

РАЗРАБОТКА ВОСПРОИЗВОДИМОГО И МАСШТАБИРУЕМОГО МЕТОДА СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНА

© 2023 г. Д. С. Новикова^{1,*}, Ф. Дарвиш¹, Т. А. Григорьева¹, В. Г. Трибулович¹

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 24–26/49, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: dc.novikova@gmail.com

Поступило в редакцию 24 апреля 2023 г.

После доработки 24 апреля 2023 г.

Принято к печати 25 апреля 2023 г.

Разработан воспроизводимый и масштабируемый метод синтеза, получена и описана серия 3,6-замещенных производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, которые являются основой для рационального дизайна селективных ингибиторов АМФ-активируемой протеинкиназы. При формировании новых типов углеродного скелета показана возможность применения кросс-сочетания по Сузуки–Мияуре с использованием лигандов Бухвальда для образования С–С связи в стерически затрудненном положении 6,5,7-диметилзамещенного пиразоло[1,5-*a*]пиримидина.

Ключевые слова: пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, пиридин-1Н-пиразол-5-амин, ингибитор АМФК, Compound C, кросс-сочетание

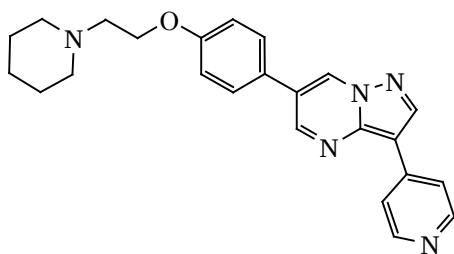
DOI: 10.31857/S0044460X23050049, **EDN:** DBOQGZ

АМФ-Активируемая протеинкиназа (АМФК) является одним из ключевых белков-регуляторов, устойчиво привлекающих внимание исследователей. Это обусловлено высокой вовлеченностью АМФК в энергетический гомеостаз как отдельной клетки, так и организма в целом [1]. Несмотря на сложную структуру киназы, представляющую собой мультисубъединичный комплекс, к настоящему моменту разработан ряд подходов к прямой и косвенной активации данного фермента, в частности через киназа-киназные процессы [2]. В связи с этим основные усилия исследователей направлены на поиск и разработку новых низкомолекулярных активаторов АМФК [3].

Очевидно, что для подобного multifunctional белка-регулятора представляет интерес не только активация, но и ингибирование. Это подтверждается работами, опубликованными в са-

мые последние годы, в частности, за авторством наиболее авторитетного специалиста в этой области профессора Харди [4]. Однако, если прямая активация АМФК возможна при действии низкомолекулярных соединений, аффинных к одному из трех сайтов активации, которые имеют достаточно уникальное строение, допускающее разработку селективных активаторов [5, 6], ингибиторы могут быть обнаружены только среди соединений, способных к непосредственному взаимодействию с АТФ-связывающим карманом за счет образования водородных связей аналогично взаимодействию аденина, в рамках современных парадигм. В настоящий момент выбор низкомолекулярных агентов, позволяющих с определенной степенью селективности ингибировать активность АМФК, осуществляется из двух структур – дорсоморфина (Compound C) и SBI-0206965 [7, 8]. Принимая во

Схема 1.



Дорсоморфин (Compound C)

внимание предельную консервативность АТФ-связывающего кармана киназ, становится понятной сложность разработки ингибиторов, обладающих высокой селективностью.

Исторически первым ингибитором АМФК стал дорсоморфин (схема 1). Он был идентифицирован в результате высокопроизводительного скрининга. В дальнейших исследованиях дорсоморфин не проявил значительного ингибирования ряда структурно родственных по отношению к АМФК киназ и был зафиксирован в качестве первого селективного ингибитора АМФК [9].

Несмотря на высокий интерес к модулированию активности АМФК, систематических исследований связи структура–активность для дорсоморфина, как и попыток рационального дизайна высокоселективных ингибиторов АМФК на основе данной молекулы не проводилось. В то же время способность дорсоморфина ингибировать различные киназы все же привлекла внимание исследователей. Были осуществлены попытки смены мишени и исследования связи структура–активность производных пиазоло[1,5-а]пиримидина

в отношении KDR (Kinase insert domain receptor; тирозинкиназа, рецептор фактора роста сосудистого эндотелия, тип 2) [10] и киназ, регулирующих BMP-зависимые (Bone morphogenetic protein; костный морфогенетический белок) сигнальные пути [11].

Начальные этапы рационального дизайна требуют создания библиотеки соединений из нескольких десятков соединений для первичного исследования зависимости структура–активность, причем варьирование структуры должно носить системный характер и обеспечивать объяснимые с точки зрения компьютерного моделирования различия в связывании низкомолекулярного соединения с белком-мишенью. Простейший анализ позволяет установить ключевую для построения библиотеки структуру **11a** (схема 2), которая позволит исследовать влияние на биологическую активность трех молекулярных фрагментов:

- изменение положения метоксигруппы в фенильном фрагменте позволяет направленно изменять расположение в пространстве концевой алкиламиноной цепочки конечного аналога дорсоморфина;
- наличие заместителей в пиримидиновом кольце позволяет обеспечить поворот фенильного кольца вокруг С–С связи относительно гетероциклического ядра;
- изменение положения в пиридиновом фрагменте С–С связи с гетероциклическим ядром позволяет исследовать особенности взаимодействия низкомолекулярного соединения с АТФ-связывающей полостью АМФК.

Гетероциклический фрагмент рассматриваемых соединений представляет собой жесткую и

Схема 2.

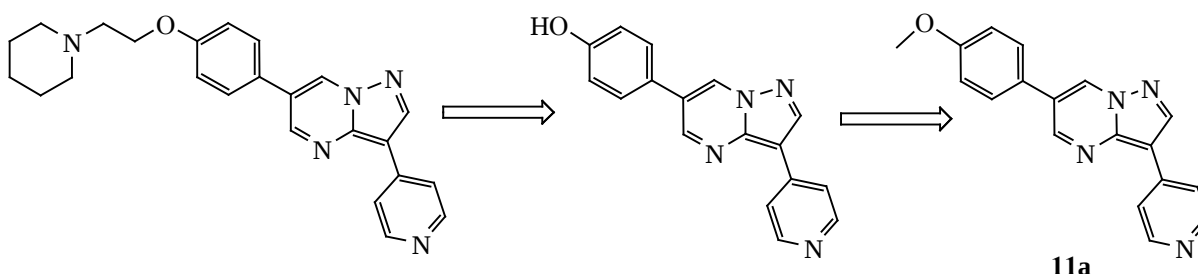
**11a**

Схема 3.

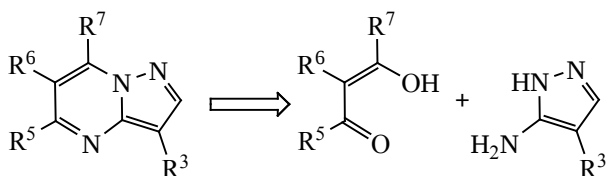
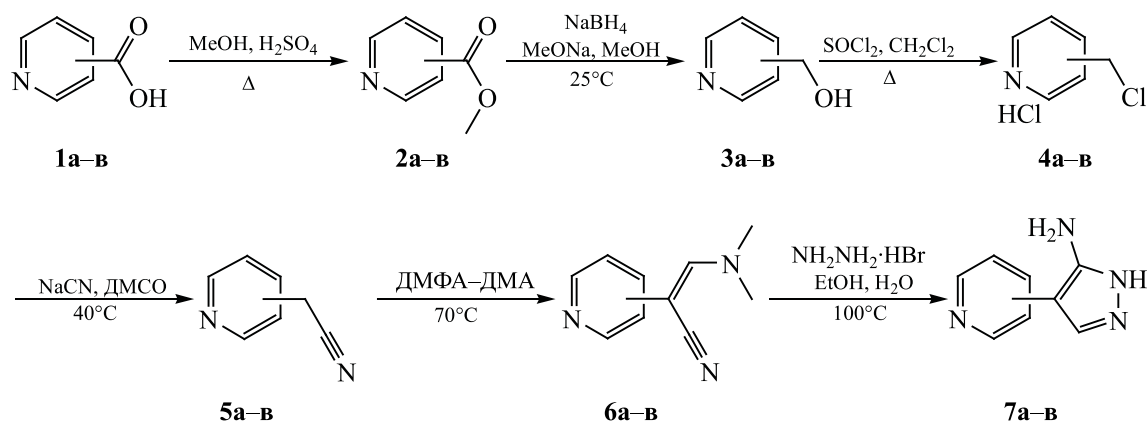


Схема 4.



4-пиридил (а), 3-пиридил (б), 2-пиридил (в).

плоскую молекулу пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, который является одной из привилегированных структур для дизайна комбинаторных библиотек, направленных на поиск лекарственных препаратов [12, 13]. Это, в частности, обусловлено наличием пяти положений для введения связывающих фрагментов по всей периферии скаффолда. Наиболее доступным методом формирования пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового ядра является циклоконденсация 5-аминопиразола с различными 1,3-бисэлектрофилами, в частности, с замещенными β-дикарбонильными соединениями (схема 3).

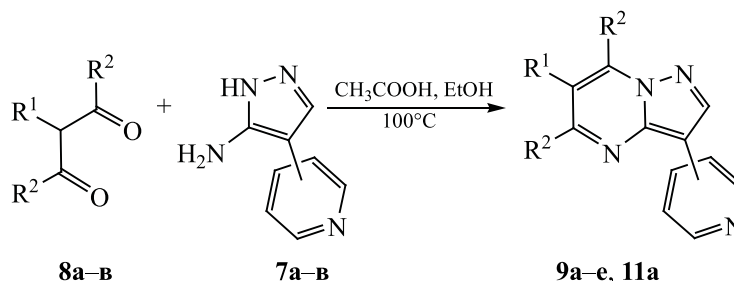
Ключевым гетероциклическим элементом данной схемы является 4-замещенный 1*H*-пиразол-5-амин. Для синтеза данного соединения нами была выбрана линейная стратегия, исходя из изоникотиновой (**1а**), никотиновой (**1б**) и пиколиновой (**1в**) кислот (схема 4).

Стадию этерификации для получения метиловых эфиров **2а–в** проводили по модифицированной методике на основе работы [14], оптимизация

синтетической процедуры позволила увеличить выход до 84–92%. Восстановление соединений **2а–в** до пиридинметанолов **3а–в** осуществляли боргидридом натрия в сравнительно новой модификации с катализом метилатом натрия [15]. При проведении данной реакции следует обратить внимание на разложение весьма устойчивого боратного комплекса целевого продукта с помощью HCl. Получение хлорметилпиридинов **4а–в** проводили по методу [16] с дополнительной кристаллизацией продукта из изопропанола в связи с необходимостью наиболее полного удаления кислотных загрязнений для успешного осуществления следующей стадии синтеза. Привлекательная возможность использования хлорметилпиридинов в виде оснований [17] оказалась неосуществимой ввиду их высокой склонности к самоконденсации.

Получение 2-пиридилацетонитрилов **5а–в** осуществляли путем нуклеофильного замещения цианистым натрием в апротонном биполярном растворителе (ДМСО). Методика синтеза с выходом

Схема 5.



R¹ = Br, R² = H (**8a**), CH₃ (**8b**); R¹ = 4-OCH₃-C₆H₄, R² = H (**8b**); R¹ = Br, R² = H, 4-пиридил (**9a**), 3-пиридил (**9b**), 2-пиридил (**9b**); R¹ = Br, R² = CH₃, 4-пиридил (**9g**), 3-пиридил (**9d**), 2-пиридил (**9e**); R¹ = 4-OCH₃-C₆H₄, R² = H, 4-пиридил (**11a**).

продукта 34% была впервые предложена в работе [18]. Более поздние модификации [16, 19] позволили увеличить выход, однако при этом использовался достаточно большой избыток цианистого натрия, так как один эквивалент нуклеофила уходил на нейтрализацию исходного хлорметилпиридина, взятого в виде гидрохлорида. Альтернативное эквимольное добавление триэтиламина в реакционную смесь для получения основания хлорметилпиридина *in situ* приводит к заметному снижению выхода. Применение минимального избытка цианистого натрия (2.2 экв.), в отличие от ранее предложенного трехкратного [19], позволило получить 2-пиридилацетонитрилы с устойчивыми выходами, превышающими 80%. Выделение продукта реакции возможно с помощью вакуумной дистилляции при остаточном давлении 0.7–2 кПа, при этом отсутствует необходимость применения установки Кюгельдор [16]. Полученные 2-пиридилацетонитрилы достаточно стабильны в виде основания, хранятся при 4°C и для дальнейшего синтеза не требуют превращения в гидрохлориды [11].

Литературная методика синтеза 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрилов **6a–b** [11] требовала применение двадцатикратного избытка диметилацетата диметилформамида и приводила к преимущественному смолообразованию. Оптимизация процесса позволила снизить избыток диметилацетата диметилформамида до 1.3, провести синтез в существенно более мягких условиях и, благодаря

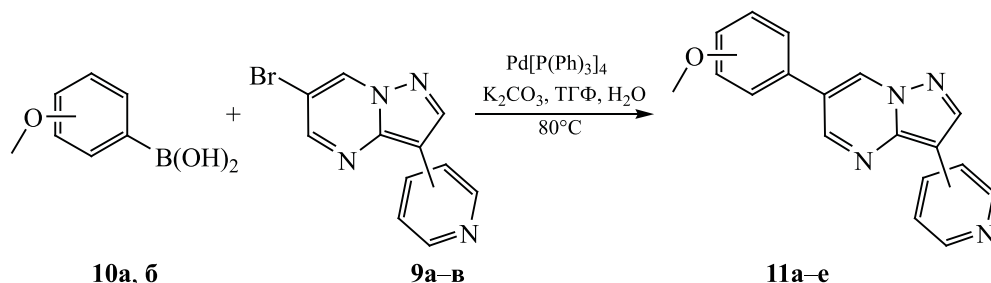
разработанному методу очистки, оценить истинный цвет кристаллических продуктов **6a–b** как желтоватый.

Стадия циклизации 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрилов **6a–b** в аминопиразолы **7a–b** проводилась нами как с основанием (гидразином), так и с различными его солями. Наиболее высокие выходы были получены при применении рекомендованного в [11] гидробромида гидразина в среде этанол–вода. Таким образом, шестистадийный синтез 4-пиридил-1*H*-пиразол-5-аминов **7a–b** по результатам неоднократных повторов осуществлен нами со средним выходом 41% в пересчете на исходные кислоты **1a–b**.

Следующий этап синтеза приводит к формированию непосредственно пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового фрагмента. В зависимости от применяемого 1,3-бизлектрофила мы можем получить либо функционализированный полупродукт при R¹ = Br (схема 5), либо целевой продукт при R¹ = 4-OMe-C₆H₄. С точки зрения стратегии химического синтеза, второй вариант имеет некоторые преимущества за счет использования параллельного синтеза замещенного 1,3-бизлектрофила, однако, с точки зрения комбинаторной стратегии, вариант построения функционализированной структуры пиразоло[1,5-*a*]пиримидина выглядит более предпочтительным. В данной работе нами были опробованы оба варианта.

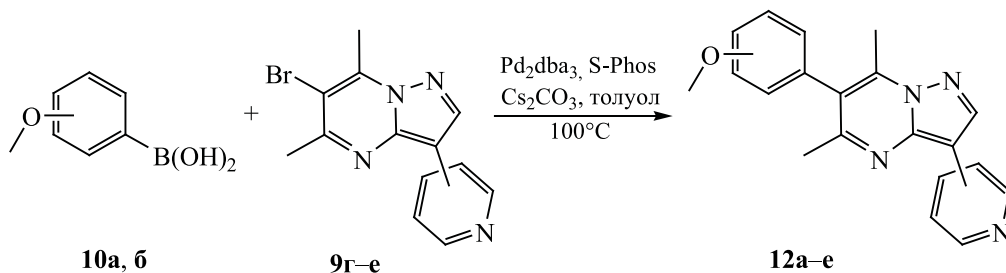
Броммалоновый альдегид **8a** синтезировали по методике [20, 21], показавшей высокую воспроиз-

Схема 6.



4-ОСН₃, 4-пиридил (**11a**), 3-пиридил (**11б**), 2-пиридил (**11в**); 3-ОСН₃, 4-пиридил (**11г**), 3-пиридил (**11д**), 2-пиридил (**11е**).

Схема 7.



4-ОСН₃, 4-пиридил (**12a**), 3-пиридил (**12б**), 2-пиридил (**12в**); 3-ОСН₃, 4-пиридил (**12г**), 3-пиридил (**12д**), 2-пиридил (**12е**).

водимость по выходу и чистоте продукта. Ацетилацетон бромировали до 3-бромацетилацетона **8б**, исходя из общих принципов получения α-галогенкарбонильных соединений. 4-Метоксифенилмалоновый альдегид **8в** синтезировали по методу [22], исходя из 4-метоксифенилуксусной кислоты. Все реакции циклоконденсации с образованием соединений **9a-е** и **11a** проводили в среде этанол-уксусная кислота. Как правило, продукты реакции не требовали специфической очистки, однако выделение соединений **9г-е** требовало большего времени.

Образование связи С–С между 6-бром-3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинами и 3-, 4-метокси замещенным фенолом проводилось с использованием реакции Сузуки–Мияуры (схема 6). Для этого по методике, описанной в [23], были синтезированы 3-метоксифенил- и 4-метоксифенилборные кислоты. Реакция проходила с удовлетвори-

тельными выходами (82–87%) и позволила получить продукты **11a-е** высокой чистоты.

В то же время использование в качестве катализатора стандартного Pd[P(Ph)₃]₄ для образования С–С связи в случае 6-бром-5,7-диметилзамещенных 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинов **9г-е** не привело к образованию детектируемых количеств целевого продукта. При этом применение каталитической системы Pd₂dba₃/S-Phos, предложенной Бухвальдом для стерически затрудненных случаев кросс-сочетания [24], показало удовлетворительные результаты и позволило получить соединения **12a-е** с выходом 67–78% (схема 7).

Таким образом, нами предложен воспроизводимый и масштабируемый лабораторный метод синтеза производных пиразоло[1,5-а]пиримидина для создания библиотеки потенциально активных ингибиторов киназной активности АМФК. В ходе работы были охарактеризованы ранее не

описанные соединения и синтезированы новые производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина. Показана высокая эффективность кросс-сочетания по Сузуки–Мияуре для создания углеродного скелета АМФК-направленных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 на частотах 400 и 100 МГц соответственно в $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 . Масс-спектры снимали на моноквадрупольном хромато-масс-спектрометре LCMS-2020 (Shimadzu) с ионизацией электрораспылением (ESI) в положительном режиме. Очистку продуктов для идентификации проводили на флеш-хроматографе Isolera Four (Biotage) с использованием картриджей SNAP KP-Sil 100 g (Biotage).

Общая методика получения метилового эфира пиридинкарбоновых кислот 2а–в. 50 г пиридинкарбоновой кислоты 1а–в (0.41 моль) суспендировали в 300 мл безводного метанола. При перемешивании 26 мл серной кислоты (0.49 моль) прибавляли в течение 30 мин, при этом реакционная смесь гомогенизировалась. Полученный раствор кипятили 12 ч. По окончании реакции метанол отгоняли при пониженном давлении, остаток выливали на 300 г льда и добавлением сухого Na_2CO_3 доводили pH до 8–9. Продукт экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×100 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли при пониженном давлении. Метилловый эфир пиридинкарбоновой кислоты очищали перегонкой в вакууме при остаточном давлении 2.7 кПа. Выход 47–51 г (84–92%). Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения пиридинметанолов 3а–в. К 20 мл безводного метанола добавляли 0.2 г металлического натрия. После полного растворения натрия при охлаждении добавляли 20 г метилового эфира пиридинкарбоновой кислоты 2а–в (0.15 моль), затем при интенсивном перемешивании добавляли 11.4 г свежерастертого NaBH_4 (0.3 моль). Реакция восстановления имеет индукционный период и может протекать весьма энергично, при резком повышении температуры следует поместить колбу в ледяную баню. Смесь

перемешивали 3 ч при комнатной температуре, после чего добавляли 150 мл метанола для удаления избытка NaBH_4 . Метанол отгоняли досуха при пониженном давлении, затем прибавляли 100 мл 20%-ного раствора HCl и нагревали при перемешивании в течение 1 ч, после чего охлаждали и нейтрализовали сухим K_2CO_3 до pH 8–9. Полученную смесь солей, воды и отслоившегося пиридинметанола экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли при пониженном давлении. Пиридинметанол очищали перегонкой в вакууме при остаточном давлении 0.13 кПа. Выход 12.4–13.0 г (78–82%). Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения гидрохлоридов хлорметилпиридинов 4а–в. К раствору 15 г пиридинметанола 3а–в (0.14 моль) в 200 мл дихлорметана при перемешивании прибавляли по каплям 20 мл тионилхлорида (32.8 г, 0.28 моль) таким образом, чтобы температура смеси не превышала 30°C. По окончании прибавления реакционную смесь перемешивали 3 ч, после чего растворитель отгоняли досуха при пониженном давлении. К остатку прибавляли 200 мл изопропанола, перемешивали суспензию в течение 30 мин, после чего отгоняли растворитель досуха при пониженном давлении. Гидрохлорид хлорметилпиридина перекристаллизовывали из изопропанола с применением активированного угля. Полученные таким образом продукты были стабильны и не содержали кислотных примесей. Выход 17.8–19.8 г (79–88%). Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения 2-пиридилацетонитрилов 5а–в. 22 г NaCN (0.45 моль) помещали в фарфоровую ступку, заливали 200 мл безводного DMSO и перетирали образовавшийся сольват до получения равномерной суспензии, после чего переносили в колбу. При перемешивании небольшими порциями добавляли 30.8 г сухого гидрохлорида хлорметилпиридина 4а–в (0.19 моль) таким образом, чтобы температура не превышала 40°C. По окончании прибавления смесь перемешивали 2 ч при 40°C, после чего выливали в раствор 100 г K_2CO_3 и 14 г KOH в 500 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×200 мл), при этом наблюдалось образование

трех слоев. Объединенные органические слои промывали 100 мл раствора NaCl и сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли при пониженном давлении. 2-Пиридилацетонитрил выделяли двукратной перегонкой при пониженном давлении. Первую перегонку проводили при остаточном давлении 0.5–0.6 кПа без разделения фракций. Вторая перегонка начиналась при 2.7 кПа, при этом перегонялся захваченный экстракцией ДМСО, затем давление снижали до 1.3 кПа и перегоняли 2-пиридилацетонитрил. Выход 18.2–19.3 г (81–86%). Полученные 2-пиридилацетонитрилы достаточно стабильны в виде основания, хранятся при 4°C и для дальнейшего синтеза не требуют превращения в гидрохлориды [11]. Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрилов 6а–в. Смесь 20 г 2-пиридилацетонитрила **5а–в** (0.17 моль), 26 г диметилацетата диметилфрмида (0.22 моль) и 150 мл ДМФА перемешивали при 70°C в течение 4 ч. По окончании реакции смесь отгоняли досуха при пониженном давлении и затем максимально досушивали при остаточном давлении 70 Па. Полученную массу перекристаллизовывали из минимального количества этилацетата. Выпавший осадок растворяли в 800 мл этилацетата, отфильтровывали на бумажном фильтре, затем пропускали через 10 см слой силикагеля. Отгонка растворителя позволила получить бледно-желтую кристаллическую массу 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрила. Выход 23.8–25.0 г (80–85%). Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения 4-пиридил-1H-пиразол-5-аминов 7а–в. Смесь 20 г 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрила **6а–в** (0.12 моль), 26 г гидробромида гидразина (0.23 моль), 200 мл этанола и 30 мл воды кипятили при перемешивании в течение 6 ч. По окончании реакции из реакционной смеси отгоняли этанол при пониженном давлении, добавляли 300 мл воды. pH смеси довели до 8–9 добавлением сухого K_2CO_3 , после чего интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Из смеси отгоняли 200 мл воды при пониженном давлении, остаток отфильтровывали, осадок сушили на воздухе. Сырой 4-пиридил-1H-пиразол-5-амин перекристаллизовывали из этанола. Выход 16.3–17 г (88–92%). Описание полученных соединений

приведено в Дополнительных материалах.

Броммалоновый альдегид (8а). 25 г 1,1,3,3-тетраметоксипропана (0.152 моль), 25 мл воды и 1.1 мл концентрированной HCl перемешивали до получения гомогенного раствора. Смесь охлаждали на ледяной бане и при перемешивании прибавляли по каплям 7.8 мл брома (24.3 г, 0.152 моль) с такой скоростью, чтобы реакционная смесь успевала обесцвечиваться, и ее температура не превышала 15°C. По окончании прибавления смесь упаривали при 2.7 кПа и температуре бани 40°C. Полученную влажную кристаллическую массу промыли 50 мл ледяной воды и 20 мл холодного CH_2Cl_2 . Продукт досушивали при пониженном давлении. Выход 17–20 г (73–86%).

3-Бромацетилацетон (8б). К смеси 15 г ацетилацетона (0.15 моль), 5 мл концентрированной HCl и 100 мл воды при охлаждении и при перемешивании прибавляли по каплям 7.7 мл брома (24 г, 0.15 моль) с такой скоростью, чтобы реакционная смесь успевала обесцвечиваться, и ее температура не превышала 15°C. По окончании реакции к смеси добавляли 200 мл этилацетата, перемешивали 5 мин, органический слой отделяли и промывали его до нейтральной реакции 10%-ным раствором NaHCO_3 . Растворитель отгоняли при пониженном давлении, полученный 3-бромацетилацетон применяли для дальнейшего синтеза без дополнительной очистки.

Общая методика получения 6-замещенных 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинов 9а–е, 11а. 16 г 4-пиридил-1H-пиразол-5-аминов **7а–в** (0.1 моль) и 0.1 моля дикарбонильного соединения **8а–в** растворяли в смеси 150 мл уксусной кислоты и 150 мл этанола. Полученный раствор кипятили при перемешивании в течение 6 ч. Реакционную смесь отгоняли досуха, затем добавляли 400 мл воды, 20 г K_2CO_3 и перемешивали полученную суспензию 10 мин. Осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола. При необходимости продукт перекристаллизовывали из толуола. Выход 23.7–25.3 г (86–92%) для соединений **9а–в**, 24.2–25.3 г (75–82%) для соединений **9г–е** и 24.2 г (80%) для соединения **11а**.

Общая методика получения 6-арилзамещенных 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинов 11а–е. В 80 мл ТГФ при перемешивании раство-

ряли 2 г 6-галогензамещенного 3-пиридилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина **9a–в** (7.3 ммоль), 0.05 г $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (0.043 ммоль, 0.5 мол%), 1.66 г метоксифенилборной кислоты **10a, б** (11 ммоль). Полученную смесь перемешивали 30 мин в слабом токе аргона, затем прибавляли раствор 5 г K_2CO_3 (36 ммоль) в 50 мл воды. Реакцию проводили при кипении с интенсивным перемешиванием в слабом токе аргона в течение 4 ч. По окончании реакции растворитель отгоняли досуха при пониженном давлении. Остаток перемешивали в 200 мл кипящего толуола, после чего отфильтровали горячим. Фильтрат осветляли 1 г силикагеля при кипении и перемешивании, вновь отфильтровали и доводили объем раствора до 15 мл. Через сутки отфильтровали выпавший осадок и сушили. Выход 1.80–1.92 г (82–87%).

6-(4-Метоксифенил)-3-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11a). Выход 1.92 г (87%), желтоватое кристаллическое вещество, т. пл. 215°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.83 с (3H, OCH_3), 7.10 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.84 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 8.15 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.59 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.96 с (1H, CH_{Ar}), 9.12 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.52 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.33 (OCH_3), 106.08 (C_{Ar}), 114.72 (CH_{Ar}), 119.62 (CH_{Ar}), 122.16 (C_{Ar}), 125.34 (C_{Ar}), 128.28 (CH_{Ar}), 132.61 (CH_{Ar}), 139.28 (C_{Ar}), 143.80 (CH_{Ar}), 143.84 (C_{Ar}), 149.98 (CH_{Ar}), 150.79 (CH_{Ar}), 159.70 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) $[M + H]^+$.

6-(4-Метоксифенил)-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11б). Выход 1.85 г (84%), желтоватое кристаллическое вещество, т. пл. 165–166°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.83 с (3H, OCH_3), 7.10 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 7.48 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, 4.8, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 7.83 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 8.45 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 4.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 8.52 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 8.88 с (1H, CH_{Ar}), 9.07 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.36 д. д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 0.8 Гц), 9.48 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.32 (OCH_3), 105.80 (C_{Ar}), 114.70 (CH_{Ar}), 121.81 (C_{Ar}), 123.78 (CH_{Ar}), 125.48 (C_{Ar}), 128.03 (C_{Ar}), 128.21 (CH_{Ar}), 132.30 (CH_{Ar}), 132.39 (CH_{Ar}), 142.95 (CH_{Ar}), 143.29 (C_{Ar}), 146.68 (CH_{Ar}), 146.89 (CH_{Ar}), 150.23 (CH_{Ar}), 159.63

($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) $[M + H]^+$.

6-(4-Метоксифенил)-3-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11в). Выход 1.81 г (82%), желтое кристаллическое вещество, т. пл. 184–185°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.82 с (3H, OCH_3), 7.10 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.23 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5, 4.8, $^5J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц), 7.83 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.87 т. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Гц), 8.46 д. т (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^5J_{\text{HH}}$ 1.1 Гц), 8.60 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 4.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9, $^5J_{\text{HH}}$ 1.0 Гц), 8.81 с (1H, CH_{Ar}), 9.09 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.49 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.31 (OCH_3), 109.66 (C_{Ar}), 114.69 (CH_{Ar}), 120.30 (CH_{Ar}), 121.11 (CH_{Ar}), 121.79 (C_{Ar}), 125.47 (C_{Ar}), 128.23 (CH_{Ar}), 132.54 (CH_{Ar}), 136.74 (CH_{Ar}), 143.57 (C_{Ar}), 144.07 (CH_{Ar}), 149.39 (CH_{Ar}), 150.44 (CH_{Ar}), 150.93 (C_{Ar}), 159.63 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) $[M + H]^+$.

6-(3-Метоксифенил)-3-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11г). Выход 1.9 г (86%), желтоватое кристаллическое вещество, т. пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.86 с (3H, OCH_3), 7.01–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.44–7.47 м (3H, CH_{Ar}), 8.16 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.59 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.99 с (1H, CH_{Ar}), 9.16 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.62 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.33 (OCH_3), 106.19 (C_{Ar}), 112.35 (CH_{Ar}), 114.34 (C_{Ar}), 119.17 (CH_{Ar}), 119.66 (CH_{Ar}), 122.15 (C_{Ar}), 130.34 (CH_{Ar}), 133.66 (CH_{Ar}), 134.54 (C_{Ar}), 139.20 (C_{Ar}), 144.13 (CH_{Ar}), 149.99 (CH_{Ar}), 150.93 (CH_{Ar}), 159.95 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) $[M + H]^+$.

6-(3-Метоксифенил)-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11д). Выход 1.91 г (87%), желтоватое кристаллическое вещество, т. пл. 173–174°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.86 с (3H, OCH_3), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.43–7.47 м (3H, CH_{Ar}), 7.48 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, 4.8, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 8.46 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 4.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 8.52 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 8.91 с (1H, CH_{Ar}), 9.11 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.37 д. д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 9.59 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.32 (OCH_3), 105.92 (C_{Ar}), 112.27 (CH_{Ar}), 114.27 (CH_{Ar}), 119.11 (CH_{Ar}), 121.80

(C_{Ar}), 123.79 (CH_{Ar}), 127.95 (C_{Ar}), 130.33 (CH_{Ar}), 132.44 (CH_{Ar}), 133.36 (CH_{Ar}), 134.67 (C_{Ar}), 143.31 (CH_{Ar}), 143.58 (C_{Ar}), 146.72 (CH_{Ar}), 146.96 (CH_{Ar}), 150.36 (CH_{Ar}), 159.95 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) [$M + H$]⁺.

6-(3-Метоксифенил)-3-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (11е). Выход 1.83 г (82%), желтое кристаллическое вещество, т. пл. 171°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.86 с (3H, OCH₃), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.24 д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5, 4.8, ⁵J_{HH} 1.2 Гц), 7.43–7.46 м (3H, CH_{Ar}), 7.87 т. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.7, ⁴J_{HH} 1.9 Гц), 8.47 д. т. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.9, ⁵J_{HH} 1.1 Гц), 8.60 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 4.8, ⁴J_{HH} 1.9, ⁵J_{HH} 0.9 Гц), 8.84 с (1H, CH_{Ar}), 9.12 д (1H, CH_{Ar}, ⁴J_{HH} 2.3 Гц), 9.59 д (1H, CH_{Ar}, ⁴J_{HH} 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 55.32 (OCH₃), 109.76 (C_{Ar}), 112.33 (CH_{Ar}), 114.24 (CH_{Ar}), 119.13 (CH_{Ar}), 120.35 (CH_{Ar}), 121.17 (CH_{Ar}), 121.78 (C_{Ar}), 130.31 (CH_{Ar}), 133.59 (CH_{Ar}), 134.66 (C_{Ar}), 136.75 (CH_{Ar}), 143.85 (C_{Ar}), 144.41 (CH_{Ar}), 149.40 (CH_{Ar}), 150.57 (CH_{Ar}), 150.86 (C_{Ar}), 159.94 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) [$M + H$]⁺.

Общая методика получения 6-арил-5,7-диметилзамещенных 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинов 12а–е. В 120 мл толуола при перемешивании растворяли 0.04 г Pd₂(dba)₃ (0.044 ммоль, 0.66 мол%) и 0.08 г 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (Sphos, 0.195 ммоль), полученный раствор перемешивали в течение 30 мин в небольшом токе аргона. К реакционной смеси прибавляли 2 г 6-галоген-5,7-диметилзамещенного 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидина **9г–е** (6.6 ммоль), 1.66 г метоксифенилборной кислоты **10а, б** (11 ммоль) и 6 г Cs₂CO₃ (18.4 ммоль). Реакцию проводили при 100°C с интенсивным перемешиванием в слабом токе аргона в течение 16 ч. По окончании реакции объем толуола доводили до 200 мл, доводили до кипения и фильтровали горячим. Фильтрат осветляли 1 г силикагеля при кипении и перемешивании, вновь фильтровали и доводили объем раствора до 15 мл. Через сутки отфильтровывали выпавший осадок и сушили. Выход 1.46–1.7 г (67–78%).

6-(4-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12а). Выход 1.7 г (78%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 175–177°C. Спектр ЯМР ¹H

(ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.10 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.33 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 8.18 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 6.2 Гц), 8.56 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 6.2 Гц), 8.90 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 105.26 (C_{Ar}), 114.26 (CH_{Ar}), 119.40 (CH_{Ar}), 122.21 (C_{Ar}), 126.91 (C_{Ar}), 131.24 (CH_{Ar}), 139.78 (C_{Ar}), 142.81 (CH_{Ar}), 143.84 (C_{Ar}), 144.14 (C_{Ar}), 149.86 (CH_{Ar}), 159.04 (C_{Ar}), 159.51 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + H$]⁺.

6-(4-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12б). Выход 1.52 г (70%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 156–158°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.10 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.33 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.51 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.0, 4.8, ⁵J_{HH} 0.9 Гц), 8.47 д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 4.7, ⁴J_{HH} 1.6 Гц), 8.50 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.0, ⁴J_{HH} 2.3, 1.7 Гц), 8.78 с (1H, CH_{Ar}), 9.33 д. д. (1H, CH_{Ar}, ⁴J_{HH} 2.3, ⁵J_{HH} 0.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 14.88 (CH₃), 24.86 (CH₃), 55.16 (OCH₃), 104.70 (C_{Ar}), 114.30 (CH_{Ar}), 121.69 (C_{Ar}), 123.68 (CH_{Ar}), 125.33 (C_{Ar}), 127.95 (C_{Ar}), 131.30 (CH_{Ar}), 136.25 (CH_{Ar}), 139.40 (C_{Ar}), 141.55 (C_{Ar}), 143.99 (C_{Ar}), 146.47 (CH_{Ar}), 150.23 (CH_{Ar}), 158.97 (C_{Ar}), 159.40 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + H$]⁺.

6-(4-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12в). Выход 1.58 г (72%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 170–172°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.10 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.26 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5, 4.8, ⁵J_{HH} 1.2 Гц), 7.53 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.90 т. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 1.9 Гц), 8.43 д. т. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.9, ⁵J_{HH} 1.1 Гц), 8.57 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 4.9, ⁴J_{HH} 1.9, ⁵J_{HH} 1.0 Гц), 8.76 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 108.92 (C_{Ar}), 114.26 (CH_{Ar}), 120.55 (CH_{Ar}), 121.63 (CH_{Ar}), 122.02 (C_{Ar}), 126.75 (C_{Ar}), 131.43 (CH_{Ar}), 136.53 (CH_{Ar}), 139.07 (CH_{Ar}), 143.28 (C_{Ar}), 144.79 (CH_{Ar}), 149.44 (CH_{Ar}), 150.48 (CH_{Ar}), 159.01 (C_{Ar}), 159.50 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + H$]⁺.

6-(3-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12г).

Выход 1.64 г (75%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.24–7.26 м (2H, CH_{Ar}), 7.43–7.45 м (1H, CH_{Ar}), 8.18 д (2H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.56 д (2H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.93 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 105.77 (C_{Ar}), 112.12 (CH_{Ar}), 114.22 (C_{Ar}), 118.98 (CH_{Ar}), 119.25 (CH_{Ar}), 122.10 (C_{Ar}), 128.42 (CH_{Ar}), 129.98 (CH_{Ar}), 134.86 (C_{Ar}), 139.49 (C_{Ar}), 144.15 (C_{Ar}), 149.86 (CH_{Ar}), 159.03 (C_{Ar}), 159.69 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + \text{H}$]⁺.

6-(3-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12д).

Выход 1.46 г (67%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 165–167°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.24–7.27 м (2H, CH_{Ar}), 7.44–7.46 м (1H, CH_{Ar}), 7.50 д. д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, 4.8, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 8.48 д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 4.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 8.51 д. д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 8.85 с (1H, CH_{Ar}), 9.35 д. д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 105.69 (C_{Ar}), 112.03 (CH_{Ar}), 114.01 (CH_{Ar}), 118.94 (CH_{Ar}), 121.40 (C_{Ar}), 123.54 (CH_{Ar}), 127.33 (C_{Ar}), 127.93 (CH_{Ar}), 130.36 (CH_{Ar}), 134.37 (C_{Ar}), 138.24 (CH_{Ar}), 143.01 (CH_{Ar}), 143.79 (C_{Ar}), 146.93 (C_{Ar}), 150.54 (CH_{Ar}), 159.04 (C_{Ar}), 159.65 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + \text{H}$]⁺.

6-(3-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12е).

Выход 1.54 г (71%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.24–7.27 м (3H, CH_{Ar}), 7.43–7.45 м (1H, CH_{Ar}), 7.90 т. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Гц), 8.44 д. т (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^5J_{\text{HH}}$ 1.1 Гц), 8.57 д. д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 4.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 8.78 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 109.53 (C_{Ar}), 112.04 (CH_{Ar}), 114.13 (CH_{Ar}), 118.96 (CH_{Ar}), 120.15

(CH_{Ar}), 121.07 (CH_{Ar}), 121.77 (C_{Ar}), 127.44 (CH_{Ar}), 130.88 (CH_{Ar}), 136.39 (C_{Ar}), 137.93 (C_{Ar}), 142.55 (C_{Ar}), 144.62 (CH_{Ar}), 149.20 (CH_{Ar}), 150.24 (C_{Ar}), 159.06 (C_{Ar}), 159.64 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + \text{H}$]⁺.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Новикова Дарья Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-4570>

Григорьева Татьяна Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1271-0328>

Трибулович Вячеслав Генрихович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-4962>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00296).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23050049 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trefts E., Shaw R.J. // Mol. Cell. 2021. Vol. 81. N 18. P. 3677. doi 10.1016/j.molcel.2021.08.015
2. Tarasiuk O., Miceli M., Di Domizio A., Nicolini G. // Biology. 2022. Vol. 11. N 7. P. 1041. doi 10.3390/biology11071041
3. Новикова Д.С., Гарабаджю А.В., Мелино Дж., Барлев Н.А., Трибулович В.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 7. С. 1497; Novikova D.S., Garabadzhiu A.V., Melino G., Barlev N.A., Tribulovich V.G. // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. N 7. P. 1497. doi 10.1007/s11172-015-1036-x
4. Russell F.M., Hardie D.G. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. N 1. P. 186. doi 10.3390/ijms22010186

5. Novikova D.S., Grigoreva T.A., Ivanov G.S., Barlev N.A., Tribulovich V.G. // *ChemMedChem*. 2020. Vol. 15. N 24. P. 2521. doi 10.1002/cmdc.202000579
6. Novikova D.S., Grigoreva T.A., Zolotarev A.A., Garabadzhiu, A.V., Tribulovich, V.G. // *RSC Adv*. 2018. Vol. 8. N 60., P. 34543. doi 10.1039/C8RA07576J
7. Dasgupta B., Seibel W. // *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1732. P. 195. doi 10.1007/978-1-4939-7598-3_12
8. Dite T.A., Langendorf C.G., Hoque A., Galic S., Rebello R.J., Owens A.J., Lindqvist L.M., Ngoei K.R.W., Ling N.X.Y., Furic L., Kemp B.E., Scott J.W., Oakhill J.S. // *J. Biol. Chem.* 2018. Vol. 293. N 23. P. 8874. doi 10.1074/jbc.RA118.003547
9. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M.F., Goodyear L.J., Moller D.E. // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. N 8. P. 1167. doi 10.1172/JCI13505
10. Fraley M.E., Rubino R.S., Hoffman W.F., Hambaugh S.R., Arrington K.L., Hungate R.W., Bilodeau M.T., Tebben A.J., Rutledge R.Z., Kendall R.L., McFall R.C., Huckle W.R., Coll K.E., Thomas K.A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. N 24. P. 3537. doi 10.1016/S0960-894X(02)00827-2
11. Cuny G.D., Yu P.B., Laha J.K., Xing X., Liu J.F., Lai C.S., Deng D.Y., Sachidanandan C., Bloch K.D., Peterson R.T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. N 15. P. 4388. doi 10.1016/j.bmcl.2008.06.052
12. Cherukupalli S., Karpoomath R., Chandrasekaran B., Hampannavar G.A., Thapliyal N., Palakollu V.N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 126. P. 298. doi 10.1016/j.ejmech.2016.11.019
13. Arias-Gómez A., Godoy A., Portilla J. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 9. P. 2708. doi 10.3390/molecules26092708
14. Moszczyński-Pętkowski R., Majer J., Borkowska M., Bojarski Ł., Janowska S., Matłoka M., Stefaniak F., Smuga D., Bazydło K., Dubiel K., Wieczorek M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 155. P. 96. doi 10.1016/j.ejmech.2018.05.043
15. Prasanth C.P., Ebbin J., Abhijith A., Nair D.S., Ibnusaud I., Raskatov J., Singaram B. // *J. Org. Chem.* 2018. Vol. 83. N 3. P. 1431. doi 10.1021/acs.joc.7b02993
16. Rüger N., Roatsch M., Emmrich T., Franz H., Schüle R., Jung M., Link A. // *ChemMedChem*. 2015. Vol. 10. N 11. P. 1875. doi 10.1002/cmdc.201500335
17. Kaushik M.P., Vaidyanathaswamy R. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1995. Vol. 102. N 1–4. P. 45. doi 10.1080/10426509508042541
18. Borne R.F., Aboul-Enein H.Y. // *J. Heterocycl. Chem.* 1980. Vol. 17. N 7. P. 1609. doi 10.1002/jhet.5570170753
19. Demchuk O.P., Hryshchuk O.V., Vashchenko B.V., Radchenko D.S., Kovtunenkov V.O., Komarov I.V., Grygorenko O.O. // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 2019. N 34. P. 5937. doi 10.1002/ejoc.201901001
20. Trofimenko S. // *J. Org. Chem.* 1963. Vol. 28. N 11. P. 3243. doi 10.1021/jo01046a526
21. Tomsho J.W., McGuire J.J., Coward J.K. // *Org. Biomol. Chem.* 2005. Vol. 3. N 18. P. 3388. doi 10.1039/B505907K
22. Chen H.J., Chew C.Y., Chang E.H., Tu Y.W., Wei L.Y., Wu B.H., Chen C.H., Yang Y.T., Huang S.C., Chen J.K., Chen I.C., Tan K.T. // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. Vol. 140. N 15. P. 5224. doi 10.1021/jacs.8b01159
23. Tribulovich V.G., Garabadzhiu A.V., Kalvin'sh I. // *Pharm. Chem. J.* 2011. Vol. 45. N 4. P. 241. doi 10.1007/s11094-011-0605-z
24. Barder T.E., Walker S.D., Martinelli J.R., Buchwald S.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127. N 13. P. 4685. doi 10.1021/ja042491j

Development of a Reproducible and Scalable Method for the Synthesis of Biologically Active Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives

D. S. Novikova^{a,*}, F. Darwish^a, T. A. Grigoreva^a, and V. G. Tribulovich^a

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

**e-mail: dc.novikova@gmail.com*

Received April 24, 2023; revised April 24, 2023; accepted April 25, 2023

A reproducible and scalable method for the synthesis was developed, and a series of 3,6-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, which are the basis for the rational design of selective inhibitors of AMP-activated protein kinase, was obtained and characterized. In the course of the formation of new types of carbon skeleton, the possibility of applying Suzuki–Miyaura cross-coupling with Buchwald ligands to form C–C bond in the sterically hindered position 6 of 5,7-dimethyl-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine was shown.

Keywords: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, pyridine-1*H*-pyrazol-5-amine, AMPK inhibitor, Compound C, cross-coupling