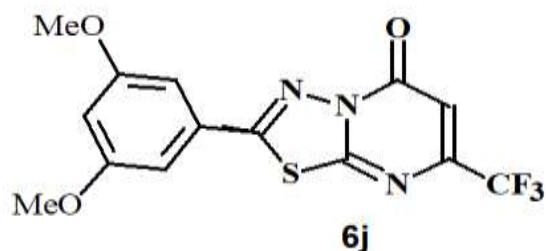
ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 2-метоксифенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта составляет 51 мг (45 %), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 150 – 151<sup>0</sup>С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 8.46 (дед, <sup>3</sup>J = 7.96, <sup>4</sup>J = 1.57, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 7.86 (дд, <sup>3</sup>J = 7.35, <sup>4</sup>J = 1.68, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 7.57-7.62 (м, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 7.13-7.19 (м, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 6.81 (с, 1Н, CH<sub>Het-ar</sub>), 4.07 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 164.35 (C<sub>Ap</sub>), 157.46 (C<sub>Ap</sub>), 156.46 (C<sub>Ap</sub>), 151.24 (к, <sup>2</sup>J = 36.17, C-CF<sub>3</sub>), 137.03 (C<sub>Ap</sub>), 134.85 (C<sub>Ap</sub>), 133.04 (CH<sub>Ap</sub>), 128.97 (CH<sub>Ap</sub>), 121.85 (CH<sub>Ap</sub>), 120.62 (к, <sup>1</sup>J = 275.47, CF<sub>3</sub>), 111.84 (CH<sub>Ap</sub>), 106.63 (к, <sup>3</sup>J = 3.01, CH<sub>Het-ar</sub>), 56.26 (OCH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3459 (слаб), 3352 (слаб), 3067 (слаб), 3026 (слаб), 2982 (слаб), 1716 (сильн), 1598 (сред), 1521 (сред), 1498 (сильн), 1466 (сильн), 1435 (сред), 1419 (сред), 1367 (слаб), 1313 (слаб), 1286 (сильн), 1277 (сильн), 1205 (сред), 1161 (сред), 1131 (сред), 1077 (сред), 1022 (сред), 1001 (сред), 696 (слаб), 852 (сред), 755(сильн), 700 (сильн), 608 (сред), 525 (сред). Масс спектр FD MS m/z

(%): 326 (100), 325(16), 307(11), 208(20), 181(19), 167(38), 165(15), 152(10), 151(17), 137(5), 136(13), 135(10), 134(16), 133(28), 121(5), 120(13), 120(10), 118(99), 117(13), 109(26), 107(15), 104(11), 103(6), 94(8), 92(9),  $[M^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $C_{13}H_8O_2N_3F_3S$  показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 327.02838, экспериментально полученное значение (m/z): 327.02816. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения C, 47.72; H, 2.45; N, 12.85, экспериментальные данные: C, 47.72; H, 2.68; N, 13.03.

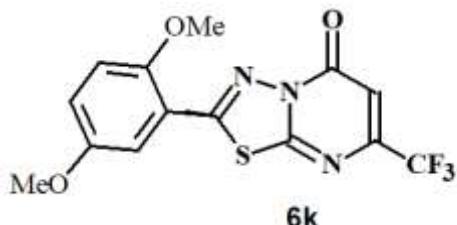
**Синтез 2-(3,5-Диметоксифенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6j).** В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона загружали 2-бромо-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>C в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта составляет 105 мг (88 %), твёрдое жёлтое вещество с температурой плавления 204 – 205  $^{\circ}\text{C}$ . ЯМР 1Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 7.04 (д,  $^4\text{J}$  = 2.15, 2Н, CH<sub>Ap</sub>), 6.86 (с, 1Н, CH<sub>Het-Ar</sub>), 6.66 (т,  $^4\text{J}$  = 2.15, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 3.87 (с, 6Н, OCH<sub>3</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 163.42 (C<sub>Ap</sub>), 161.64 (C<sub>Ap</sub>), 160.84 (C<sub>Ap</sub>), 156.22 (C<sub>Ap</sub>), 151.12 (к,  $^2\text{J}$  = 36.3, C-CF<sub>3</sub>), 129.5 (C<sub>Ap</sub>), 120.41 (к,  $^1\text{J}$  = 275.22, CF<sub>3</sub>), 107.75 (к,  $^3\text{J}$  = 3.3, CH<sub>Het-Ar</sub>), 105.94 (CH<sub>Ap</sub>), 105.62(CH<sub>Ap</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3075 (слаб), 2964 (слаб), 2916 (слаб), 2845 (слаб), 1712 (сильн), 1592 (сильн), 1514 (сильн), 1455 (сред), 1426 (сред), 1412 (слаб), 1390 (сред), 1350 (сред), 1315 (слаб), 1278 (сильн), 1206(сильн), 1140 (сильн), 1075(слаб), 1062 (сред), 1028 (сред), 987 (слаб), 927 (слаб), 885(слаб), 858 (сред), 767 (сред), 707 (сред), 675 (сред), 536 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): 356 (100), 275(28), 182(17), 167(57), 166(34), 165(17), 164(63), 139(11), 124(10), 104(5), 92(2), [M<sup>+</sup>,]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 357.03895, экспериментально полученное значение (m/z): 357.03863. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 47.05; Н, 2.83; N, 11.75, экспериментальные данные: С, 47.34; Н, 2.58; N, 11.53.

**Синтез 2-(2,5-Диметоксифенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6k).** В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 2,5-диметоксифенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия (II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100 $^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1).

Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



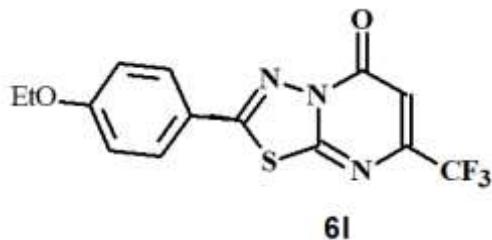
Выход продукта составляет 41 мг (35 %), представляет твёрдое жёлтое вещество с температурой плавления 72 – 73 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 8.16 (д,  $^3\text{J} = 3.18$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.43 (дд,  $^3\text{J} = 9.13$ ,  $^4\text{J} = 3.11$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.26 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.07 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ар}}$ ), 4.26 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.12 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 164.34 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 156.35 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 154.24 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 151.13 (к,  $^2\text{J} = 35.97$ ,  $\text{C-CF}_3$ ), 122.35 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 120.75 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 119.04 (к,  $^1\text{J} = 275.64$ ,  $\text{CF}_3$ ), 118.55 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 116.96 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 113.41 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 111.21 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 106.52 (к,  $^3\text{J} = 3.06$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$ ), 56.61 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.25 ( $\text{OCH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3446 (слаб), 3352 (слаб), 3066 (слаб), 2982 (слаб), 2945 (слаб), 2843 (слаб), 1713 (сильн), 1611 (слаб), 1580 (слаб), 1503 (сильн), 1477 (сред), 1416 (сред), 1336 (слаб), 1277 (сильн), 1238 (слаб), 1221 (слаб), 1204 (сред), 1180 (слаб), 1165 (слаб), 1154 (слаб), 1132 (слаб), 1078 (сред), 1005 (слаб), 867 (слаб), 808 (сред), 700(сред). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 356 (100), 341(16), 337(8), 193(10), 180(15), 165(18), 162(21), 161(24), 150(11), 148(16), 147(36), 122(14), 120(11), 108(3), 107(3), 92(5),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 357.03895, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 357.03868. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 47.05; Н, 2.81; N, 11.75, экспериментальные данные: С, 46.83; Н, 3.11; N, 11.83.

### Синтез

### 2-(4-Этоксифенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-

**[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (6l).** В круглодонную колбу, оснащённую

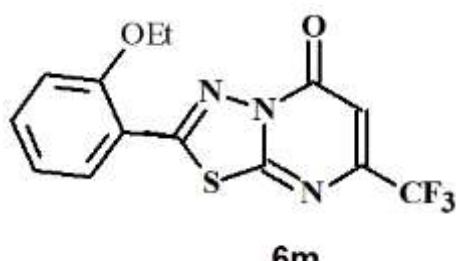
магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона 2-бromo-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 4-этоксифенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённое органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта составляет 101 мг (90 %), представляет жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 198 – 199<sup>0</sup>С. ЯМР<sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 7.88 (д, <sup>3</sup>J = 8.86, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 7.02 (д, <sup>3</sup>J = 8.65, 2H, CH<sub>Ap</sub>), 6.84 (с, 1H, CH<sub>Het-ar</sub>), 4.13 (к, <sup>3</sup>J = 6.96, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.45 (т, <sup>3</sup>J = 7.04, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР<sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 163.45 (C<sub>Ap</sub>), 163.38 (C<sub>Ap</sub>), 160.46 (C<sub>Ap</sub>), 156.22 (C<sub>Ap</sub>), 150.80 (к, <sup>2</sup>J = 36.04, C-CF<sub>3</sub>), 129.86 (C<sub>Ap</sub>), 120.44 (к, <sup>1</sup>J = 275.10, CF<sub>3</sub>), 120.03 (C<sub>Ap</sub>), 116.13 (C<sub>Ap</sub>), 115.67 (CH<sub>Ap</sub>), 115.53 (CH<sub>Ap</sub>), 107.62 (к, <sup>3</sup>J = 3.17, CH<sub>Het-ar</sub>), 64.24 (OCH<sub>2</sub>), 14.73 (CH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2977 (слаб), 2920 (слаб), 2848 (слаб), 1713 (сильн), 1603 (сильн), 1575 (слаб), 1513 (сред), 1494 (сильн), 1473 (сред), 1414 (сред), 1393 (слаб), 1314 (слаб), 1303 (слаб), 1275 (м), 1260 (сильн), 1202 (слаб), 1174 (м), 1142 (сильн), 1118 (слаб), 1076 (сред), 1026 (сред), 920 (сред), 843(сред), 811 (слаб),

698 (сильн), 604 (сильн). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 342 (100), 314(24), 195(5), 181(15), 167(63), 149(11), 138(35), 122(22), 121(21), 119(25), 109(10), 94(3).  $[M^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $C_{14}H_{10}O_2N_3F_3S$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 342.05186, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 342.05235. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения C, 49.26; H, 2.94; N, 12.32, экспериментальные данные: C, 49.82; H, 3.01; N, 11.87.

**Синтез 2-(2-Этоксифенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6m).** В круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло-[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 2-этоксифенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при  $100^0C$  в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённое органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



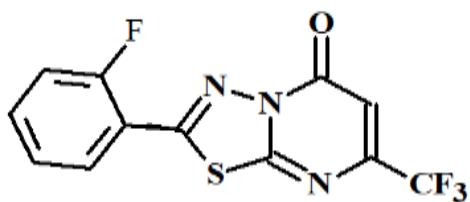
Выход продукта составляет 45 мг (40 %), представляет жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 87 – 89 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 7.85 (дд,  $^3\text{J} = 7.27$ ,  $^4\text{J} = 1.65$ , 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.37 - 7.46 (м, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.03 (т,  $^3\text{J} = 7.32$ , 1H, CH<sub>Ap</sub>), 6.88 (д,  $^3\text{J} = 8.34$ , 1H, CH<sub>Ap</sub>), 6.06 (с, 1H, CH<sub>Het-ar</sub>), 4.14 (к,  $^3\text{J} = 6.97$ , 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.47 (т,  $^3\text{J} = 6.96$ , 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 163.95 (C<sub>Ap</sub>), 160.9 (C<sub>Ap</sub>), 160.25 (C<sub>Ap</sub>), 156.33(C<sub>Ap</sub>), 150.94 (к,  $^2\text{J} = 36.60$ , C-CF<sub>3</sub>), 136.82 (CH<sub>Ap</sub>), 134.74 (C<sub>Ap</sub>), 132.84 (CH<sub>Ap</sub>), 121.15 (CH<sub>Ap</sub>), 119.34 (к,  $^1\text{J} = 274.65$ , CF<sub>3</sub>), 110.8 (CH<sub>Ar</sub>), 106.45 (к,  $^3\text{J} = 3.66$ , CH<sub>Het-ar</sub>), 63.97 (OCH<sub>2</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3442 (слаб), 3353 (сильн), 3067 (слаб), 2986 (слаб), 2917 (слаб), 2848 (слаб), 1707 (сред), 1597 (сильн), 1572 (сред), 1503 (слаб), 1472 (сред), 1447 (сильн), 1393 (сильн), 1342 (сильн), 1291 (сред), 1278(сред), 1228 (сильн), 1163 (сред), 1154(сред), 1106 (сильн), 1034 (сильн), 975 (слаб), 924 (сред), 775 (сред), 755 (сильн), 673 (сильн), 608 (сред), 541 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): 342 (79), 328(11), 327(71), 323(13), 314(100), 268(16), 245(18), 181(34), 167(99), 149(14), 148(11) 145(56), 144(11), 136(32), 130(15), 120(37), 119(29), 108(17), 107(39), 104(6), 92(20), [M<sup>+</sup>]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 342.05186, экспериментально полученное значение (m/z): 342.05207. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения С, 49.26; Н, 2.94; N, 12.32, экспериментальные данные: С, 49.62; Н, 2.72; N, 12.72.

### Синтез

### 2-(2-Фторфенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6n).

В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона загружали 2-бромо-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 2-фторфенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь

нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.

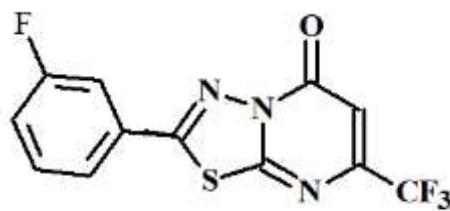


**6n**

Выход продукта составляет 53 мг (51 %), представляет жёлтое твёрдое вещество с т.пл.146 -148<sup>0</sup>С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 8.36-8.41 (м, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.61-7.66 (м, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.34-7.42 (м, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.25-7.31 (м, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 6.85 (с, 1H, CH<sub>Het-ar</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 163.74 (C<sub>Ap</sub>), 160.83 (д, <sup>1</sup>J = 254.75, C-F), 156.03 (C<sub>Ar</sub>), 154.56 (д, <sup>3</sup>J = 4.86, CH<sub>Ap</sub>), 151.24 (к, <sup>2</sup>J = 35.94, C-CF<sub>3</sub>), 135.28 (д, <sup>3</sup>J = 9.33, CH<sub>Ap</sub>), 129.13 (д, <sup>5</sup>J = 0.94, C<sub>Ap</sub>), 125.52 (д, <sup>4</sup>J = 3.28, CH<sub>Ap</sub>), 124.12 (д, <sup>2</sup>J = 24.75, C<sub>Ap</sub>), 120.34 (к, <sup>1</sup>J = 275.21, CF<sub>3</sub>), 116.65 (д, <sup>2</sup>J = 21.45, CH<sub>Ap</sub>), 107.32 (к, <sup>3</sup>J = 3.12, CH<sub>Het-ar</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3066 (слаб), 2916 (слаб), 2847 (слаб), 1706 (сильн), 1614 (сред), 1582 (сред), 1506 (сильн), 1465 (сред), 1414 (сред), 1313 (слаб), 1257 (сильн), 1213 (сред), 1181 (сред), 1155 (сильн), 1103 (сред), 1075 (сред), 1016 (сред), 967 (слаб), 888 (сред), 867 (сильн), 828 (сред), 794 (сильн), 698 (сред), 607 (сред). Масс спектр FD MS m/z (%): 316 (100), 295(8), 195(4), 181(12), 165(83), 138(56), 124(11), 122(14), 96(15), [M<sup>+</sup>]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>ON<sub>3</sub>F<sub>4</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 315.00840, экспериментально полученное значение (m/z): 315.00807. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал:

Расчётные значения: С, 45.71; Н, 1.61; N, 13.34, экспериментальные данные: С, 45.92; Н, 2.02; N, 13.72.

**Синтез 2-(3-Фторфенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (6о).** В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 3-фторфенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



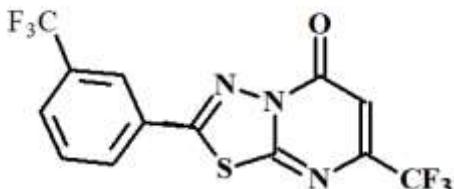
**6о**

Выход продукта составляет 55 мг (65%), жёлтое твёрдое вещество с т.пл. 166 – 167<sup>0</sup>С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 7.7-7.77 (м, 2Н, CH<sub>Ap</sub>), 7.52-7.59 (м, 1Н, CHAr<sub>Ap</sub>), 7.32-7.38 (м, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 6.85 (с, 1Н, CH<sub>Het-ar</sub>). ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 163.23 (C<sub>Ap</sub>), 163.13 (д, <sup>1</sup>J = 250.41, C-F), 159.44 (д, <sup>4</sup>J = 3.22, C<sub>Ap</sub>), 156.02 (C<sub>Ap</sub>), 151.15 (к, <sup>2</sup>J = 36.32, C-CF<sub>3</sub>), 131.62 (д, <sup>3</sup>J = 8.23, C<sub>Ap</sub>), 129.76 (д, <sup>3</sup>J = 8.24, CH<sub>Ap</sub>), 123.96 (д, <sup>4</sup>J = 3.22, CH<sub>Ap</sub>), 120.77 (д, <sup>2</sup>J = 21.45, CH<sub>Ap</sub>), 120.34 (к, <sup>1</sup>J = 275.04, CF<sub>3</sub>), 114.84 (д, <sup>2</sup>J = 24.75, CH<sub>Ap</sub>), 107.96 (к, <sup>3</sup>J = 3.14, CH<sub>Het-Ar</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3076 (слаб), 2966 (слаб), 2917 (слаб), 1707 (сильн), 1611 (слаб), 1505 (сильн), 1485 (сильн), 1413 (слаб), 1372 (слаб), 1315 (слаб), 1278 (сильн),

1215 (сред), 1175 (сред), 1143(сильн), 1076 (сред), 1035 (сред), 984(слаб), 911 (слаб), 886 (сред), 747 (сильн), 686 (сред), 546 (слаб). Масс спектр FD MS m/z (%): 316 (100), 297(8), 195(4), 181(14), 167(93), 138(68), 124(13), 122(18), 96(27),  $[M^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $C_{12}H_5ON_3F_4S$  показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 315.00840, экспериментально полученное значение (m/z): 315.00748. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: C, 45.70; H, 1.62; N, 13.32, экспериментальные данные: C, 45.22; H, 1.88; N, 13.22.

**Синтез 2-(3-Фторметилфенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6р).**

В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 3-фторметилфенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при  $100^0C$  в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённое органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.

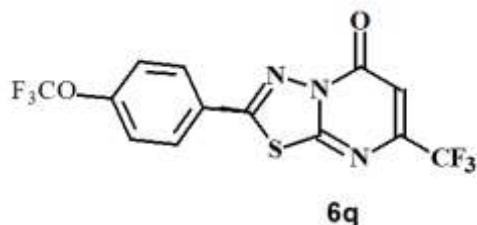


**6р**

Выход продукта составляет 68 мг (55 %), представляет твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 152 – 153  $^0\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 8.26 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 8.17 (д,  $^3\text{J} = 8.24$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.94 (д,  $^3\text{J} = 7.91$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.73 (т,  $^3\text{J} = 7.85$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.86 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 163.12 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 159.24 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 156.02 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 151.25 (к,  $^2\text{J} = 36.05$ ,  $\text{C-CF}_3$ ), 132.65 (к,  $^2\text{J} = 33.54$ ,  $\text{C-CF}_3$ ), 131.17 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 130.52 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 130.13 (к,  $^3\text{J} = 3.66$ ,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 128.84 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 124.76 (к,  $^3\text{J} = 3.67$ ,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 123.26 (к,  $^1\text{J} = 272.48$ ,  $\text{CF}_3$ ), 120.34 (к,  $^1\text{J} = 275.65$ ,  $\text{CF}_3$ ), 108.13 (к,  $^3\text{J} = 3.06$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$  ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3043 (слаб), 2962(слаб), 2919 (слаб), 1708 (сильн), 1618 (слаб), 1589 (слаб), 1621 (сильн), 1510 (сильн), 1489 (сред), 1419 (сред), 1342 (сильн), 1276 (сильн), 1195 (сред), 1144 (сред), 1123 (сред), 1075 (сред), 1031 (сильн), 975 (слаб), 913 (слаб), 874 (сред), 811 (сильн), 745 (сред), 695 (сильн), 586 (сред). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 366 (100), 347(19), 188(47), 181(13), 174(12), 167(90), 146(16), 138(15), 126(7), 121(8), 94(5),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{ON}_3\text{F}_6\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 365.00520, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 365.00401. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: С, 42.74; Н, 1.37; N, 11.51, экспериментальные данные: С, 42.84; Н, 1.81; N, 11.44.

**Синтез 2-(4-трифторметоксифенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6q).** В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона загружали 2-бромо-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 4-(трифторметокси) фенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия (II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при  $100^0\text{C}$  в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и

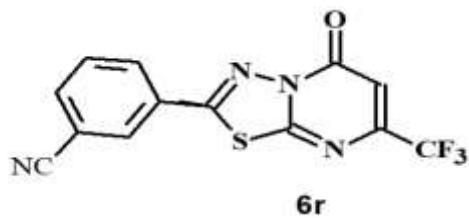
выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённое органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта составляет 78 мг (60 %), представляет твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 167-168 °C. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 8.02-8.06 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.43 (дд,  $^3\text{J} = 8.95$ ,  $^4\text{J} = 0.96$ , 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.87 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 163.25 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 159.23 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 156.05 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 153.03 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 151.22 (к,  $^2\text{J} = 36.83$ , C-CF<sub>3</sub>), 129.86 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 126.23 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 124.02 (к,  $^1\text{J} = 275.51$ , CF<sub>3</sub>), 121.67 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.37 (к,  $^1\text{J} = 259.52$ , OCF<sub>3</sub>), 108.03 (к,  $^3\text{J} = 3.05$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ). ИР-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3103 (слаб), 3066 (слаб), 2961 (слаб), 1715 (сильн), 1605 (слаб), 1588(слаб), 1517 (сильн), 1498 (сильн), 1412 (сред), 1302 (слаб), 1257 (сред), 1245 (сред), 1172 (сильн), 1137 (сильн), 1071 (сред), 1026 (сред), 965 (слаб), 893 (сред), 852 (сильн), 843 (сильн), 744 (слаб), 702 (сильн), 602 (сред). Масс спектр FD MS m/z (%): 382 (100), 206(34), 190(18), 181(14), 167(87), 149(5), 139(14), 109(17), 94(4), [M<sup>+</sup>]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>13</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>F<sub>6</sub>S показал следующие значения: Расчётное значение (m/z): 381.00012, экспериментально полученное значение (m/z): 380.99940. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: C, 40.96; H, 1.33; N, 11.03, экспериментальные данные: C, 40.76; H, 1.55; N, 10.75.

**Синтез 2-(3-Цианофенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пирамидина (6r).** В круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона 2-брому-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пирамидин-5-он

(0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 3-цианофенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённое органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



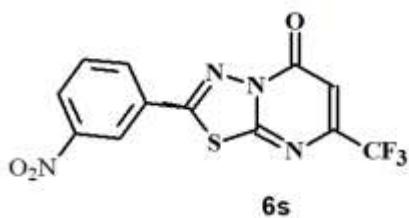
Выход продукта составляет 72 мг (55 %), представляет жёлтое твёрдое вещество с т.пл.228 – 229<sup>0</sup>С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 8.26 (т, <sup>4</sup>J = 1.43, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 8.05-8.24(м, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.92-7.96 (м, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 7.72 (т, <sup>3</sup>J = 7.73, 1H, CH<sub>Ap</sub>), 6.91 (с, 1H, CH<sub>Het-ar</sub>). ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц.: 162.96 (C<sub>Ap</sub>), 158.36 (C<sub>Ap</sub>), 155.86 (C<sub>Ap</sub>), 151.32 (к, <sup>2</sup>J = 36.72, C-CF<sub>3</sub>), 136.46 (CN), 131.76 (C<sub>Ap</sub>), 131.23 (C<sub>Ap</sub>), 130.83 (CH<sub>Ap</sub>), 129.32 (CH<sub>Ap</sub>), 120.27 (к, <sup>1</sup>J = 275.11, CF<sub>3</sub>), 117.05 (CH<sub>Ap</sub>), 114.63 (CH<sub>Ap</sub>), 108.25 (к, <sup>3</sup>J = 2.76, CH<sub>Het-ar</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3072 (сред), 3034 (слаб), 2958 (слаб), 2917 (сред), 2848 (сред), 2233 (сред), 2231 (сред), 1703 (сильн), 1578 (слаб), 1524 (сильн), 1509 (сред), 1416 (сред), 1282 (сильн), 1195 (сильн), 1144 (сильн), 1078 (сред), 1039 (сред), 996 (слаб), 895 (слаб), 871 (сильн), 809 (сильн), 747 (сред), 684(сильн), 561 (сильн). Масс спектр FD MS m/z (%): 323 (100), 295(9), 181(13), 167(99), 147(48), 139(13), 129(15), 103(22), 94(5), [M<sup>+</sup>,]. Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой C<sub>13</sub>H<sub>5</sub>ON<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S показал следующие значения: Расчётное

значение (m/z): 322.01307, экспериментально полученное значение (m/z): 322.01214. Элементный анализ (% массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: C, 48.44; H, 1.55; N, 17.68, экспериментальные данные: C, 48.61; H, 2.15; N, 17.95.

### Синтез

### 2-(3-Нитрофенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (6s).

В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой аргона загружали 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), 3-нитрофенилбороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённое органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



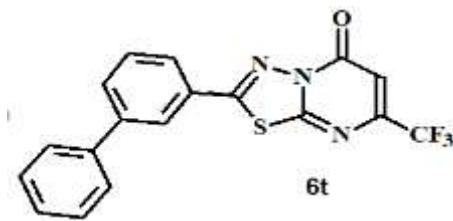
Выход продукта составляет 75 мг (65 %), предстаивает твёрдое жёлтое вещество с температурой плавления 247 – 248<sup>0</sup>С. ЯМР 1Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 8.74 (т, <sup>4</sup>J = 1.84, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 8.45-8.53 (м, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 8.36-8.37 (м, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 7.82 (т, <sup>3</sup>J = 8.05, 1Н, CH<sub>Ap</sub>), 6.94 (с, 1Н, CH<sub>Het-ar</sub>). ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., Гц: 163.03 (C<sub>Ap</sub>), 158.26 (C<sub>Ap</sub>), 155.84 (C<sub>Ap</sub>), 151.34 (к, <sup>2</sup>J = 36.32, C-CF<sub>3</sub>), 148.93 (C<sub>Ap</sub>), 133.26 (C<sub>Ap</sub>), 131.13 (CH<sub>Ap</sub>), 129.55 (CH<sub>Ap</sub>), 127.84 (CH<sub>Ap</sub>), 122.86 (CH<sub>Ap</sub>),

120.26 (к,  $^1\text{J} = 275.12$ ,  $\text{CF}_3$ ), 108.24 (к,  $^3\text{J} = 3.26$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3086 (слаб), 3034(слаб), 2851 (слаб), 1694 (сильн), 1616 (слаб), 1581 (слаб), 1507 (сильн), 1435 (слаб), 1346 (сильн), 1276 (сильн), 1259 (сред), 1189 (сред), 1151 (сильн), 1075 (сред), 1041 (слаб), 998 (слаб), 911 (сред), 875 (сильн), 812 (сред), 711 (сред), 564 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 343 (98), 297(3), 181(15), 167 (100), 149 (7), 135 (11), 121 (45), 103 (6), 95 (7),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_4\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 342.00290, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 342.98217. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: C, 42.12; H, 1.46; N, 16.36, экспериментальные данные: C, 42.17; H, 1.45; N, 16.43.

### Синтез

### 2-(3-Фенилфенил)-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло [3,2-а]пиrimидина (6t).

В сухую круглодонную колбу, оснащённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, под атмосферой 2-бromo-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-5-он (0,334 ммоль, 100 мг, 1,0 экв.), [1,1'-бифенил]-3-бороновую кислоту (0,367 ммоль, 1,1 экв.), ацетат палладия(II) (0,033 ммоль, 0,1 экв.), лиганд XantPhos (0,067 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (0,668 ммоль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли сухой 1,4-диоксан (2 мл), предварительно дегазированный продувкой аргоном. Реакционную смесь нагревали при  $100^0\text{C}$  в течение 16 часов с перемешиванием. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и выполняли экстракцию продукта этилацетатом (3:1). Объединённые органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Полученный твёрдый осадок подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы растворителей гептан: этилацетат.



Выход продукта составляет 87 мг (70 %), представляет твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 201 – 202  $^0\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 8.14 (т,  $^4\text{J} = 1.68$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.81-7.91 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.58-7.63 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.43-7.52 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.84 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., Гц.: 163.37 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 160.83 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 156.14 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 151.06 (к,  $^2\text{J} = 36.10$ ,  $\text{CCF}_3$ ), 143.14 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 139.21 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 132.36 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 130.15 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 129.21 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 128.54 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 127.36 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 126.75 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 126.43 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.42 (к,  $^1\text{J} = 275.14$ ,  $\text{CF}_3$ ), 107.83 (к,  $^3\text{J} = 3.11$ ,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ). ИК -спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3071 (слаб), 3036 (слаб), 2918 (слаб), 2847 (слаб), 1701 (сильн), 1598 (слаб), 1585 (слаб), 1501 (сильн), 1471 (сред), 1415 (сильн), 1366 (слаб), 1313(слаб), 1276 (сильн), 1237 (слаб), 1185 (сред), 1161 (сред), 1145 (сильн), 1076 (сред), 1016 (слаб), 917 (слаб), 874 (сред), 851 (слаб), 755 (сильн), 697 (сильн), 625 (сред), 558 (слаб). Масс спектр FD MS  $m/z$  (%): 372 (100), 344(3), 196(22), 182(18), 181(20), 178(35), 167(46), 151(24), 152(10), 138(5), 92(3),  $[\text{M}^+]$ . Масс-спектр высокого разрешения (HR MS, ESI) для соединения со структурной формулой  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{F}_3\text{S}$  показал следующие значения: Расчётное значение ( $m/z$ ): 373.04912, экспериментально полученное значение ( $m/z$ ): 373.04855. Элементный анализ (%) массовой доли) продемонстрировал: Расчётные значения: С - 57.92, Н - 2.71, N-11.26. экспериментальные данные: С- 57.78, Н- 2.86, N-11.57.

## ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РУЗУЛЬТАТОВ

### 3.1. Ингибирующие, биологические свойства изученных гетероциклических соединений и их молекулярный докинг

Гетероциклические соединения представляют собой один из наиболее значимых, структурно разнообразных и фундаментальных классов органических соединений, обладающих широким спектром биологической активности и функциональной значимости. Их химическое и биологическое разнообразие определяется уникальной электронной и пространственной организацией, обусловленной включением в циклическую структуру одного или несколько гетероатомов чаще всего азота, кислорода или серы. Наличие гетероэлементов формирует специфическое распределение электронной плотности, влияет на кислотно-основное свойства, полярность связей и способности образованию межмолекулярных взаимодействий. Эти факторы определяют характерную реакционную способность, стереохимические особенности и конформационное поведение гетероциклов, что в свою очередь предопределяет их ключевую роль в химии как природных так и синтетических биологически активных соединений. Гетероциклы служат структурными элементами множество алкалоидов, витаминов, коферментов, нуклеиновых оснований, а также широко используются при создании современных лекарственных препаратов, катализаторов и функциональных материалов. Благодаря этому гетероциклы продолжают оставаться объектом интенсивных фундаментальных и прикладных исследований в органической, медицинской и фармацевтической химии.

В последние десятилетия гетероциклические структуры активно исследуются как универсальные фармакофорные платформы, способные к целенаправленной модификации с целью конструирования соединений с заданными фармакологическими свойствами. Высокая способность таких систем к образованию различных типов межмолекулярных взаимодействий ковалентных, водородных, ион-дипольных,  $\pi-\pi$ -стэкинговых и координационных позволяет им эффективно взаимодействовать с активными

центрами ферментов, рецепторов, нуклеиновых кислот и других биомишеней. Это делает гетероциклы незаменимыми структурными элементами при проектировании современных лекарственных субстанций.

Особое внимание в органическом синтезе и медицинской химии уделяется конденсированным и полициклическим гетероциклическим системам, содержащим несколько атомов гетероэлементов в единой  $\pi$ -сопряжённой системе. Такие соединения обладают выраженной электронной делокализацией, что определяет их устойчивость и способность к разнообразным химическим трансформациям. В частности, производные пиридинина, имидазола, тиазола, тиадиазола и их конденсированных форм демонстрируют широкий диапазон биологической активности, включая противомикробное, противоопухолевое, антимикотическое, противовоспалительное, антиоксидантное и антиметаболитное действие. Пиридиновое ядро является одной из наиболее значимых структурных единиц в биологически активных соединениях. Оно входит в состав нуклеиновых оснований (цитозина, тимина, урацила), а также ряда коферментов и витаминов, что объясняет его высокую биологическую значимость. Производные пиридинина широко применяются в фармацевтической промышленности как антиметаболиты, ингибиторы ферментов, противоопухолевые и противовирусные агенты. Благодаря возможности введения различных электронодонорных и электроноакцепторных заместителей, пиридиновое кольцо представляет собой удобную матрицу для направленного синтетического модифицирования с целью оптимизации биологической активности. Имидазольный цикл, в свою очередь, характеризуется выраженной базичностью и способностью к донорно-акцепторным взаимодействиям, что обуславливает его роль в функционировании множества биосистем. Он входит в состав аминокислоты гистидина, коферментов и ряда природных антибиотиков. Синтетические производные имидазола и его конденсированных форм активно применяются в качестве антимикотических, противоопухолевых, противовоспалительных и

антиоксидантных агентов. Конденсация имидазольного фрагмента с другими гетероциклами, такими как тиазол, пиридин или пиrimидин, позволяет значительно расширить диапазон их фармакологической активности за счёт синергетического эффекта гетероатомных центров.

В последние годы особое внимание исследователей привлекают пиrimидинконденсированные полизагетероциклы, содержащие структурные элементы других фармакофорных фрагментов — пиридина, имидазола, тиазола и тиадиазола. Эти системы демонстрируют повышенную стабильность, выраженную полярность и способность к образованию устойчивых комплексов с биологически значимыми металлами. Такие свойства способствуют их использованию в качестве координационных лигандов, ингибиторов ферментативных реакций и потенциальных противоопухолевых агентов.

Среди указанных соединений особый интерес представляют производные 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина, сочетающие в себе структурные элементы двух фармакофорных систем тиадиазольного и пиrimидинового фрагментов. Наличие атомов азота и серы в единой конденсированной системе придаёт соединениям данного класса выраженные электронодонорные и электроноакцепторные свойства, а также способность к координации с ионами переходных металлов. Это обуславливает их потенциальную активность в качестве антибактериальных, противовирусных, противоопухолевых и антиоксидантных агентов. В настоящей работе рассматриваются как катализитические, так и некатализитические методы синтеза новых производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина. Основное внимание уделено влиянию условий реакции, природы исходных веществ и используемых катализаторов на выход и чистоту целевых продуктов. Проводится комплексное исследование полученных соединений с использованием современных физико-химических методов анализа, включая ЯМР-спектроскопию ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию и элементный анализ. В отдельных случаях для подтверждения пространственного строения применяется рентгеноструктурный анализ. Одним из ключевых аспектов исследования является выявление

корреляции между структурными особенностями синтезированных соединений и их биологической активностью. Оценка антимикробной и противоопухолевой активности проводится в отношении ряда модельных микроорганизмов и клеточных линий. Полученные результаты позволяют определить структурно-биологические зависимости и установить влияние электронной и пространственной модификации молекулы на её фармакологический потенциал.

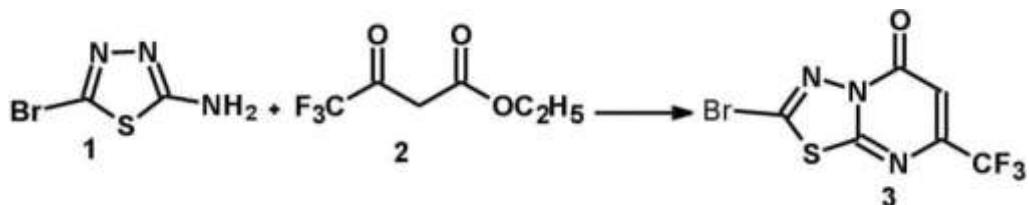
Научная новизна настоящего исследования заключается в разработке новых направлений синтеза функционализированных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина, оптимизации реакционных условий и установлении закономерностей их реакционной способности. Практическая значимость работы определяется возможностью использования синтезированных соединений в качестве перспективных прототипов биологически активных веществ, обладающих антимикробными, противоопухолевыми и антиоксидантными свойствами.

Таким образом, комплексное исследование, включающее разработку эффективных методов синтеза, изучение строения и биологической активности производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина, представляет собой актуальное и перспективное направление современной гетероциклической химии. Результаты проведённой работы могут послужить основой для дальнейшего целенаправленного поиска новых фармакологически активных соединений и способствовать развитию синтетических подходов к созданию полизагетероциклических систем с прогнозируемыми свойствами.

### **3.2. Синтез соединения 7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина и исследование его ингибирующих свойств**

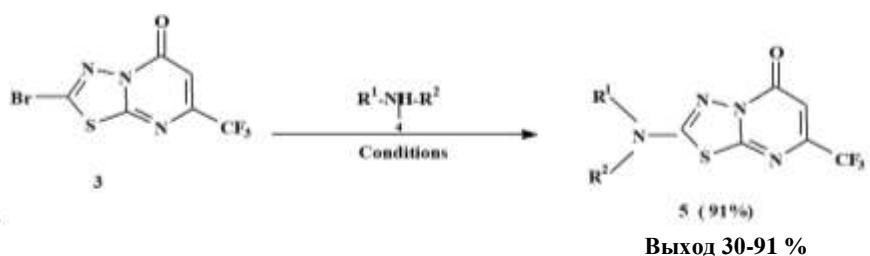
Синтез 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина (3) был выполнен с использованием доступных коммерческих реагентов. Исходными веществами для синтеза стали 5-бромзамещённый 2-амино-1,3,4-тиадиазол (1) и трифторметилацетоуксусный эфир (2), как

показано на **Схеме 3.1** Процесс синтеза проводился в соответствии с известными методиками, разработанными для получения производных 5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина, что позволило успешно синтезировать целевое соединение с высокой эффективностью.



**Схема 3.1. - Реакция циклоконденсации соединений 1 и 2**

Реакции с анилинами протекают с высокой эффективностью, что делает их удобным инструментом для введения ароматических фрагментов в структуру целевого соединения. В случае использования алкиламинов, таких как метиламин или этиламин, наблюдалось снижение выходов, однако применение более длинноцепочечных алифатических аминов (например, пропиламина или бутиламина) позволило значительно улучшить выходы продуктов (5h-j). Это может быть связано с увеличением нуклеофильности аминов при удлинении углеродной цепи, что облегчает процесс замещения. Кроме того, проведение реакции Сузуки-Мияуры с участием соединения 3 и арилбороновых кислот открывает дополнительные возможности для функционализации молекулы. Данный подход позволяет вводить в структуру различные ароматические и гетероароматические фрагменты, что расширяет спектр потенциальных биологически активных соединений. Синтез и модификация 2-бромо-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина представляют собой важный этап в разработке новых биологически активных соединений.



**Схема 3.2. - Получение 2 аминзамещенных 5 из соединений 3 и 4**

Реакция ароматического нуклеофильного замещения проводилась с использованием 2 эквивалентов амина в метаноле (MeOH) в качестве растворителя. Процесс длился 5 часов при температуре 20°C. Выходы продуктов (5) варьировались в зависимости от структуры амина **5a**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (91 %), **5b**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90 %), **5c**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (60 %), **5d**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90 %), **5e**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 4-iPrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (87 %), **5f**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 4-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65 %), **5g**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = аллил (75 %), **5h**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = nPr (56 %), **5i**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = nBu (66 %), **5j**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = nPent (72 %), **5k**: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = (Me)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (45 %), **5l**: R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub> (51 %), **5m**: R<sub>1</sub> = nBu, R<sub>2</sub> = nBu (67 %), **5n**: R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (50 %). Реакции с ароматическими аминами (соединения 5a–5f) характеризуются высокими выходами продуктов (60–91%), что свидетельствует о высокой реакционной способности данного класса нуклеофилов. Анилины, обладающие ароматической  $\pi$ -системой, способны эффективно стабилизировать переходное состояние за счёт делокализации электронной плотности, что способствует более лёгкому образованию целевых продуктов. Наличие электронодонорных заместителей (например, –OCH<sub>3</sub>, –OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, –iPrO) в ароматическом кольце не оказывает существенного ингибирующего эффекта, а в некоторых случаях даже улучшает выходы, повышая нуклеофильность аминогруппы. При использовании алкиламинов (5h–5j) наблюдается заметное снижение выходов реакций. Это, вероятно, связано с меньшей стабилизацией промежуточных комплексов и ограниченной электронной делокализацией, характерной для алифатических аминов. Тем не менее увеличение длины углеродной цепи от n-пропила до n-пентила приводит к постепенному росту выходов (от 56% до 72%). Данный эффект можно объяснить усилением гидрофобных взаимодействий и стабилизацией переходного состояния за счёт увеличения алкильной поверхности. В случае реакций с N-замещёнными аминами (5k–5n) получены умеренные выходы (45–67%), что, по-видимому, обусловлено стерическими затруднениями, ограничивающими доступ аминогруппы к реакционному центру. Кроме того,

наличие дополнительных заместителей на атоме азота может изменять распределение электронной плотности, снижая его нуклеофильность. Особенно это заметно для метилгидразина (5l, 51%) и N-метиланилина (5n, 50%), где одновременно проявляется влияние как стерических, так и электронных факторов.

Таким образом, анализ полученных данных демонстрирует, что предложенные условия реакции обеспечивают эффективную функционализацию соединения 3, особенно в случае взаимодействия с ароматическими аминами. Это указывает на высокую универсальность разработанного метода и его перспективность для получения широкого спектра аминопроизводных, отличающихся по структуре и функциональным свойствам.

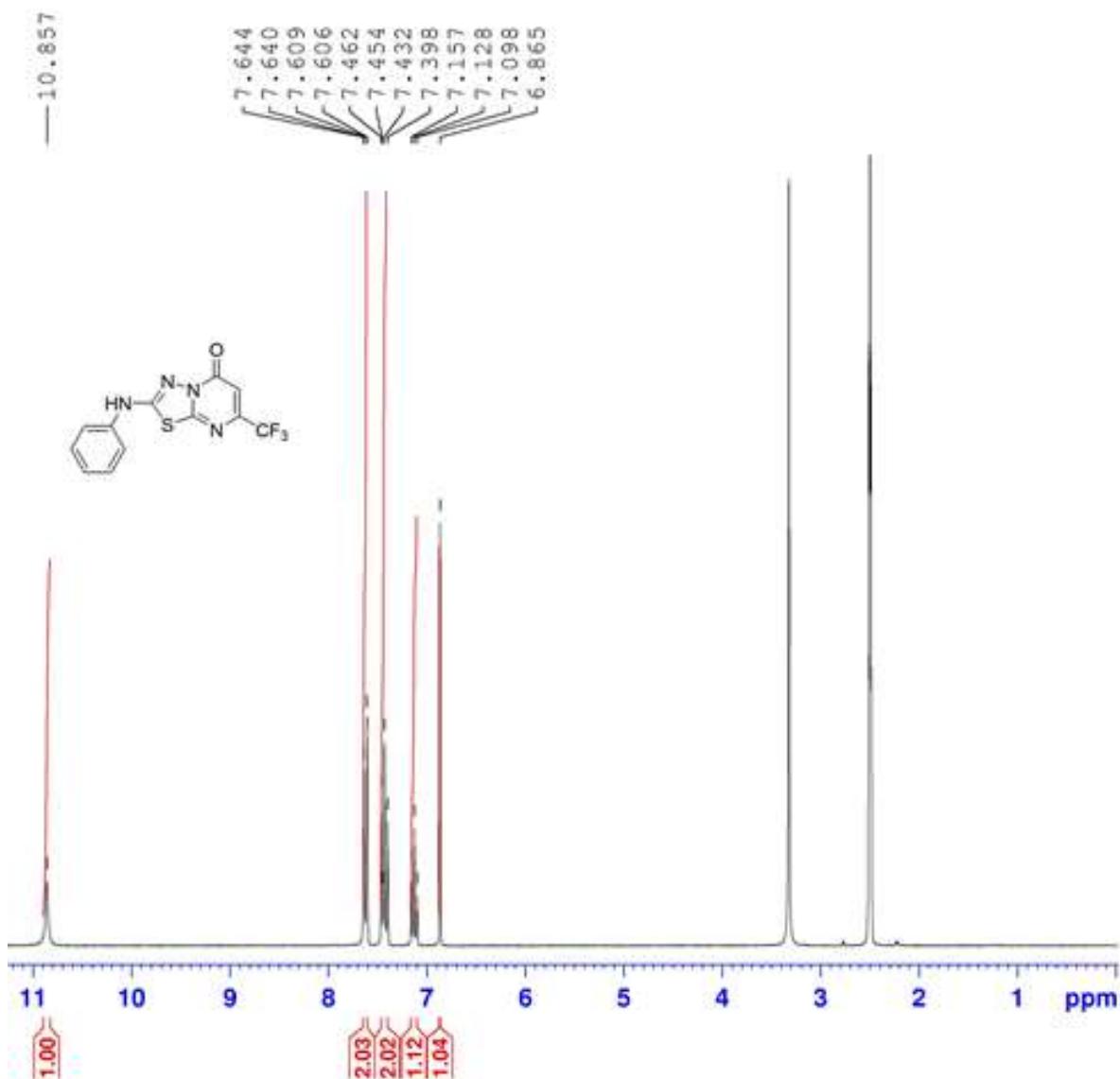
**Таблица 3.1.- Результаты реакции соединения 3 с различными аминами**

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход %	Тип амина	Пояснения
<b>5a</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	91	Ароматический (анилин)	Высокая реакционная способность
<b>5b</b>	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	Ароматический (пара-фтор)	Высокий выход, электронно-акцепторный завещатель
<b>5c</b>	H	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	Ароматический (метокси)	Сниженный выход из-за донорного эффекта
<b>5d</b>	H	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	Ароматический (этокси)	Высокий выход
<b>5e</b>	H	4-iPrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	Ароматический (изопропокси)	Немного снижен из-за стерики
<b>5f</b>	H	4-H <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	Ароматический (пара-амино)	Средний выход
<b>5g</b>	H	Аллил	75	Алифатический (ненасыщенный)	Умеренный выход
<b>5h</b>	H	nPr	56	Алифатический (n-пропил)	Снижение выхода
<b>5i</b>	H	nBu	66	Алифатический (n-бутил)	Улучшение выхода при удлинении цепи
<b>5j</b>	H	nPent	72	Алифатический (n-пентил)	Максимум среди алифатических

Продолжение таблицы 3.1					
<b>5k</b>	H	(Me) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C <sub>H<sub>2</sub></sub>	45	N-замещённый	Низкий выход из-за стерики
<b>5l</b>	Me	NH <sub>2</sub>	51	Гидразинпроизводные	Низкий выход, стерическое и электронное влияние
<b>5m</b>	nBu	nBu	67	N-замещённый	Средний выход
<b>5n</b>	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50	N-метиланилин	Низкий выход, стерические и электронные эффекты

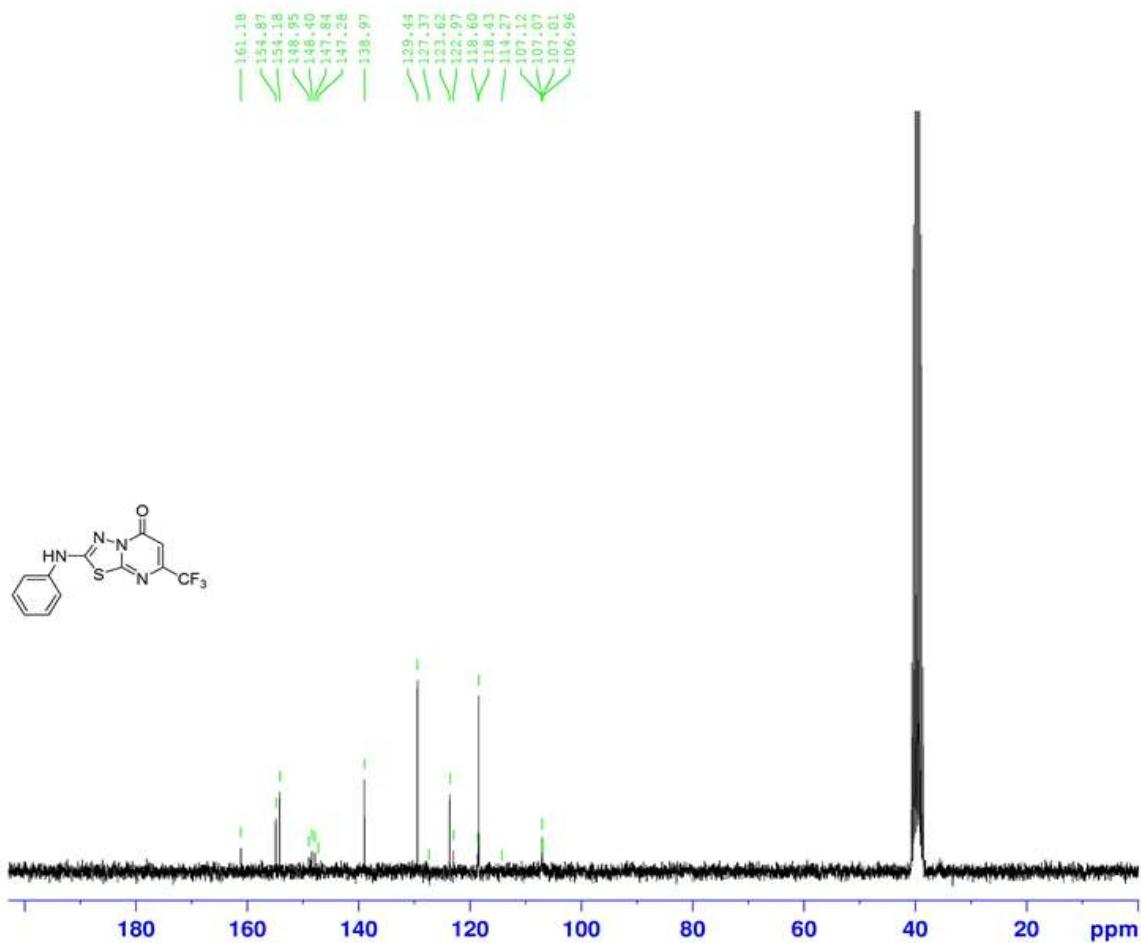
- Ароматические амины (5a–5f) дают высокие выходы (60–91%), что подтверждает их высокую реакционную способность.
- Алифатические амины (5g–5j) показывают умеренные выходы, но увеличение длины цепи повышает выход (от 56% до 72%).
- N-замещённые амины (5k–5n) дают умеренные или низкие выходы (45–67%), что связано со стерическими затруднениями и электронными эффектами.

Структуры всех синтезированных соединений были подтверждены с использованием данных ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и ИК-спектроскопии. В частности, для соединения 5a (R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) спектр ЯМР <sup>1</sup>H был записан в CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub> (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>), и наблюдались следующие характерные сигналы (δ, м.д., Гц) 10.86 (с, 1H, NH) сигнал протона аминогруппы, указывающий на наличие водородной связи, 7.63 (дд, 3J = 8.75 Гц, 4J = 1.12 Гц, 2H, CH<sub>Ap</sub>) сигналы ароматических протонов, характерные для замещённого бензольного кольца, 7.44 (т, 3J = 7.81 Гц, 2H, CH<sub>Ap</sub>) дополнительные сигналы ароматических протонов, 7.13 (т, 3J = 7.36 Гц, 1H, CH<sub>Ap</sub>) — сигнал протона в пара-положении бензольного кольца, 6.87 (с, 1H, CH Het-Ar) — сигнал протона гетероциклического фрагмента, связанного с ароматическим кольцом.



**Рисунок 3.1. - Спектр протонного магнитного резонанса (ЯМР  $^1\text{H}$ ) 2-фениламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (5а) в дейтерированном диметилсульфоксида ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )**

На спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения 5а в  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  наблюдаются характерные сигналы: 107.04 ( $\text{CH}_{\text{Het-ар}}$ ), 118.44 и 123.63 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 120.77 ( $\text{CF}_3$ ,  $^1\text{J} = 274.68$  Гц), 129.44 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 138.96 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 148.12 ( $\text{C-CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 34.77$  Гц), 154.17, 154.86 и 161.17 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ). Сигналы подтверждают наличие ароматических и гетероциклических фрагментов, а также наличие трифторметильной группы ( $\text{CF}_3$ ), что согласуется с ожидаемой структурой соединения.



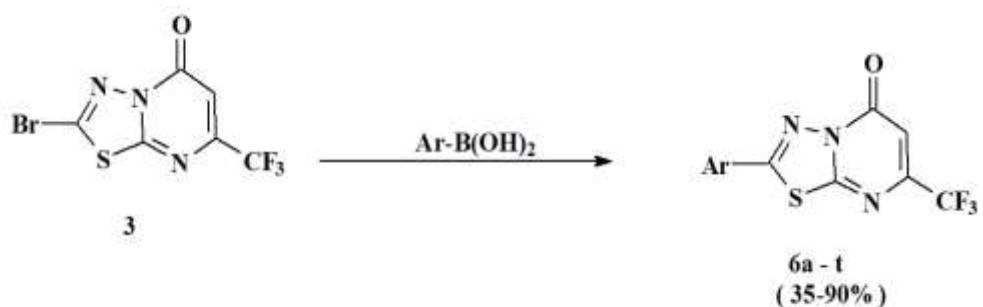
**Рисунок 3.2. - Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-фениламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (5а) в  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ .**

На следующим этапе работы была реализована реакция кросс-сочетания по методу Сузуки- Мияуры, направленная на функционализацию исходного гетероциклического субстрата. В качестве исходного соединения использовался 2-бromo-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (3), содержащий реакционноспособный атом брома в положении, благоприятном для замещения в условиях палладий-катализируемой реакции. Процесс кросс-сочетания проводился в присутствии катализатора  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и фосфинового лиганда Xantphos, что обеспечивало эффективное образование активного комплекса палладия и способствовало стабильному протеканию каталитического цикла. В качестве основания использовался карбонат калия ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), а реакционную среду составлял 1,4-диоксан, обеспечивающий хорошую растворимость реагентов и стабильность катализатора. Реакцию

проводили при температуре 100 °С в течение 16 часов, что позволило достичь оптимального соотношения между скоростью протекания процесса и сохранностью катализатора. Взаимодействие соединения (3) с рядом арилбороновых кислот, различающихся по электронной природе и положению заместителей в ароматическом кольце, привело к образованию продуктов кросс-сочетания 6a–6t с выходами от умеренных до высоких (см. схему 3.3). Полученные результаты показали, что электронная и пространственная природа заместителей в арилбороновой кислоте оказывает значительное влияние на эффективность реакции: арилбороновые кислоты, содержащие электронодонорные группы (–Me, –OMe, –EtO), обеспечивали высокие выходы (до 90%), тогда как соединения с электроноакцепторными заместителями (–CN, –NO<sub>2</sub>, –CF<sub>3</sub>) давали умеренные выходы.

Таким образом, проведённая реакция Сузуки-Мияуры подтвердила возможность селективного введения арильных заместителей в структуру гетероциклической системы 3, что открывает перспективы для дальнейшего модификации данного ядра и создания библиотеки новых функциональных производных с потенциальной биологической активностью.

Реакционная способность ограничивалась стерическими препятствиями, особенно при использовании арилбороновых кислот, замещённых в ортоположении, что приводило к снижению выходов. Арилбороновые кислоты с электронодонорными заместителями показали более высокие выходы благодаря повышенной нуклеофильности, что способствовало эффективному протеканию реакции.



**Схема 3.3.- Реакция кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре с применением соединения 3**

Условия реакции включали арилбороновую кислоту (1.1 эквивалент), Xantphos (2.0 эквивалент),  $K_2CO_3$  (2.0 эквивалент),  $Pd(OAc)_2$  (10 мол %) и 1,4-диоксан в качестве растворителя при  $100^{\circ}C$  в течение 16 часов. В результате взаимодействия с различными арилбороновыми кислотами были получены продукты кросс-сочетания 6 с выходами от умеренных до отличных: 2,3-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (35 %), 2-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (40 %), MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (45 %), 2-2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (51 %), 3-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (56 %), 3-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (56 %), 3,3-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (61 %), 4-F<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (61 %), 3,4-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (62 %), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65 %), 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (66 %), 3-N<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (66 %), 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (66 %), 3-H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (71 %), 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (74,5 %), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (79 %), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (82 %), 3,3-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (86 %), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (89,9 %), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90 %).

Реакционная способность была ограничена стерическими препятствиями, что приводило к снижению выходов при использовании арилбороновых кислот, замещённых в орто-положении. Напротив, арилбороновые кислоты с электронодонорными заместителями обеспечивали более высокие выходы благодаря повышенной нуклеофильности, что способствовало эффективному протеканию реакции.

**Таблица 3. 2. - Выходы соединений 6 с различными арилбороновыми кислотами**

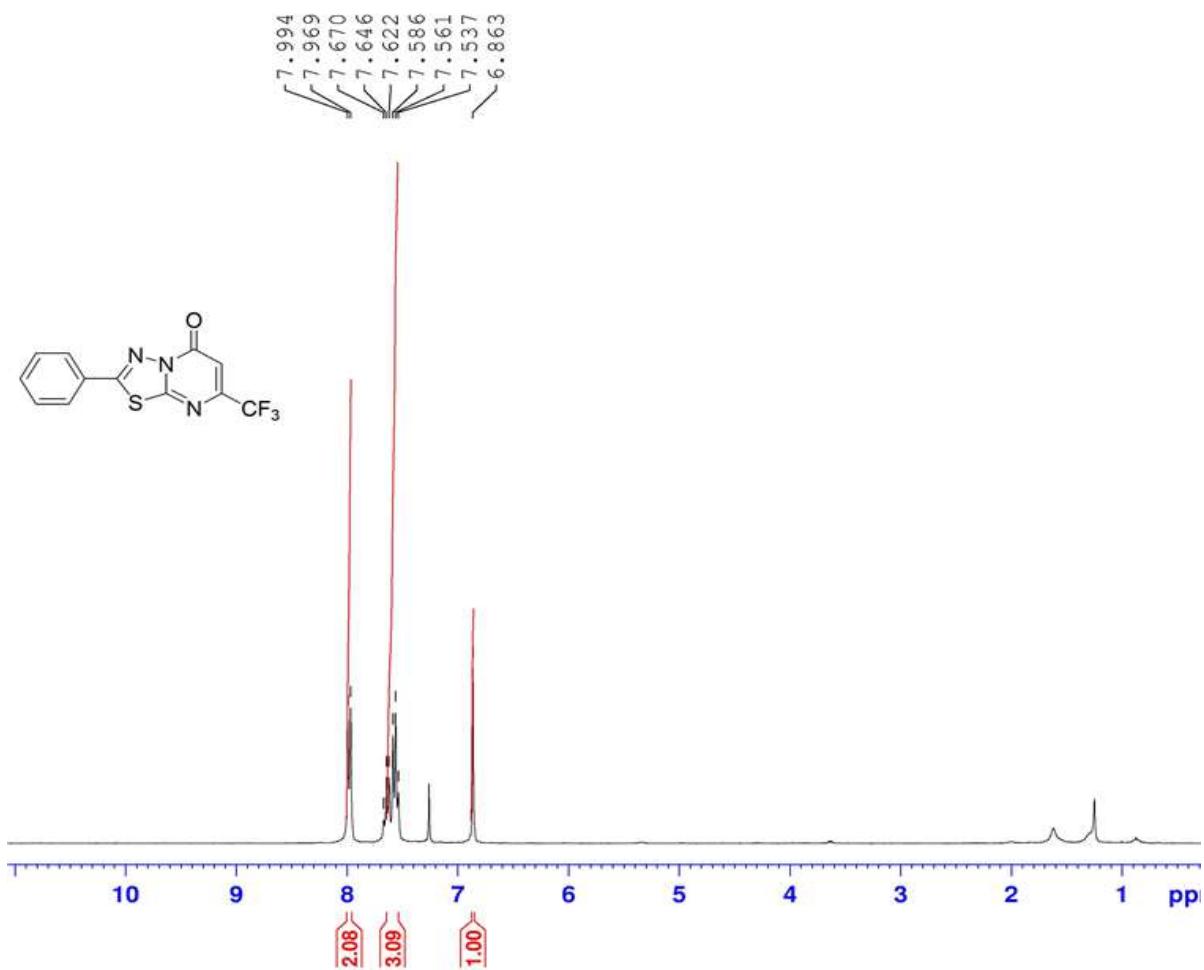
Соединение	Заместитель в арильном радикале (R)	Выход, %	Характер заместителя	Пояснения
6a	2,3-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	35	Орто, электронодонорный	Низкий выход из-за стерических препятствий
6b	2-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40	Орто, электронодонорный	Стерические затруднения
6c	MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45	Мета/пара, донорный	Умеренный выход
6d	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	51	Орто, электронноакцепторный	Стерическое влияние частично снижает выход
6e	3-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	Мета, акцепторный	Средний выход
6f	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	Мета, акцепторный	Средний выход
6g	3,3-(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	61	Мета, донорный	Умеренно высокий выход

Продолжение таблицы 3.2.				
6h	4-CF <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61	Пара, акцепторный	Хороший выход
6i	3,4-(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	62	Донорный	Умеренно высокий выход
6j	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	Мета, акцепторный	Хороший выход
6k	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66	Пара, донорный	Хороший выход
6l	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66	Мета, акцепторный	Средний выход
6m	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66	Мета, донорный	Хороший выход
6n	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71	Ароматический	Высокий выход
6o	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74.5	Орто, донорный	Стерически нагруженный, но всё ещё высокий выход
6p	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	Пара, донорный	Высокий выход
6q	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	Пара, донорный	Отличный выход
6r	3,3-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	86	Мета, донорный	Очень высокий выход
6s	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89.9	Без заместителей	Почти количественный выход
6t	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	Пара, донорный	Максимальный выход

- Орто-замещённые арилбороновые кислоты → пониженные выходы из-за стерических препятствий.
- Пара- и мета-донорные заместители (Me, MeO, EtO) → высокие выходы (до 90 %) благодаря повышенной нуклеофильности.
- Акцепторные группы (CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>) → умеренные выходы (55–66 %).

Для структурной идентификации всех синтезированных соединений серии **6** был использован комплекс спектроскопических методов, включая ядерный магнитный резонанс (ЯМР) на протонах (<sup>1</sup>H) и углеродах (<sup>13</sup>C), а также инфракрасная спектроскопия (ИК). Эти методы позволили детально анализировать структуры полученных продуктов и подтвердить их идентичность. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения 6a, зарегистрированном в CDCl<sub>3</sub> (δ, м.д., Гц), наблюдались характерные сигналы, соответствующие протонам ароматической и гетероароматической систем 107.8 (к, <sup>3</sup>J = 3.06 Гц, CH<sub>Het-ar</sub>),

120.4 (к,  $^1\text{J} = 275.11$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 127.8, 128.04, 129.7 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 152.1 (к,  $^2\text{J} = 36.30$  Гц,  $\text{C-CF}_3$ ), 156.17, 160.83, 163.41 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 7.98 (д,  $^3\text{J} = 7.85$  Гц, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 7.53–7.67 (м, 3Н,  $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 6.86 (с, 1Н,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) соединения 6а были идентифицированы сигналы, соответствующие углеродным атомам ароматического и гетероароматического фрагментов 107.79 ( $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 120.41 ( $\text{CF}_3$ ), 127.91, 128.04, 129.75 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 130.69 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 151.10 ( $\text{C-CF}_3$ ), 156.17, 160.84, 163.42 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ). Полученные спектроскопические данные находятся в полном соответствии с предполагаемой структурой соединения 6а и подтверждают её корректность, что согласуется с литературными данными для аналогичных химических систем.



**Рисунок 3.3. - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-фенил-7-(трифторометил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (6а) в  $\text{CDCl}_3$**

На спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения 6а в  $\text{CDCl}_3$  (δ, м.д., Гц) зафиксированы характерные сигналы: 107.78 (к,  $^3\text{J} = 3.06$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$ ), 120.42 (к,  $^1\text{J} = 274.10$  Гц,

$\text{CF}_3$ ), 127.92, 128.05, 129.76 ( $\text{CH}_{\text{Ap}}$ ), 130.68 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ), 151.11 ( $\kappa$ ,  $^2\text{J} = 36.31$  Гц,  $\text{C}-\text{CF}_3$ ), 156.16, 160.83, 163.41 ( $\text{C}_{\text{Ap}}$ ). Наблюдаемые сигналы подтверждают наличие ароматических и гетероциклических фрагментов, а также трифторметильной группы в структуре соединения 6а, что соответствует предложенной химической структуре.

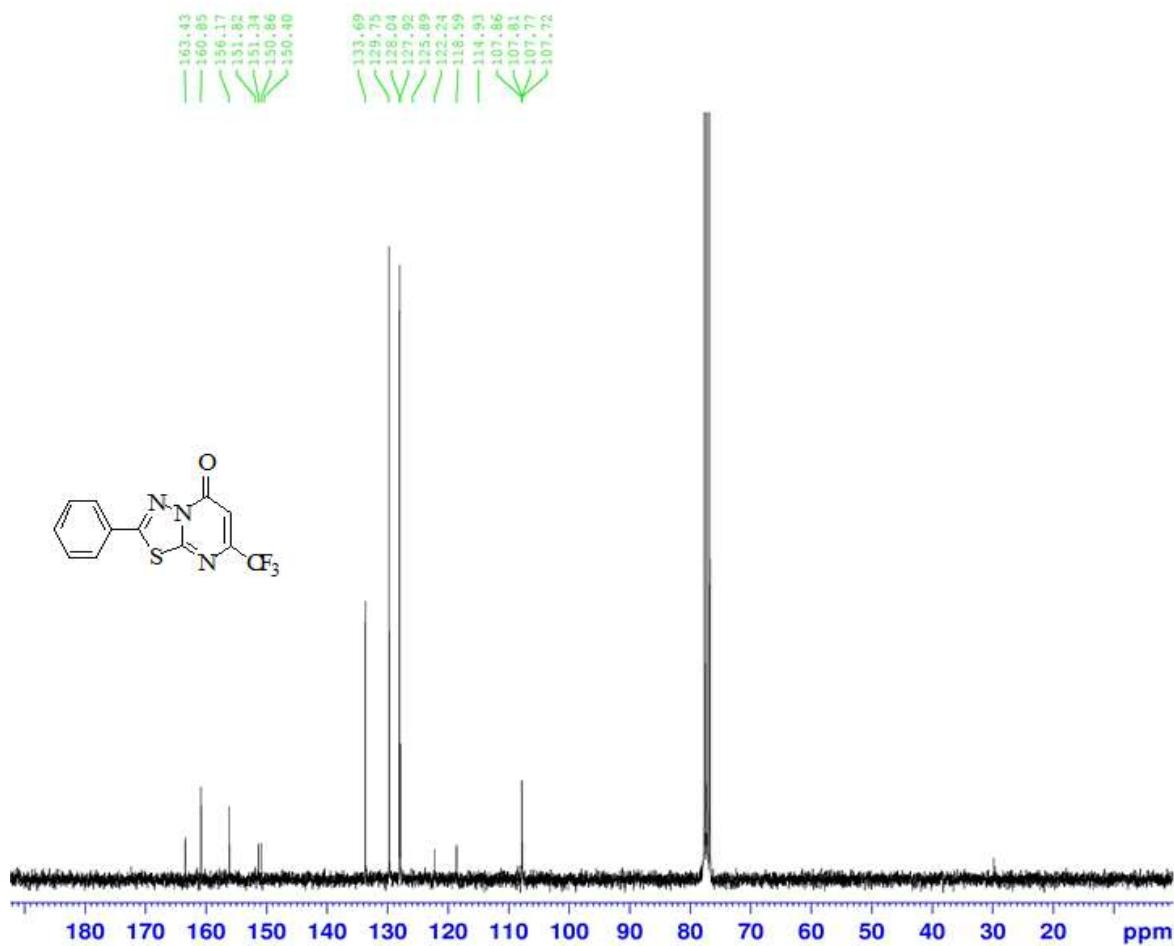


Рисунок 3.4. - Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-фенил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидина (6а) в  $\text{CDCl}_3$ .

Механизм реакции Сузуки включает три ключевые стадии: окислительное присоединение, трансметаллирование и восстановительное элиминирование. На первой стадии, называемой окислительным присоединением, арилгалогенид взаимодействует с катализатором на основе палладия, что приводит к образованию арилпалладиевого комплекса. Этот этап является важным, поскольку именно на нём происходит активация арилгалогенида, что способствует его дальнейшему вовлечению в реакцию с борной кислотой на

стадии трансметаллирования. На второй стадии (трансметаллирование) арилбороновая кислота или её производное взаимодействует с арилпалладиевым комплексом, образуя промежуточный диарилпалладиевый комплекс. На заключительной стадии (восстановительное элиминирование) происходит образование конечного биарильного соединения с регенерацией катализатора. Данный механизм представлен на схеме 3.4.

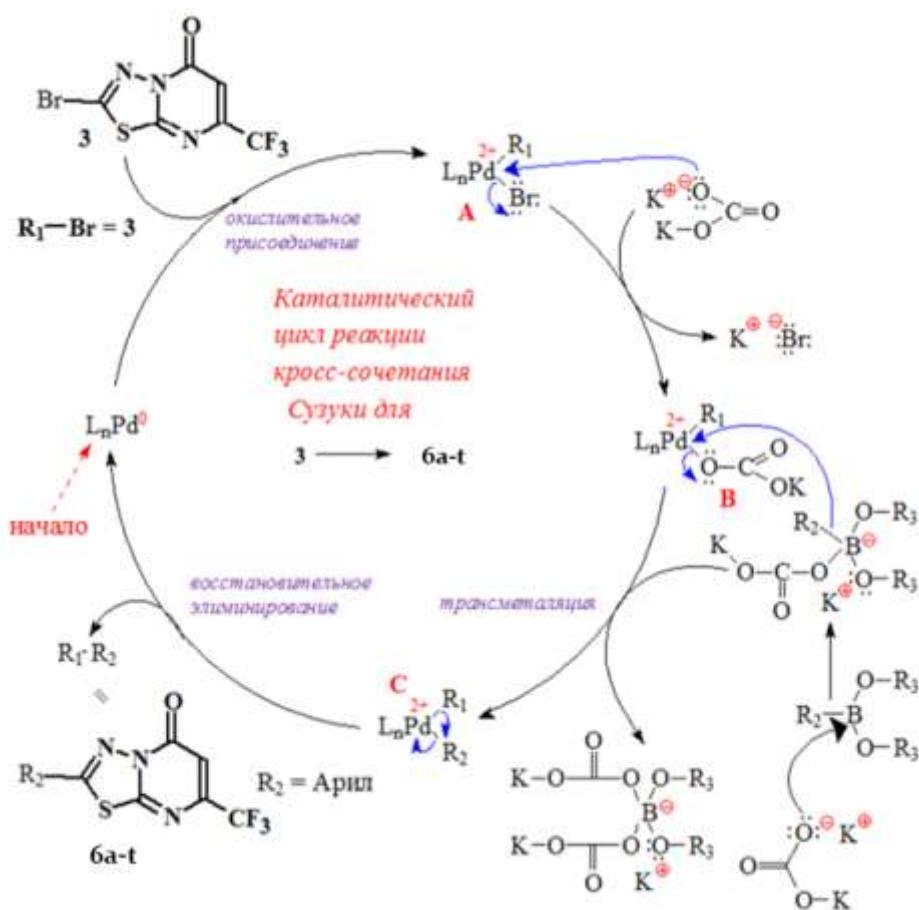


Схема 3.4. - Механизм реакции кросс-сочетания Сузуки для получения соединений 6 из соединения 3.

После стадии прекаталитической активации, заключающейся в образовании активного катализического комплекса  $L_nPd^0$  ( $Xantphos(L) + Pd(OAc)_2 \rightarrow L_nPd^0$ ), инициируется каталитический цикл. На первом этапе происходит окислительное присоединение арилгалогенида 3 к палладиевому центру, что приводит к формированию металлоорганического интермедиата A. Далее, при взаимодействии интермедиата A с карбонатом калия, образуется

промежуточное соединение В, содержащее палладий в высшей степени окисления. На стадии трансметаллирования интермедиат В реагирует с боратным комплексом, что приводит к образованию диарилпалладиевого комплекса С. Завершающей стадией цикла является восстановительное элиминирование, в результате которого образуется целевое биарильное соединение  $R_1-R_2$ , а катализатор регенерируется в активную форму  $L_nPd^0$ , готовую к новому катализитическому циклу.

### **3.3. Влияние структуры на биологическую активность соединений**

Изучение ингибирующей активности соединений против ферментов обеих серий 7-(трифторметил)-5-оксо- 5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (таблица. 3) показало существенные различия в их эффективности. Соединения из серии 5a-n, в которых во втором положении находится аминогруппа, и производные серии 6a-t, являющиеся 2-арилзамещенными аналогами, продемонстрировали различные уровни ингибиции. Соединение 5g с аллиловым заместителем при аминогруппе показало выраженное ингибирующее действие на (h-TNAP) по сравнению с (h-IAP). Тем не менее, селективность ингибиции оставалась ограниченной и составляла примерно трёхкратное различие (fold). Введение заместителей в фенильное кольцо не привело к существенному улучшению ингибирующих свойств по сравнению с незамещённым соединением 5a, что подчёркивает ключевую роль структуры аминогруппы для эффективности ингибиции. При сравнительном анализе активности соединений 5c, 5d и 5f в отношении человеческой тканеспецифической щелочной фосфатазы (h-TNAP) установлено, что введение аминогруппы в фенильное кольцо (5f) значительно усиливает ингибирующий эффект. В то же время замещённые фенильные кольца метокси- (5c) и этокси-группами (5d) оказалось менее эффективным. Соединения 5c и 5d показали сопоставимый ингибирующий потенциал против обоих изоферментов, однако, наличие метокси-группы в мета-положении (5c) обеспечило более высокую активность по сравнению с этокси-группой в параположении (5d). Дальнейшие

исследования продемонстрировали, что введение алкильных заместителей, таких как пропил, в параположение фенильного кольца (5e) также оказывает влияние на ингибирующую активность. Модификации в других положениях, включая замещение аминогруппы (5h - 5j), не приводили к значительному повышению ингибирующей активности, что подчёркивает важность структуры и пространственного расположения заместителей. Среди алкилзамещённых производных менее стерический затруднённые соединение (5i,5j) не улучшали активности против (h-TNAP, хотя демонстрировали повышенную чувствительность, тогда как производные с короткими алкильными группами 5h проявляли усиленное действие против (h-IAP). Введение n-бутильной группы 5m значительно снижало ингибирующую активность обоих изоферментов.

В ряду 2-арилзамещённых 7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазёоло[3,2-а]пиrimидинов (6a-t), за исключением соединений 6c, 6h и 6k, наибольшую селективность к ингибираванию (h-TNAP) проявили соединения 6i и 6m, тогда как 6d и 6q были более селективны относительно h-IAP. Соединения 6g (h-TNAP;  $0,28 \pm 0,02 \mu\text{M}$ , h-IAP;  $0,48 \pm 0,02 \mu\text{M}$ ) и 6a (h-TNAP;  $0,21 \pm 0,02 \mu\text{M}$ , h-IAP;  $0,43 \pm 0,07 \mu\text{M}$ ) показали сходные ингибирующие эффекты против обоих изоферментов. Детальный анализ взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью выявил, что соединение 6a, не содержащее заместителей в арильном кольце, оказалось наиболее эффективным ингибитором h-TNAP, превосходя по активности 4-метокси-производное 6g. Эти данные подчёркивают важность минимальной стерической нагрузки для достижения максимальной ингибирующей эффективности. Соединения, содержащие диметильные заместители (6e и 6f), продемонстрировали значительно более высокий ингибирующий потенциал по сравнению с монометилзамещённым аналогом 6b ( $\text{IC}_{50} \pm \text{SEM} = 1,06 \pm 0,05 \mu\text{M}$ ). Наиболее выраженный эффект был отмечен для соединения с 3,3-диметильной группой в арильном кольце (6e), которое показало значение  $\text{IC}_{50} \pm \text{SEM} = 0,52 \pm 0,08 \mu\text{M}$ . Эти данные указывают на то, что наличие двух

метильных групп в арильном фрагменте существенно усиливает ингибирующую активность.

Кроме того, было установлено, что введение метильной группы в мета-положение фенильного кольца играет ключевую роль в повышении активности соединений против человеческой тканеспецифической щелочной фосфатазы (h-TNAP). Это подчёркивает важность стерических и электронных эффектов заместителей в арильном кольце для оптимизации ингибирующих свойств.

Для человеческой кишечной щелочной фосфатазы (h-IAP) наблюдалось противоположное поведение монометилзамещённое производное (6b) продемонстрировало улучшение ингибирующей активности. Изменение положения метоксигруппы в структуре соединений существенно повлияло на их ингибирующие свойства. Когда метоксигруппа находилась в пара-положении фенильного кольца, наблюдалось ингибирование как h-TNAP, так и h-IAP, при этом соединения проявляли большую селективность к h-TNAP. Однако, перемещение метоксигруппы в орто-положение привело к снижению ингибирующей активности против h-TNAP и полному отсутствию ингибирования h-IAP. Эти результаты подтверждают важность пространственного расположения заместителей для селективности и активности соединений.

В соединение 6e метильная группа в мета- положении фенильного кольца обеспечивала наибольшую ингибирующую активность по сравнению с другими положениями заместителя. Исключение составило соединение 5c, которое показало сопоставимый результат. Эти данные свидетельствуют о том, что расположение метильной группы в мета-позиции оказывает значительное влияние на активность соединения, что подтверждает важность точной модификации структуры для оптимизации ингибирующих свойств. Эти результаты подчёркивают важность положения и природы заместителей в арильном кольце для модуляции ингибирующей активности и селективности в отношении различных изоформ щелочной фосфатазы.

**Таблица 3.3. - Ингибиование щелочных фосфатаз (*h-TNAP* и *h-IAP*)**

Сер.номер $IC_{50} \pm SEM (\mu M)$	Соединение	<i>h-TNAP</i>	<i>h-IAP</i>
1	<b>5c</b>	0,38±0,05	0,44±0,06
2	<b>5d</b>	1,58±0,10	0,02±0,17
3	<b>5e</b>	1,98±0,11	31,5±3,67
4	<b>5e</b>	1,98±0,12	31,5±3,67
5	<b>5g</b>	0,29±0,03	0,89±0,07
6	<b>5h</b>	1,44±0,14	0,31±0,01
7	<b>5i</b>	0,88±0,09	0,71 ±0,07
8	<b>5j</b>	0,61±0,05	0,76±0,06
9	<b>5k</b>	0,45±0,04	3,75±102
10	<b>5l</b>	2,02±0,17	2,22±0,06
11	<b>5m</b>	1,53±0,13	4,63±1,16
12	<b>6a</b>	0,21±0,02	0,43±0,07
13	<b>6b</b>	1,06±0,05	0,36±0,04
14	<b>6d</b>	>100	4,55±1,07
15	<b>6e</b>	0,52±0,08	0,46±0,05
16	<b>6f</b>	0,54±0,11	1,75±0,13
17	<b>6g</b>	0,28±0,02	0,48±0,02
18	<b>6i</b>	3,48±0,25	>100
19	<b>6g</b>	1,15±0,16	0,76±0,12
20	<b>6l</b>	0,93±0,12	0,79±0,15
21	<b>6m</b>	4,52±0,91	>100
22	<b>6n</b>	>100	>100
23	<b>6o</b>	1,39±0,10	0,74±0,08
24	<b>6p</b>	0,52±0,08	0,68±0,03
25	<b>6q</b>	>100	0,24±0,02
26	<b>6r</b>	0,56±0,05	1,12±0,26
27	<b>6s</b>	0,62±0,03	0,48±0,04
28	<b>6t</b>	1,12±0,24	1,67±0,25
Левамизол		19,2±0,10	-
L-Фенилаланин		-	80,02±1,1
<p><b>Примечание:</b> Значения выражены, как среднее значение - SEM и n = 3.  <math>IC_{50}</math> - концентрация, при которой ингибируется 50% фермента.</p>			

Наличие атома фтора в фенильном кольце и его позиция оказывают значительное влияние на ингибирующую активность соединений. В орто-замещённом фторсодержащем соединении 6p наблюдалось полное отсутствие ингибирующей активности по отношению к h-TNAP и h-IAP, что может быть связано со стерическим препятствием в активном центре. В то же время мета-производное 6o проявило заметное ингибирование обоих изоферментов, а сравнение его с 6p позволило выявить влияние пространственного расположения заместителей. Особенno примечательным оказалось соединение 6q, содержащее пара-аэпбк5, которое показало наивысшую активность и селективность в отношении h-IAP, вероятно, за счёт благоприятного сочетания липофильности и электронных эффектов. Производные с нитро - и циангруппами (6r–6t) также проявили ингибирование, но их эффективность уступала 6q. Таким образом, структурные особенности арильных заместителей существенно влияют на уровень и изоферментную избирательность ингибирования.

Таким образом, выявленные зависимости между структурой и активностью подтверждают, что 2-арилзамещённые 7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидины представляют собой перспективную структурную основу для селективного ингибирования щелочных фосфатаз. Дальнейшая оптимизация их структуры, направленная на усиление сродства и изоферментной селективности, может способствовать разработке эффективных терапевтических агентов. Проведённое молекулярное докинг-моделирование (на примере соединений 6a и 6q) позволило визуализировать предпочтительные конформации и ключевые взаимодействия лигандов с активными центрами h-TNAP и h-IAP, что подтверждает экспериментальные данные и служит основой для рационального дизайна новых ингибиторов. Для соединения 6a, не содержащего заместителей в арильном кольце, было установлено, что его ориентация в активном центре h-TNAP способствует образованию устойчивых взаимодействий с ключевыми аминокислотными остатками, что показывает его

высокую ингибирующую активность. В случае соединения 6q, содержащего трифторметокси-группу ( $F_3CO$ ) в пара- положении, моделирование показало, что его повышенная липофильность и стерические свойства обеспечивают оптимальное связывание с активным центром h-IAP. Трифторметокси-группа способствует образованию дополнительных гидрофобных взаимодействий, что усиливает сродство лиганда к ферменту и объясняет его селективность в отношении h-IAP. Результаты молекулярного моделирования подтвердили, что пространственная организация и электронные свойства заместителей в арильном кольце играют ключевую роль в определении эффективности и селективности ингибиции. Эти данные могут быть использованы для дальнейшей оптимизации структуры соединений с целью разработки более мощных и селективных ингибиторов щелочных фосфатаз.

### **3.4. Молекулярное моделирование взаимодействий (докинг) соединений 6a и 6q**

Молекулярное моделирование стыковки (докинг) было проведено с целью анализа предпочтительной ориентации и характера взаимодействия наиболее активных соединений в активных центрах изоферментов человеческой тканеспецифической щелочной фосфатазы (h-TNAP) и кишечной щелочной фосфатазы (h-IAP). Такой подход позволил определить ключевые структурные факторы, ответственные за сродство и потенциальную ингибиторную активность исследуемых молекул по отношению к данным ферментам. Дополнительно проведённый анализ энергетических характеристик комплексов лиганд-белок позволил выявить вклад отдельных типов взаимодействий, таких как водородные связи, гидрофобные контакты и координационные связи с катализическими ионами металлов в формирование устойчивых конформаций.

Таким образом, проведённое исследование не только расширяет представление о природе взаимодействий между лигандами и щелочными

фосфатазами, но и создаёт теоретическую основу для рационального проектирования новых биологически активных соединений.

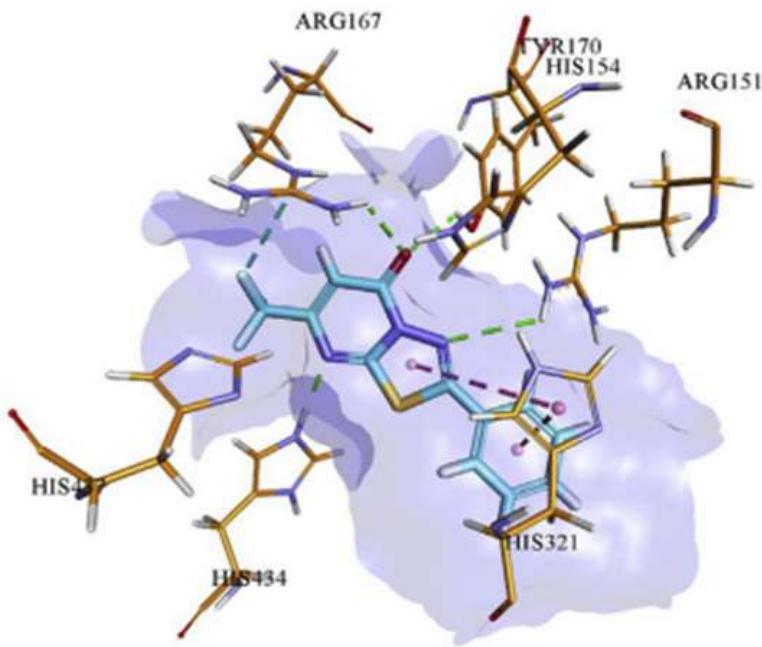
На рисунке 3.5 представлена модель предполагаемого комплекса между соединением ба и аминокислотными остатками активного центра фермента h-TNAP. Согласно результатам докинга, лиганд располагается в каталитической полости фермента в положении, оптимальном для образования устойчивых межмолекулярных контактов. Наиболее значимый вклад в стабилизацию комплекса вносят водородные связи и гидрофобные взаимодействия с рядом аминокислотных остатков, участвующих в каталитической функции фермента.

В частности, функциональные группы соединения ба образуют направленные водородные связи с полярными остатками, расположенными в непосредственной близости от активного центра, что обеспечивает точное позиционирование лиганда в каталитической щели. При этом ароматический фрагмент молекулы участвует в  $\pi-\pi$ -стэкинг-взаимодействиях с ароматическими аминокислотными остатками (например, HIS), что дополнительно повышает стабильность комплекса.

Энергетические параметрыстыковки указывают на высокое сродство соединения ба к ферменту h-TNAP, что согласуется с экспериментальными данными о его активности. Таким образом, проведённое моделирование позволило не только определить основные типы взаимодействий между лигандом и белком, но и выявить участки фермента, наиболее значимые для связывания, что может быть использовано при дальнейшем рациональном дизайне ингибиторов щелочных фосфатаз.

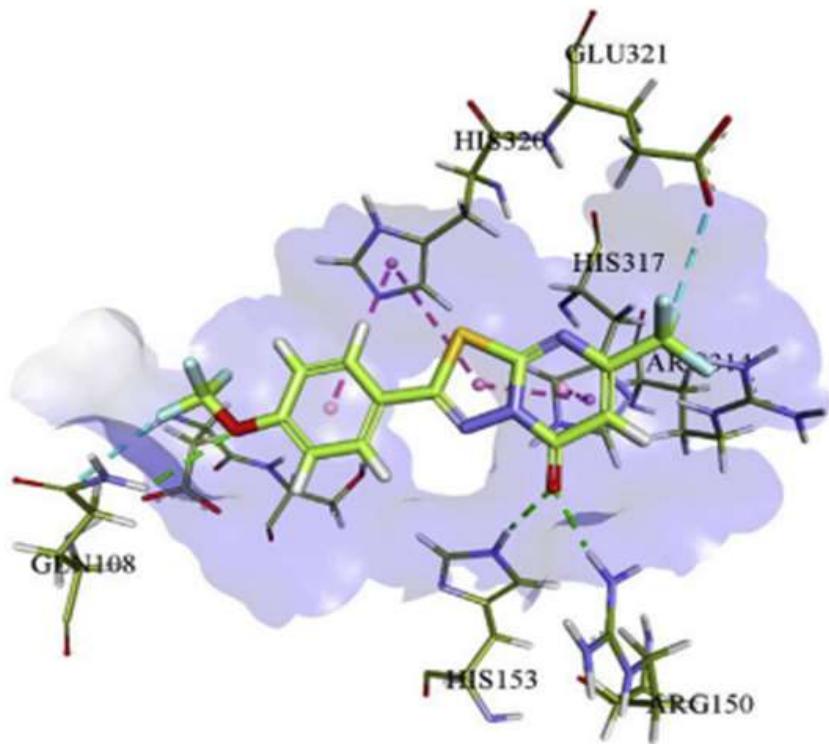
Согласно результатам моделирования, образуется семь значимых межмолекулярных контактов, включая четыре водородные связи (обозначены зелёными пунктирными линиями) и три  $\pi-\pi$ -взаимодействия (розовые пунктирные линии). Карбонильная группа пиримидинового фрагмента формирует водородные связи с остатками His154 и Arg167. Кроме того, атомы азота тиадиазольного и пиримидинового колец участвуют в образовании водородных связей с Arg151 и His434 соответственно. Такое множественное

взаимодействие различных функциональных групп молекулы ба с ключевыми аминокислотами активного центра h-TNAP, по-видимому, обуславливает её выраженную ингибирующую активность. Молекулярный докинг соединение бq к модели активного центра h-IAP (рисунок 3.6) выявило три стабильные водородные связи и четыре  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия с ключевыми аминокислотными остатками фермента. В частности,  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия наблюдались между ароматическими кольцами фенильного, пиримидинового и тиазольного фрагментов бq и остатками His320 и His317. Карбонильная группа бq образует две водородные связи с Arg150 и His153, а дополнительно связь вовлекает кислород боковой цепи в аналогичное взаимодействие. Совокупность контактов указывает на высокую комплементарность соединения бq к активному центру h-IAP, что вероятно определяет его высокую ингибирующую активность и селективность. Повышенная липофильность, обусловленная трифторметоксигруппой, также способствует эффективности соединения против h-IAP. Полученные данные подчёркивают важность водородных связей и  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий для стабилизации комплексов лиганд фермент и подтверждают ключевую роль структуры лиганда в определении его ингибирующей активности и селективности. Эти результаты могут быть использованы для дальнейшей оптимизации структуры соединений с целью разработки более эффективных и селективных ингибиторов щелочных фосфатаз. Атом кислорода метоксигруппы в соединении бq формирует дополнительную водородную связь с остатком Gln108, способствуя стабилизации комплекса лиганд фермент. Фторсодержащие заместители обоих соединений ба и бq участвуют в формировании специфичных взаимодействий с активными центрами изоферментов. При этом фтор в структуре бq демонстрирует более выраженное сродство к h-IAP по сравнению с аналогичным взаимодействием в комплексе ба с h-TNAP. Эти особенности молекулярного связывания визуализированы на рисунках 3.5 и 3.6 подчёркивая различия в степени стабилизации комплексов.



**Рисунок 3.5. Модель предполагаемого связывания соединения 6а (голубой) с активным центром фермента h-TNAP (золотой). Водородные взаимодействия обозначены зелёными пунктирными линиями,  $\pi$ – $\pi$ -взаимодействия – розовыми пунктирными линиями**

В результате молекулярного моделирования установлено, что соединение 6а надёжно фиксируется в активном центре фермента h-TNAP за счёт формирования ряда специфических межмолекулярных взаимодействий (рисунок 3.6). Лиганд образует несколько водородных связей с аминокислотными остатками ARG151, ARG167, HIS321 и HIS434, что обеспечивает стабильную ориентацию молекулы в каталитической полости. Кроме того, ароматические кольца соединения вовлечены в  $\pi$ – $\pi$ -взаимодействия с остатками HIS154 и TYR170, усиливающими гидрофобное связывание. Такое сочетание полярных и  $\pi$ – $\pi$ -взаимодействий способствует прочной фиксации соединения 6а в активном центре и указывает на его потенциальную способность ингибировать фермент h-TNAP.



**Рисунок 3.6. Модель предполагаемого связывания соединения 6q (светло-зелёный) с активным центром фермента h-IAP (маслиновый). Водородные взаимодействия обозначены зелёными пунктирными линиями,  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия – розовыми пунктирными линиями**

Молекулярное моделирование показало, что соединение 6q прочно фиксируется в активном центре фермента человеческой кишечной щелочной фосфатазы (h-IAP) за счёт комплекса специфических межмолекулярных взаимодействий (рисунок 3.6). Результаты докинга свидетельствуют о том, что лиганд занимает устойчивое положение в каталитической полости фермента, что обеспечивается системой направленных водородных связей и гидрофобных контактов. В частности, молекула соединения формирует серию водородных связей с аминокислотными остатками GLU108, ARG150, HIS153, HIS317, HIS326 и GLU321, которые стабилизируют ориентацию лиганда и способствуют его точному позиционированию вблизи активных центров.

Дополнительно ароматическая фрагмент соединения 6q вовлекается в  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействие с остатком HIS153, что способствует усилинию гидрофобного связывания и дополнительной стабилизации комплекса. Такое взаимодействие играет важную роль в удержании лиганда в оптимальной

конформации, предотвращая его смещение из активного центра. Анализ межмолекулярных контактов указывает на то, что совокупность водородных,  $\pi-\pi$  и электростатических взаимодействий создаёт благоприятную энергетическую конфигурацию комплекса, при которой молекула 6q надёжно фиксируется в каталитической полости фермента. Это позволяет предположить, что соединение обладает высокой сродством к h-IAP и потенциальной способностью ингибировать его каталитическую активность за счёт блокирования доступа субстрата к активному сайту. Таким образом, результаты молекулярного моделирования не только подтверждают структурную комплементарность между соединением 6q и ферментом h-IAP, но и демонстрируют механистическую основу их взаимодействия. Полученные данные могут служить основой для дальнейшего рационального дизайна более эффективных ингибиторов h-IAP, обладающих улучшенными фармакологическими характеристиками и избирательностью действия.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что 2-бromo-7-(трифторметил)-5H-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин является универсальным исходным соединением для реакций нуклеофильного ароматического замещения ( $S_nAr$ ) и кросс-сочетания по методу Сузуки–Мияуры, что подтверждает его широкие возможности для дальнейшей функционализации [4-А, 3-А, 5-А, 7-А, 10-А].
2. Синтезированные 2-замещённые производные характеризуются стабильностью и высокой выходностью, что подтверждает эффективность применённых методов синтеза и пригодность полученного ядра для дальнейших химико-биологических исследований [1-А, 3-А, 6-А, 10А, 14-А].
3. Фармакологическое исследование *in vitro* показало способность синтезированных соединений ингибировать изоформы щелочной фосфатазы (h-TNAP и h-IAP), при этом отмечена относительно низкая селективность между мишениями, что требует дальнейшей оптимизации молекулярной структуры для повышения специфичности действия [4-А, 6-А, 12-А, 14-А].
4. Соединения 5h и 6b выделены как наиболее перспективные кандидаты для разработки селективных ингибиторов щелочной фосфатазы и обладают потенциалом стать лид-структурой для создания терапевтических агентов [1-А, 2-А, 12-А, 13-А].
5. Молекулярное моделирование позволило идентифицировать ключевые аминокислотные остатки ферментов, вовлечённые во взаимодействие с ингибиторами, что обеспечивает понимание механизма связывания и создаёт основу для рационального дизайна более эффективных и селективных соединений, а также направляет дальнейшие исследования в области органической химии и молекулярного моделирования [2-А, 6-А, 7-А, 5-А, 14-А].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Синтезированные производные 2-бром-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина обладают ингибирующей активностью в отношении изоформ щелочной фосфатазы (h-TNAP и h-IAP). Эти соединения могут служить основой для разработки новых потенциальных ингибиторов фермента, особенно с учётом их высокой активности в микромолярном диапазоне. Полученные результаты могут быть применены на начальных этапах поиска кандидатов в лекарственные препараты для терапии заболеваний, ассоциированных с патологической активностью TNAP.
2. Молекулярное моделирование (докинг) позволила детально охарактеризовать взаимодействия активных соединений с катализитическим сайтом ферментов. Полученные структурные сведения могут быть использованы в качестве основы для рационального проектирования и целенаправленной структурной оптимизации молекул с целью повышения избирательности к патологически значимым изоформам щелочной фосфатазы. Предполагаемые модификации способны улучшить фармакологический профиль соединений и минимизировать их потенциальную токсичность.
3. Соединения, синтезированные в ходе исследования, показали выраженную активность в микромолярном диапазоне концентраций, что указывает на их потенциальную пригодность для дальнейшей оценки эффективности. Эти соединения могут быть протестированы *in vitro* на различных клеточных линиях, а также *in vivo* в экспериментальных моделях, имитирующих патологические состояния, ассоциированные с избыточной активностью TNAP.
4. Возможность применения в фундаментальных биомедицинских исследованиях. Синтезированные тиадиазолопиримидины представляют интерес не только как потенциальные лекарственные средства, но и как инструменты для изучения роли щелочной фосфатазы в биологических процессах. Их можно использовать в модельных экспериментах для изучения

механизма действия фермента, его регуляции, а также для оценки влияния ингибирования фермента на физиологические и патологические процессы.

5. Использование разработанных синтетических подходов в органическом и медицинском синтезе. Методы синтеза, разработанные и оптимизированные в ходе выполнения диссертационной работы, могут быть использованы для получения широкого спектра функционализированных гетероциклических соединений. Эти подходы применимы в практическом органическом синтезе, в том числе для создания библиотек соединений в рамках программ по высокопроизводительному скринингу потенциально биологически активных молекул.
6. Создание базы для разработки отечественных биоактивных соединений. Проведённое исследование может стать частью долгосрочной стратегии развития национальной фармацевтической науки, направленной на разработку новых биоактивных молекул, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Полученные данные могут использоваться в образовательных, исследовательских и прикладных целях в рамках научных программ и при подготовке специалистов в области органической и медицинской химии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутунян, А.А. Исследования в области синтеза пиримидинов и полициклических азагетероциклов. /А.А. Арутунян // дис. ... канд. хим. наук. – Ереван: - 2017, - 247 с.
2. Куканиев, М.А. Синтез и химические превращения конденсированных производных 1,3,4-тиадиазола / М.А. Куканиев // дис. ... д-ра хим. наук. - Душанбе: - 1997, - 463 с.
3. Куканиев, М.А. Химия и биологическая активность 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. /М.А. Куканиев, Т.М. Салимов, К.Х. Хайдаров // - Москва: Спутник, - 2004, -С. 157-159.
4. Куканиев, М.А. 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины: синтез, свойства. / М.А. Куканиев, З.Г. Сангов, Р.О. Рахмонов, Ю. Хаджибаев, Т.М. Салимов, Н.М. Игидов // Душанбе, -2019, -С. 128-131.
5. Левин, Я.Ф. Конденсированные гетероциклы. Я.Ф. Левин, Н.Ф. Швинк, В.А. Кухтин // О продуктах конденсации этоксиметиленмалонового эфира с 2-аминотиазолами и 2-аминотиазолами // Докл. АН СССР, -1964. сер. хим. № 8, С. 1481–1484.
6. Павленко, А.А. Новые линейно связанные и конденсированные системы на основе 2-амино(бензо)тиазолов и их производных: дис. ... канд. хим. наук: - Воронеж: -2006. -С. 135.
7. Сайд Вали Султан. Синтез и превращения полифункциональных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина: дис. ... канд. хим. наук: - Душанбе: -2012. С. 107.
8. Сангов, З.Г. Синтез и antimикробная активность некоторых производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина: дис. ... канд. хим. наук: -Душанбе: - 2004. С. 114.
9. Шарипова, Р.Я. Синтез, превращения и свойства 2-бром-5-нитро-6-метилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола: дис. ... канд. хим. наук: - Душанбе. 2004. С. 104.

10. Agrofoglio L.A. Palladium-assisted routes to nucleosides / L.A. Agrofoglio, I. Gillaizeau, Y. Saito. //Chemical Reviews. – 2003. –Vol. 103, No 5. –P. 1875–1916.

11. Alam, S.N. Intestinal alkaline phosphatase prevents antibiotic-induced susceptibility to enteric pathogens / S.N. Alam, H. Yammine, O. Moaven, R. Ahmed, A. K Moss, B. Biswas, N. Muhammad, R. Biswas, A. Raychowdhury, K. Kaliannan, S. Ghosh, M. Ray, S.R. Hamarneh, S. Barua, N.S. Malo, A. K. Bhan, M. S. Malo, R. A. Hodin //Annals of Surgery. - 2014. -Vol. 259, No 4. -P. 715–722.

12. Ali, A.T. The relationship between alkaline phosphatase activity and intracellular lipid accumulation in murine 3T3-L1 cells and human preadipocytes / A.T. Ali, C.B. Penny, J.E. Paiker, G. Psaras, F. Ikram, N.J. Crowther //Annals of Clinical Biochemistry. – 2006, -Vol. 43, -Pt 3, -P. 207–213.

13. Allen, C.F. The structure of certain polyazaindenes. II. The product from ethyl acetoacetate and 3-amino-1,2,4-triazole / C.F. Allen, H.R. Beilfuss, Burness G.A., G.A. Reynolds, J.F. Tinker, J.A. VanAllan //J. Org. Chem. -1959, -Vol. 24, No 6, P. 779–787.

14. Al-Rashida, M. Therapeutic potential of alkaline phosphatase inhibitors / Al-Rashida M., Iqbal J. //Medicinal Research Reviews. -2014, -Vol. 34, No 4, P. 703–743.

15. Amatore, C. Kinetic data for the transmetallation/reductive elimination in palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura reactions: Unexpected triple role of hydroxide ions used as base / C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc. // Chemistry - A European Journal. – 2011, -Vol. 17, No 8, P. 2492–2503.

16. Amatore, C. Mechanistic origin of antagonist effects of usual anionic bases (OH<sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) as modulated by their countercations (Na<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) in palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura reactions / C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc. // Chemistry - A European Journal. – 2012, -Vol. 18, No 21, P. 6616–6625.

17. Amatore, C. Intimate mechanism of oxidative addition to zerovalent palladium complexes in the presence of halide ions and its relevance to the mechanism of

palladium-catalyzed nucleophilic substitutions. / C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez. //Journal of the American Chemical Society. - 1993, -Vol. 115, No 21, P. 9531–9544.

18. Amatore, C. Mechanism of oxidative addition of palladium(0) with aromatic iodides in toluene, monitored at ultramicroelectrodes / C. Amatore, F. Pflüger. //Organometallic. – 1990, -Vol. 9, No 8, P. 2276–2282.

19. Anderson, G.K, Kinetic and equilibrium studies of oxidative addition to platinum(II) and palladium (II) / G.K. Anderson, R.J. Cross // Chemical Society Reviews. – 1980, -Vol. 9, No 2, P. 185–214.

20. Anderson, H.C. Matrix vesicles in osteomalacic hypophosphatasia bone contain apatite-like mineral crystals. / H.C. Anderson, H.H. Hsu, D.C Morris, K.N. Fedde, M.P. Whyte // The American Journal of Pathology. – 1997, -Vol. 151, No. 6, P. 1555–1561.

21. Balasubramaniam, S. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability / S. Balasubramaniam, F. Bowling, K. Carpenter, J. Earl, J. Chaitow, J. Pitt, E. Mornet, D. Sillence, C. Ellaway // Journal of Inherited Metabolic Disease. – 2010, -Vol. 33, No. 1, P. 25–33.

22. Barder, T.E. Catalysts for Suzuki-Miyaura coupling processes: scope and studies of the effect of ligand structure / T.E. Barder, S.D. Walker, J.R. Martinelli, S.L. Buchwald // Journal of the American Chemical Society. -2005, -Vol. 127, No 13, P. 4685–4696.

23. Barnard, C. Palladium-catalyzed C–C coupling: Then and now / C. Barnard // Platinum Metals Review. -2008, -Vol. 52, No 1, P. 38–45.

24. Baumgartner-Sigl, S. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene / S. Baumgartner-Sigl, E. Haberlandt, S. Mumm, S. Scholl-Bürgi, C. Sergi, L. Ryan, K.L. Ericson, M.P. Whyte, W. Höglér // Bone. -2007, -Vol. 40, No 6, P. 1655–1661.

25. Bentala, H. Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide H. Bentala, W.R. Verweij, A. Huizinga-Van der Vlag, A.M. Van Loenen-Weemaes, D.K. Meijer, K. Poelstra // Shock. – 2002, -Vol. 18, No. 6, P. 561–566.

26. Berman, H.M. The Protein Data Bank / H.M. Berman, Westbrook J., Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne // Nucleic Acids Research. -2000, Vol. 28, No 1, P. 235–242.

27. Berthod, M. Modified BINAP: The How and the Why / M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire // Chemical Reviews. -2005, -Vol. 105, No 5, P. 1801–1836.

28. Bhongade, B.A. Biological activities of imidazo[2,1-b] [1,3,4]thiadiazole derivatives: A review / B.A. Bhongade, S. Talath, R.A. Gadad, A.K. Gadad // J. Saudi Chem. Soc. – 2016, -Vol. 20, Suppl. 1, P. 463–475.

29. Bilski, J. The role of intestinal alkaline phosphatase in inflammatory disorders of gastrointestinal tract / J. Bilski, A. Mazur-Bialy, D. Wojcik, J. Zahradnik-Bilska, B. Brzozowski, M. Magierowski, T. Mach, K. Magierowska, T. Brzozowski. // Mediators of Inflammation. -2017, -Vol. 2017, Article ID 9074601.

30. Braga, A.A.C. A theoretical study of the transmetalation process in the Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryls / A.A.C. Braga, N.H. Morgan, G. Ujaque, A. Lledós, F. Maseras. // Journal of Organometallic Chemistry. -2006, -Vol. 691, No 21, P. 4459–4466.

31. Braga, A.A.C. Computational characterization of the role of the base in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction / A.A.C. Braga, N.H. Morgan, G. Ujaque, F. Maseras. // Journal of the American Chemical Society. -2005, -Vol. 127, No 25, P. 9298–9307.

32. Braga, A.A.C. A DFT study of the full catalytic cycle of the Suzuki-Miyaura cross-coupling on a model system / A.A.C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras. // Organometallics. -2006, -Vol. 25, No 15, P. 3647–3658.

33. Buchet, R. Multisystemic functions of alkaline phosphatases / R. Buchet, J.L. Millán, D. Magne. // Methods in Molecular Biology, -2013, -Vol. 1053, P. 27–51.

34. Boechat, G.A. Placental alkaline phosphatase in pediatric adrenocortical cancer / G.A. Boechat, S.T. Stinghen, G. Custodio, M.A. Pianovski, F.R. Figueiredo, J. Jenkins, G.P. Zambetti, R.C. Ribeiro, B.C. Figueiredo. // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. -2011, -Vol. 33, No 2, P. 149–153.

35. Bortolato, M. Role of metal ions on the secondary and quaternary structure of alkaline phosphatase from bovine intestinal mucosa / M. Bortolato, F. Besson, B. Roux. // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. -1999, -Vol. 37, No 2, P. 310–318.

36. Borosky, G.L. Mechanism of the reaction catalyzed by human placental alkaline phosphatase / G.L. Borosky. // *The Journal of Physical Chemistry B*. -2014, -Vol. 118, No 49, P. 14302–14313.

37. Calvin, G. Organopalladium compounds / G. Calvin, G.E. Coates. // *Journal of the Chemical Society*. -1960, P. 2008–2016.

38. Carrow, B.P. Distinguishing between pathways for transmetalation in Suzuki-Miyaura reactions / B.P. Carrow, J.F. Hartwig. // *Journal of the American Chemical Society*. -2011, -Vol. 133, No 7, P. 2116–2119.

39. Carrow, B.P. Distinguishing between pathways for transmetalation in Suzuki-Miyaura reactions / B.P. Carrow, J.F. Hartwig. // *Journal of the American Chemical Society*. -2011, -Vol. 133, No 7, P. 2116–2119.

40. Casado, A.L. On the Configuration Resulting from Oxidative Addition of RX to Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> and the Mechanism of the cis-to-trans Isomerization of [PdRX(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Complexes (R = Aryl, X = Halide) / A.L. Casado, P. Espinet. // *Organometallics*. -1998, -Vol. 17, No 5, P. 954–959.

41. Cauwels, A. Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality / A. Cauwels, E. Rogge, B. Vandendriessche, S. Shiva, P. Brouckaert // *Cell Death & Disease*. -2014, -Vol. 5, Article e1102.

42. Chang, T.C. Regulation of the expression of placental alkaline phosphatase in human choriocarcinoma cells / T.C. Chang, J.K. Wang, M.W. Hung, C.H. Chiao, L.C. Tsai, G.G. Chang // *Biochemical Journal*. -1994, -Vol. 303, Pt 2, P. 199–204

43. Clare, B.W. Carbonic anhydrase inhibitors. Part 86. A QSAR study on some sulfonamide drugs which lower intra-ocular pressure, using the ACE non-linear statistical method / B.W. Clare, C.T. Supuran // *Eur. J. Med. Chem.* -2000, -Vol. 35, P. 859–865

44. Cole, D.E.C. Neurogenetic aspects of hyperphosphatasia in Mabry syndrome / D.E.C. Cole, M.D. Thompson // *Subcellular Biochemistry*. -2015, -Vol. 76, P. 343–361

45. Cruz, T. Identification of altered brain metabolites associated with TNAP activity in a mouse model of hypophosphatasia using untargeted NMR-based metabolomics analysis / T. Cruz, M. Gleizes, S. Balayssac, E. Mornet, G. Marsal, J.L. Millán, M. Malet-Martino, L.G. Nowak, V. Gilard, C. Fonta // *Journal of Neurochemistry*. -2017, -Vol. 140, No 5, P. 919–940

46. De, A. Serum alkaline phosphatase in oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma: A cross-sectional study / A. De, R. Puttannavar, F. Rahman, A. Adak, R. Sahoo, B.S.R. Prakash // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. -2018, -Vol. 22, No 3, P. 445–446

47. De Roo, M.G. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures / M.G. De Roo, N.G. Abeling, C.B. Majoie, A.M. Bosch, J.H. Koelman, J.M. Cobben, M. Duran, B.T. Poll-The // *Molecular Genetics and Metabolism*. -2014, -Vol. 111, No 3, P. 404–407

48. Diaz-Hernandez, M. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the neurotoxicity of extracellular tau / M. Diaz-Hernandez, A. Gomez-Ramos, A. Rubio, R. Gomez-Villafuertes, J.R. Naranjo, M.T. Miras-Portgal, J. Avila // *The Journal of Biological Chemistry*. -2010, -Vol. 285, No 42, P. 32539–32548

49. Diaz-Hernandez, M. Tissue non-specific alkaline phosphatase promotes axonal growth of hippocampal neurons / M. Diaz-Hernandez, F. Hernandez, M.T. Miras-Portugal, J. Avila // *Molecular Biology of the Cell*, -2015, -Vol. 26, No 3, P. 375–387

50. Dufert, M.A. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Unprotected, Nitrogen-Rich Heterocycles: Substrate Scope and Mechanistic Investigation / M.A. Dufert, K.L.

Billingsley, S.L. Buchwald // Journal of the American Chemical Society. -2013, - Vol. 135, No 34, P. 12877–12885

51.Đokic-Lisanin, M. Values of alkaline phosphatase and their isoenzyme profiles in patients with cancer in respect to bone and liver metastasis / M. Đokic-Lisanin, V. Pantovic, Z. Jovanovic, G. Samardzic, V. Jurisic // Archives of Oncology. -2013, - Vol. 21, No 1-2, P. 14–16

52.Doria, G. Synthesis and anti-inflammatory activity of 5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxamides / G. Doria, C. Passaratti, R. Magrini, M. Tibolla, A. Buttinoni, M. Ferrari, L. Tremolada // Farmaco Ed. Sci. - 1986, -Vol. 41, No 10, P. 737–746

53.Estève, D. Alkaline phosphatase and mineralization in adipose-derived stem cells / D. Estève, J. Galitzky, A. Bouloumié, C. Fonta, R. Buchet, D. Magne // Stem Cells International. -2016, -Vol. 2016, Article ID 1604157, P. 1–10

54.Farah, H.S. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in patients with chronic liver disease / H.S. Farah, A.A. Al-Atoom, G.M. Shehab // Jordan Journal of Biological Sciences. -2012, -Vol. 5, No 2, P. 125–130

55.Fawley, J. Intestinal alkaline phosphatase: a review of this enzyme role in the intestinal barrier function / J. Fawley, D.M. Gourlay // Journal of Surgical Research. -2016, -Vol. 202, No 2, P. 225–234

56.Fedde, K.N. Alkaline phosphatase knock-out mice recapitulate the metabolic and skeletal defects of infantile hypophosphatasia / K.N. Fedde, L. Blair, J. Silverstein, P. Coburn, L.M. Ryan, R.S. Weinstein, K. Waymire, S. Narisawa, J.L. Millán, G.R. MacGregor, M. P. Whyte // Journal of Bone and Mineral Research. - 1999, -Vol. 14, No 12, P. 2015–2026

57.Fitton, P. Oxidative addition of aryl halides to palladium (0) / P. Fitton, M.E. Johnson, J.E. McKeon // Chemical Communications (London). -1968, -Vol. No 1, P. 6–7

58.Fitton, P. Oxidative additions to palladium (0) / P. Fitton, J.E. McKeon // Chemical Communications (London). -1968, -Vol. No 1, P. 4–5

59.Fleisch, H. Mechanism of calcification: inhibitory role of pyrophosphate / H. Fleisch, S. Bisaz // *Nature*. -1962, -Vol. 195, No 4843, P. 911

60.Geddes, K. A new role for intestinal alkaline phosphatase in gut barrier maintenance / K. Geddes, D.J. Philpott // *Gastroenterology*. -2008, -Vol. 135, -No 1, P. 8–12

61.Glennon, R.A. Mesoionic xanthine analogs: phosphodiesterase inhibitory and hypotensive activity / R.A. Glennon, M.E. Rogers, J.D. Smith, M.K. El-Said. , J.L. Egle // *J. Med. Chem.* -1981, -Vol. 24, P. 658–661.

62. Glennon, R. A. Mesoionic xanthine analogs: antagonists of adenosine receptors / R. A. Glennon, S. M. Tejani-Butt, W. Padgett, J. W. Daly // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27. P. 1364–1367.

63.Goldberg, R. F. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition / R. F. Goldberg, W. G. Austen Jr., X. Zhang, G. Munene, G. Mostafa, S. Biswas, M. McCormack, K. R. Eberlin, J. T. Nguyen, H. S. Tatlidede, H. S. Warren, S. Narisawa, J. L. Millan, R. A. Hodin // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2008. – Vol. 105, No. 9. P. 3551–3560.

64.Goossen, L. J. The mechanism of the modified Ullmann reaction / L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, No. 31. P. 11102–11114.

65.Goossen, L. J. The mechanism of the copper-free Sonogashira coupling reaction / L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel // *Organometallics*. – 2005. – Vol. 24, No. 10. P. 2398–2410.

66.Goossen, L. J. Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides with alkynes: a DFT study / L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel // *Organometallics*. – 2006. – Vol. 25, No. 1. P. 54–67.

67.Gu, R. The prognostic value of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer / R. Gu, Y. Sun // *J. Cancer Res. Ther.* – 2018. – Vol. 14, Suppl. P. S468–S473.

68.Harmey, D. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by Akp2, Enpp1, and Ank: an integrated model of the pathogenesis of mineralization

disorders / D. Harmey, L. Hessle, S. Narisawa, K. A. Johnson, R. Terkeltaub, J. L. Millan // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164, No. 4. P. 1199–1209.

69. Harris, H. The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know / H. Harris // *Clin. Chim. Acta.* – 1990. – Vol. 186, No. 2. P. 133–150.

70. Hessle, L. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization / L. Hessle, K. A. Johnson, H. C. Anderson, S. Narisawa, A. Sali, J. W. Goding, R. Terkeltaub, J. L. Millan // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2002. – Vol. 99, No. 14. P. 9445–9449.

71. Hoylaerts, M. F. Functional significance of calcium binding to tissue-nonspecific alkaline phosphatase / M. F. Hoylaerts, S. van Kerckhoven, T. Kiffer-Moreira, C. Sheen, S. Narisawa, J. L. Millan // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, No. 3. Art. e0119874.

72. Idzko, M. Nucleotide signalling during inflammation / M. Idzko, D. Ferrari, H. K. Eltzschig // *Nature.* – 2014. – Vol. 509, No. 7500. P. 310–317.

73. Janssens, S. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition / S. Janssens, R. Beyaert // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2003. – Vol. 16, No. 4. P. 637–646.

74. Jeppsson, A. On the regulation of placental alkaline phosphatase / A. Jeppsson. – Umeå : Umeå University, 1984. 50 p.

75. Johansson Seechurn, C. C. C. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize / C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51, No. 21. P. 5062–5085.

76. Jutand, A. Rate and mechanism of oxidative addition of aryl halides to zerovalent palladium complexes: evidence of halide dissociation / A. Jutand, A. Mosleh // *Organometallics.* – 1995. – Vol. 14, No. 4. P. 1810–1817.

77. Katritzky, A. R. Synthesis and physicochemical properties of thiadiazolo[3,2-a]pyrimidinesulfonamides and thiadiazolo[3,2-a]triazinesulfonamides as candidates for topically effective carbonic anhydrase inhibitors / A. R. Katritzky,

K. C. Caster, T. H. Maren, C. W. Conroy, A. Bar-Ilan // *J. Med. Chem.* – 1987. – Vol. 30. P. 2058–2062.

78. Kellett, K. A. B. The role of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) in neurodegenerative diseases: Alzheimer's disease in focus / K. A. B. Kellett, N. M. Hooper // *Subcell. Biochem.* – 2015. – Vol. 76. P. 363–374.

79. Kiffer-Moreira, T. Catalytic signature of a heat-stable, chimeric human alkaline phosphatase with therapeutic potential / T. Kiffer-Moreira, C. R. Sheen, K. C. Gasque, M. Bolean, P. Ciancaglini, A. van Elsas, M. F. Hoylaerts, J. L. Millan // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No. 2. Art. e89374.

80. Kim, Y. M. A new synthetic route to 2-arylbenzofurans based on the palladium-catalyzed intramolecular Heck reaction / Y. M. Kim, S. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125, No. 7. P. 1696–1697.

81. Kukaniev, M. A. Synthesis and conversion of 6-fluoro derivatives of 1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine / M. A. Kukaniev, C. Párkányi // *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. – Vol. 48, No. 6. P. 1308–1311.

82. Kuo, T. R. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives / T. R. Kuo, C. H. Chen // *Biomarker Research.* – 2017. – Vol. 5. Art. 18.

83. Komoda, T. The function of carbohydrate moiety and alteration of carbohydrate composition in human alkaline phosphatase isoenzymes / T. Komoda, Y. Sakagishi // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Enzymology.* – 1978. – Vol. 523, No. 2. P. 395–406.

84. Kornis, G. Reaction of beta-keto esters with 2-amino-1,3,4-thiadiazoles. A reinvestigation / G. Kornis, P. J. Marks, C. G. Chidester // *J. Org. Chem.* – 1980. – Vol. 45. P. 4860–4863.

85. Kozlenkov, A. Residues determining the binding specificity of uncompetitive inhibitors to tissue-nonspecific alkaline phosphatase / A. Kozlenkov, M. H. le Du, P. Cuniasse, T. Ny, M. F. Hoylaerts, J. L. Millán // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – Vol. 19, No. 11. P. 1862–1872.

86. Lallès, J. P. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet / J. P. Lallès // *Nutr. Rev.* – 2010. – Vol. 68, No. 6. P. 323–332.

87. Lallès, J. P. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet / J. P. Lallès // *Nutr. Rev.* – 2014. – Vol. 72, No. 2. P. 82–94.

88. Lallès, J. P. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects / J. P. Lallès // *Nutr. Rev.* – 2014. – Vol. 72, No. 2. P. 82–94.

89. Langer, D. The ectonucleotidases alkaline phosphatase and nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 2 are associated with subsets of progenitor cell populations in the mouse embryonic, postnatal and adult neurogenic zones / D. Langer, Y. Ikehara, H. Takebayashi, R. Hawkes, H. Zimmermann // *Neuroscience*. – 2007. – Vol. 150, No. 4. P. 863–879.

90. Lauer, R. F. Cyclic condensation of 2-amino-1,3,4-thiadiazole with 1,3-dicarbonyl compounds / R. F. Lauer, G. J. Zenchoff // *J. Heterocycl. Chem.* – 1977. – Vol. 13, No. 2. P. 291–293.

91. le Du, M. H. Structural evidence of functional divergence in human alkaline phosphatases / M. H. le Du, J. L. Millán // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, No. 51. P. 49808–49814.

92. L-Rashida, M. Inhibitors of alkaline phosphatase: therapeutic and diagnostic implications / M. L-Rashida, J. Iqbal // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15, No. 1. P. 41–51.

93. le Du, M. H. Crystal structure of alkaline phosphatase from human placenta at 1.8 Å resolution. Implication for a substrate specificity / M. H. le Du, T. Stigbrand, M. J. Taussig, A. Menez, E. A. Stura // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, No. 12. P. 9158–9165.

94. Lee, B. H. Anthelmintic  $\beta$ -hydroxyketoamides (BKAs) / B. H. Lee, M. F. Clothier, F. E. Dutton, G. A. Conder, S. Johnson // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – Vol. 8. P. 3317–3320.

95. Lin, S. Placental alkaline phosphatase (PLAP) in sera of pregnant women infected with *Trypanosoma cruzi* / S. Lin, M. J. Sartori, L. Mezzano, S. P. de Fabro // *Placenta*. – 2005. – Vol. 26, No. 10. P. 789–792.

96. Linglart, A. Hypophosphatasia / A. Linglart, M. Biosse-Duplan // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2016. – Vol. 14, No. 3. P. 95–105.

97. Llinas, P. Structural studies of human placental alkaline phosphatase in complex with functional ligands / P. Llinas, E. A. Stura, A. Menez, Z. Kiss, T. Stigbrand, J. L. Millán, M. H. le Du // *J. Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 350, No. 3. P. 441–451.

98. Lomashvili, K. A. Upregulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis: potential mechanism for uremic vascular calcification / K. A. Lomashvili, P. Garg, S. Narisawa, J. L. Millán, W. C. O'Neill // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73, No. 9. P. 1024–1030.

99. Malo, M. S. Intestinal alkaline phosphatase promotes gut bacterial growth by reducing the concentration of luminal nucleotide triphosphates / M. S. Malo, O. Moaven, N. Muhammad, B. Biswas, S. N. Alam, K. P. Economopoulos, S. S. Gul, S. R. Hamarneh, N. S. Malo, A. Teshager, M. M. R. Mohamed, Q. Tao, S. Narisawa, J. L. Millán, E. L. Hohmann, H. S. Warren, S. C. Robson, R. A. Hodin // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2014. – Vol. 306, No. 10. P. G826–G838.

100. Malo, M. S. Intestinal alkaline phosphatase promotes gut bacterial growth by reducing the concentration of luminal nucleotide triphosphates / M. S. Malo, O. Moaven, N. Muhammad, B. Biswas, S. N. Alam, K. P. Economopoulos, S. S. Gul, S. R. Hamarneh, N. S. Malo, A. Teshager, M. M. R. Mohamed, Q. Tao, S. Narisawa, J. L. Millán, E. L. Hohmann, H. S. Warren, S. C. Robson, R. A. Hodin // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2014. – Vol. 306, No. 10. P. G826–G838.

101. Martin, A. R. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboronic acids with organic electrophiles / A. R. Martin, Y. Yang // *Acta Chem. Scand.* – 1993. – Vol. 47. P. 221–230.

102. Martin, D. L. Are GAD65 and GAD67 associated with specific pools of GABA in brain? / D. L. Martin, K. E. Barke // *Perspect. Dev. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 5, No. 2–3. P. 119–129.

103. Martin, R. Palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands / R. Martin, S. L. Buchwald // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – Vol. 41, No. 11. P. 1461–1473.

104. McQuillin, F. J. Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis / F. J. McQuillin, D. G. Parker, G. R. Stephenson. – Cambridge: Cambridge University Press, 1991. 440 p.

105. Millán, J. L. Mammalian alkaline phosphatases: from biology to applications in medicine and biotechnology / J. L. Millán // *Purinergic Signal.* – 2006. – Vol. 2, No. 2. P. 335–341.

106. Millán, J. L. The role of phosphatases in the initiation of skeletal mineralization / J. L. Millán // *Calcif. Tissue Int.* – 2013. – Vol. 93, No. 4. P. 299–306.

107. Millán, J. L. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia / J. L. Millán, S. Narisawa, I. Lemire, T. P. Loisel, G. Boileau, P. Léonard, S. Gramatikova, R. Terkeltaub, N. P. Camacho, M. D. McKee, P. Crine, M. P. Whyte // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23, No. 6. P. 777–787.

108. Millán, J. L. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia / J. L. Millán, M. P. Whyte // *Calcif. Tissue Int.* – 2016. – Vol. 98, No. 4. P. 398–416.

109. Millán, J. L. *Mammalian Alkaline Phosphatases: From Biology to Applications in Medicine and Biotechnology*. – Weinheim; Chichester: Wiley-VCH, 2006. 337 p.

110. Miyaura, N. Cross-coupling reaction of organoboron compounds via base-assisted transmetalation / N. Miyaura // *J. Organomet. Chem.* – 2002. – Vol. 653, No. 1–2. P. 54–57.

111. Miyaura, N. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds / N. Miyaura, A. Suzuki // *Chem. Rev.* – 1995. – Vol. 95, No. 7. P. 2457–2483.

112. Miyaura, N. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides / N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – Vol. 20, No. 36. P. 3437–3440.

113. Miyaura, N. The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases / N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki // *Synth. Commun.* – 1981. – Vol. 11, No. 7. P. 513–519.

114. Mornet, E. Hypophosphatasia: the mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene / E. Mornet // *Hum. Mutat.* – 2000. – Vol. 15, No. 4. P. 309–315.

115. Moulin, P. Hypophosphatasia may lead to bone fragility: don't miss it / P. Moulin, F. Vaysse, E. Bieth, E. Mornet, I. Gennero, S. Dalicieux-Laurencin, C. Baunin, M. T. Tauber, J. P. Salles // *Eur. J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 168, No. 7. P. 783–788.

116. Nageshwari, B. Human alkaline phosphatases in health and disease: a mini review / B. Nageshwari, M. Ramchander // *Int. J. Res. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 3, No. 3. P. 371–379.

117. Neale, F. C. The heat stability of human placental alkaline phosphatase / F. C. Neale, J. S. Clubb, D. Hotchkis, S. Rosen // *J. Clin. Pathol.* – 1965. – Vol. 18. P. 359–363.

118. Nunes, M. L. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn / M. L. Nunes, F. Mugnol, I. Bica, R. M. Fiori // *J. Child Neurol.* – 2002. – Vol. 17, No. 3. P. 222–224.

119. Okabe, T. Reaction of 2-amino-5-substituted-1,3,4-thiadiazole with 1,3-dicarbonyl compound / T. Okabe, E. Taniguchi, K. Maekawa // *J. Fac. Agric. Kyushu Univ.* – 1973. – Vol. 17, No. 2. P. 195–202.

120. Olech, E. M. Identification of a molecular defect in a stillborn fetus with perinatal lethal hypophosphatasia using a disease-associated genome sequencing approach / E. M. Olech, T. Zemojtel, A. Sowińska-Seidler, P. N. Robinson, S. Mundlos, M. Karczewski // *Pol. J. Pathol.* – 2016. – Vol. 67, No. 1. P. 78–83.

121. O'Neill, L. A. J. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity / L.A.J. O'Neill. , D. Golenbock, A.G. Bowie // *Nature Reviews Immunology*. - 2013. - Vol. 13, No. 6, P. 453–460.

122. Orsaria, M. Placental alkaline phosphatase (PLAP) study in ovarian cancer patients / M. Orsaria, A. P. Londero, S. Marzinotto, C. Di Loreto, D. Marchesoni, L. Mariuzzi // *Cancer Biomarkers*. – 2016. – Vol. 17, No. 4. P. 479–488.

123. Owaki, A. Clinical significance of serum alkaline phosphatase in hemodialysis patients: a retrospective 5-year observational study / A. Owaki, D. Inaguma, A. Tanaka, H. Shinjo, S. Inaba, K. Kurata // *Nephron Extra*. – 2017. – Vol. 7, No. 2. P. 78–87.

124. Park, B. S. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes / B. S. Park, J. O. Lee // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2013. – Vol. 45. Art. e66.

125. Paul, H. Ueber einige Umsetzungen von 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazol mit  $\beta$ -ketocarbonsäureestern und mit Diketonen / H. Paul, A. Sitte // *Monatshefte für Chemie*. – 1971. – Vol. 102, No. 2. P. 550–557.

126. Percudani, R. The B6 database: a tool for the description and classification of vitamin B6-dependent enzymatic activities and of the corresponding protein families / R. Percudani, A. Peracchi // *BMC Bioinformatics*. – 2009. – Vol. 10. Art. 273.

127. Peters, E. Alkaline phosphatase protects against renal inflammation through dephosphorylation of lipopolysaccharide and adenosine triphosphate / E. Peters, S. Geraci, S. Heemskerk, M. J. Wilmer, A. Bilos, B. Kraenzlin, N. Gretz, P. Pickkers, R. Masereeuw // *British Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 172, No. 20. P. 4932–4945.

128. Pilgram, K. Bridgehead nitrogen heterocycles. I. 2H (and 4H)-Pyrimido[1,2-b]pyridazin-2(and 4)-one, 3H-Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-one, and 7H-(1,3,4-)thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one systems / K. Pilgram, G. Jerome, R. Kuderna, D. Skiles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1971. – Vol. 36, No. 23. P. 3506–3510.

129. Polshettiwar, V. Silica-supported palladium: Sustainable catalysts for cross-coupling reactions / V. Polshettiwar, C. Len, A. S. Fihri // Coordination Chemistry Reviews. – 2009. – Vol. 253, No. 21-22. P. 2599–2626.

130. Ravenni, N. A human monoclonal antibody specific to placental alkaline phosphatase, a marker of ovarian cancer / N. Ravenni, M. Weber, D. Neri // mAbs. – 2014. – Vol. 6, No. 1. P. 86–94.

131. Rao, S.R. Tumour-derived alkaline phosphatase regulates tumour growth, epithelial plasticity and disease-free survival in metastatic prostate cancer / S.R. Rao, A.E. Snaith, D. Marino, X. Cheng, S.T. Lwin, I.R. Orriss, F.C. Hamdy, C.M. Edwards // British Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 116, No. 2. P. 227–236.

132. Russo, F. Synthesis of 1,3,4-thiadiazolo[3,2- $\alpha$ ]pyrimidin-5-one and isomeric 7-one derivatives / F. Russo, A. Santagati, M. Santagati // J. Het. Chem. – 1985. – Vol. 22. P. 297–299.

133. Sahu, J. K. Synthesis of condensed pyrimidines: Reactions of heterocyclic amines with ethoxymethylene malonate and ethyl benzoylacete / J. K. Sahu, A. S. Nayak // Indian J. Chem. – 1986. – Vol. 25B, No. 6. P. 654–655.

134. Sartori, M. J. Placental alkaline phosphatase (PLAP) in tissues of pregnant women infected with *Trypanosoma cruzi* / M. J. Sartori, L. Mezzano, S. Lin, S. Munoz, P. de Fabro // Tropical Medicine & International Health. – 2003. – Vol. 8, No. 11. P. 832–840.

135. Savinov, A. Y. Transgenic overexpression of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) in vascular endothelium results in generalized arterial calcification / A. Y. Savinov, M. Salehi, M. C. Yadav, I. Radichev, J. L. Millán, O. V. Savinova // Journal of the American Heart Association. – 2015. – Vol. 4, No. 4. Art. e002499.

136. Sapir-Koren, R. Bone mineralization and regulation of phosphate homeostasis / R. Sapir-Koren, G. Livshits // IBMS BoneKEy. – 2011. – Vol. 8, No. 6. P. 286–300.

137. Sebastian-Serrano, A. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase regulates purinergic transmission in the central nervous system during development and

disease / A. Sebastian-Serrano, L. de Diego-Garcia, C. Martinez-Frailes, J. Avila, H. Zimmermann, J. L. Millán, M. T. Miras-Portugal, M. Diaz-Hernandez // Computational and Structural Biotechnology Journal. – 2015. – Vol. 13. P. 95–100.

138. Sebastian-Serrano, A. Neurodevelopmental alterations and seizures developed by mouse model of infantile hypophosphatasia are associated with purinergic signalling deregulation / A. Sebastian-Serrano, T. Engel, L. de Diego-Garcia, L. A. Olivos-Ore, M. Arribas-Blazquez, C. Martinez-Frailes, C. Pérez-Díaz, J. L. Millán, A. R. Artalejo, M. T. Miras-Portugal, D. C. Henshall, M. Diaz-Hernandez // Human Molecular Genetics. – 2016. – Vol. 25, No. 19. P. 4143–4156.

139. Semmelhack, M. F. Palladium-catalyzed coupling of aryl halides with organotin compounds / M. F. Semmelhack, L. S. Ryono // Tetrahedron Letters. – 1973. – Vol. 14, No. 30. P. 2967–2970.

140. Shafiee, A. Selenium heterocycles. 15. Reaction of 2-aminoselenazoles and 2-amino-1,3,4-selendiazoles with acetylenic compounds / A. Shafiee, I. Lalezari // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1975. – Vol. 12, No. 4. P. 675–681.

141. Sharma, U. Alkaline Phosphatase: An Overview. / U. Sharma, D. Ral, R. Prasad // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol. 29, No. 3. P. 269–278.

142. Sharma, U. Alkaline Phosphatase: An Overview. / U. Sharma, D. Ral, R. Prasad // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol. 29, No. 3. P. 260–276.

143. Sheen, C. R. Pathophysiological role of vascular smooth muscle alkaline phosphatase in medial artery calcification. / C. R. Sheen, P. Kuss, S. Narisawa, M. C. Yadav, J. Nigro, W. Wang, T. N. Chhea, E. A. Sergienko, K. Kapoor, M. R. Jackson, M. F. Hoylaerts, A. B. Pinkerton, W. C. O'Neill, J. L. Millan // Journal of Bone and Mineral Research. – 2015. – Vol. 30, No. 5. P. 824–836.

144. Shukurov, S. S. Interaction of 2-bromo-7-methyl-5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2- $\alpha$ ]pyrimidine with methylene-active compounds and acid hydrolysis of its products. / S. S. Shukurov, M. A. Kukaniev, I. M. Nasyrov, K. S.

Zakharov, R. A. Karakhanov // Russian Chemical Bulletin. – 1993. – Vol. 42, No. 11. P. 1874–1878.

145. Shukurov, S. S. Synthesis and transformations of 2-(5-amino-(mercapto)-1,3,4-thiadiazolylthio)-7-methyl-5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines. / S. S. Shukurov, M.A. Kukaniev, I.M. Nasyrov, K.S. Zakharov, R.A. Karakhanov // Russ. Chem. Bull. – 1993. – Vol. 42. P. 1871–1874.
146. Silvent, J. Molecular evolution of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase allows prediction and validation of missense mutations responsible for hypophosphatasia. / J. Silvent, B. Gasse, E. Mornet, J. Y. Sire // The Journal of Biological Chemistry. – 2014. – Vol. 289, No. 35. P. 24168–24179.
147. Silpa, L. Direct Access to Fluorinated Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one Systems. / L. Silpa, J. Petrignet, M. Abarbri // Synlett. – 2014. – Vol. 25, No. 13. P. 1827–1830.
148. Sicre, C. DFT study on the mechanism of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction assisted by o-(dimethylamino)phenyl substituents. / C. Sicre, A. A. C. Braga, F. Maseras, M. M. Cid // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, No. 32. P. 7437–7443.
149. Stec, B. Refined structures of placental alkaline phosphatase show a consistent pattern of interactions at the peripheral site. / B. Stec, A. Cheltsov, J. L. Millán // Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications. – 2010. – Vol. 66, Pt 8. P. 866–870.
150. Stigbrand, T. Present status and future trends of human alkaline phosphatases. / T. Stigbrand // Progress in Clinical and Biological Research. – 1984. – Vol. 166. P. 3–14.
151. Stille, J. K. Mechanisms of oxidative addition of organic halides to Group 8 transition-metal complexes. / J. K. Stille, K. S. Y. Lau // Accounts of Chemical Research. – 1977. – Vol. 10, No. 12. P. 434–442.
152. Stinghen, S. T. Placental alkaline phosphatase as a biomarker of premalignant changes in the uterine cervix. / S. T. Stinghen, J. F. Moura, P. Zancanella, G. A. Rodrigues, M. A. Pianovski, E. Lalli, D. L. Arnold, J. C. Minozzo, L. G. Callefe,

R. C. Ribeiro, B. C. Figueiredo // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2006. – No. 1. Article ID 59527.

153. Straus, D. S. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. / D. S. Straus, C. K. Glass // Trends in Immunology. – 2007. – Vol. 28, No. 12. P. 551–558.

154. Su, F. Beneficial effects of alkaline phosphatase in septic shock. / F. Su, R. Brands, Z. Wang, C. Verdant, A. Bruhn, Y. Cai, W. Raaben, M. Wulferink, J. L. Vincent // Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 34, No. 8. P. 2182–2187.

155. Suiko, M. Relationship between the structures and cytotoxic activities of 1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines. / M. Suiko, S. Hayashida, S. Nakatsu // Agric. Biol. Chem. – 1982. – Vol. 46, No. 11. P. 2691–2695.

156. Suiko, M. Synthesis and antitumor activity of 2-alkaneshulfinyl (or alkanesulfonyl)-7-methyl-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones. / M. Suiko, K. Maekawa // Agric. Biol. Chem. – 1977. – Vol. 41, No. 10. P. 2047–2053.

157. Suiko, M. Mode of RNA synthesis inhibition by 1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines. / M. Suiko, E. Taniguchi, K. Maekawa, M. Eto // Agric. Biol. Chem. – 1980. – Vol. 44, No. 8. P. 1923–1927.

158. Suiko, M. RNA synthesis inhibition by 1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines. / M. Suiko, E. Taniguchi, K. Maekawa, M. Eto // Agric. Biol. Chem. – 1979. – Vol. 43. P. 741–746.

159. Suzuki, A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998. / A. Suzuki // Journal of Organometallic Chemistry. – 1999. – Vol. 576, No. 1-2. P. 147–168.

160. Suzuki, A. Carbon–carbon bonding made easy. / A. Suzuki // Chemical Communications. – 2005. – No. 38. P. 4759–4763.

161. Suzuki, A. Cross-coupling reactions of organoboranes: An easy way to construct C–C bonds (Nobel Lecture). / A. Suzuki // Angewandte Chemie International Edition. – 2011. – Vol. 50, No. 30. P. 6722–6737.

162. Solomon, A. L. The role of placental alkaline phosphatase in the regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in pregnancy complicated by diabetes: PhD thesis. / A. L. Solomon // Manchester: University of Manchester. – 2011. P. 282.

163. Takinami, H. The mutant (F310L and V365I) tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene from hypophosphatasia. / H. Takinami, M. Goseki-Sone, H. Watanabe, H. Orimo, R. Hamatani, M. Fukushi-Irie, I. Ishikawa // Journal of Medical and Dental Sciences. – 2004. – Vol. 51, No. 1. P. 67–74.

164. Tsuji, T. Synthesis of two amidine derivatives by the Vilsmeier-Haack reaction of 3-amino-4(3H)-pyrimidinethiolone and their conversion into 5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones. / T. Tsuji // Chem. Pharm. Bull. – 1974. – Vol. 22, No. 2. P. 471–472.

165. Tsuji, T. Convenient Synthesis of 2,7-Disubstituted 5H-1,3,4-Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones and Related Compounds. / T. Tsuji, R. Takenaka // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1982. – Vol. 55, No. 2. P. 637–638.

166. Tsuji, T. Syntheses and reactions of 3-amino-4(3H)-pyrimidones. / T. Tsuji, T. Ueda // Chem. Pharm. Bull. – 1971. – Vol. 19, No. 12. P. 2530–2533.

167. Tsuji, T. Syntheses and reactions of N-aminothiouracil and thiadiazolo[3,2-a]pyrimidinones. / T. Tsuji, Y. Otsuka // Chem. Pharm. Bull. – 1978. – Vol. 26, No. 9. P. 2765–2767.

168. Tuin, A. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. / A. Tuin, K. Poelstra, A. de Jager-Krikken, L. Bok, W. Raaben, M. P. Velders, G. Dijkstra // Gut. – 2009. – Vol. 58, No. 3. P. 379–387.

169. Urata, H. A novel and convenient method for the preparation of arylboron compounds. / H. Urata, M. Tanaka, T. Fuchikami // Chemistry Letters. – 1987. – Vol. 16, No. 4. P. 751–752.

170. Vallon, V. Adenosine and kidney function. / V. Vallon, B. Mühlbauer, H. Osswald // Physiological Reviews. – 2006. – Vol. 86, No. 3. P. 901–940.

171. Vrabel, L. A. Markedly increased circulating pyridoxal-5'-phosphate levels in hypophosphatasia. Alkaline phosphatase acts in vitamin B6 metabolism. / L. A.

Vrabel, S. P. Coburn // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1985. – Vol. 76, No. 2. P. 752–756.

172. Watts, N. L. Important the scope and understanding of the symmetric and asymmetric Suzuki coupling reaction: PhD thesis. / N. L. Watts // Norwich: University of East Anglia. – 2012. P. 205.

173. Weber, T. J. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: results from patient-reported outcome surveys. / T. J. Weber, E. K. Sawyer, S. Moseley, T. Odrljin, P. S. Kishnani // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2014. – Vol. 65, No. 10. P. 1522–1530.

174. Whyte, M. P. Hypophosphatasia: an overview for 2017. / M. P. Whyte // *Bone*. – 2017. – Vol. 102. P. 15–25.

175. Whyte, M. P. Perinatal hypophosphatasia: tissue levels of vitamin B6 are unremarkable despite markedly increased circulating concentrations of pyridoxal-5'-phosphate. Evidence for an ectoenzyme role for tissue-nonspecific alkaline phosphatase. / M. P. Whyte, J. D. Mahuren, K. N. Fedde, F. S. Cole, E. R. B. McCabe, S. P. Coburn // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1988. – Vol. 81, No. 4. P. 1234–1239.

176. Whyte, M. P. Vitamin B6: an overview. / M. P. Whyte, J. D. Mahuren, C. E. Shideler // *American Journal of Medical Technology*. – 1983. – Vol. 49, No. 1. P. 17–22.

177. Widdowson, D. A. Palladium catalysed Suzuki reactions of fluoroarenes. / D. A. Widdowson, R. // *Chemical Communications*. – 2003. – No. 5. P. 578–579.

178. Xiangyu, P. Serum alkaline phosphatase and mortality in patients on peritoneal dialysis. / P. Xiangyu, J. Zhao, Y. Wu // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2019. – Vol. 42, No. 2. P. E47–E54.

179. Yadav, M. C. Loss of skeletal mineralization by the simultaneous ablation of PHOSPHO1 and alkaline phosphatase function: a unified model of the mechanisms of initiation of skeletal calcification. / M. C. Yadav, A. M. Simao, S. Narisawa, C. Huesa, M. D. McKee, C. Farquharson, J. L. Millán // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2011. – Vol. 26, No. 2. P. 286–297.

180. Yang, Y. Dynamic evolution of the LPS-detoxifying enzyme intestinal alkaline phosphatase in zebrafish and other vertebrates. / Y. Yang, A. M. Wandler, J. H. Postlethwait, K. Guillemin // *Frontiers in Immunology*. – 2012. – Vol. 3. Art. 314.

181. Yin, L. Carbon–carbon coupling reactions catalyzed by heterogeneous palladium catalysts. / L. Yin, J. Liebscher // *Chemical Reviews*. – 2007. – Vol. 107, No. 1. P. 133–173.

182. Zimmerman, A. E. Microdiversity of extracellular enzyme genes among sequenced prokaryotic genomes. / A. E. Zimmerman, A. C. Martiny, S. D. Allison // *The ISME Journal*. – 2013. – Vol. 7, No. 6. P. 1187–1199.

183. Zimmerman, H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides. / H. Zimmerman // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2000. – Vol. 362, No. 4-5. P. 299–309.

184. Zimmerman, H. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase in the developing brain and in adult neurogenesis. / H. Zimmerman, D. Langer // *Subcellular Biochemistry*. – 2015. – Vol. 76. P. 61–84.

## **I. Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан**

**[1-А] Мамадшоева С.С.** О биологической активности производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина / Халикова М.Дж., Мамадшоева С.С., Наимов И.З., Рахимов И.Ф., Куканиев М.А., Сафаров С.Ш // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана – 2022. Т. XII, № 3. С. 108–116.

**[2-А] Мамадшоева С.С.** Синтез и ингибирующее свойство 8-замещенных-3-фторо-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиrimидинов / Амрохонов А. С., Мамадшоева С.С., Джадари Б., Халикова М. Дж., Саидов А. А., Рахимов И. Ф., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Наука и инновация – 2022. С. 116–128.

**[3-А] Мамадшоева С.С.** Получение 2-амино-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина / Халикова М.Дж., Наимов И.З., Сафаров С.Ш., Мамадшоева С.С., Джадари Б., Лангер П., Самихов Ш.Р // Вестник педагогического университета (Естественные науки). Издание Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни – 2021. № 3–4 (11–12). С. 292–300.

**[4-А] Мамадшоева С.С.** Щелочные фосфатазы — нетрадиционные иммунные белки / Мамадшоева С.С., Джадари Б., Халикова М. Дж., Саидов А. А., Рахимов И. Ф., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Наука и инновация – 2021. № 4. С. 152–162.

**[5-А] Мамадшоева С.С.** 7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидины как селективные ингибиторы щелочных фосфатаз (TNAP, IAP), энтопо-нуклеотидтрифосфат-гидролаз (ENTPDase 1,2,3,8), дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) / Джадари Б., Мамадшоева С. С., Халикова М. Дж., Саидов А. А., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Наука и инновация – 2020. № 4. С. 222–231.

**[6-А] Мамадшоева С.С.** Щелочные фосфатазы (APs), 2-замещённые-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидины как ингибиторы фосфатазы: синтез, структура-активность, молекулярный докинг / Джадари Б.,

Мамадшоева С. С., Халикова М., Саидов А.А., Самихов Ш. Р., Рахимов И. Ф.,  
Лангер П., Сафаров С. Ш // Вестник Таджикского национального  
университета. Серия естественных наук – 2020. № 2. С. 177–186.

**[7-А] Мамадшоева С.С.** Получение 2-арил-7-(трифторметил)-5-оксо-  
5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина / Мамадшоева С. С., Джафари Б.,  
Халикова М. Дж., Наимов И. З., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш //  
Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук –  
2020. № 4. С. 242–252.

## **II. Список работ в материалах международных конференций**

**[8-А] Мамадшоева С. С.** Палладий катализитические реакции кросс-  
сочетания Сузуки Мияура для синтеза новых производных гетероциклических  
систем и их механизмы / Холов М.Ш., Мамадшоева С. С., Сафаров С. Ш //  
Материалы международной научно-практической конференции «Большие  
данные и искусственный интеллект в развитии науки, промышленности и  
общества» (16–17 октября 2025 г.). С. 443-445.

**[9-А] Мамадшоева С.С.** Синтез, молекулярный докинг и изучение  
биологической активности 2-арилированные 12Н-бензотиазоло[3,2-  
б]хиназолин-12-онов против моноаминооксидаз / Наимов И. З., Гайбизода М. К.,  
Мамадшоева С. С., Сафаров С. Ш // Материалы международной научно-  
практической конференции «Большие данные и искусственный интеллект в  
развитии науки, промышленности и общества» (16–17 октября 2025 г.). С. 392-  
395.

**[10-А] Мамадшоева С.С.** Влияние структуры арилбороновых кислот и  
условий реакции на эффективность кросс-сочетания Сузуки–Мияуры при  
синтезе производных 2-бром-7-(трифторметил)-5Н- [1,3,4]тиадиазоло[3,2-  
а]пиrimидина / Мамадшоева С.С., Халикова С., Сафаров С.Ш // Материалы  
международной научно-практической конференции «Роль искусственного  
интеллекта в промышленности, энергетике, строительстве, транспорте,  
медицине, сельском хозяйстве, цифровизации экономики и инновационном

развитии Таджикистана» посвящённой объявлению 2025–2030 годов «Годами развития цифровой экономики и инноваций» (2–3 мая 2025 года), С.138-142

**[11-А] Мамадшоева С.С.** Палладий-катализируемая реакция Сузуки-Мияуры для некоторых S- и N-содержащих гетероциклов / Амрохонов А.С., Мамадшоева С.С., Холов М.Ш., Бехзод Д., Халикова М.Дж., Самихов Ш.Р., Петер Л., Сафаров С.Ш // Сборник статей первой международной научно-практической конференции “Перспективы развития исследований в области химии координационных соединений и аспекты их применения”, посвящённой памяти профессора Баситовой Саодат Мухаммедовны, 80- летию со дня рождения и 60-летию педагогической и научно-исследовательской деятельности доктора химических наук, профессора Азизкуловой Онаджон Азизкуловны. (30-31 марта 2022 г) - С. 247–251.

**[12-А] Мамадшоева С.С.** 2-Бром-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-а]пиrimидин-4-он — субстраты для палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания Сузуки–Мияуры / Мамадшоева С. С., Холов М. Ш., Бехзод Д., Халикова М. Дж., Саидов А., Рахимов И., Самихов Ш. Р., Петер Л., Сафаров С. Ш // Материалы III международной научнопрактической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвящённой 80-летию памяти д.х.н., член-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г). С. 91–97.

**[13-А] Мамадшоева С.С.** Получение и ингибирующие свойства новых производных 2-бром-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина как потенциальных ингибиторов Н-TNAP, Н-IAP / Мамадшоева С.С., Джафари Б., Халикова М.Дж., Карамбахшоев Х.З., Саидов А.А., Самихов Ш.Р., Лангер П., Сафаров С.Ш // Материалы II Международной научно-практической конференции «Роль женщин-ученых в развитии науки, инноваций и технологий» – 2021. С. 163–170.

**[14-А] Мамадшоева С.С.** Ингибирующие свойства 7 (трифторметил)-5-оксо-5н -1,3,4- тиадиазоло [3,2-а] пиrimидинов / Джафари Б., Мамадшоева С.

С., Наимов И. З., Халикова М. Дж., Саидов А. А., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Международный симпозиум по инновационному развитию науки. **2020**. - С. 209-211.