

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 76, № 1-2, 2023 Chemical Journal of Armenia

DOI: 10.54503/0515-9628-2023.76.1-2-77

СПЕКТР БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНА И ПУТИ ИХ МОДИФИКАЦИИ
(ОБЗОР)

Г.Г. ДАНАГУЛЯН ^{a, b}, В.К. ГАРИБЯН ^a

^a Российско-Армянский университет, 0051, Армения, г. Ереван, ул. Овсепя Эмина 123

^b Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, 0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26

E-mail: gdanag@email.com

Поступило 27. 02. 2023

Обзор посвящен обсуждению литературных данных и собственных результатов исследований, касающихся синтеза и биологической активности (в частности, противоопухолевой, антимикробной, противогрибковой, противовирусной, противовоспалительной, противосудорожной и др.) пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Приводятся схемы и способы синтеза различных производных, содержащих заместители в как в пиразольном, так и в пиримидиновом кольцах, а также их влияние на отдельные рецепторы и биологическую активность. В обзоре приводятся некоторые данные об органических красителях и иных веществах пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового ряда, которые исследованы в качестве средств визуализации опухолей.

Библ. ссылок 69, рис. 36.

Ключевые слова: пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, синтез, биологическая активность, алкилирование, органические красители, визуализация опухолей.

Одной из наиболее исследованных групп конденсированных пиримидинов являются азоло[1,5-*a*]пиримидины, содержащие узловой атом азота. В этом ряду выделяются пиразоло[1,5-*a*]пиримидины, которые оказались не только очень активными в своем действии на организм человека, но и, как выяснилось, представляют значительный интерес как по методам синтеза, так и химических модификаций. К настоящему времени синтезировано множество различных производных этой гете-

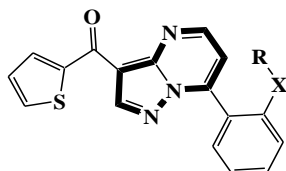
ропциклической системы и исследовано их биологическое действие на организм [1]. Как оказалось, такое сочленение двух азотсодержащих ароматических гетероциклов имеет широкий спектр биологической активности.

Пиразолопиримидины были впервые описаны как лиганды аденозиновых рецепторов. Некоторые производные азолопиримидинов привлекают к себе внимание, поскольку являются потенциальными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ, АМФ-фосфодиэстеразы, НМГ-КоА-редуктазы, KDR-киназы, COX-1, COX-2, антагонистами серотониновых 5-HT₆-рецепторов, антагонистами CCR1, пестицидами, фунгицидами, анальгетиками и противораковыми средствами [2], они также имеют антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, противовоспалительные, противомаларийные, антигипертензивные свойства [3]. Помимо применения в медицинской практике, пиразоло[1,5-а]пиримидины и их структурные аналоги оказались перспективными в производстве красителей, используемых в качестве флуорофоров, а также органических светоизлучающих диодов (OLED) и полупроводниковых материалов [4]. Кроме этого они являются исходными материалами для синтеза других конденсированных гетероциклических систем [2].

Производные пиразоло[1,5-а]пиримидина представляют собой семейство азотсодержащих гетероциклических соединений, занимающих значительное место в медицинской химии. Были разработаны различные пути синтеза каркаса, благодаря чему можно получать структурные модификации по разным положениям бициклической системы [5]. Это оказалось в высшей степени продуктивным с точки зрения использования в медицинской практике. В медицине широкоприменяются препараты, являющиеся производными пиразоло[1,5-а]пиримидина, в частности, такие как залеплон [6, 7], индиплон [8], динациклиб [9, 10], оцинаплон [11], анаглиптин [12, 13], лоредиплон [14] и пиразофос [15].

Пиразоло[1,5-а]пиримидины обладающие противоопухолевой активностью

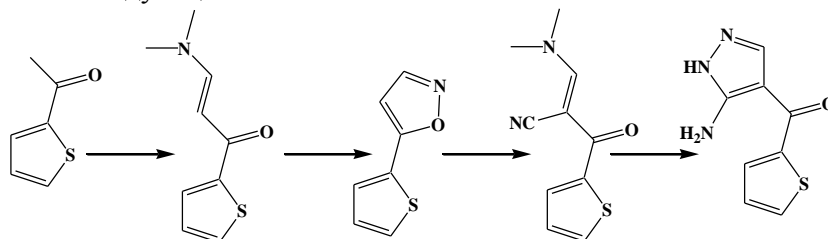
В 2005 году было опубликовано сообщение [16] о синтезе серии пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-илфениламидов (рис. 1) как о p21-хемоселективных соединениях, которые обладают антипролиферативной активностью.



R = i-Propyl, X = NHSO₂; R = i-Propyl, X = NHCOO; R = i-Propyl, X = NHCONH₂;

R = n-Butyl, X = NHCOO; R = n-Butyl, X = NHCONH; R = Cyclopropyl, X = NHCONH; R = Cyclopropyl, X = N(Et)CO

Причем, синтез ключевого аминопиразольного фрагмента был осуществлен по следующей схеме:



Далее аминопиразол вводился в следующую схему:

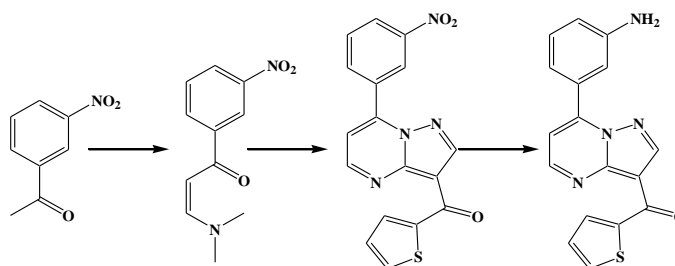
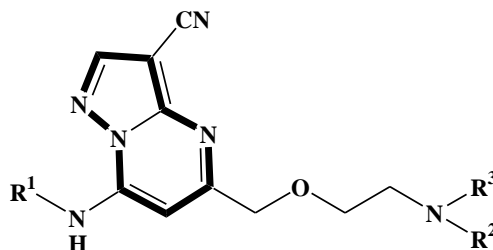


рис. 1

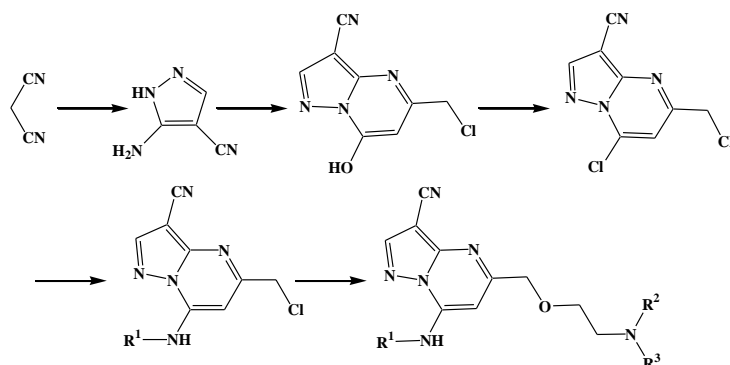
В 2006 году была описана серия производных 3-циано-5,7-дизамещенных пиразоло[1,5-а]пиримидина, которые имели противоопухолевую активность (рис. 2) [17].



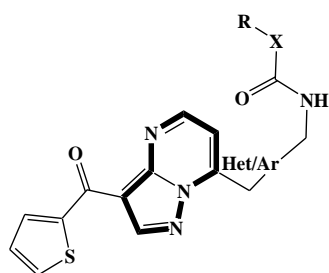
R^1 = 3,4-dichlorophenyl, NR^2R^3 = dimethylamino; R^1 = 3,4-dichlorophenyl, NR^2R^3 = diethylamino; R^1 = 3,4-dichlorophenyl, NR^2R^3 = 4-methylpiperazinyl; R^1 = 3-chlorophenyl, NR^2R^3 = dimethylamino; R^1 = 3-chlorophenyl, NR^2R^3 = diethylaminol; R^1 = 3-chlorophenyl, NR^2R^3 = 4-methylpiperazinyl; R^1 = 3-fluoro-4-bromophenyl, NR^2R^3 = pyrrolidinyl; R^1 = 3-fluoro-4-bromophenyl, NR^2R^3 = 4-methylpiperazinyl; R^1 = 3,4-methylenedioxyphenyl, NR^2R^3 = pyrrolidinyl; R^1 = 3,4-methylenedioxyphenyl, NR^2R^3 = 4-methylpiperazinyl; R^1 = 3,5-di(trifluoromethyl)phenyl, NR^2R^3 = morpholinyl; R^1 = 3,5-di(trifluoromethyl)phenyl, NR^2R^3 = 4-methylpiperazinyl

рис. 2

Схема синтеза приведена ниже:



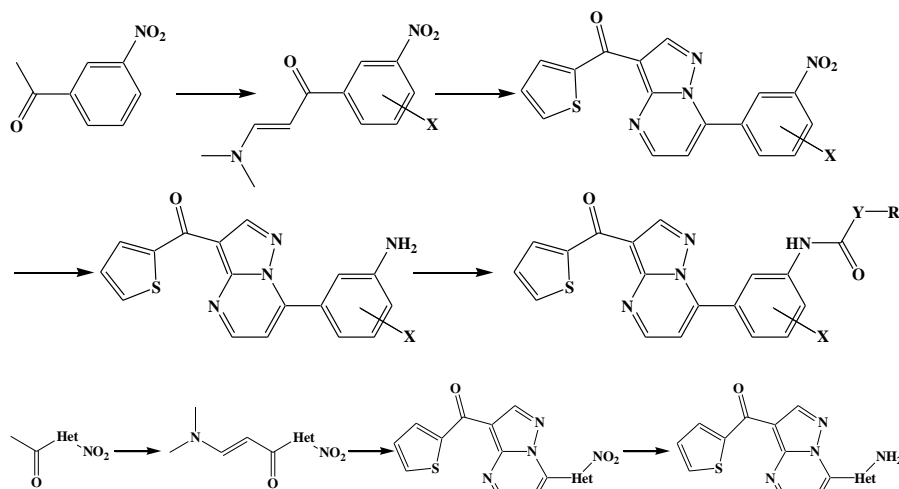
К антипролиферативным веществам, действие которых направлено на лечение псориаза и других гиперкератозов, относятся также ряд других, в том числе и содержащих гетероциклические заместители в пиримидиновом кольце, пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илфениламинов (рис. 3), описанных в 2009 году [18].



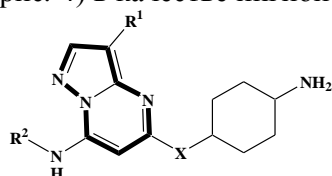
Ar/Het = 1,3-Ph, R = isopropyl, X = CH₂; Ar/Het = 1,3-Ph, R = isopropyl, X = NH; Ar/Het = 1,3-Ph, R = isopropyl, X = O; Ar/Het = 1,3-Ph-4-Me, R = isopropyl, X = CH₂; Ar/Het = 1,3-Ph-4-OMe, R = isopropyl, X = CH₂; Ar/Het = 1,3-Ph-4-Cl, R = isopropyl, X = CH₂; Ar/Het = 1,3-Ph-6-Cl, R = isopropyl, X = CH₂; Ar/Het = 1,3-Ph-4-F, R = isopropyl, X = CH₂; Ar/Het = 1,3-Ph-4-F, R = CH(CH₃)(CF₃), X = CH₂; Ar/Het = 1,3-Ph-4-F, R = tert-butyl, X = CH₂; Ar/Het = 1,3-Ph-4-F, R = i-Pr, X = NH; Ar/Het = 1,3-Ph-4-F, R = i-Pr, X = O; Ar/Het = 2,5-Thiophene, R = i-Pr, X = CH₂; Ar/Het = 2,4-Thiophene, R = i-Pr, X = CH₂; Ar/Het = 3,5-Pyridine, R = i-Pr, X = CH₂

рис. 3

Их синтез проводился реакцией аминопиразола, содержащего тиофеновый фрагмент, с различными α,β -ненасыщенными кетонами:

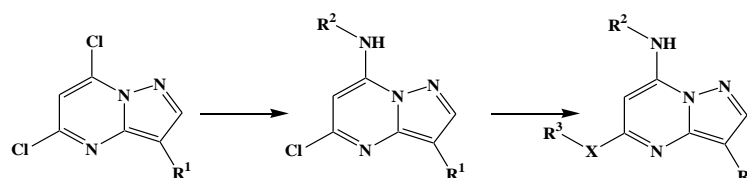


В 2005 г. была предпринята попытка направленного синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов (рис. 4) в качестве ингибиторов CDK2 [19].

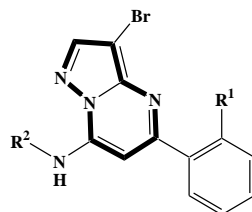


X = NH, R¹ = CN, R² = C₆H₄SO₂NMe₂; X = NH, R¹ = Cl, R² = C₆H₄SO₂NMe₂;
X = NH, R¹ = Br, R² = C₆H₄SO₂NMe₂; X = NH, R¹ = *i*Pr, R² = C₆H₄SO₂NMe₂

рис. 4



В 2007 году были синтезированы производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина (рис. 5) в качестве пероральных ингибиторов CDK2 [20].



R¹ = H, R² = H; R¹ = Cl, R² = Me; R¹ = Cl, R² = Pr; R¹ = Cl, R² = *c*-Pr; R¹ = F, R² = Ph; R¹ = Cl, R² = Ph-4-SO₂CH₃; R¹ = F, R² = Bn; R¹ = Cl, R² = CH₂-3Pyr; R¹ = Cl, R² = CH₂-3Pyr-O; R¹ = F, R² = CH₂-3Pyr-O; R¹ = H, R² = CH₂-3Pyr-O; R¹ = H, R² = CH(Me)-3Pyr

рис. 5

В 2010 году получили (2*S*,3*S*)-3-((7-(бензиламино)-3-изопропилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)амино)бутан-1,2,4-триол (рис. 6), в качестве эффективного ингибитора киназ CDK1, 2, 5 и 9 [21]. Они проявили выраженные противоопухолевые свойства. Исследования выявили значительную зависимость в проявлении активности от строения, в частности, наличия боковой цепи, гидроксильной группы, а также концевой аминогруппы [21].

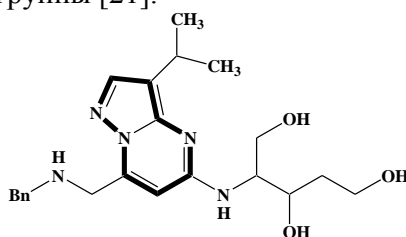
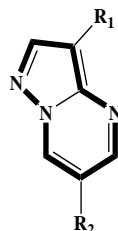


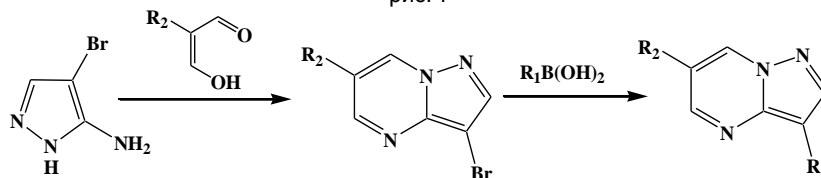
рис. 6

Синтезированные в 2002 году реакциями конденсации 2-арилмалондальдегидов с 3-амино-4-арилпиразолами 3,6-диарилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины (рис. 7), были изучены в качестве ингибиторов киназы фактора роста (KDR). Исследования показали, что заместители в положениях С-3 и С-6 необходимы для эффективной работы вещества в качестве противоопухолевого препарата, причем, прослежена зависимость физиологической активности от природы радикалов [22].



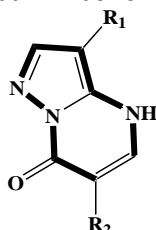
R₁ = *n*-F-C₆H₅; R₂ = pyridine; R₁ = *m*-Cl-C₆H₅; R₂ = pyridine; R₁ = *n*-F-*m*-Cl-C₆H₅; R₂ = pyridine; R₁ = *n*-F-C₆H₅; R₂ = pyridine; R₁ = *m*-OCH₃-C₆H₅; R₂ = pyridine; R₁ = *n*-OCH₃-C₆H₅; R₂ = pyridine.

рис. 7



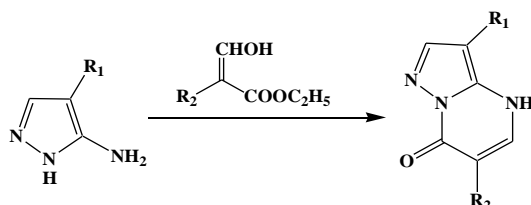
В 1999 г. были синтезированы тиенил- и метоксифенилзамещенные пиразоло[1,5-*a*]пиримидины (рис. 8), биологическая активность которых оценивалась в отношении бензодиазепиновых рецепторов BZR [23]. В частности, в ряду соединений, производных [3-(4-метоксифе-

нил)-6-(тиофен-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4Н)-она и 3,6-ди(тиофен-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4Н)-она, были зарегистрированы соединения, отличающиеся высокой активностью.

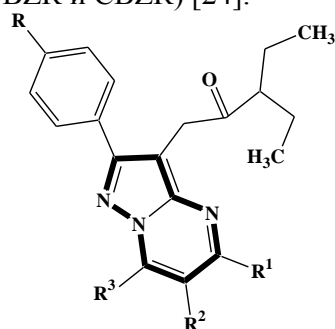


$R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_5$; $R^1 = 3\text{-thienyl}$, $R^2 = C_6H_5$; $R^1 = 3\text{-OCH}_3C_6H_4$, $R^2 = C_6H_5$; $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = 3\text{-thienyl}$; $R^1 = 3\text{-OCH}_3C_6H_4$, $R^2 = 3\text{-thienyl}$; $R^1 = 3\text{-OCH}_3C_6H_4$, $R^2 = 2\text{-thienyl}$; $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = 3\text{-OCH}_3C_6H_4$; $R^1 = 3\text{-thienyl}$, $R^2 = 3\text{-thienyl}$; $R^1 = 3\text{-thienyl}$, $R^2 = 2\text{-thienyl}$

рис. 8



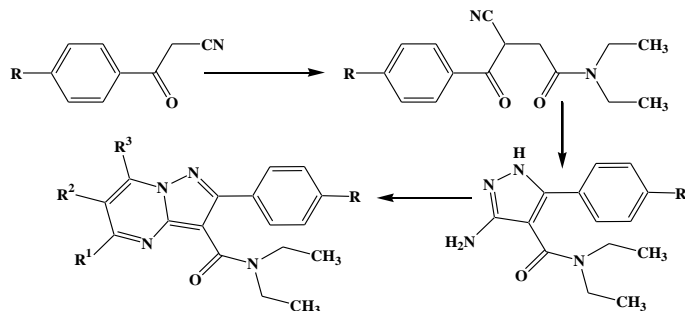
В 2001 г. сообщалось о синтезе 2-арилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-илацетамидов (рис. 9) в качестве мощных периферических и центральных лигандов ВЗР (PBZR и CBZR) [24].



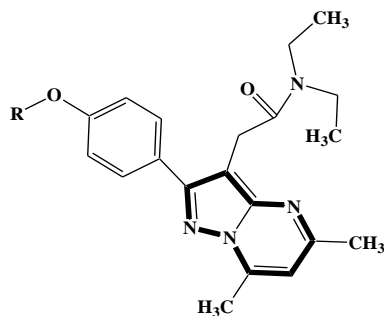
$R = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$; $R = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = Cl$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = F$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = OCH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = F$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$; $R = Cl$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CF_3$; $R = CH_3$, $R^2 = CF_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = OCH_3$, $R^2 = CF_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CF_3$; $R = Cl$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = Ph$; $R = Cl$, $R^2 = Ph$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$; $R = Cl$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = CH_3$; $R = Cl$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = COOEt$, $R^4 = CH_3$; $R = H$, $R^2 = H$, $R^3 = COOEt$, $R^4 = CH_3$; $R = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = Ph$, $R^4 = H$; $R = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = Ph$.

рис. 9

Синтез реализован классической схемой получения азолопиримидинов.



В 2010 году осуществлен синтез пиразоло[1,5-*a*]пиримидинацетамидов, содержащих в положении 2 пиразольного кольца *para*-алкоксифенильные заместители (рис. 10). Была изучена их активность на транслокаторные белки (TSP0), а также в качестве центральных лигандов [25].



$R = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$; $R = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$; $R = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; $R = \text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$

рис. 10

Пиразоло[1,5-*a*]пиримидины - противоиnфекционные агенты

Вещества, имеющие пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновый каркас, проявляют выраженную фунгицидную, а также антибактериальную активности, причем они больше действуют в отношении грамотрицательных бактерий: их эффективность против бактериальных и грибковых штаммов сравнима с ампициллином, хлорамфениколом и флуконазолом.

В 2009 году были синтезированы пиразоло[1,5-*a*]пиримидины, действующие в качестве ингибиторов РНК-полимеразы вируса гепатита С. Было получено три различных аналога (рис. 12), путем модификации различных функциональных групп в положениях С-3 (карбоксильная группа), С-7 (циклогексильный фрагмент) и С-6 (ароматические заместители) [26].

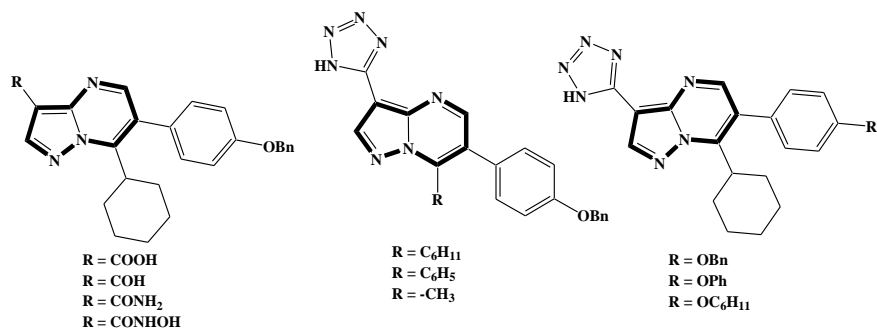
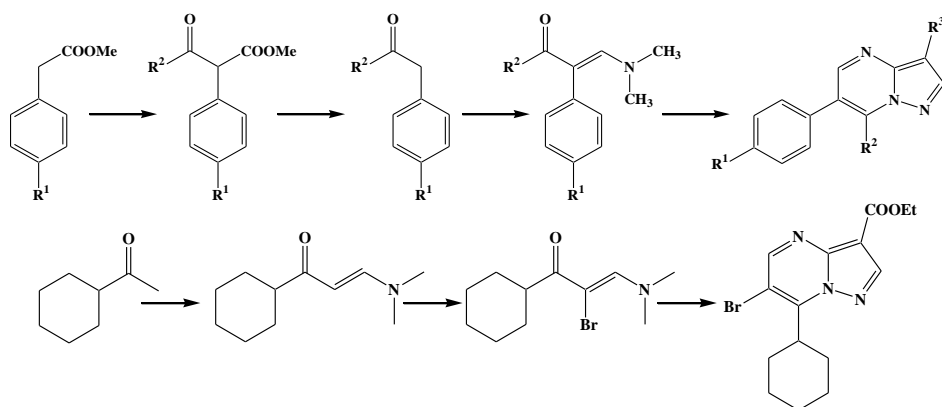
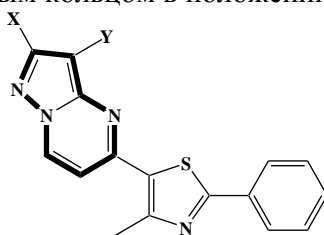


рис. 12

Ниже приведены схемы синтеза аддуктов, которые далее конденсировались с соответствующими аминопиразольными фрагментами.



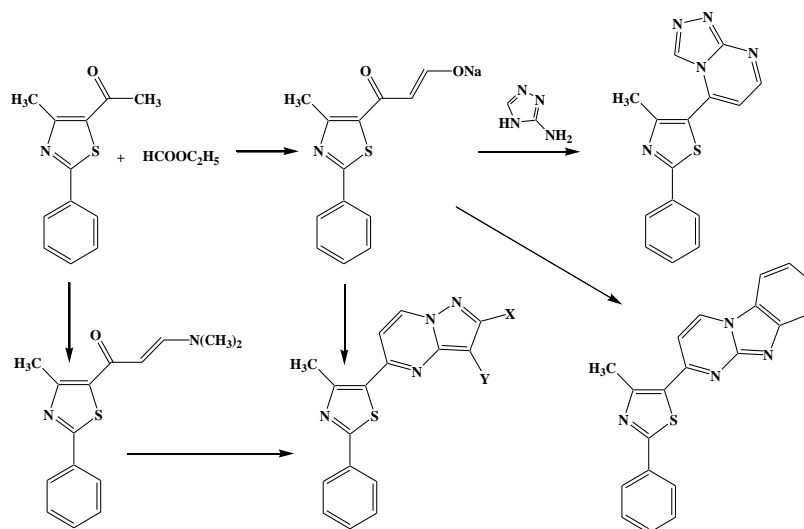
В 2010 году осуществили синтез и тестирование на антимикробную активность ряда конденсированных пиримидинов, в том числе пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, содержащих тиазольный фрагмент соединенный с пиримидиновым кольцом в положении 5 (рис. 13) [27].



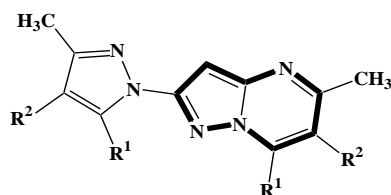
$X = \text{phenyl}, Y = \text{H}; X = \text{H}, Y = \text{phenyl}; X = \text{phenylamino}, Y = \text{phenylcarbamoyl}; X = \text{phenylamino}, Y = (4\text{-chlorophenyl})\text{carbamoyl}; X = \text{phenylamino}, Y = (4\text{-bromophenyl})\text{carbamoyl}; X = \text{cyano}, Y = \text{H}; X = 4\text{-methyl}, Y = \text{phenyl}.$

рис. 13

Базовой в синтезе явилась молекула 5-ацетилтиазола.

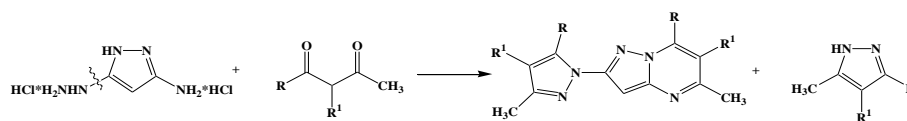


В 2011 году региоселективно были получены замещенные 2-(пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидины (рис. 14), которые протестированы на проявление антимикробных свойств в отношении двух штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также четырех фитопатогенных грибов [28].

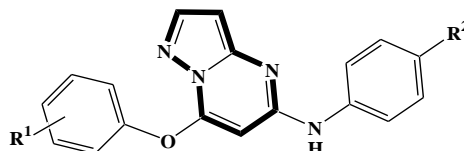


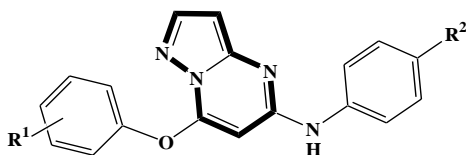
$R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$; $R^1 = 4''-CH_3C_6H_4$, $R^2 = H$; $R^1 = 4''-OCH_3C_6H_4$, $R^2 = H$; $R^1 = 4''-ClC_6H_4$, $R^2 = H$; $R^1 = 4''-BrC_6H_4$, $R^2 = H$; $R^1 = 2''-thienyl$, $R^2 = H$

рис. 14



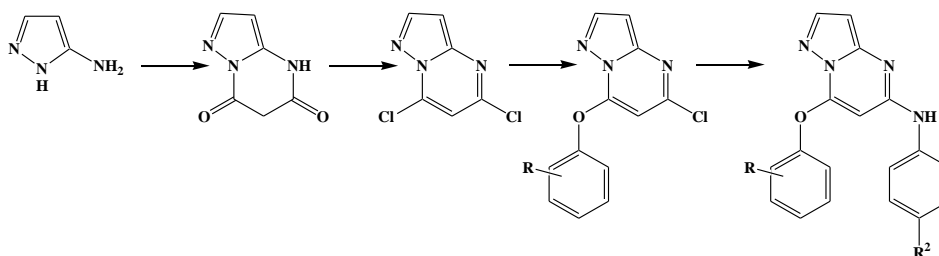
В 2014 году сообщалось о синтезе и лечебных свойствах новых 5,7-дизамещенных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов (рис. 15) в качестве нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 ((NNRTIs) [29].



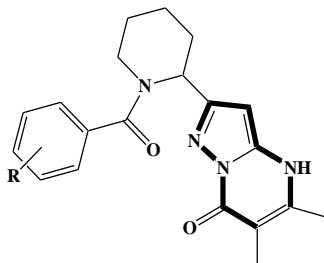


$R^1 = 2,6\text{-Dimethyl-4-Cyano}$, $R^2 = 4\text{-Cyano}$; $R^1 = 2,6\text{-Dimethyl-4-Cyano}$, $R^2 = 4\text{-Bromo}$; $R^1 = 2,6\text{-Dimethyl-4-Cyano}$, $R^2 = 4\text{-Chloro}$; $R^1 = 2,6\text{-Dimethyl-4-Cyano}$, $R^2 = 4\text{-Fluoro}$; $R^1 = 2,4,6\text{-Trimethyl}$, $R^2 = 4\text{-Cyano}$; $R^1 = 2,4,6\text{-Trimethyl}$, $R^2 = 4\text{-Bromo}$; $R^1 = 2,4,6\text{-Trimethyl}$, $R^2 = 4\text{-Chloro}$; $R^1 = 2,4,6\text{-Trimethyl}$, $R^2 = 4\text{-Fluoro}$

рис. 15



Также относительно недавно (2015 г.) выявлено противовирусное действие у новых производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидина (рис. 16), проявивших активность в качестве ингибитора респираторно-синциального вируса (RSV) [30].

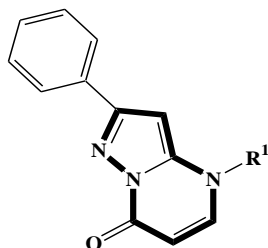


$R = 2\text{-NHSO}_2\text{Me}$; 2-H ; 2-OH ; 2-NH_2 ; 2-NHCOMe ; $2\text{-NHCO}_2\text{Me}$; $2\text{-NHSO}_2\text{cPre}$; $2\text{-N(Me)SO}_2\text{Me}$; $2\text{-NHSO}_2\text{Me}$, 3-F ; $2\text{-NHSO}_2\text{Me}$, 4-F ; $2\text{-NHSO}_2\text{Me}$, 5-F ; $2\text{-NHSO}_2\text{Me}$, 5-Cl ; $2\text{-NHSO}_2\text{Me}$, 5-Me ; $2\text{-NHSO}_2\text{Me}$, 5-CF_3 ; $2\text{-NHSO}_2\text{Me}$, 5-Br ; $2\text{-NHSO}_2\text{Me}$, 5-Ph ; $2\text{-NHSO}_2\text{Me}$, 6-Cl .

рис. 16

Противовоспалительные средства

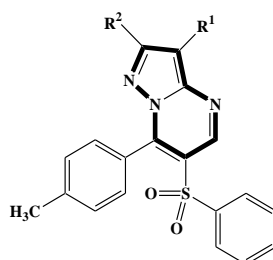
В 1983 г. были получены 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны – аналоги 4-этил-5,6-дигидро-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она (рис. 17), которые исследовались в качестве жаропонижающих и противовоспалительных средств. Они проявили высокую противовоспалительную и умеренную противоязвенную активности [31].



$R^1 = H; R^1 = CH_3; R^1 = C_2H_5; R^1 = n-C_3H_7; R^1 = i-C_3H_7; R^1 = n-C_4H_9; R^1 = C_6H_5-CH_2;$
 $R^1 = CH_2CH(OC_2H_5)_2; R^1 = CH_2CH_2OH; R^1 = CH=CHCOOC_2H_5; R^1 = CH_3;$

рис. 17

Пиразоло[1,5-*a*]пиримидины, а также другие близкие по строению азотсодержащие гетероциклические системы, такие как пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол и триазоло[1,5-*a*]пиримидин, синтезированные в 2008 г. были исследованы на проявление ими болеутоляющих и противовоспалительных свойств. Из полученной серии соединений наиболее сильное противовоспалительное и обезболивающее действие проявили 2-(4-бромфенил)-6-(фенилсульфонил)-7-(4-метилфенил)пиразоло[1,5-*a*] пиримидин и 3-бром-2-фенил-6-(фенилсульфонил)-7-(4-метилфенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (рис. 18) [32].



$R^1 = H; R_2 = 4-Br-C_6H_4;$
 $R^1 = Br; R_2 = Ph$

рис. 18

Из синтезированных молекул соединение на рис. 19 рассматривалось как внутрисуставное остеоартритное лекарственное средство. Более того, оно продемонстрировало хорошую эффективность *ex vivo* и *in vitro*, эффективно блокируя разложение коллагена дозозависимым образом [33].

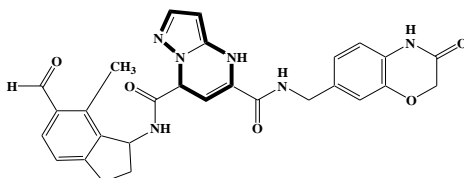


рис. 19

В 2012 году сообщалось о синтезе 5,6,7-тризамещенных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов (рис. 20) и исследовались их биологические свойства в качестве ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы-2 (МАРКАР К-2) [34].

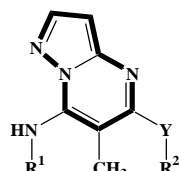


рис. 20

В 2015 была разработана методология синтеза 5-амино-N-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксамидов (рис. 21) в качестве ингибиторов киназы-4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4) [35].

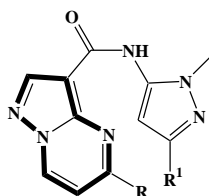


рис. 21

В 2016 году сообщалось о новых замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинах, как о мощных ингибиторах фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4) [36].

В 2011 году выявили активность у замещенных 6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов (рис. 22) – как новых антагонистов CRF1 [37].

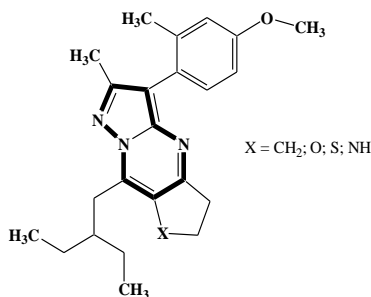


рис. 22

В 2010-ом году было предложено использовать пиразоло[1,5-*a*]пиримидины в качестве средств визуализации опухолей. Первоначально был получен 5-{[2-аминоэтиламино]метил}-7-(4-броманилино)-3-цианопиразоло[1,5-*a*]пиримидин (рис. 23) (АБЦФП) и соединен с N-меркаптоацетилглицином (МАГ), а также МАФ (N-меркаптоацетилфенилаланином) и N-меркаптоацетилвалином (МВА). Все конъюгаты

были радиоактивно мечены изотопом $[^{99m}\text{TcN}]^{2+}$ и изучены на предмет их биораспределения в организме мышей с опухолями [38].

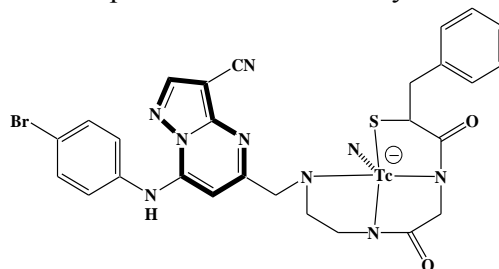


рис. 23

В 2011 году синтезировали 7-(2-[^{18}F]фторэтиламино)-5-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрил (рис. 24) и исследовали в качестве маркеров визуализации для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), с целью обнаружения опухоли [39].

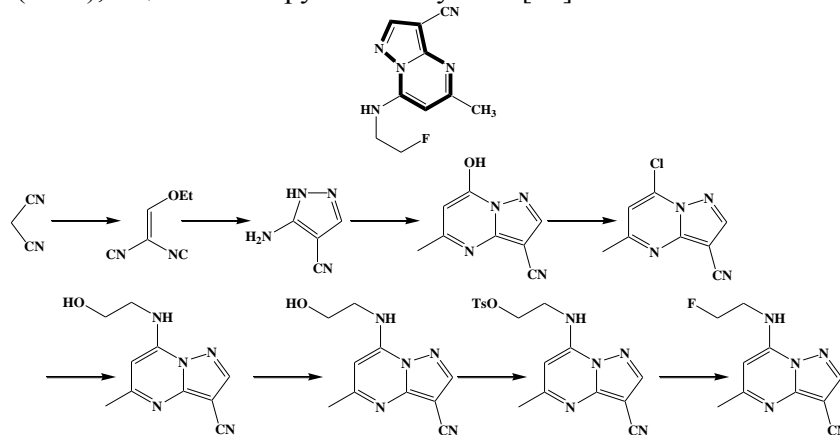


рис. 24

Органические красители

Примерами красителей, содержащих пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновое кольцо, являются синтезированные в 2011 году вещества (рис 25) [40], которыми высокотемпературным методом, с использованием микроволнового излучения в качестве источника нагрева, были окрашены полиэфирные волокна. Такая ткань показала умеренную светостойкость и устойчивость к стирке.

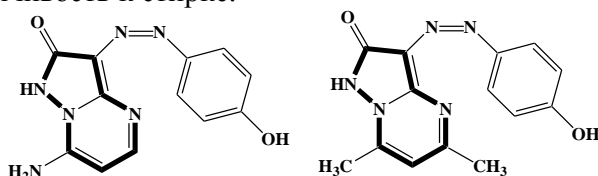
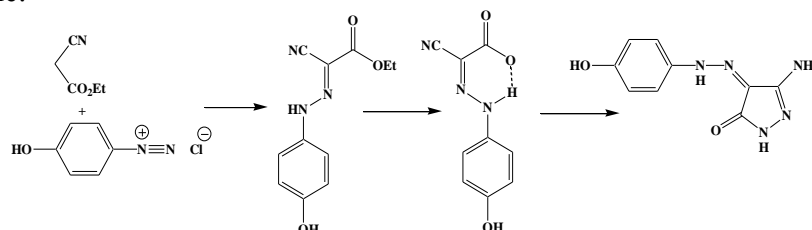


рис. 25

Аминопиразольный фрагмент был синтезирован по следующей схеме:



Еще одним примером оригинальных красителей являются бифункциональные бис-сульфатоэтилсульфоновые и бис-монохлортриазиновые соединения, синтезированные в 2014 году. Они содержат пиразоло[1,5-*a*]пиримидин в качестве базового ядра (рис. 26). Эти красители были протестированы на хлопчатобумажных, шерстяных и шелковых тканях [41].

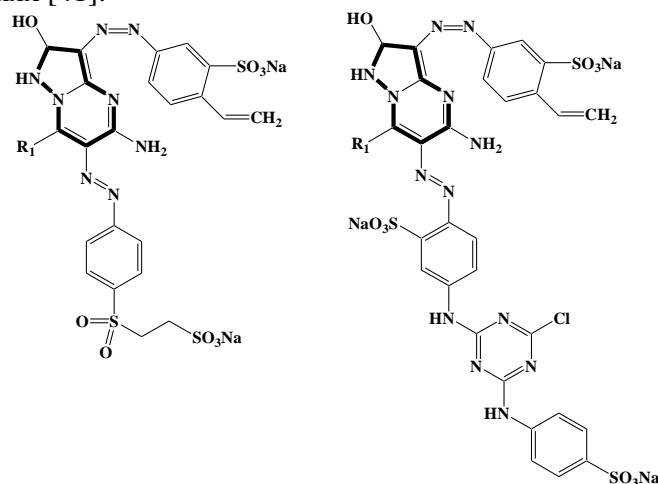


рис. 26

Синтез азоло[1,5-*a*]пиримидинов

Известно, что синтез пиразолопиримидинового каркаса в основном протекает двумя путями: из пиразольного (пятичленного) кольца и реже из пиримидинового (шестичленного) кольца [42].

В 2007 году сообщили об эффективном быстром методе региоселективного синтеза 6-ацетилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, содержащих остаток бензойной кислоты, без использования растворителей. Синтез проведен с высокими выходами из NH-3-аминопиразолов и 3-(3-оксо-2-бензофуран-1(3H)-илиден)пентан-2,4-диона по Аза-Михаэлю (рис. 27). В последующем пиразолиленамин был превращен в пиразоло[1,5-*a*]пиримидины путем внутримолекулярной циклизации.

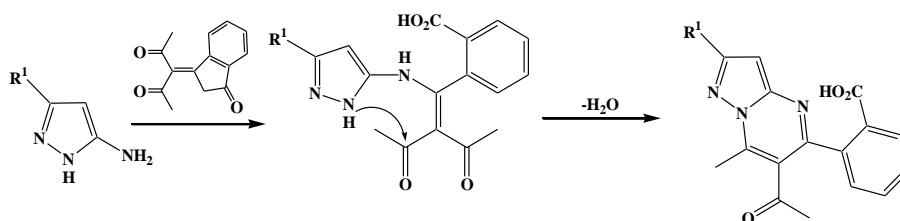


рис. 27

Позже была обнаружена аналогичная реакция, но с использованием 3-бензоил-2-метил-4Н-хромен-4-она, в качестве 1,3-бис-электрофильного субстрата.

6-Ароилзамещенные пиразоло[1,5-*a*]пиримидины были получены региоселективно с хорошими выходами за счет внутримолекулярного раскрытия γ -пиронового кольца в Аза-реакции Михаэля. Примечательно, что циклоконденсация происходит с участием карбонильного углерода бензоильной группы, а не карбонильного углерода 2-гидроксибензоильной группы (рис. 28) [13].

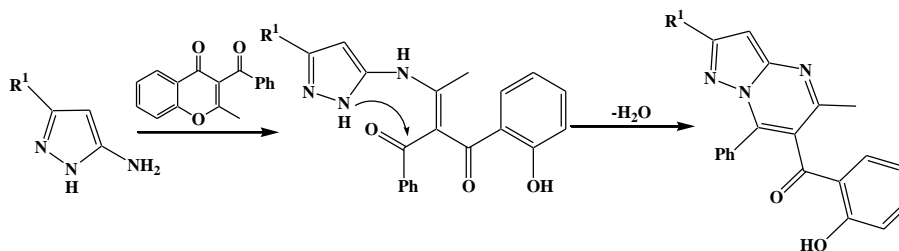


рис. 28

В 2014 году была описана реакция, катализируемая палладием, между β -бромвинил/арилловыми альдегидами с различными 3-аминопиразолами, с региоселективным образованием пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Реакция проводилась при микроволновом облучении при 700 Вт (120°C и 14 бар) в течение 15 минут в отсутствие растворителя, в присутствии сложного палладиевого катализатора $[\text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{PPh}_3]$, а в качестве основания использовался K_2CO_3 . Хотя катализируемые металлами реакции в присутствии нескольких гетероатомов обычно сложны из-за их склонности к образованию комплексов металл-гетероатом, все реакции оказались очень эффективными для получения пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Реакция протекает через первоначальное образование имина между формильной группой и свободной аминогруппой пиразола, с последующей NH-таутомеризацией и внутримолекулярной циклизацией по реакции Бухвальда-Хартвига [43].

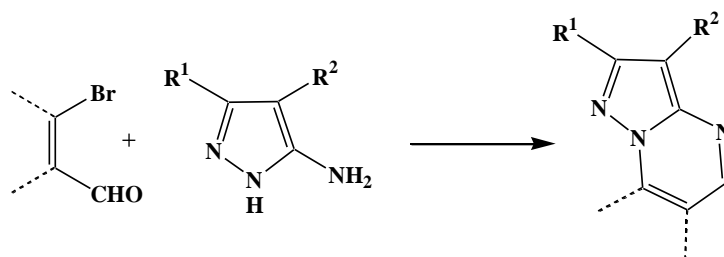


рис. 29

Семейство 7-замещенных 2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, которые проявили флуоресцентные свойства, было синтезировано в 2020 году в две стадии, исходя из соответствующего метилкетона. Соединения были синтезированы с общим выходом 67–93%. Изначально реакция начинается с получения с высокими выходами (83–97%) исходных β -енаминов, конденсацией соответствующих метилкетонов без растворителя (1,0 ммоль) с избытком *N,N*-диметилформамид-диметилацетала (ДМФ-ДМА, 1,5 ммоль) при микроволновом (МВ) облучении и температуре 160 °С в течение 15 мин. Однако один из β -енаминов-кумариновых производных, а именно, с радикалом с (рис. 20) удалось получить только (с выходом 87%) при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч из эквимольной смеси 3-ацетил-2Н-хромен-2-она (с) и ДМФА-ДМА в 1,4-диоксане (рис. 30) [44].

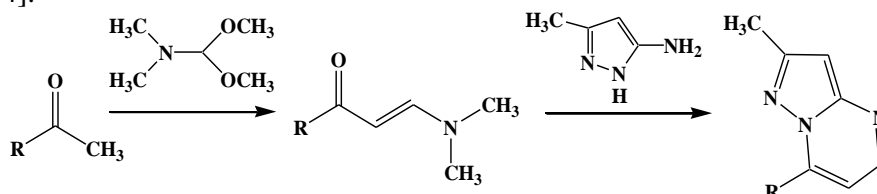


рис. 30

Еще одним методом получения пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов является реакция, осуществляемая без растворителя между эквимольной смесью соответствующего β -енамина-2 и 3-метил-1Н-пиразол-5-амина в условиях МВ облучения при 180 °С [45]. Важно отметить, что 7-арил-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины с радикалами а, b, d, e и g (рис. 31), были получены с выходом 88–96%, в то время как новые пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-кумариновые системы с радикалами с и f были получены (с выходом 80–87%) только при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч в уксусной кислоте (1.0 мл) при 180 °С [46].

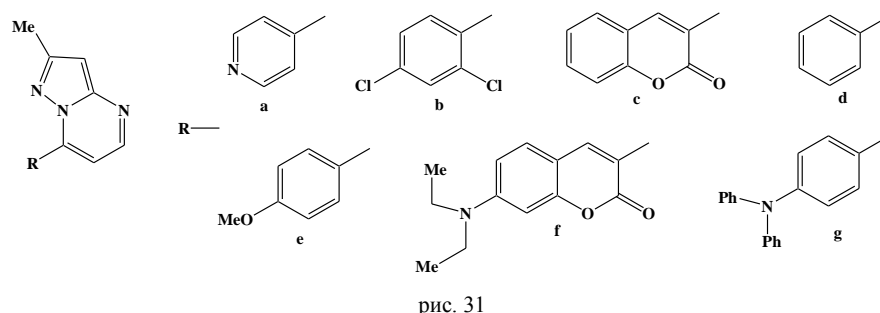


рис. 31

Альтернативным способом синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов является метод получения перициклическими реакциями, то есть без участия исходного аминопиразола. Разработанная методика синтеза данной бициклической системы основана на превращениях из ациклических предшественников с помощью реакции [4+2] циклоприсоединения, о которой авторы статьи сообщают как о масштабируемой и протекающей одnoreакторным способом. Соответствующий N-пропаргиловый сульфонилигидразон обрабатывают сульфоилазидом в присутствии каталитического количества хлорида меди (I). Реакция протекает по типу клик-реакции, с образованием промежуточного триазола, который распадается на интермедиат. Затем происходит внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера с образованием бициклической системы дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина. Дигидропроизводное далее обрабатывалось в щелочной среде с получением целевого продукта через реакцию элиминирования группы, находящейся у атома азота пиримидинового кольца (рис. 32) [47].

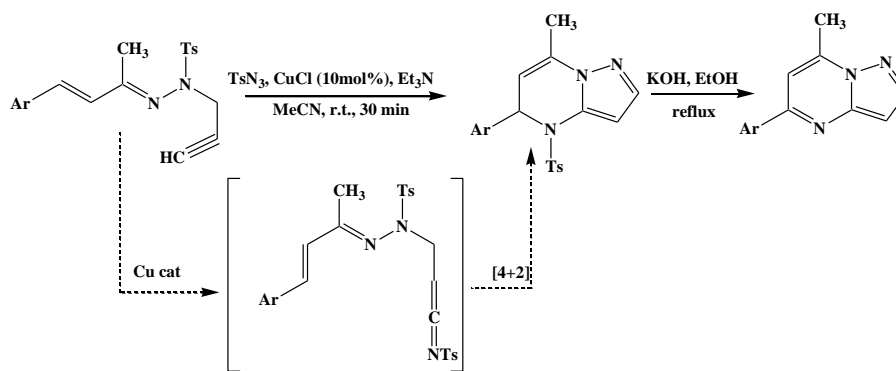


рис. 32

В 2015 году была опубликована статья, в которой предлагался еще один метод синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов циклоконденсацией халконов и 3-аминопиразолов в присутствии каталитического количества КОН (рис. 33) [48].

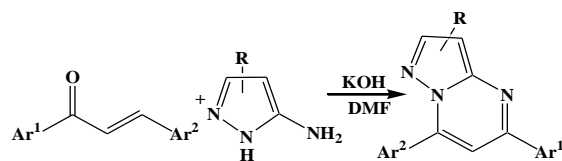


рис. 33

Еще один оригинальный способ получения полизамещенных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов был обнаружен в нашей лаборатории, при изучении нуклеофильных превращений 2-алкилпиримидиниевых солей, в частности, йодметилата этилового эфира 4,6-диметилпиримидинил-2-уксусной кислоты. Традиционно, в течение ряда лет, лаборатория изучает действие нуклеофилов – оснований, алкиламинов, гидразинов, гидразидов карбоновых кислот, на превращения пиримидиниевых солей. Эти реакции приводят к рециклизациям, сопровождающимся раскрытием пиримидинового кольца и последующей повторной циклизацией, в результате чего образуется новое гетероциклическое кольцо, то есть происходит рециклизационная перегруппировка. К таким реакциям относятся и превращения производных пиримидина (как пиримидиниевых солей, так и бициклических пиримидиновых систем), известные под названием енаминовых перегруппировок или перегруппировки Коста-Сагитуллина [49]. На многочисленных типах соединений пиримидинового ряда показано, что под действием алкиламинов образуются производные пиридина, причем, реакция может сопровождаться не только перегруппировкой, но и переаминированием, то есть замещением аминной группы в образующемся пиридиновом продукте [50-60]. В начале 2000-х годов было обнаружено, что под действием замещенных гидразинов перегруппировка протекает иначе – с образованием производных 1,2,4-триазола [60]. Логическим продолжением этих работ стала новая рециклизация пиримидиниевых солей, с превращением в производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов под действием гидразидов карбоновых кислот (рис. 34). Сообщение об этом было опубликовано в 2006 году [61].

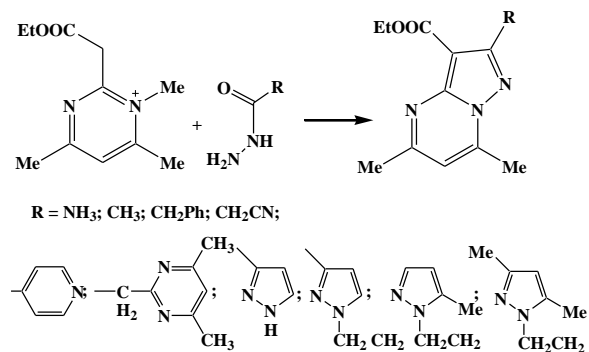


рис. 34

В этом превращении трехатомный фрагмент C-N-N гидразида включается в молекулу пиразолопиримидина, а из пиримидинового кольца элиминирует атом азота N-алкильной группы (рис. 35).

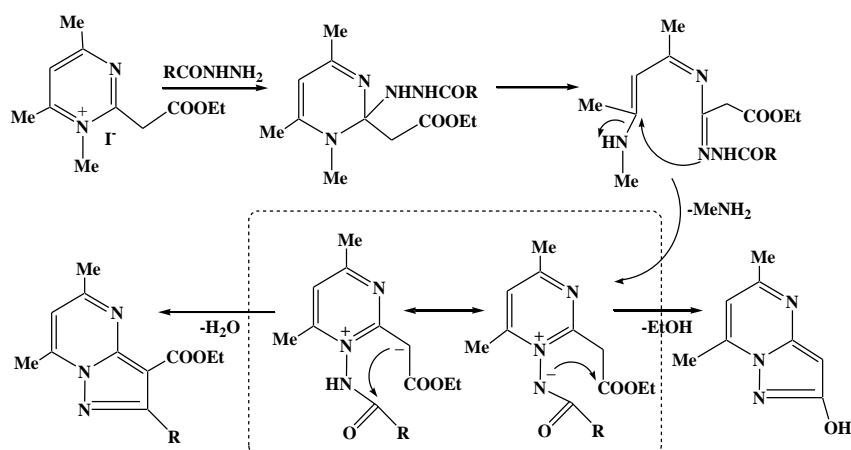


рис. 35

Позже эти исследования были распространены также на гидразиды других гетероциклических кислот – производных пиримидина, пиридина, пиразола, триазола, что позволило разработать метод получения биологически активных, труднодоступных иными способами, соединений пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового ряда [62-65].

Еще одним путем модификации производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидина является алкилирование действием алкилйодидами (рис. 36). Как было показано спектральными исследованиями, из входящих в эту бициклическую систему 3-х атомов азота электрофильной атаке подвергается исключительно атом азота пиримидинового кольца (N-4). Заслуживает внимания тот факт, что введение еще одного атома азота в пятичленное кольцо, то есть алкилирование замещенных 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, смещает направление атаки в триазольное

кольцо и образуются соли 3-алкил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиния [66-68].

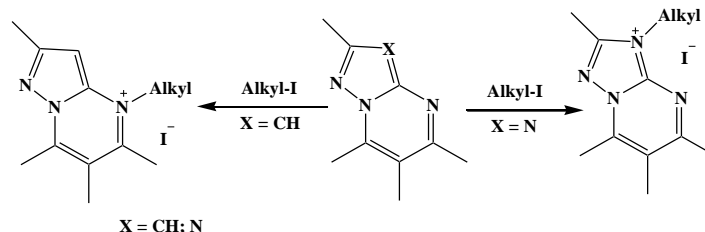


рис. 36

Изучение противосудорожной активности синтезированных пиразоло[1,5-а]- и 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиниевых солей, а также сравнение их биологической активности с противосудорожным действием соответствующих неалкилированных производных показало, что N-алкилированные производные обладают более выраженным противосудорожным действием [69].

ՊԻՐԱԶՈԼ[1,5-Վ]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱԿԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԶԵՎԱՓՈԽՄԱՆ ՃԱՆԱՊԱՐՀՆԵՐԸ (ԱԿՆԱՐԿ)

Գ.Զ. Դանագուլյան, Վ.Կ. Դարիբյան

Ակնարկը նվիրված է պիրազոլ[1,5-Վ]պիրիմիդինների սինթեզին և կենսաբանական ակտիվությանը վերաբերող գրական տվյալների և սեփական արդյունքների քննարկմանը, մասնավորապես դրանց հակառոտացրային, հակամանրէային, հակասնկային, հակավիրուսային, հակաբորբոքային, հակացնցումային հատկություններին: Բերվում են պիրազոլային և պիրիմիդինային օղակներում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող բազմաթիվ ածանցյալների բանաձևեր և սինթեզի եղանակներ, ինչպես նաև դրանց կենսաբանական ակտիվությունը և ազդեցությունը ռեցեպտորների վրա: Ակնարկում ներկայացված են նաև որոշ տվյալներ պիրազոլ[1,5-Վ]պիրիմիդինային շարքին վերաբերող օրգանական ներկանյութերի և այլ միացությունների մասին, որոնք փորձարկվել են որպես քաղցկեղը տեսաբաճահայտող գործիքներ:

SPECTRUM OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE DERIVATIVES AND WAYS OF THEIR MODIFICATION (REVIEW)

G.G. Danagulyan^{a,b}, V.K. Gharibyan^a

^a Russian-Armenian University, Hovsep Emin str. 123, 0051 Yerevan, Armenia

^b Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Azatutyan Ave. 26, 0014 Yerevan, Armenia

The review is dedicated to discussing the literature data and our own research results regarding the synthesis and biological activity (in particular, antitumor, antimicrobial, antifungal, antiviral, anti-inflammatory, anticonvulsant, etc.) of pyrazolo[1,5-

a]pyrimidines. Schemes and methods for the synthesis of various derivatives containing substituents in both the pyrazole and pyrimidine rings are presented, as well as their effect on individual receptors and biological activity. The review provides insights into the study of organic dyes and other substances of the pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine series, which have been studied as tumor imaging agents.

The review presents an original method for the preparation of polysubstituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines by recycling 2-alkylpyrimidinium salts. The reaction of 4,6-dimethylpyrimidinyl-2-acetic acid ethyl ester iodomethylate with carboxylic acid hydrazides leads to the formation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. In this transformation, the triatomic fragment C-N-N of the hydrazide is included in the pyrazolopyrimidine molecule, and the nitrogen atom of the N-alkyl group is eliminated from the pyrimidine ring.

Литература

- [1] *Cherukupalli S., Karpoormath R., Chandrasekaran B., Hampannavar G.A., Thapliyal N., Palakollu V.N.* - An insight on synthetic and medicinal aspects of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine scaffold // *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, v. 126, p.p. 298-352. doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.019
- [2] *Ismail N.S., Ali E.M., Ibrahim D.A., Serya R.A., Abou El Ella D.A.* - Pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidine based scaffold derivatives targeting kinases as anticancer agents // *Future J. Pharm. Sci.*, 2016, v. 2. № 1, p.p. 20-30. doi.org/10.1016/j.fjps.2016.02.002
- [3] *Abdelhamid A.O., Gomha S.M.* - Synthesis of new pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, triazolo[4,3-*a*]pyrimidine derivatives, and thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives from sodium 3-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxoprop-1-en-1-olate // *J. Chem.*, 2013, v. 2013, Article ID 327095, p.p. 1-7. doi.org/10.1155/2013/327095
- [4] *Castillo J.C., Rosero H.A., Portilla J.* - Simple access toward 3-halo- and 3-nitropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines through a one-pot sequence // *RSC Adv.*, 2017, v. 7, № 45, p.p. 28483-28488. doi.org/10.1039/c7ra04336h
- [5] *Arias-Gómez A., Godoy A., Portilla J.* - Functional pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines: current approaches in synthetic transformations and uses as an antitumor scaffold // *Molecules*, 2021, v. 26, № 9, 2708, p.p. 1-35. doi.org/10.3390/molecules26092708
- [6] *Hassan A.S., Hafez T.S., Osman S.A.* - Synthesis, characterization, and cytotoxicity of some new 5-aminopyrazole and pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives // *Sci Pharm.*, 2015, v. 83, p.p. 27-39. doi.org/10.3797/scipharm.1409-14
- [7] *Stallman H.M., Kohler M., White J.* - Medication induced sleepwalking: a systematic review // *Sleep Med. Rev.*, 2018, v. 37, p.p. 105-113. doi.org/10.1016/j.smrv.2017.01.005.
- [8] *Lemon M.D., Strain J.D., Hegg A.M., Farver D.K.* - Indiplon in the management of insomnia // *Drug Des. Devel. Ther.*, 2009, v. 3, p.p. 131-142. doi.org/10.2147/DDDT.S3207.
- [9] *Criscitiello C., Viale G., Esposito, A., Curigliano G.* - Dinaciclib for the treatment of breast cancer // *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2014, v. 23, p.p. 1305-1312. doi.org/10.1517/13543784.2014.948152.
- [10] *Stephenson J.J., Nemunaitis J., Joy A.A., Martin J.C., Jou Y.M., Zhang D., Edelman M.J.* - Randomized phase 2 study of the cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (MK-7965) versus erlotinib in patients with non-small cell lung cancer // *Lung cancer*, 2014, v. 83, p.p. 219-223. doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.11.020.
- [11] *Lippa A., Czobor P., Stark J., Beer B., Kostakis E., Gravielle M., Skolnick P.* - Selective anxiolysis produced by ocinaplon, a GABAA receptor modulator // *PNAS, Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2005, v. 102, p.p. 7380-7385. doi.org/10.1073/pnas.0502579102

- [12] *Hamasaki H., Hamasaki Y.* - Efficacy of anagliptin as compared to linagliptin on metabolic parameters over 2 years of drug consumption: a retrospective cohort study // *World J. Diabetes*, 2018, v. 9, p.p. 165-171. doi.org/10.4239/wjd.v9.i10.165
- [13] *Chihara A., Tanaka A., Morimoto T., Sakuma M., Shimabukuro M., Nomiya T., Node K.* - Differences in lipid metabolism between anagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on statin therapy: a secondary analysis of the REASON trial // *Cardiovascular Diabetology*, 2019, v. 18, p.p. 1-8. doi.org/10.1186/s12933-019-0965-3
- [14] *Horoszok L., Baleeiro T., D'Aniello F., Gropper S., Santos B., Guglietta A., Roth T.A.* - Single-dose, randomized, double-blind, double dummy, placebo and positive-controlled, five-way cross-over study to assess the pharmacodynamic effects of lorediplon in a phase advance model of insomnia in healthy Caucasian adult male subjects // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2014, v. 29, p.p. 266-273. doi.org/10.1002/hup.2395.
- [15] *Talekar N.S., Huang C.C.* - Efficacy of pyrazophos in controlling agromyzid flies on legumes in Taiwan // *Int. J. Pest. Manag.*, 1993, v. 39, p.p. 188-192. doi.org/10.1080/09670879309371788.
- [16] *Gopalsamy A., Yang H., Ellingboe J.W., Tsou H.R., Zhang N., Honores E., Powell D., Miranda M., McGinnis J.P., Rabindran, S. K.* - Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl phenyl amides as novel anti-proliferative agents: parallel synthesis for lead optimization of amide region // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 2005, v. 15, № 6, p.p. 1591-1594. doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.01.066
- [17] *Li J., Zhao Y.F., Zhao X.L., Yuan X.Y., Gong P.* - Synthesis and anti-tumor activities of novel pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines // *Arch. Pharm.: An Intern. J. Pharm. Med. Chem.*, 2006, v. 339, № 11, p.p. 593-597. doi.org/10.1002/ardp.200600098
- [18] *Wang Y.D., Honores E., Wu B., Johnson S., Powell D., Miranda M., McGinnis J.P., Discafani C., Rabindran S.K., Cheng W., Krishnamurthy, G.* - Synthesis, SAR study and biological evaluation of novel pyrazolo[1,5-*a*] pyrimidin-7-yl phenyl amides as anti-proliferative agents // *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, v. 17, № 5, p.p. 2091-2100. doi.org/10.1016/j.bmc.2008.12.046
- [19] *Williamson D.S., Parratt M.J., Bower J.F., Moore J.D., Richardson C.M., Dokurno P., Torrance C.J.* - Structure-guided design of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as inhibitors of human cyclin-dependent kinase 2 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, v. 15, № 4, p.p. 863-867. doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.12.073
- [20] *Paruch K., Dwyer M.P., Alvarez C., Brown C., Chan T.Y., Doll R.J., Guzi T.J.* - Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as orally available inhibitors of cyclin-dependent kinase 2 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, v. 17, № 22, p.p. 6220-6223. doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.09.017
- [21] *Heathcote D.A., Patel H., Kroll S.H., Hazel P., Periyasamy M., Alikian M., Ali S.* - A novel pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine is a potent inhibitor of cyclin-dependent protein kinases 1, 2, and 9, which demonstrates antitumor effects in human tumor xenografts following oral administration // *J. Med. Chem.*, 2010, v. 53, № 24, p.p. 8508-8522. doi.org/10.1021/jm100732t
- [22] *Fraley M.E., Rubino R.S., Hoffman W.F., Hambaugh S.R., Arrington K.L., Hungate, R.W., Thomas K.A.* - Optimization of a pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine class of KDR kinase inhibitors: improvements in physical properties enhance cellular activity and pharmacokinetics // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, v. 12, № 24, p.p. 3537-3541. doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00827-2
- [23] *Selleri S., Bruni F., Costagli C., Costanzo A., Guerrini G., Ciciani G., Martini C.* - Synthesis and BZR affinity of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. Part 1: study of the structural

- features for BZR recognition // *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, v. 7, № 12, p.p. 2705-2711. doi.org/10.1016/S0968-0896(99)00232-1
- [24] *Selleri S., Bruni F., Costagli C., Costanzo A., Guerrini G., Ciciani G., Martini C.* - 2-Arylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl acetamides. New potent and selective peripheral benzodiazepine receptor ligands // *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, v. 9, № 10, p.p. 2661-2671. doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00192-4
- [25] *Reynolds A., Hanani R., Hibbs D., Damont A., Da Pozzo E., Selleri S., Kassiou M.* - Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine acetamides: 4-phenyl alkyl ether derivatives as potent ligands for the 18 kDa translocator protein (TSPO) // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, v. 20, № 19, p.p. 5799-5802. doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.135
- [26] *Popovici-Muller J., Shipps Jr G.W., Rosner K.E., Deng Y., Wang T., Curran P.J., Girijavallabhan V.* - Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-based inhibitors of HCV polymerase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, v. 19, № 22, p.p. 6331-6336. doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.087
- [27] *Abdelhamid A.O., Abdelall E.K., Abdel-Riheem N.A., Ahmed S.A.* - Synthesis and antimicrobial activity of some new 5-arylthiazole, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, [1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrimidine, and pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives containing the thiazole moiety // *Phosphorus Sulfur Silicon*, 2010, v. 185, № 4, p.p. 709-718. doi.org/10.1080/10426500902922933
- [28] *Aggarwal R., Sumran G., Garg N., Aggarwal A.* - A regioselective synthesis of some new pyrazol-1'-ylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines in aqueous medium and their evaluation as antimicrobial agents // *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, v. 46, № 7, p.p. 3038-3046. doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.04.041
- [29] *Tian Y., Du D., Rai D., Wang L., Liu H., Zhan P., Liu X.* - Fused heterocyclic compounds bearing bridgehead nitrogen as potent HIV-1 NNRTIs. Part 1: design, synthesis and biological evaluation of novel 5,7-disubstituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives // *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, v. 22, № 7, p.p. 2052-2059. doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.029
- [30] *Mackman R. L., Sangi M., Sperandio D., Parrish J. P., Eisenberg E., Perron M., Hui H., Zhang L., Siegel D., Yang H., Saunders O., Booramra C., Lee G., Dharmaraj S., Babaoglu K., Carey A., Gilbert B.E., Piedra P.A., Strickley R., Iwata Q., Hayes J., Stray K., Kinkade A., Theodore D., Jordan R., Desai M, Cihlar T.* - Discovery of an oral respiratory syncytial virus (RSV) fusion inhibitor (GS-5806) and clinical proof of concept in a human RSV challenge study. // *J. Med. Chem.*, 2015, v. 58, № 4, p.p. 1630-1643. doi.org/10.1021/jm5017768
- [31] *Auzzi G., Bruni F., Cecchi L., Costanzo A., Pecori Vettori L., Pirisino R., Raimondi L.* - 2-Phenylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ones. A new class of nonsteroidal antiinflammatory drugs devoid of ulcerogenic activity // *J. Med. Chem.*, 1983, v. 26, № 12, p.p. 1706-1709. doi.org/10.1021/jm00366a009
- [32] *Shaaban M.R., Saleh T.S., Mayhoub A.S., Mansour A., Farag A.M.* - Synthesis and analgesic/anti-inflammatory evaluation of fused heterocyclic ring systems incorporating phenylsulfonyl moiety // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, v. 16, № 12, p.p. 6344-6352. doi.org/10.1016/j.bmc.2008.05.011
- [33] *Gege C., Bao B., Bluhm H., Boer J., Gallagher Jr B.M., Korniski B., Baragi V.M.* - Discovery and evaluation of a non-Zn chelating, selective matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) inhibitor for potential intra-articular treatment of osteoarthritis // *J. Med. Chem.*, 2012, v. 55, № 2, p.p. 709-716. doi.org/10.1021/jm201152u
- [34] *Kosugi T., Mitchell D.R., Fujino A., Imai M., Kambe M., Kobayashi S., Kataoka K.I.* - Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MAPKAP-K2) as an antiinflammatory target: discovery and in vivo activity of selective pyrazolo[1,5-

- a]pyrimidine inhibitors using a focused library and structure-based optimization approach // *J. Med. Chem.*, 2012, v. 55, №15, p.p. 6700-6715. doi.org/10.1021/jm300411k
- [35] Lim J., Altman M.D., Baker J., Brubaker J.D., Chen H., Chen Y., Yang R. - Discovery of 5-amino-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide inhibitors of IRAK4 // *ACS Medicinal Chem. Lett.*, 2015, v. 6, № 6, p.p. 683-688. doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.5b00107
- [36] Lim J., Altman M.D., Baker J., Brubaker J.D., Chen H., Chen Y., Yang R. - Preparation and optimization of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines as new potent PDE4 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, v. 26, № 2, p.p. 454-459. doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.11.093
- [37] Saito T., Obitsu T., Kondo T., Matsui T., Nagao Y., Kusumi K., Matsumura N., Ueno S., Kishi A., Katsumata S., Kagamiishi Y., Nakai H., Toda M. - 6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrazolo[1,5-a]pyrimidines and their derivatives as novel corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, v. 19, № 18, p.p. 5432-5445. doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.055
- [38] Ding R., He Y., Xu J., Liu H., Wang X., Feng M., Zhang J. - Synthesis and biological evaluation of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-containing ^{99m}Tc nitrido radiopharmaceuticals as imaging agents for tumors // *Molecules*, 2010, v. 15, № 12, p.p. 8723-8733.
- [39] Tigreros A., Aranzazu S.L., Bravo N.F., Zapata-Rivera J., Portilla J. - Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines-based fluorophores: a comprehensive theoretical-experimental study // *RSC Adv.*, 2020, v. 10, № 65, p.p. 39542-39552. doi.org/10.1039/d0ra07716j
- [40] Al-Etaibi A.M., Al-Awadi N.A., El-Asasery M.A., Ibrahim M.R. - Synthesis of some novel pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives and their application as disperse dyes // *Molecules*, 2011, v. 16, № 6, p.p. 5182-5193.
- [41] Kamel M.M., Youssef Y.A., Ali N.F., Abdelmegiede A. - Synthesis and application of novel bifunctional pyrazolo[1,5-a]pyrimidine reactive dyes // *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.*, 2014, v. 3, № 10, p.p. 519-530.
- [42] Imtiaz S., War J.A., Banooc S., Khan S. - α -Aminoazoles/azines: key reaction partners for multicomponent reactions // *RSC Adv.*, 2021, v. 11, № 19, p.p. 11083-11165.
- [43] Shekarrao K., Kaishap P.P., Saddanapu V., Addlagatta A., Gogoi S., Boruah R.C. - Microwave-assisted palladium mediated efficient synthesis of pyrazolo[3,4-b]pyridines, pyrazolo[3,4-b]quinolines, pyrazolo[1,5-a]pyrimidines and pyrazolo[1,5-a]quinazolines. *RSC Adv.*, 2014, v. 4, № 46, p.p. 24001-24006. doi.org/10.1039/c4ra02865a
- [44] Tigreros A., Aranzazu S.L., Bravo N.F., Zapata-Rivera J., Portilla J. - Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines-based fluorophores: a comprehensive theoretical-experimental study // *RSC Adv.*, 2020, v. 10, № 65, p.p. 39542-39552. doi.org/10.1039/d0ra07716j
- [45] Castillo J. C., Rosero H. A., Portilla J. - Simple access toward 3-halo-and 3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidines through a one-pot sequence // *RSC Adv.*, 2017, v. 7, № 45, p.p. 28483-28488. doi.org/10.1039/c7ra04336h
- [46] Klotzel M.C. - The Diels-Alder reactions with maleic anhydride // *Org React.*, 1948, v. 4, p.p. 1-59.
- [47] Jismy B., Guillaumet G., Akssira M., Tikad A., Abarbri M. - Efficient microwave-assisted Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of 3-bromo pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4 H)-one: Towards a new access to 3,5-diarylated 7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives // *RSC Adv.* 2021, v.11, № 3, p.p. 1287-1302. doi.org/10.1039/D0RA07959F
- [48] Kaswan P., Pericherla K., Purohit D., Kumar A. - Synthesis of 5,7-diarylpyrazolo[1, 5-a]pyrimidines via KOH mediated tandem reaction of 1H-pyrazol-3-amines and chalcones. *Tetrahedron Lett.*, 2015, v. 56, № 3, p.p. 549-553. doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.11.121
- [49] Данагулян Г.Г. - Перегруппировка Коста-Сагитуллина и другие изомеризационные рециклизации пиримидинов // *ХГС*, 2005, № 10, с.с. 1445-1480.

- [50] *Danagulyan G.G., Saakyan L.G., Katritzky A.R., Denisenko S.N.* - Formation of pyridone-2 in the enamine rearrangement of pyrimidinium salts // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1999, v. 35, № 11, p.p. 1572-1574. doi.org/10.1007/bf02323389
- [51] *Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Katritzky A.R., Denisenko S.N.* - Exchange aminations in conversions of pyrimidinium iodides to 2-alkylaminonicotinic acids // *Heterocycles.*, 2000, v. 53, № 2, p.p. 419-422.
- [52] *Данагулян Г.Г., Тадевосян Д.А.* - Образование биспиридилпроизводных в процессе перегруппировки Коста-Сагитуллина // *ХГС*, 2005, №12, с.с.1865-1867.
- [53] *Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Danagulyan A.G., Panosyan H.A.* - C-C recyclizations of some 2,7-disubstituted 6-ethoxycarbonylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2011, v. 47, № 3, p.p. 321-331. doi.org/10.1007/s10593-011-0760-x
- [54] *Danagulyan G.G., Sahakyan L.G.* - Transamination occurring in the enamine rearrangement of pyrimidinium salts in reaction with benzylamine // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1999, v. 35, № 10, p.p. 1251-1252. doi.org/10.1007/bf02323389
- [55] *Danagulyan G.G., Sahakyan L.G.* - On the Kost-Sagitullin rearrangement in a series of 1-alkyl-2-(carbamoylmethyl)-4,6-dimethylpyrimidinium iodides // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2004, v. 40, № 3, p.p. 320 – 325.
- [56] *Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Tadevosyan D.A.* - Investigation of the nucleophilic rearrangement of 2-(cyanomethyl)-1,4,6-trimethylpyrimidinium iodide into 4,6-dimethyl-2-methylaminonicotinic acid nitrile // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2004, v.40, № 4, p. 465 - 468. doi.org/10.1023/b:cohc.0000033539.37576.76
- [57] *Данагулян Г.Г., Киноян Ф.С., Тадевосян Д.А.* - О направлении первичной атаки нуклеофила в перегруппировке Коста-Сагитуллина // *ХГС*, 2003, № 2, p.p. 303-305.
- [58] *Данагулян Г.Г., Тадевосян Д.А., Киноян Ф.С.* - Интермедиаты превращения йодида 1,2-диалкилпиримидиния в процессе перегруппировки Коста-Сагитуллина // *ХГС*, 2006, № 6, p.p. 894-901.
- [59] *Данагулян Г.Г., Тадевосян Д.А.* - Рециклизация интермедиатов енаминовой перегруппировки пиримидиниевой соли под действием изониазида // *ХГС*, 2006, № 3, p.p. 463-466.
- [60] *Данагулян Г. Г., Паносян Г. А., Саакян Л. Г.* - Рециклизация пиримидиниевых солей в производные 1,2,4-триазола // *ХГС*, 2007, № 8, p.p. 1175-1179.
- [61] *Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A., Tamazyan R.A., Panosyan G.A.* - Novel route for the transformation of a pyrimidine ring using hydrazides // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2006, v. 42, № 2, p.p. 233-245.
- [62] *Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Аттарян О.С., Данагулян А.Г., Чупахин О.Н.* - Перегруппировки солей пиримидиния под действием гидразидов пиразолосодержащих карбоновых кислот // *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 1, p.p. 85-91.
- [63] *Danagulyan G.G., Tumanyan A.K., Attaryan O.S., Tamazyan R.A., Danagulyan A.G., Ayvazyan A.G.* - Synthesis of N- and C-azolyl-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines by recyclization of pyrimidinium salts // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2015, v. 51, p.p. 483-490. doi.org/10.1007/s10593-015-1724-3
- [64] *Danagulyan G.G., Tumanyan A.K., Danagulyan A.G., Attaryan H.S.* - Recyclizations of pyrimidinium salts in the reactions with hydrazides of N-substituted pyrazolylcarboxylic acids // *Chem. J. Armenia.*, 2015, v. 68, № 2, p.p. 233-243.
- [65] *Danagulyan G.G., Araqelyan M.R., Danagulyan A.G.* - Synthesis of pyrazolylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines by recyclization of 2-(ethoxycarbonyl)-methyl-1,4,6-trimethylpyrimidinium iodide (Oral Lectures) // *XXI Mendeleev congress on general and applied chemistry*, 2019, Saint Petersburg, v.1, p. 60.

- [66] Данагулян Г.Г., Островский В.А., Паносян Г.А., Гарибян В.К., Аракелян М.Р., Бояхчян А.П. - Синтез и региоселективность алкилирования замещенных 4-(1H- пиразол-1-ил)пиримидинов, пиразоло[1,5-*a*]- и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов // Хим. ж. Армении, 2022, т. 75, № 1, с.с. 80-91; doi.org/10.1134/S1070428022110136.
- [67] Данагулян Г.Г., Островский В.А., Гарибян В.К. - Региоселективность алкилирования азоло[1,5-*a*]пиримидинов // Ж. Орг. Хим. 2022, т. 58, № 11, с.с. 1229-1233. doi.org/10.54503/0515-9628-2022.75.1-80.
- [68] Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Tumanyan A.K., Danagulyan A.G. Araqelyan M.R. – Methylation of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, methodology for determining the regioselectivity of the reaction by the NOESY 1H NMR spectroscopy technique. //Chem. J. Armeniya, 2020 v73, № 4, p.p. 349-358.
- [69] Данагулян Г.Г., Пароникян Р.Г., Бояхчян А.П., Назарян И.М., Гарибян В.К. - Синтез и исследование противосудорожной активности азоло[1,5-*a*]пиримидинов и продуктов их алкилирования. // Доклады НАН РА, 2022, т. 122, 1, с.с. 41-48. doi.org/10.54503/0515-9628-2022.75.1-80. doi.org/10.1134/S1070428022110136.