

**СРАВНЕНИЕ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ С МЕТОДИКОЙ
МВ ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ СИНТЕЗЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДАЗИНА**

А. П. ЕНГОЯН^{*1,2}, Т. А. ГОМКЦЯН¹, А. В. КАРАПЕТЯН¹ и Р. С. ШАИНОВА^{1,2}

¹Национальный аграрный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул. Теряна, 74

²ГОУ ВПО Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0051, Ереван, ул. О.Эмина, 123

*E-mail: ayengoyan@mail

Поступило 25 I 2017

Традиционными методами, а также под действием микроволнового (МВ) облучения осуществлен синтез новых биологически активных производных неконденсированных и конденсированных би- и трициклических гетеросистем на основе гидразидов и ацетогидразидов пиридазина и пиразолилпиридазина. Проведен сравнительный анализ этих двух методик и оценена эффективность метода МВ облучения в зависимости от условий протекания реакций.

Табл. 1, библиограф. ссылок 60.

Соединения, синтезированные на основе пиридазинового и пиразольного гетероциклов, обладают широким спектром биологической активности и применяются не только в медицинской практике, но и в сельском хозяйстве в качестве химических средств защиты растений [1]. Пиридазиновый цикл входит в состав сульфаниламидных препаратов (салазодин, сульфапиридазин), антигипертензивных средств (гидралазин, дигидралазин). Среди них выявлены соединения для профилактики вирусного гепатита С [2], ингибиторы различных киназ [3-5], краун-эфиры пиридазина, проявляющие антимуtagenную активность [6]. К ряду пиразолов относятся антипирин, пирамидон, анальгин, бутадион, пропифеназон.

В ряду производных пиразола известны эффективные инсектициды (ацетопрол, хлорантранилипрол, циантранилипрол, диметилан, этипрол, фипронил, изолан, пираклофос, пирафлупрол, пирипрол, пиrolан, риза-

зол, тебуфенпирад, толфенпирад, ванилипрол) и фунгициды (биксафен, фенпиразамин, флуксапироксад, фураметпир, изопиразам, пенфлуфен, пентиопирад, пираклостробин, пираметостробин, пираоксистробин, рабензазол, седаксан). Арсенал пестицидов на основе пиридазина включает в себя, в основном, гербициды (кредазин, пиридафол, пиридат, бромпиразон, хлоридазон, димидазон, флуфенпир, метфлуразон, норфлуразон, оксапиразон, пиданон). Производные 3,6-диоксипиридазина применяются для предотвращения прорастания овощей в овощехранилищах. В связи с большим интересом к производным этих гетероциклов в последние два десятилетия продолжают исследования в ряду соединений пиразола и пиридазина, среди которых выявлены новые соединения с фунгицидной [7-14], гербицидной [15-22] и инсектицидной [10,20] активностью.

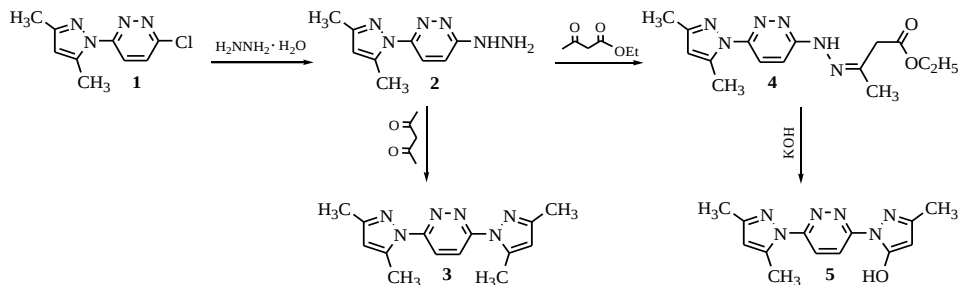
Пиразолилпиридазины, синтезируемые гетероциклизацией 3-гидразинопиридазинов, проявляют гипотензивную, противовоспалительную, антибактериальную и антиоксидантную активность [23-26]. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют данные о пестицидной и росто-регулирующей активности производных этих неконденсированных би-гетероциклических систем.

Традиционные методы синтеза вышеуказанных гетероциклов во многих случаях осуществляются в условиях продолжительного нагревания, что связано с потерей времени и энергии. В последние годы в качестве эффективного метода синтеза биологически активных гетероциклических соединений применяется экологически безвредный метод микроволнового (МВ) облучения [27-31]. Синтез под действием МВ облучения имеет ряд преимуществ, таких, как простота эксперимента, незначительные затраты электроэнергии, малая продолжительность реакции, высокая чистота получаемых продуктов, селективность. В то же самое время возникает необходимость оценки эффективности этой методики при различных синтезах.

Одним из направлений исследований проблемной лаборатории синтеза пестицидов Национального аграрного университета Армении является разработка экологически безвредных методов синтеза органических соединений в соответствии с требованиями "зеленой химии". В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе традиционных и МВ синтезов новых биологически активных производных би- и тригетероциклических систем на основе пиридазина и пиразолилпиридазина.

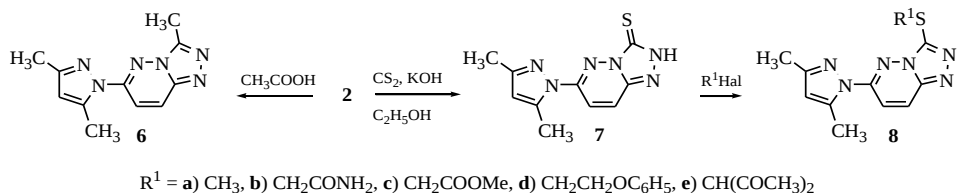
В качестве исходного соединения нами использован 3-хлор-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пиридазин (**1**), который с гидразингидратом образует 6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-пиридазин-3-ил)гидразин (**2**). Реакцией последнего с пентан-2,4-дионом при комнатной температуре в среде уксусной кислоты и в присутствии 1-2 капель ДМФА происходит гетеро-

циклизация, приводящая к 3,6-бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридазину (3). В отличие от этого, при взаимодействии гидразида 2 с этиловым эфиром 3-оксобутановой кислоты в этаноле образуется ациклический продукт (4), который при дальнейшем кипячении в щелочной среде циклизуется в 3-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-6-(5-метил-3-гидрокси-2*H*-пиразол-2-ил)пиридазин (5).



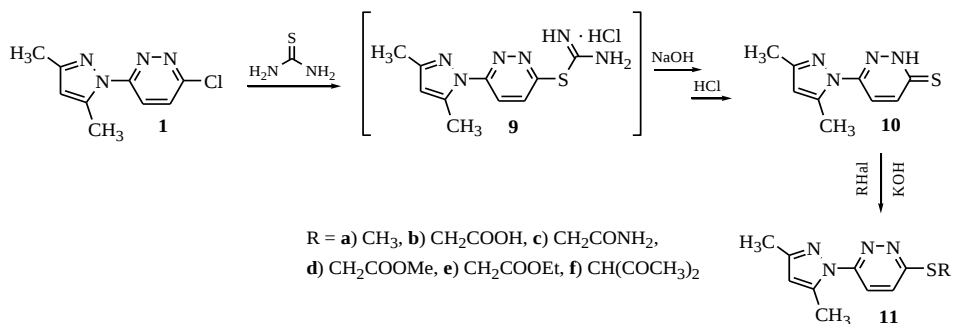
В последние годы возрос интерес исследователей к конденсированным [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинам [32-42], среди которых обнаружены производные с противогрибковой [36], антигипертензивной [37], противосудорожной [38] и анксиолитической [39] активностью, а также ингибиторы PDE4 [40], селективные агонисты для $\alpha 2$ - и $\alpha 3$ -содержащих рецепторов ГАМК_A [41,42].

С целью синтеза указанных конденсированных гетеросистем нами была осуществлена реакция гидразида 2 с уксусной кислотой, приводящая к целевому 6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазину (6). Взаимодействием того же гидразида с четыреххлористым углеродом и гидроксидом калия в абсолютном этаноле получен 6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3(2*H*)-тион (7), калиевая соль которого легко алкилируется в ДМФА с образованием соответствующих алкилтиопроизводных (8).



В наших ранних исследованиях среди тиопиридазинов были выявлены производные с высокой ростостимулирующей активностью [43-45]. С этой точки зрения представлял интерес поиск биологически активных соединений в ряду неконденсированных пиразолилтиопиридазинов. С этой целью по разработанному нами методу [46] реакцией соединения 1 с тиомочевинной синтезирована промежуточная тиоуруниева соль (9), которая переведена в соответствующий 6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-тион (10). Установлено, что калиевая соль последнего легко взаимодействует с алкилгалогенидами с образованием

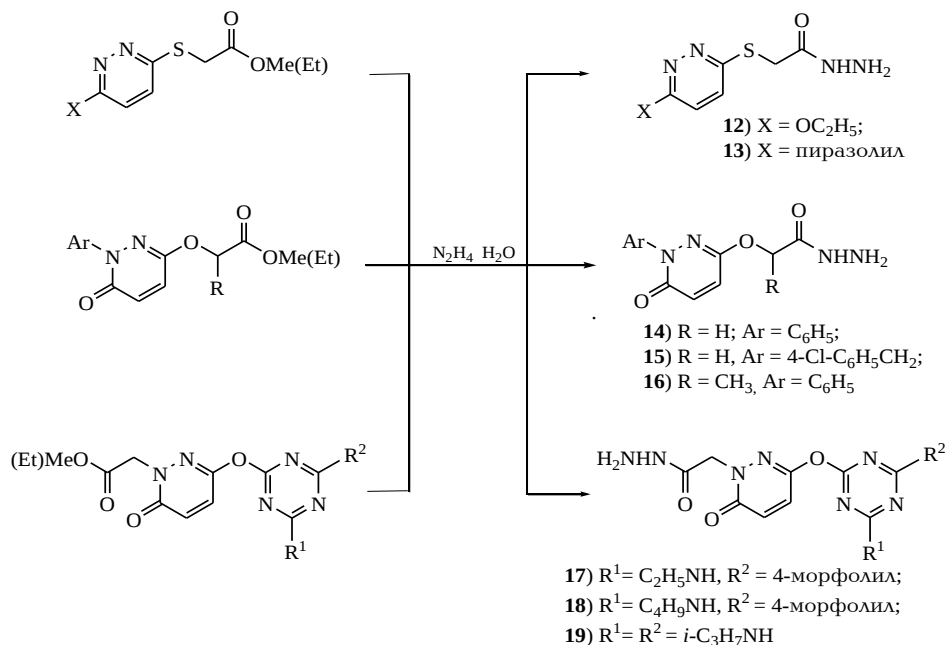
соответствующих 3-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-6-(алкилтио)пиридазинов (**11**).



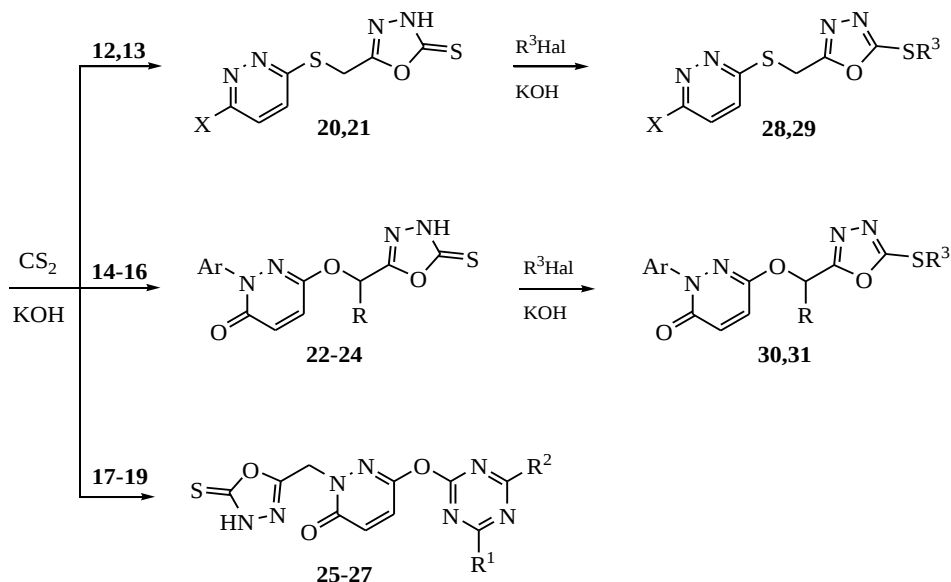
Соединения **7** и **10** могут находиться в двух таутомерных формах — тиольной и тионной. В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы атома углерода двойной связи C=S при 161.81 (**7**) и 177.78 м.д. (**10**), соответственно. В спектрах ЯМР ¹H поглощения подвижного протона проявляются при 14.6 и 14.41 м.д., что соответствует атому водорода NH группы. Эти данные согласуются с тионной таутомерной структурой. При последующем алкилировании соединений **7** и **10** указанные сигналы в спектрах исчезают и появляются новые поглощения, относящиеся к S-алкильным группам. Эти данные свидетельствуют о том, что получены продукты S-алкилирования (**11**).

Синтез соединений **3-8** осуществлялся нами на базе соединений, в которых гидразиновая группировка непосредственно связана с пиридазиновым циклом. С целью расширения круга исследований в качестве исходных соединений были использованы производные с ацетогидразиновой группой, связанной с этим циклом через тио- или оксиалкильную группировку, или с атомом азота пиридазина.

Реакцией эфиров с гидразингидратом в среде этанола или изопропанола были получены ацетогидразиды (**12-19**). Дальнейшие синтезы были осуществлены с целью введения в структуру молекул 1,3,4-оксадиазольного цикла, т. к. в последние годы среди производных этого гетероцикла были обнаружены новые биологически активные соединения не только с противовоспалительными [47-49], антимикробными [49-52], противогрибковыми [53] и противосудорожными [54] свойствами, но и с гербицидной [55,56] и фунгицидной [57] активностью.



Гетероциклизацией ацетогидразидов **12-19** под действием четыреххлористого углерода и гидроксида калия получены соответствующие оксадиазолильные производные (**20-27**). Алкилированием соединений **20-24** синтезированы соответствующие алкилзамещенные продукты (**28-31**).



$R_3 = \text{a) } CH_3, \text{ b) } CH_2COOC_2H_5, \text{ c) } CH_2COOCH_3, \text{ d) } CH_2CONH_2, \text{ e) } C_6H_5O(CH_2)_2$

Тионное строение 1,3,4-оксадиазольного цикла и замещение по атому серы также были доказаны наличием при 177 м.д. сигнала двойной

связи C=S в спектрах ЯМР ^{13}C таутомера и его исчезновением в соответствующих спектрах алкилпроизводных. Аналогичные данные о таутомерном строении 1,3,4-оксадиазол-2-тионов и их тиоаналогов были получены нами в наших ранних исследованиях [58-60].

Синтез ряда описанных соединений был осуществлен также с применением МВ облучения для сравнительного анализа эффективности этого метода по сравнению с традиционными способами.

Таблица

Сравнение традиционных способов синтеза с методикой МВ облучения

№	Традиционные методы		МВ облучение	
	температура, время	выход, %, раст-воритель	выход, (%), раст-воритель	время, мин
1	78-80 $^{\circ}\text{C}$, (5 ч)	84, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	92, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	10
2	110-115 $^{\circ}\text{C}$, (10 ч)	82, (диоксан)	88, (диоксан)	30
3	25 $^{\circ}\text{C}$, (1 день)	85, (CH_3COOH)	85, (CH_3COOH)	10
4	25 $^{\circ}\text{C}$, (1 день)	96, (CH_3COOH)	*	*
5	90-95 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	60, (H_2O)	60, (CH_3COOH)	30
6	115-118 $^{\circ}\text{C}$, (8 ч)	59, (CH_3COOH)	90, (CH_3COOH)	30
7	75-80 $^{\circ}\text{C}$, (10 ч)	81, (CS_2 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	*	*
8a	50-55 $^{\circ}\text{C}$, (4-5 ч)	77, (ДМФА)	84, (ДМФА)	15
8b	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (6-8 ч)	63, (ДМФА)	67, (ДМФА)	10
8c	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (6-8 ч)	50, (ДМФА)	67, (ДМФА)	15
8d	40-45 $^{\circ}\text{C}$, (3-5 ч)	58, (ДМФА)	81, (ДМФА)	15
8e	40-45 $^{\circ}\text{C}$, (3-5 ч)	62, (ДМФА)	*	*
9	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (3-5 ч)	92, (ацетон)	*	*
10	25 $^{\circ}\text{C}$, (1 ч)	80, (H_2O)	76, (H_2O)	10
11a	25 $^{\circ}\text{C}$, (1 день)	87, (H_2O)	95, (H_2O)	15
11b	78-80 $^{\circ}\text{C}$, (2 ч)	77, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	77, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	30
11c	50-55 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	70, (ДМФА)	88, (ДМФА)	10
11d	50-55 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	70, (ДМФА)	74, (ДМФА)	10
11e	50-55 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	86, (ДМФА)	35, (ДМФА)	10
11f	25 $^{\circ}\text{C}$, (2 дня)	80, (ДМФА)	*	*
14	25 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч + 10 ч)	73, (<i>i</i> -PrOH)	84, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	6
16	25 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч + 10 ч)	83, (<i>i</i> -PrOH)	77, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	12
30a	0 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	79, (H_2O)	*	*
30c	0 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	44, (ДМФА)	*	*
30d	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (4-6 ч)	43, (ДМФА)	75, (ДМФА)	17
31c	0 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	95, (ДМФА)	*	*
31d	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (4-6 ч)	54, (ДМФА)	60, (ДМФА)	10

* Осмоление продукта реакции

В таблице приведены условия и продолжительность реакций. Из данных таблицы следует, что практически во всех случаях при приме-

нии МВ облучения время протекания реакций, как правило, резко сокращается (6-30 мин), а выходы конечных продуктов повышаются. В ряде случаев реакция сопровождалась смолообразованием (**3,8e,9,11f, 30a,30c** и **31c**), что, по-видимому, связано с высокой скоростью реакций. Наивысшая эффективность при применении МВ методики достигается в тех случаях, когда соответствующие традиционные способы синтеза осуществляются при высоких температурах в течение достаточно длительного промежутка времени.

Необходимо отметить, что в двух случаях удалось осуществить синтез продуктов в наиболее экологически безвредной водной среде. Задача дальнейших исследований заключается в проведении МВ синтезов в твердой фазе без применения какого-либо растворителя.

Предварительные лабораторно-вегетационные испытания показали, что синтезированные соединения не проявляют заметных гербицидных или фунгицидных свойств, однако многие производные обладают выраженной ростостимулирующей активностью. Из их числа препараты (**3, 8b, 8c, 8d, 8e, 11b, 11f, 12, 14, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29b, 29e, 31d**), проявляющие наивысшую активность (выше 70% по сравнению с гетероауксином), отобраны для более глубоких исследований и дальнейших полевых испытаний.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H (300 МГц) и ^{13}C (75 МГц) зарегистрированы при 300°C на спектрометре "Mercury-300" (Varian) в смеси растворителей ДМСО- d_6 и CCl_4 (1:3). Стандартом служит тетраметилсилан. Для МВ экспериментов использовалась микроволновая печь "Gorenje Model No. MO 17 L" (2450 МГц, выходная мощность 800 Вт). Применялась методика облучения мощностью 160 Вт с прерыванием через каждые 30 с. Ход реакций и чистота продуктов проверялась методом ТСХ на пластинах "Silufol UV-254", в качестве элюента использовалась смесь ацетон/гексан (2:1).

Синтезы на основе традиционных методов

3-Хлор-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин (1) синтезирован по методу, приведенному в [18]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.25 (с, 3H, 3- CH_3); 2.72 (с, 3H, 5- CH_3); 5.92 (с, 1H, СН-пираз.); 7.78 и 8.17 (дд, 2H, J=9.3, СН=СН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.06, 14.44, 109.88, 122.13, 129.99, 141.43, 150.31, 152.75, 155.51. Найдено, %: Cl 16.72; N 26.63. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4$. Вычислено, %: Cl 16.99; N 26.85.

3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-гидразинилпиридазин (2). К смеси соединения **1** (0.01 моля) в 3 мл диоксана приливают 4 мл 70% гидразин-гидрата. Смесь перемешивают на масляной бане 10 ч при температуре

110-115 °С. После охлаждения приливают 20 мл холодной воды, осадок фильтруют и высушивают. Выход 1.67 г (82%), т.пл. 142-145 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.21 (с, 3H, 3-CH₃), 2.56 (с, 3H, 5-CH₃), 4.10 (уш.с, 2H, NH₂), 5.92 (с, 1H, СН-пираз.), 7.15 и 7.67 (дд, J=9.4, 2H, СН=СН), 7.80 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.07, 13.49, 107.71, 115.83, 122.00, 139.73, 148.03, 150.07, 159.74. Найдено, %: N 41.38. C₉H₁₂N₆. Вычислено, %: N 41.15.

Синтез соединений 3,4

К смеси соединения 2 (0.01 моля) и 10 мл уксусной кислоты добавляют 3 капли ДМФА, затем 0.01 моля пентан-2,4-диона (или этилового эфира 3-оксобутановой кислоты) и смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Приливают 20-30 мл холодной воды, осадок отфильтровывают и сушат.

3,6-Бис(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин (3). Выход 2.3 г (85%), т.пл. 170-172°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.25 (с, 6H, 2×3-CH₃), 2.77 (с, 6H, 2×5-CH₃), 6.05 (с, 2H, СН-пираз.), 8.22 (с, 2H, СН=СН). Найдено, %: N 31.55. C₁₄H₁₆N₆. Вычислено, %: N 31.32.

Этил 3-(2-(6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)гидразоно)бутанат (4). Выход 2.3 г (96%), т.пл. 118-120°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.29 (т, J=7.1, 3H, OCH₂CH₃), 2.06 (с, 3H, N=CCH₃), 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.60 (с, 3H, 5-CH₃), 3.30 (с, 2H, N=CCH₂), 4.14 (к, J=7.1, 2H, OCH₂CH₃), 5.95 (с, 1H, СН-пираз.), 7.55 и 7.83 (дд, J=9.6, 2H, СН=СН), 10.06 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 26.38. C₁₅H₂₀N₆O₂. Вычислено, %: N 26.56.

1-(6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-5-ол (5). К раствору соединения 4 (0.01 моля) в 20 мл воды прибавляют 0.01 моля гидроксида калия. Смесь при перемешивании кипятят 3 ч. После охлаждения приливают 10 мл холодной воды и раствор подкисляют соляной кислотой до pH~4. Осадок фильтруют и очищают перекристаллизацией из ДМФА. Выход 1.6 г (60%), т.пл. 248-250°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 6H, 3-CH₃ и 3'-CH₃), 2.68 (с, 3H, 5-CH₃), 5.00 (с, 1H, СН-пираз.), 6.02 (с, 1H, СН-пираз.), 8.12 и 8.92 (дд, J=9.4, 2H, СН=СН), 12.36 (уш.с, 1H, OH). Найдено, %: N 31.48. C₁₃H₁₄N₆O. Вычислено, %: N 31.09.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (6). Смесь соединения 2 (0.01 моля) и 15 мл уксусной кислоты кипятят 8 ч при постоянном перемешивании. После охлаждения прибавляют 15-20 мл холодной воды и раствор подщелачивают раствором аммиака. Осадок отфильтровывают, сушат и очищают перекристаллизацией из гексана. Выход 1.3 г (59%), т.пл. 165-167°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.27 (с, 3H, 3-CH₃), 2.71 и 2.72 (сс, 6H, 5-CH₃ и 3-CH₃), 6.10 (с, 1H, СН-пираз.), 7.96 и 8.25 (дд, J=9.9, 2H, СН=СН). Найдено, %: N 36.69. C₁₁H₁₂N₆. Вычислено, %: N 36.82.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3(2H)-тион (7). К соединению **2** (0.01 моля) прибавляют 10 мл этанола и 0.015 моля сероуглерода. Смесь нагревают до 50°C и прикапывают этанольный раствор гидроксида калия (0.02 моля). Реакционную смесь перемешивают 10 ч при 75-80°C, растворитель выпаривают, остаток растворяют в 25-30 мл воды и подкисляют соляной кислотой до pH 4. Выход 2.0 г (81%), т.пл. 265-267°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.80 (с, 3H, 5-CH₃), 6.10 (с, 1H, CH-пираз.), 8.03 и 8.08 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH), 14.60 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.08, 14.61, 110.31, 118.91, 126.00, 140.14, 142.14, 149.54, 150.35, 161.81. Найдено, %: N 33.84; S 13.24. C₁₀H₁₀N₆S. Вычислено, %: N 34.12; S 13.02.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(метилтио)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (8a). Смесь калиевой соли соединения **7** (0.01 моля), 15 мл ДМФА и 0.11 моля ДМС перемешивают 6 ч при комнатной температуре, затем оставляют на ночь. Реакционную смесь нагревают 4-5 ч при 50-55°C до pH 7, растворитель упаривают, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и сушат. Выход 2.0 г (77%), т.пл. 173-175 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, 3-CH₃), 2.72 (д, J=0.9, 3H, 5-CH₃), 2.81 (с, 3H, S-CH₃), 6.11 (с, 1H, CH-пираз.), 7.98 и 8.27 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.03, 13.18, 14.22, 110.45, 115.59, 118.87, 125.82, 141.45, 145.76, 149.59, 150.46. Найдено, %: N 32.41; S 12.51. C₁₁H₁₂N₆S. Вычислено, %: N 32.28; S 12.32.

Синтез соединений **8b,c**

К калиевой соли соединения **7** (0.01 моля) в 15 мл ДМФА добавляют 0.01 моля NaI, 0.011 моля 2-хлорацетамида или 0.011 моля метилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь при постоянном перемешивании нагревают 6-8 ч при 55-60°C. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают разбавленным раствором КОН и Na₂S₂O₃, отфильтровывают, промывают водой и сушат.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил)тио)ацетамид (8b). Выход 1.9 г (63%), т.пл. 212-214 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, 3-CH₃), 2.75 (с, 3H, 5-CH₃), 4.00 (с, 2H, S-CH₃), 6.12 (с, 1H, CH-пираз.), 7.00 и 7.52 (уш.с, 2H, NH₂), 7.98 и 8.28 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH). Найдено, %: N 32.41; S 10.38. C₁₂H₁₃N₇OS. Вычислено, %: N 32.22; S 10.57.

Метил 2-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил)тио)ацетат (8c). Выход 1.6 г (50%), т.пл. 192-195°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, 3-CH₃), 2.73 (с, 3H, 5-CH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 4.18 (с, 2H, S-CH₃), 6.13 (с, 1H, CH-пираз.), 8.01 и 8.32 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH). Масс-спектр: (M+H) 319. Найдено, %: N 26.25; S 10.24. C₁₃H₁₄N₆O₂S. Вычислено, %: N 26.40; S 10.07.

Синтез соединений 8d,e

К смеси 0.01 моля едкого кали в 15 мл ДМФА при 0°C прибавляют 0.01 моля соединения 7. Смесь перемешивают при комнатной температуре около 1 ч до полного образования соли, затем прибавляют 0.011 моля 2-бромэтоксibenзола или 3-хлорпентан-2,4-диона, оставляют на ночь при комнатной температуре, затем нагревают 3-5 ч при 40-45°C. Растворитель частично упаривают, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и сушат.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-((2-феноксиптил)тио)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]-пиридазин (8d). Выход 2.1 г (58%), т.пл. 124-126°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 2.73 (с, 3H, 5-CH₃), 3.52 (т, J=6.5, 2H, SCH₂), 4.37 (т, J=6.5, 2H, OCH₂), 6.12 (с, 1H, CH-пираз.), 6.83-7.24 (м, 5H, C₆H₅), 8.00 и 8.31 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH). Найдено, %: N 23.14; S 8.89. C₁₈H₁₈N₆OS. Вычислено, %: N 22.93; S 8.75.

3-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил)тио)-пентан-2,4-дион (8e). Выход 2.1 г (62%), т.пл. 156-158°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, 3-CH₃), 2.45 (с, 6H, 2xCH₃), 2.75 (с, 3H, 5-CH₃), 6.14 (с, 1H, CH-пираз.), 8.01 и 8.34 (дд, 2H, J=9.9, CH=CH). Найдено, %: N 24.61; S 9.14. C₁₅H₁₆N₆O₂S. Вычислено, %: N 24.40; S 9.31.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3(2H)-тион (10). К смеси тиомочевины (0.01 моля), 10 мл сухого ацетона и 1 мл соляной кислоты добавляют 0.01 моля соединения 1 и при перемешивании нагревают 5-6 ч при 60-65°C. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, высушивают, полученное соединение 9 растворяют в 30 мл воды, добавляют 0.02 моля гидроксида калия и раствор осторожно подкисляют соляной кислотой до pH 4. Через час осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1.6 г (80%), т.пл. 208-210°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.21 (с, 3H, 3-CH₃), 2.54 (с, 3H, 5-CH₃), 5.98 (с, 1H, CH-пираз.), 7.61 и 7.78 (дд, J=9.5, 2H, CH=CH), 14.41 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.02, 13.70, 109.31, 120.59, 140.47, 142.34, 147.43, 149.49, 177.78. Найдено, %: N 27.03; S 15.67. C₉H₁₀N₄S. Вычислено, %: N 27.16; S 15.55

3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(метилтио)пиридазин (11a). К смеси гидроксида калия (0.01 моля) и соединения 10 (0.01 моля) в 25-30 мл воды при комнатной температуре при постоянном перемешивании прикапывают 0.011 моля ДМС. Реакционную смесь оставляют на ночь, затем приливают холодную воду (10-15 мл), образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Выход 1.9 г (87%), т.пл. 96-98°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 2.70 и 2.71 (сс, 6H, S-CH₃ и 5-CH₃), 6.00 (с, 1H, CH-пираз.), 7.52 и 7.93 (дд, J=9.3, 2H, CH=CH). Найдено, %: N 25.27; S 14.38. C₁₀H₁₂N₄S. Вычислено, %: N 25.43; S 14.55.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)уксусная кислота (11b). К калиевой соли соединения 10 (0.01 моля) в 10-15 мл этанола

прибавляют 0.01 моля хлоруксусной кислоты. Смесь кипятят на водяной бане при постоянном перемешивании 2 ч. Этанол выпаривают, осадок промывают водой (15-20 мл), отфильтровывают и высушивают. Выход 2.03 г (77%), т.пл. 128-130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.69 (с, 3H, 5-CH₃), 4.06 (с, 2H, SCH₂), 6.01 (с, 1H, CH-пираз.), 7.63 и 7.96 (дд, J=9.3, 2H, CH=CH), 12.10 (уш.с, 1H, OH). Найдено, %: N 21.34; S 12.21. C₁₁H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: N 21.20; S 12.13.

Синтез соединений 11с-е

К смеси соединения **10** (0.01 моля), гидроксида калия (0.01 моля) в 30 мл ДМФА прибавляют 0.01 моля NaI и 0.011 моля алкилгалогенида. Смесь кипятят 3 ч при постоянном перемешивании при 50-55°C. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и сушат. Для удаления остаточных NaI добавляют Na₂S₂O₃ и обрабатывают разбавленным раствором KOH.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)ацетамид (11с). Выход 1.8 г (70%), т.пл. 128-130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.68 (с, 3H, 5-CH₃), 3.96 (с, 2H, SCH₂), 6.01 (с, 1H, CH-пираз.), 6.94 и 7.37 (уш.с, 2H, NH₂), 7.66 и 7.96 (дд, J=9.3, 2H, CH=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.07, 14.25, 109.19, 119.47, 127.57, 140.73, 149.53, 154.10, 158.40, 168.44. Найдено, %: N 26.78; S 12.01. C₁₁H₁₃N₅OS. Вычислено, %: N 26.60; S 12.18.

Метил 2-((6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)ацетат (11d). Выход 1.9 г (70%), т.пл. 139-140°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.22 (с, 3H, 3-CH₃), 2.70 (с, 3H, 5-CH₃), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 4.15 (с, 2H, SCH₂), 6.01 (с, 1H, CH-пираз.), 7.63 и 7.98 (дд, J=9.3, 2H, CH=CH). Найдено, %: N 20.36; S 11.31. C₁₂H₁₄N₄O₂S. Вычислено, %: N 20.13; S 11.52.

Этил 2-((6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)ацетат (11e). Выход 2.5 г (86%), т.пл. 115-117°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.28 (т, J=7.1, 3H, OCH₂CH₃), 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.69 (д, J=0.8, 3H, 5-CH₃), 4.11 (с, 2H, SCH₂), 4.17 (к, J=7.1, 2H, OCH₂CH₃), 6.01 (к, J=0.8, 1H, CH-пираз.), 7.64 и 7.98 (дд, J=9.2, 2H, CH=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.07, 13.70, 14.29, 60.57, 109.26, 119.44, 127.37, 140.84, 149.58, 154.20, 156.87, 167.38. Найдено, %: N 19.28; S 11.12. C₁₃H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: N 19.16; S 10.97.

3-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)пентан-2,4-дион (11f). К калиевой соли соединения **10** (0.01 моля) в 10-15 мл ДМФА при 0°C прибавляют 0.11 моля 3-хлорпентан-2,4-диола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение дня, растворитель выпаривают, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и сушат. Выход 2.4 г (80%), т.пл. 119-120°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 2.33 (с, 6H, 2×CH₃), 2.72 (с, 3H, 5-CH₃), 6.02 (к, J=0.8, 1H, CH-пираз.), 7.58 и 7.98 (дд, J=9.2, 2H, CH=CH), 17.4 (с, 0.8H, OH-енон). Найдено, %: N 18.34; S 10.47. C₁₄H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: N 18.41; S 10.53.

Синтез соединений 12-19

К смеси метиловых или этиловых эфиров (см. схему) и 5 мл изопропанола или этанола при 0°C при постоянном перемешивании медленно прибавляют 0.01 моля гидразингидрата. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь. Смесь обрабатывают 10-15 мл воды, осадок отфильтровывают и сушат.

2-((6-Этоксипиридазин-3-ил)тио)ацетогидразид (12). Выход 1.7 г (75%), т.пл. 114-115°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, J=7.3, OCH_2CH_3), 3.84 (с, 2H, SCH_2), 4.20 (уш.с, 2H, NH_2), 4.56 (к, 2H, J=7.3, OCH_2CH_3), 6.85 и 7.43 (дд, 4H, C_6H_4), 9.1 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 24.28; S 14.44. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{SO}_2$. Вычислено, %: N 24.54; S 14.04.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)ацетогидразид (13). Выход 2.54 г (91%), т.пл. 175-176°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 2.68 (д, 3H, J=0.8, 5- CH_3), 3.96 (с, 2H, SCH_2), 3.95 (уш.с, 2H, NH_2), 6.01 (с, 1H, CH), 7.68 и 7.96 (дд, 2H, J=9.3, $\text{CH}=\text{CH}$), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 30.02; S 11.68. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{SO}$. Вычислено, %: N 30.19; S 11.52.

2-((6-Оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)ацетогидразид (14). Выход 1.9 г (73%), т.пл. 232-233°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.97 (уш.с, 2H, NH_2), 4.50 (с, 2H, OCH_2), 4.60 (с, 2H, OCH_2), 7.0 и 7.30 (дд, 2H, J=9.4, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.30-7.65 (м, 5H, C_6H_5), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 21.75. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: N 21.53.

2-((1-(4-Хлорбензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)ацетогидразид (15). Выход 1.73 г (56%), т.пл. 160-162°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 4.02 (уш.с, 2H, NH_2), 4.53 (с, 2H, SCH_2), 5.02 (с, 2H, NCH_2), 6.86 и 7.14 (дд, 2H, J=9.8, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.27-7.38 (м, 4H, C_6H_4), 9.23 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 18.25; Cl 11.30. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$. Вычислено, %: N 18.15; Cl 11.48.

2-((6-Оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)пропангидразид (16). Выход 2.27 г (83%), т.пл. 165-167°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.48 (д, 3H, J=6.8, CH_3), 4.03 (уш.с, 2H, NH_2), 5.03 (к, 1H, J=6.8, CH), 6.97 и 7.23 (дд, 2H, J=9.4, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.28-7.65 (м, 5H, C_6H_5), 9.23 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 20.22. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: N 20.43.

2-(3-((4-(Этиламино)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)ацетогидразид (17). Выход 2.44 г (62.5%), т.пл. 240-241°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.14 (т, 3H, J=7.0, NCH_2CH_3), 3.27 (к, 2H, J=7.0, NCH_2CH_3), 3.56-3.80 (м, 8H, морфол.), 4.18 (уш.с, 2H, NH_2), 4.55 (с, 2H, NCH_2), 6.96 и 7.30 (дд, 2H, J=9.5, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.12 и 7.50 (т, 1H, J=5.3, NHCH_2), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 32.44. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_4$. Вычислено, %: N 32.21.

2-(3-((4-(Бутиламино)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)ацетогидразид (18). Выход 3.3 г (78%), т.пл. 201-202°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, J=7.0, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 и 1.48 (мм, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.22 и 3.15 (м, 2H, NHCH_2), 3.58-3.80 (м,

8Н, морфол.), 4.55 (с, 2Н, NCH₂), 6.95 и 7.27 (дд, 2Н, J=9.5, CH=CH), 7.10 и 7.51 (т, 1Н, J=5.3, NHCH₂), 9.20 (уш.с, 1Н, NH). Найдено, %: N 29.81. C₁₇H₂₅N₉O₄. Вычислено, %: N 30.05.

2-(3-((4,6-Бис(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-6-оксопиридазин-1(6H)-yl)ацетогидразид (19). Выход 2.8 г (70%), т.пл. 245-246⁰С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.12 (д, 12Н, J=6.9, 4×CH₃-изопрор.), 4.08 и 4.20 (м, 2Н, 2×CH- изопрор.), 4.55 (с, 2Н, NCH₂), 6.95 и 7.30 (дд, 2Н, J=9.4, CH=CH), 6.70 и 7.10 (дд, 2Н, J=5.0, 2×NHCH), 9.20 (уш.с, 1Н, NH). Найдено, %: N 33.52. C₁₅H₂₃N₉O₃. Вычислено, %: N 33.40.

Синтез соединений 20-27

Смесь соединений **12-19** (0.01 моля), гидроксида калия (0.01 моля), абсолютного этанола (10 мл) и сероуглерода (0.02 моля) перемешивают 8-10 ч при 75-80⁰С. Раствор выпаривают, остаток обрабатывают водой (20-30 мл), подкисляют соляной кислотой и отфильтровывают.

5-(((6-Этоксипиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (20). Выход 1.62 г (60%), т.пл. 160-162 ⁰С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.44 (т, 3Н, J=7.2, OCH₂CH₃), 4.50 (к, 2Н, J=7.2, OCH₂CH₃), 4.59 (с, 2Н, SCH₂), 6.95 и 7.46 (дд, 2Н, J=9.3, CH=CH), 14.15 (уш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ м.д.: 14.05, 23.15, 62.32, 117.59, 128.77, 152.30, 159.95, 162.21, 177.84 (C=S). Найдено, %: N 20.85; S 23.51. C₉H₁₀N₄S₂O₂. Вычислено, %: N 20.74; S 23.70.

5-(((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (21). Выход 2.4 г (75%), т.пл. 208-209⁰С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 2.24 (с, 3Н, 3-CH₃), 2.70 (д, 3Н, J=0.8, 5-CH₃), 4.69 (с, 2Н, SCH₂), 6.02 (с, 1Н, CH), 7.71 и 8.03 (дд, 2Н, J=9.3, CH=CH), 14.18 (уш.с, 1Н, NH). Найдено, %: N 26.02; S 20.81. C₁₂H₁₂N₆ S₂O. Вычислено, %: N 26.25; S 20.71.

2-Фенил-6-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)пиридазин-3(2H)-он (22). Выход 2.47 г (82%), т.пл. 210-212⁰С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 5.25 (с, 2Н, OCH₂), 7.01 и 7.25 (дд, 2Н, J=9.3, CH=CH), 7.30-7.68 (м, 5Н, C₆H₅), 14.20 (уш.с, 1Н, NH). Найдено, %: N 18.64; S 10.82. C₁₃H₁₀N₄SO₃. Вычислено, %: N 18.53; S 10.61.

2-Фенил-6-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этокси)пиридазин-3(2H)-он (23). Выход 2.2 г (70%), т.пл. 208-210⁰С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.75 (д, 3Н, J=6.8, CH₃), 5.92 (к, 1Н, J=6.8, CH), 7.00 и 7.21 (дд, 2Н, J=9.4, CH=CH), 7.28-7.65 (м, 5Н, C₆H₅), 14.17 (уш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ м.д.: 17.19, 64.75, 124.17, 126.11, 126.68, 127.85, 134.43, 140.86, 149.95, 157.19, 160.94, 177.77 (C=S). Найдено, %: N 17.52. S 10.24. C₁₄H₁₂N₄SO₃. Вычислено, %: N 17.71; S 10.13.

2-(4-Хлорбензил)-6-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)пиридазин-3(2H)-он (24). Выход 2.8 г (80%), т.пл. 202-204⁰С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 5.02 (с, 2Н, NCH₂), 5.23 (с, 2Н, OCH₂), 6.83 и 7.18 (дд, 2Н,

$J=9.8$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.27-7.38 (м, 4H, C_6H_4). Найдено, %: N 20.11; S 9.27; Cl 10.00. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{SO}_3\text{Cl}$. Вычислено, %: N 19.57; S 9.13; Cl 10.11.

6-((4-(Этиламино)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-2-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он (25). Выход 3.77 г (87%), т.пл. 239-240°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.12 (т, 3H, $J=7.0$, NCH_2CH_3), 3.25 и 3.30 (м, 2H, NCH_2CH_3), 3.55-3.80 (м, 8H, морфол.), 5.22 (с, 2H, NCH_2), 6.98 и 7.40 (дд, 2H, $J=9.4$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.16 и 7.43 (т, 1H, $J=5.3$, NHCH_2), 14.25 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 29.16; S 7.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{SO}_4$. Вычислено, %: N 29.08; S 7.40.

6-((4-(Бутиламино)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-2-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он (26). Выход 3.13 г (68%), т.пл. 180-182°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, $J=7.0$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 и 1.46 (мм, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.22 (м, 2H, NHCH_2), 3.52-3.78 (м, 8H, морфол.), 5.23 (с, 2H, NCH_2), 7.0 и 7.37 (дд, 2H, $J=9.5$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.52 (уш.с, 1H, NHCH_2), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 27.42; S 6.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{SO}_4$. Вычислено, %: N 27.32; S 6.95.

6-((4,6-Бис(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-2-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он (27). Выход 2.1 г (50%), т.пл. 211-212°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.11 (д, 12H, $J=6.9$, $4\times\text{CH}_3$ -изопроп.), 3.95-4.20 (м, 2H, $2\times\text{CH}$ -изопроп.), 5.23 (с, 2H, NCH_2), 7.02 и 7.40 (дд, 2H, $J=9.8$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.32 и 7.63 (дд, 2H, $J=5.0$, $2\times\text{NHCH}$), 14.38 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 30.22; S 7.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 30.05; S 7.64.

Синтез соединений 29d, 29e, 30d, 31d

К раствору KOH (0.01 моля) в 10 мл воды прибавляют соединения 21-23 (0.01 моля), 10 мл ДМФА и соответствующий алкилгалогенид (0.011 моля). Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем 4-6 ч при 55-60°C. Раствор выпаривают, осадок промывают водой, отфильтровывают и сушат.

2-((5-(((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-yl)пиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетамид (29d). Выход 2.94 г (78%), т.пл. 176-177°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 2.70 (д, 3H, $J=0.9$, 5- CH_3), 3.96 (с, 2H, SCH_2CO), 4.81 (с, 2H, SCH_2), 6.03 (к, 1H, $J=0.9$, CH), 7.06 и 7.54 (уш.с, 2H, NH_2), 7.72 и 8.03 (дд, 2H, $J=9.3$, $\text{CH}=\text{CH}$). Найдено, %: N 26.02; S 17.17. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{S}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: N 25.98; S 16.99.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-yl)пиридазин-3-ил)тио)метил)-5-((2-феноксиэтил)тио)-1,3,4-оксадиазол (29e). Выход 3.0 г (70%), т.пл. 102-104°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 2.70 (д, 3H, $J=0.8$, 5- CH_3), 3.59 (т, 2H, $J=6.1$, SCH_2), 4.30 (т, 2H, $J=6.1$, OCH_2), 4.81 (с, 2H, SCH_2), 6.02 (к, 1H, $J=0.9$, CH), 6.82-7.25 (м, 5H, C_6H_5), 7.70 и 8.02 (дд, 2H, $J=9.3$, $\text{CH}=\text{CH}$). Найдено, %: N 19.26; S 14.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: N 19.08; S 14.55.

2-((5-(((6-Оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетамид (30d). Выход 1.5 г (43%), т.пл. 180-182°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 4.00 (с, 2H, SCH_2), 5.42 (с, 2H, OCH_2), 7.03 и 7.25 (дд, 2H, $J=9.7$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.29-7.66 (м, 5H, C_6H_5), 7.12 и 7.58 (уш.с, 2H, NH_2). Найдено, %: N 19.33; S 9.02. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{SO}_4$. Вычислено, %: N 19.49; S 8.92.

2-((5-(1-((6-Оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетамид (31d). Выход 2.0 г (54%), т.пл. 133-135°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.77 (д, 3H, $J=6.7$, CH_3), 3.99 (с, 2H, SCH_2), 6.06 (к, 1H, $J=6.7$, CH), 7.02 и 7.19 (дд, 2H, $J=9.8$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.28-7.60 (м, 5H, C_6H_5), 7.10 и 7.56 (уш.с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ м.д.: 17.81, 35.84, 64.87, 124.18, 126.17, 126.72, 127.87, 134.36, 140.88, 150.04, 157.22, 164.14, 165.34, 167.09. Найдено, %: N 18.55; S 8.66. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{SO}_4$. Вычислено, %: N 18.76; S 8.59.

Синтез соединений 28b,29b,30a,30c,31c. К раствору KOH (0.01 моля) в 10 мл воды при постоянном перемешивании прибавляют соединения **20-23** (0.01 моля) до полного образования соли, затем прибавляют 10 мл ДМФА и при постоянном перемешивании при 0°C медленно добавляют 0.011 моля алкилгалогенида. Перемешивание продолжают еще 30 мин при 0°C, затем 3 ч при комнатной температуре. Раствор упаривают, осадок промывают водой, отфильтровывают и сушат.

Этил 2-((5-(((6-этоксипиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетат (28b). Выход 2.5 г (70%), т.пл. 92-93°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.27 (т, 3H, $J=7.1$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.44 (т, 3H, $J=7.0$, OCH_2CH_3), 4.05 (с, 2H, SCH_2CO), 4.18 (к, 2H, $J=7.1$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.48 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3), 4.71 (с, 2H, SCH_2), 6.94 и 7.45 (дд, 2H, $J=9.2$, $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ м.д.: 13.62, 14.01, 22.82, 33.45, 61.08, 62.25, 117.49, 128.67, 152.40, 162.68, 162.92, 164.32, 166.42. Найдено, %: N 15.89; S 18.16. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: N 15.72; S 17.96.

Этил 2-((5-(((6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетат (29b). Выход 2.9 г (71%), т.пл. 95-96°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.26 (т, 3H, $J=7.1$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 2.71 (д, 3H, $J=0.9$, 5- CH_3), 4.06 (с, 2H, SCH_2CO), 4.16 (к, 2H, $J=7.1$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.82 (с, 2H, SCH_2), 6.03 (к, 1H, $J=0.9$, CH), 7.72 и 8.03 (дд, 2H, $J=9.3$, $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ м.д.: 13.07, 13.61, 14.32, 22.61, 33.45, 61.07, 109.39, 119.74, 127.73, 140.95, 149.75, 154.50, 155.86, 164.12, 166.39. Найдено, %: N 20.86; S 15.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: N 20.68; S 15.77.

6-((5-(Метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)-2-фенилпиридазин-3(2H)-он (30a). Выход 2.5 г (79%), т.пл. 93-95°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.75 (с, 3H, SCH_3), 5.42 (с, 2H, OCH_2), 7.02 и 7.23 (дд, 2H, $J=9.7$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.28-7.68 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: N 17.52; S 10.29. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{SO}_3$. Вычислено, %: N 17.71; S 10.13.

Метил 2-((5-(((6-оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетат (30с). Выход 1.6 г (44%), т.пл. 75-76⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.75 (с, 3H, OCH₃), 4.15 (с, 2H, SCH₂), 5.42 (с, 2H, OCH₂), 7.04 и 7.24 (ΔΔ, 2H, J=9.7, CH=CH), 7.29-7.65 (м, 5H, C₆H₅), 7.12 и 7.58 (уш.с, 2H, NH₂). Найдено, %: N 20.07; S 8.78. C₁₆H₁₄N₄SO₅. Вычислено, %: N 19.97; S 8.56.

Метил 2-((5-(((6-оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетат (31с). Выход 3.7 г (95%), т.пл. 119-120⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.78 (Δ, 3H, J=6.7, CH₃), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 4.12 (с, 2H, SCH₂), 6.05 (к, 1H, J=6.7, CH), 7.03 и 7.24 (ΔΔ, 2H, J=9.7, CH=CH), 7.29-7.65 (м, 5H, C₆H₅). Найдено, %: N 14.52; S 8.42. C₁₇H₁₆N₄SO₅. Вычислено, %: N 14.43; S 8.25.

ՊԻՐԻԴԱԶԻՆԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԱՎԱՆԴԱԿԱՆ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԻ ՆԱՄԵՄԱՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻԿՐՈԱԼԻԲԱՅԻՆ ՃԱՌԱԳԱՅԹՄԱՆ ՄԵԹՈԴԻ ՆԵՏ

Ա. Փ. ԵՆԳՈՅԱՆ, Տ. Ա. ԳՈՄԿՅԱՆ, Ա. Վ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ և Ռ. Ս. ՇԱԻՆՈՎԱ

Պիրիդազինի և պիրազոլիլպիրիդազինի հիդրազիդների և ացետոհիդրազիդների հիման վրա իրականացվել է չկոնդենսված և կոնդենսված բի- և տրիցիկլիկ հետերոհամակարգերի նոր կենսաբանորեն ակտիվ ածանցյալների սինթեզը ավանդական եղանակներով և միկրոալիքային (ՄԱ) ճառագայթման ազդեցությամբ տակ: Կատարվել է այդ երկու եղանակների համեմատական վերլուծությունը և գնահատվել է ՄԱ ճառագայթման մեթոդի արդյունավետությունը կախված ռեացիաների պայմաններից:

COMPARISON OF THE CONVENTIONAL METHODS WITH THE PROCEDURE OF MW-IRRADIATION IN THE SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE PYRIDAZINE DERIVATIVES

A. P. YENGOYAN^{1,2}, T. A. GOMKTSYAN¹,
A. V. KARAPETYAN¹ and R. S. SHAINOVA^{1,2}

¹National Agrarian University of Armenia
74, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia

²Armenian-Russian Slavonic University
123, H.Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

E-mail: ayengoyan@mail.ru

The conventional synthesis of novel biologically active derivatives of fused and unfused bicyclic and tricyclic heterosystems based on pyridazine and pyrazolyl-pyridazine hydrazides and acetohydrazides were carried out. The heterocyclization of obtained hydrazides and acetohydrazides afforded a series of nonfused bi- and triheterocyclic systems derivatives and their alkylated products, containing simultaneously pyrazole, pyridazine, 1,3,4-oxadiazole and triazine rings in the same molecule. The synthesis of the same compounds were also realized using eco-friendly MW-assisted procedure to determine the usefulness and the range of application of MW method. A comparative analysis of these two methods and the evaluation of the

effectiveness of MW irradiation method, depending on the reaction conditions were carried out. The synthesized compounds have shown the pronounced plant growth stimulating properties and can be of interest for the search of new plant growth stimulators. From these, eighteen compounds, which activity was higher than 70% compared to indoleacetic acid (IAA), were selected for deeper study and further field trials.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html
- [2] Bondy S.S., Dahl T.C., Oare D.A., Oliyai R.O., Tse W.C, Zia V. / US Patent, 8569487 B2, 2013.
- [3] Стори Р.Э., Филдинг М.Р., Янг Х.В., Блейк Дж., Марлоу Э.Л., Питтам Д.Д., Сео Дж., Лисскатос Дж.П., Уоллес Э., Леонард Дж., Бут Р.Дж. / Патент RU 2500673 C2, 2013.
- [4] Лианг К., Лу Ж. / Патент RU 2526618 C2, 2014.
- [5] Бесвик А., Ваишковиц Б. / Патент RU 2516466, 2014.
- [6] Пароникян Г.М., Акопян Н.Е., Вартамян С.А. / Патент RU 784267, 1996.
- [7] Vicentini Ch., Romagnoli C., Andreotti E., Mares D. // J. Agric. Food Chem., 2007, v. 55, p. 10331.
- [8] Li Y., Zhang H.-Q., Liu J., Yang X.-P., Liu Z.-J. // J. Agric. Food Chem., 2006, v. 54, p. 3636.
- [9] Chen H., Li Z., Han Y. // J. Agric. Food Chem., 2000, v. 48, p. 5312.
- [10] Dai H., Li Y-Q., Du D., Qin X., Zhang X., Yu H-B., Fang J-X. // J. Agric. Food Chem., 2008, v. 56, p. 10805.
- [11] Zou X-J., Jin G-Y., Zhang Z-X. // J. Agric. Food Chem., 2002, v. 50, p. 1451.
- [12] Wu J., Song B., Chen H., Bhadury P., Hu D. // Molecules, 2009, v. 14, p. 3676.
- [13] Hackler R., Arnold W., Dow W., Johnson G., Kaster S. // J. Agric. Food Chem., 1990, v. 38, p. 508.
- [14] Foks H., Wisterowicz K., Miszke A., Broiewicz K., Wisniewska K., Dabrowska-Szponar M. // Heterocycles, 2009, v. 78, p. 961.
- [15] Vicentini Ch., Gucione S., Giurato L., Ciaccio R., Mares D., Forlani G. // J. Agric. Food Chem., 2005, v. 53, p. 3848.
- [16] Waldrep Th., Beck J., Lynch M., Wright F. // J. Agric. Food Chem., 1990, v. 38, p. 541.
- [17] McFadden H., Huppertz J., Couzens M., Kennard C., Lynch E. // Pestic. Sci., 1992, v. 36, p. 247.
- [18] Ohno R., Watanabe A., Nagaoka M., Ueda T., Sakurai H., Hori M., Hirai K. // J. Pestic. Sci., 2004, v. 29, p. 96.
- [19] Siddall Th., Ouse D., Benko Z., Garvin G., Jackson J., McQuiston J., Ricks M., Thibault Th., Turner J., VanHeertum J., Weimer M. // Pest Manag. Sci., 2002, v. 58, p. 1175.
- [20] Finkelstein B., Strock Ch. // Pestic. Sci., 1997, v. 50, p. 324.
- [21] Xu H., Zou X., Zhu Y., Liu B., Tao H., Hu X., Song H., Hu F., Wang Y., Yang H. // Pest Manag. Sci., 2006, v. 62, p. 522.
- [22] Xu H., Hu X-H., Zou X-M., Liu B., Zhu Y-Q., Wang Y., F-Zh Hu., Yang H-Zh. // J. Agric. Food Chem., 2008, v. 56, p. 6567.
- [23] Szilagyi G., Kasztreiner E., Tardos L., Kosa E., Jaszlits L., Cseh G., Kovacs I., Szabo N., Tolnay P., Elek S., Elekes I., Polgari I. / US patent 4224325 A, 1980.
- [24] Szilagyi G., Kasztreiner E., Tardos L., Kosa E., Jaszlits L., Cseh A., Divald, Tolnay P., Elek S., Elekes I., Polgari I. / US patent 4251658 A, 1981.
- [25] Yassin F. // J. Microbiol. Antimicrob., 2010, v. 2, p. 93.

- [26] Ather A., Chaudhry F., Khan M., Ashraf M., Ejaz S. // *Asian J. Chem.*, 2013, v. 25, p. 7743.
- [27] Wang X.C., Quan Z.J., Wang M.G., Li Z. // *Chinese Chem. Lett.*, 2005, v. 16, p. 1027.
- [28] Jain K.S., Bariwal J.B., Kathiravan M.K., Raskar V.K., Wankhede G.S., Londhe N.A., Dighe S.N. // *Green Sustain. Chem.*, 2011, v. 1, p. 36.
- [29] Patel V.M., Desai K.R. // *ARKIVOC*, 2004, (i), p. 123.
- [30] Phucho I.T., Tumtin S., Nongpiur A., Nongrum R., Nongkhlaw R.L. // *J. Chem. Pharm. Res.*, 2010, v. 2, p. 214.
- [31] Deligeorgiev T., Kaloyanova S., Lesev N., Alajarin R., Vaquero J., Alvarez-Builla J. // *Green Sustain. Chem.*, 2011, v. 1, p. 170.
- [32] Szi1agyi G., Kasztreiner E., Matyus P., Czako K. // *Synth Commun.*, 1981, v. 11, p. 835.
- [33] Bourgeois P., Cantegril R., Chene A., Gelin J., Mortier J., Moyroud // *J. Synth Commun.*, 1993, v. 23, p. 3195.
- [34] Ruso J.S., Nagappan R., Kumaran R. // *S.J.Korean Chem. Soc.*, 2013, v. 57, p. 606.
- [35] Čuček K., Verček B. // *ARKIVOC*, 2001, (v), p. 79.
- [36] Islam M., Aljaiyash A. // *Der Pharm. Lett.*, 2013, v. 5, p. 27.
- [37] Kozary J., Kasztreiner E., Lazar A., Soti M. // *Die Pharmazie*, 1983, v. 38, p. 369.
- [38] Guan L-P., Sui X., Deng X-Q., Quan Y-C., Quan Z-S. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, v. 45, p. 1746.
- [39] Albright J.D., Moran D.B. Wright W.B., Collins J.B., Beer B., Lippa A.S., Greenblatt E.N. // *J. Med. Chem.*, 1981, v. 24, p. 592.
- [40] Skoumbourdis A.P., ALeclair Ch., Stefan E., Turjanski A.G., Maguire W., Titus S.A., Huang R., Auld D.S., Inglese J., Austin Ch.P., Michnick S.W., Xia M., Thomas C. // *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, v. 19, p. 3686.
- [41] Carling W.R., Moore K.W., Reeve A.J. / US patent, 6313125 B1, 2001.
- [42] Atack J.R., Wafford K.A., Tye S.J., Cook S.M., Sohal B., Pike A., Sur C., Melillo D., Bristow L., Bromidge F., Ragan I., Kerby J., Street L., Carling R., Castro J.L., Whiting P., Dawson G.R., McKernan R.M. // *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 2006, v. 316, p. 410.
- [43] Ենգոյան Ա., Գոմկյան Տ., Կարապետյան Ա., Նարոթյունյան Ս. / Մ արվոնագիր №2588A, 2012.
- [44] Ենգոյան Ա., Գոմկյան Տ., Կարապետյան Ա., Նարոթյունյան Ս. / Մ արվոնագիր №2681A, 2012.
- [45] Ենգոյան Ա., Գոմկյան Տ., Կարապետյան Ա., Նարոթյունյան Ս. / Մ արվոնագիր №2703A, 2013.
- [46] Dovlatyan V.V., Hambardzumyan E.N., Vorskanyan A.S., Hamazaspian G.S. // *Chem. J. Armenia*, 2006, v. 59, p. 144.
- [47] Dos Santos Filho J., De Lima J., Leite L. // *J. Heterocycl. Chem.*, 2009, v. 46, p. 722.
- [48] Husain A., Ajmal M. // *Acta Pharm.*, 2009, v. 59, p. 223.
- [49] Kadi A., El-Brollosy N., Al-Deeb O., Habib E., Ibrahim T., El-Emam A. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, v. 42, p. 235.
- [50] Padmavathi V., Reddy S., Reddy G., Venkatesh B., Padmaja A., // *J. Heterocycl. Chem.*, 2011, v. 48, p. 1197.
- [51] Macae F., Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S., Boldescu V., Rusu Gh., Shvets N., Dimoglo A., Geronikaki A., Reynolds R. // *Bioor. Med. Chem.*, 2011, v. 19, p. 6792.
- [52] Navarrete-Vázquez G., Molina-Salinas G., Duarte-Fajardo Z., Vargas-Villarreal J., Estrada-Soto S., González-Salazar F., Hernández-Núñez, E., Said-Fernández S. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, v. 15, p. 5502.
- [53] Liu F., Luo X-Q., Song B-A., Bhadury P., Yang S., Jin L-H., Xue W., Hu D-Y. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, v. 16, p. 3632.
- [54] Kamble R., Sudha B. // *J. Heterocycl. Chem.*, 2006, v. 43, p. 345.

- [55] Jiang L-L., Tan Y., Zhu X-L., Wang Zh-F., Zuo Y., Chen Q., Xi Z., Yang G-F. // J. Agric. Food Chem., 2010, v. 58, p. 2643.
- [56] Tajik H., Dadras A. // J. Pestic. Sci., 2011, v. 36, p. 27.
- [57] Zou X-J., Lai L-H., Jin G-Y., Zhang Z-X. // J. Agric. Food Chem., 2002, v. 50, p. 3757.
- [58] Eliazyan K.A., Hakobyan R.S., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. // Heterocycl. Commun., 2013, v. 19, p. 121.
- [59] Eliazyan K.A., Hakobyan R.S., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Harutyunyan S.V., Yengoyan A.P. // Heterocycl. Commun., 2013, v. 19, p. 275.
- [60] Eliazyan K.A., Shahbazyan L.V., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. // Heterocycl. Commun., 2009, v. 20, p. 405.