

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ГУКАСЯН ГОАР ТИГРАНОВНА

**ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА СТИРИЛПРОИЗВОДНЫХ НА БАЗЕ
КОНДЕНСИРОВАННЫХ МЕТИЛПИРИМИДИНОВ С МОСТИКОВЫМ
АТОМОМ АЗОТА**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук по специальности

02.00.03 – “Органическая химия”

Научный руководитель
член-корр. НАН РА,
д.х.н., профессор
Данагулян Геворг Грачевич

ЕРЕВАН - 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИРИМИДИ- НОВ С НЕНАСЫЩЕННЫМИ БОКОВЫМИ ЦЕПЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	8
I.1. Пиримидины, содержащие в боковых цепях ненасыщенные группы. Синтез и биологические свойства.....	8
I.1.1. Синтезы стирилпроизводных пиримидинов из метилпиримидинов.....	8
I.1.2. Синтезы стирилпроизводных пиримидинов по реакциям кросс-сочетания.....	16
I.1.3. Введение арил(гетерил)винильных групп в пиримидиновый цикл по ме- тоду гетероциклизации ациклических предшественников.....	19
I.1.4. Анил-синтез стирилпиримидинов.....	22
I.1.5. Биологические и фотофизические свойства стирилпроизводных пиримидинов.....	24
I.2. Стирилпроизводные конденсированных пиримидинов и их биологические свойства.....	25
I.2.1. Пиридо[1,2-а]пиримидины.....	25
I.2.2. Хиназолины.....	26
I.3. Стирилпроизводные полициклических гетероциклов.....	32
ГЛАВА II. ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА СТИРИЛПРОИЗВОДНЫХ НА БАЗЕ КОНДЕН- СИРОВАННЫХ МЕТИЛПИРИМИДИНОВ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	36
II.1. Синтезы 5-замещенных-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов с ненасыщен- ными заместителями в положении 2 пиримидинового кольца.....	37
II.2. Синтезы стирилпроизводных конденсированных пиримидинов с узловым атомом азота (пиразоло[1,5-а]пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов) и хиназолинов....	42
II.2.1. Пиразоло[1,5-а]пиримидины.....	43
II.2.2. Синтез 2-стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидина.....	45
II.2.3. Синтез 2-стирилпроизводных замещенных хиназолинов.....	46
II.2.4. Синтез стирилпроизводных бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо- [2,3-d]пиримидинов.....	57
II.3. Биологические свойства синтезированных соединений.....	66
II.3.1. Антибактериальные свойства синтезированных соединений.....	67
II.3.2. Антимонаминооксидазные свойства синтезированных соединений.....	70
II.3.3. Симпатолитические свойства новых производных пиримидинов и пиридо-	

[1,2-а]пиримидинов.....	71
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	76
ВЫВОДЫ.....	97
ЛИТЕРАТУРА.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Исследования в области синтеза пиримидинов и их конденсированных систем – один из наиболее динамично развивающихся разделов химии гетероциклических соединений. Интерес к указанным классам соединений обусловлен, прежде всего, основополагающей ролью пиримидинов и конденсированных пиримидинов (пуринов) в природе в качестве структурной основы нуклеиновых кислот всех живых организмов, а также коферментов, переносчиков внутриклеточных сигналов и высокоэнергетических фосфатов и др. Синтетические пиримидины и конденсированные пиримидины, являясь структурными аналогами природных соединений, проявляют широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, противовоспалительную, нейротропную, седативную и др., в связи с чем рассматриваются как важные фармакофоры в изыскании новых физиологически активных соединений.

Современная медицина нуждается в разработке новых эффективных, избирательно действующих и малотоксичных лекарственных препаратах с минимизированным побочным действием для лечения различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические, инфекционные, паразитарные, нейродегенеративные и др. Необходимость в создании новых лекарственных препаратов подчеркивается также тем обстоятельством, что имеющиеся средства зачастую не всегда эффективны и селективны, вызывают неблагоприятные побочные эффекты и, кроме того, часто вызывают ослабление фармакологического эффекта при длительном применении препарата, особенно в случае антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых средств.

Интерес к соединениям, содержащим в молекуле мостиковый атом азота обусловлен особыми электронными свойствами подобных систем. В частности, наличие в молекуле атома азота, по своим свойствам напоминающего четвертичный атом азота катиона аммония делает систему более склонной к связыванию с рецепторами ферментов в организме, а следовательно, и повышается потенциальная биоактивность подобных систем.

Действительно, в медицинской практике нашли применения такие бициклические соединения, содержащие узловой атом азота, как сосудорасширяющий препарат «Рокорнал» и психотропный препарат «Тразодонт». В последние годы в качестве противогриппозного препарата нового поколения в Российской Федерации вошло в практику конденсированное производное ряда триазолотриазина, содержащее узловой атом азота «Тризаверин».

Многие бициклические соединения, содержащие узловой атом азота проявляют противотуберкулезные, противовоспалительные, противовирусные, психотропные, анальгетические, антимикробные, противосудорожные свойства, а также иное биологическое действие.

Кроме того, в последние годы производные пиримидинов и конденсированных пиримидинов рассматриваются в качестве перспективных кандидатов на создание новых люминесцентных, фотовольтаических и оптических материалов технического применения, а также средств визуализации протеиновых структур в медицинских исследованиях, то есть в качестве важных строительных блоков в синтезе π -сопряженных нелинейно-оптических материалов.

Такая востребованность пиримидинов и конденсированных пиримидинов объясняется не в последнюю очередь, синтетической многосторонностью пиримидинов как класса гетероциклических соединений, которая подразумевает относительную разработанность, доступность и экологичность методов конструирования пиримидинового кольца, возможность введения широкого круга заместителей в кольцо и их последующую трансформацию.

Кроме того, функционализированные пиримидины, помимо самостоятельного интереса, являются ценными исходными соединениями в синтезе различных аннелированных азагетероциклических соединений и являются их составной частью, например пиридо[1,2-а]-пиримидина, хиначолина, имидазо-, бензо[4,5]имидазо- и нафто[1',2':4,5]имидазо[2',1':6,1]-пиридо[2,3-d]пиримидина, внося специфический вклад в их электронную структуру, что предполагает их возможное последующее практическое применение в биологии, медицине и технике.

Цель работы. Разработка новых и оптимизация известных методов синтеза производных стирилпиримидинов в ряду 2,6-диметилпиримидин-4(3Н)-онов, а также:

1. исследование методов синтеза производных с ненасыщенными связями в боковых цепях би- и тетрациклических пиримидинов, конденсированных с π -дефицитными и π -избыточными гетероциклами, включая пиразоло[1,5-а]пиримидины, пиридо[1,2-а]пиримидины, хиначолины и бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидины;
2. доказательство строения синтезированных соединений с протяженной системой конъюгированных π -связей на основе различных моно- и полициклических азагетероциклов;
3. изучение биологических свойств новых соединений, установление корреляций между строением соединений, рассчитанными на основе компьютерной программы коэффициентом липофильности ($\log P$) и их биологической активностью;
4. систематизация и обобщение полученных результатов, выяснение возможности получения пиримидинов и конденсированных пиримидинов с π -сопряженными боковыми цепями в зависимости от электронных свойств и положения заместителей в кольце и электронных свойств гетероцикла, аннелированного к пиримидиновому кольцу и предложения

перспективных направлений в синтезе новых пиримидинов и конденсированных пиримидинов.

Научная новизна. Систематически изучены реакции метильной группы моно-, ди- и тетрациклических азагетероциклов, включающие π -дефицитный пиримидиновый цикл и некоторые конденсированные пиримидины, аннелированные с π -дефицитными и π -избыточными гетероциклами с арил(гетерил)альдегидами и 1-алкилиндолин-2,3-дионами в различных экспериментальных условиях.

Впервые синтезированы 5-(алкил, арилметил)-4-метил-2-[(*E*)-2-(2-арил(гетарил))-1-этенил]- и 2-[(1*E*, 3*E*)-4-арил-1,3-бутадиенил]-5-замещенные-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидиноны, 1-замещенные-3-[1-(5-алкил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинил)-метилиден]-2-индолиноны, новые 2-[(*E*)-2-арил-1-этенил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-оны.

Взаимодействием 2-метил-4Н-3,1-бензоксазина и 6-иод-2-метил-4Н-3,1-бензоксазина с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами по реакции Нименцовского синтезированы новые 3-замещенные-2-метилхиназолин-4(3Н)-оны и их 6-иодпроизводные, а с 1,4-диаминобутаном, 1,6-диаминогексаном и N-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином – соответствующие 3,3'-бисхиназолины. Показано, что 2-метильная группа производных пиридо[1,2-а]пиримидина и хиназолина легко вступает в конденсацию с ароматическими и гетероциклическими альдегидами и 1-замещенными изатинами в различных экспериментальных условиях с образованием производных хиназолина и пиридо[1,2-а]пиримидина с ненасыщенными группами в положении 2 кольца.

Впервые изучено взаимодействие метильной группы би-, и тетрациклических гетероциклических соединений на основе комбинаций π -избыточных и π -дефицитных гетероциклов с арил(гетерил)альдегидами и 1-алкилиндолин-2,3-дионами в различных экспериментальных условиях.

Установлено, что аннелирование слабо π -избыточного пиразола к π -дефицитному пиримидиновому значительно затрудняет возможность протекания конденсации Клайзена за счет метильной группы пиримидинового кольца. В то же время аналогичная реакция π -дефицитного бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина с различными ароматическими и гетероциклическими альдегидами гладко реализуется. Продемонстрирована химическая неравноценность метильной и метиленовой групп в производных бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина и показана возможность селективного проведения реакции по метиленовой группе.

Практическая ценность. Установлено, что процесс конденсации альдегидов с 4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидином сопровождается 1,3-про-

тотропным сдвигом. Обнаруженная реакция может найти практическое применение в синтезе новых биоактивных азаетероциклов.

Разработанные и эффективно реализуемые экологичные препаративные методы синтеза ранее труднодоступных моно-, би- и тетрациклических гетероциклов с протяженной системой конъюгированных π -связей, найдут применение в синтезе люминесцентных веществ и пуш-пульных систем.

Предложенный метод последовательного введения заместителей в тетрациклическое кольцо может стать инструментом для целенаправленного и планируемого создания библиотек полициклических азаетероциклов.

На основании полученных результатов созданы предпосылки для дальнейшего изучения взаимодействий стирилпроизводных конденсированных пиримидинов с биологическими мишенями, а также синтеза органических полупроводников.

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 6-и статьях, 4-х тезисах докладов конференций.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на: V научной конференции Армянского химического общества „Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”. Ереван 2017 г.; IV International Scientific Conference of Young Researchers „Biotechnology: Science and Practice”. Yerevan, Armenia 2017; Международной научной конференции, посвящённой 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ „От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет”. Пермь, 2018.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 108 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы 123 (библиографических ссылок) и приложения. Содержит 4 таблицы, 17 рисунков.

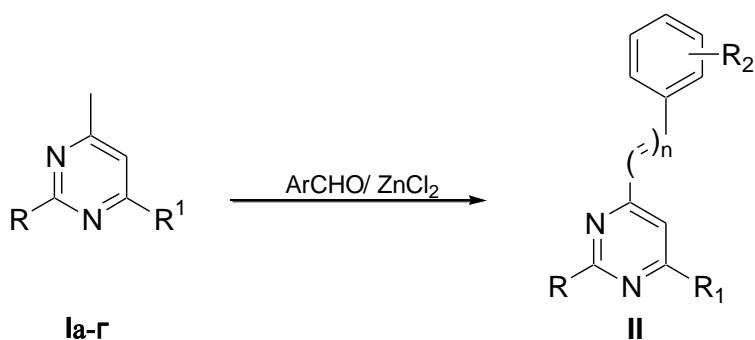
ГЛАВА I. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИРИМИДИНОВ С НЕНАСЫЩЕННЫМИ БОКОВЫМИ ЦЕПЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

I.1. Пириимидины, содержащие в боковых цепях ненасыщенные группы. Синтез и биологические свойства

Указанный класс пириимидинов может быть условно разделен на несколько групп в зависимости от положения ненасыщенных цепей в кольце, наличия в цепи двойных, тройных или ароматических связей и способов получения соединений. Ввиду значительного объема исследований по данному вопросу, в настоящем кратком обзоре будут рассмотрены только С-замещенные (по положениям 2,4,5,6-кольца) пириимидины, содержащие этиленовые и ароматические группы, а разделение по группам проведено по способам их получения.

I.1.1. Синтезы стирилпроизводных пириимидинов из метилпириимидинов

Впервые, синтез стирилзамещенных пириимидинов осуществили С. Габриел и Д. Колман взаимодействием 4-метил- и 2,4-диметилпириимидина **I** ($R = H, Me$) с бензальдегидом в присутствии хлористого цинка с получением, соответственно, моно- и бисстирилпроизводных **II** [1], по схеме:

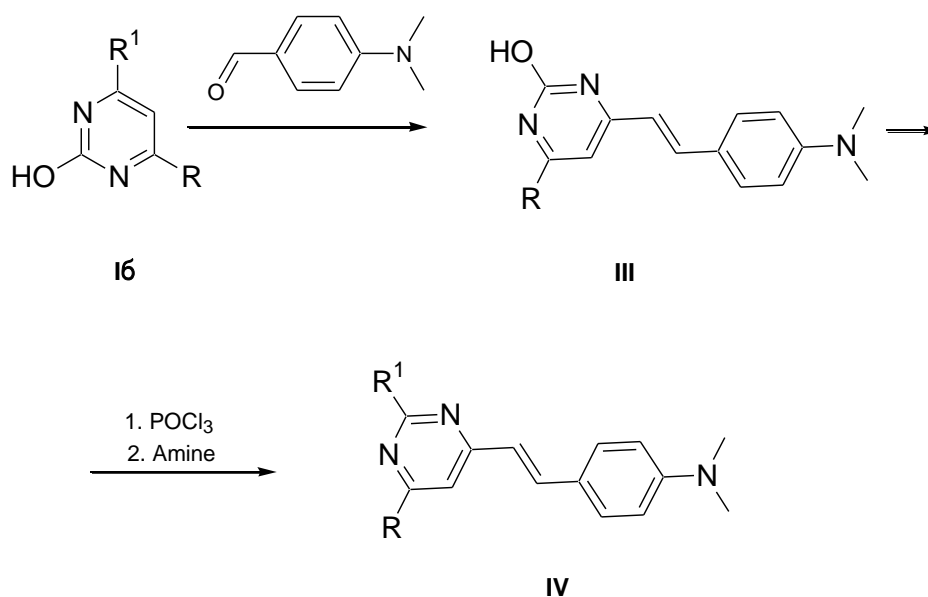


I, II: $R = Me$ (**a**), OH (**б**), Ph (**в**), SH (**г**); $R^1 = H, Me, CH=CHC_6H_5$; $R^2 = H, 4-HO, 3-MeO-4-HO, 3,4-(HO)_2, NMe_2$; $n=1$.

О. Старком указанная реакция вскоре была распространена на 2-гидрокси-4,6-диметилпириимидин **I** ($R = OH$) и другие ароматические альдегиды, причем автор в качестве катализатора использовал пиперидин [2,3], а в качестве ароматических альдегидов бензальдегид, 4-гидроксibenзальдегид, ванилин, протокатеховый альдегид и 4-диметиламинобензальдегид. Интересно, что в случае бензальдегида образуются моно- и бисстирилзамещенные

2-гидроксипиримидины в зависимости от количества взятого в реакцию альдегида, в то время как остальные альдегиды в условиях реакции образуют только монозамещенные производные. В последующем рассматриваемая реакция получила широкое распространение и на ее основе было синтезировано большое число замещенных пиримидинов со стирильными группами в положениях 2,4 и 6-кольца.

Так, были синтезированы аналогичные соединения с 2-фенильной группой в кольце пиримидина (**II**, R = Ph, R¹ = (CH=CH)Ph, R² = H) [4], 4-стирил-5-нитроурацил [5], α-(4-пиримидил)фенилполиены **II** (R = R¹ = R² = H, n = 1-7) [6], а также ряд 2-хлор, аминзамещенных моно- и бис (4-диметиламино)стирилпиримидинов **III**, **IV** [7], по схеме:

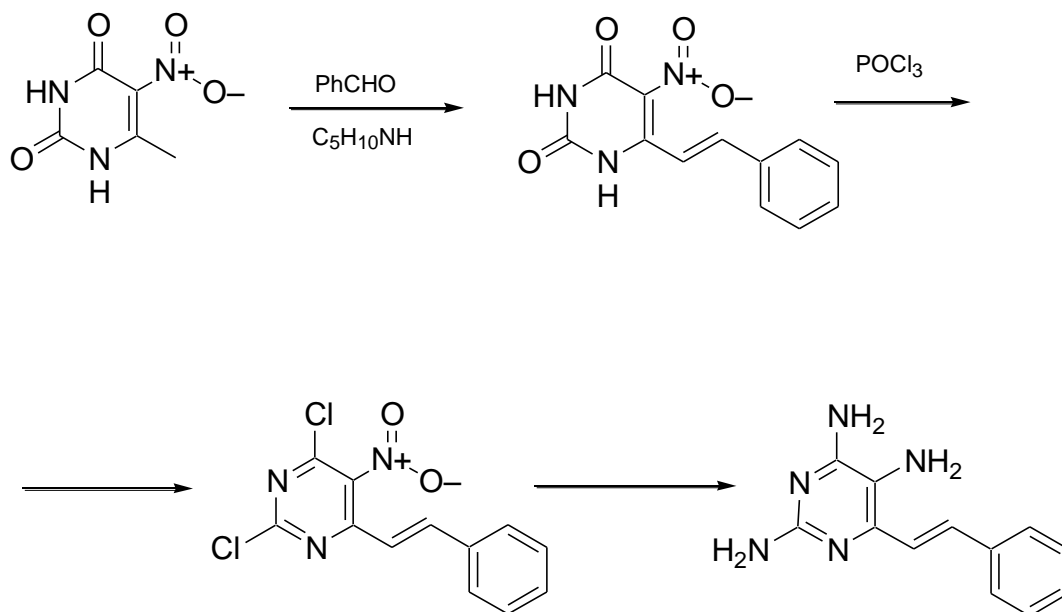


III: R = Me, 4-NMe₂C₆H₄CH=CH; R¹ = OH, Cl. **IV**: R = Me, 4-NMe₂C₆H₄CH=CH; R¹ = Cl, пиперидин-1-ил, 4-морфолин-4-ил, CH(CH₂)₅NH, Et₂NH, Et₂NHCH₂CH₂NH, (HOCH₂CH₂)₂NH, OEt.

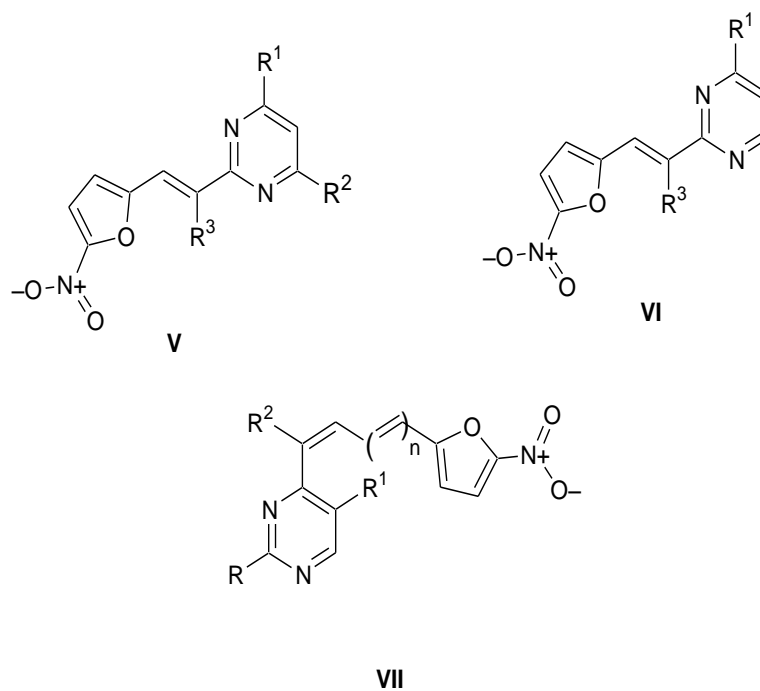
Присутствие в положении 5 кольца 6-метилурацила NO₂-группы активирует протоны метильной группы таким образом, что последняя конденсируется с бензальдегидом в пиперидине с образованием 5-нитро-6-стирилурацила.

Осуществлены также некоторые превращения последнего соединения: хлорирование с помощью POCl₃ и последующий аминлиз с получением 5-нитро-2,4-диаминопроизводного. Нитрогруппа указанного соединения восстановлена с образованием 2,4,5-триамино-6-стирилпиримидина.

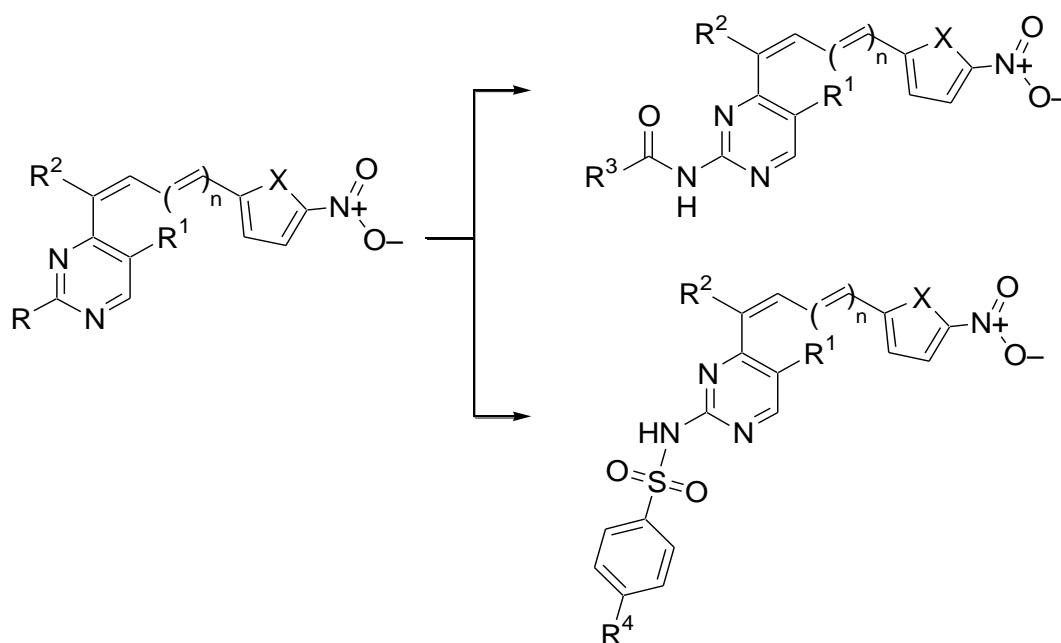
Интересно, что в результате хлорирования исходного 6-стирилурацила в смеси $\text{POCl}_3/\text{N,N}$ -диметиланилин авторы выделили 6-N-метилфениламинопроизводное:



По реакции взаимодействия замещенных моно- и диметилпиримидинов с 5-нитро-2-фуральдегидом в уксусном ангидриде японские исследователи синтезировали и запатентовали большие ряды 2-стирилпроизводных пиримидинов **V-VII**, среди которых обнаружены соединения с антибактериальной и фунгицидной активностью [8-10].

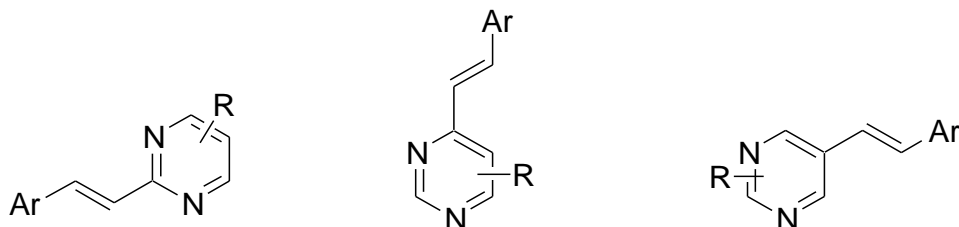


V, VI: $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{OH}, \text{MeO}, \text{EtO}, \text{NH}_2$; **VII:** $\text{R}, \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Cl}, \text{Br}$; $n = 0, 1$.



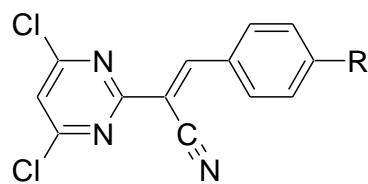
$R = \text{NH}_2, \text{SMe}, \text{SEt}; R^1 = \text{H}, \text{COOEt}; R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Cl}, \text{Br}; n = 0, 1; X = \text{O}, \text{S}.$

Интересно, что синтезированные позже пириимидины аналогичного строения обнаружили способность ингибировать холинацетилтрансферазу и ацетилхолинэстеразу мозговой ткани:

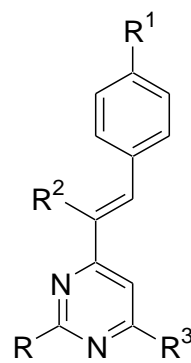


$\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4; R = 2,4,5,6\text{-H}, \text{NH}_2, \text{MeNH}, \text{MeS}, \text{Bu}, \text{Ph}, \text{ArCH}=\text{CH}.$

Весьма оригинальны синтезированные Хикмотомом 2-(4,6-дихлорпириимидин-2-ил)-3-арилацетонитрилы **VIII** взаимодействием исходного 4,6-дихлор-2-цианометилпириимидина с ароматическими альдегидами в уксусном ангидриде [11] и синтезированные китайскими авторами дизамещенные пириимидины **IX** [12], в структуре последних привлекает внимание значительная вариабельность заместителей в ароматическом кольце стирильной группы. К этим соединениям примыкают также 4-стирилпириимидины **X**, для которых характерна фоточувствительность [13] и 4- и 4,6-бисстирилпириимидины **XI**, синтезированные из исходных метилпириимидинов взаимодействием с ароматическими альдегидами в среде NaOH в условиях межфазного катализа [14-17] или в ТГФ в присутствии гидрода натрия [18].



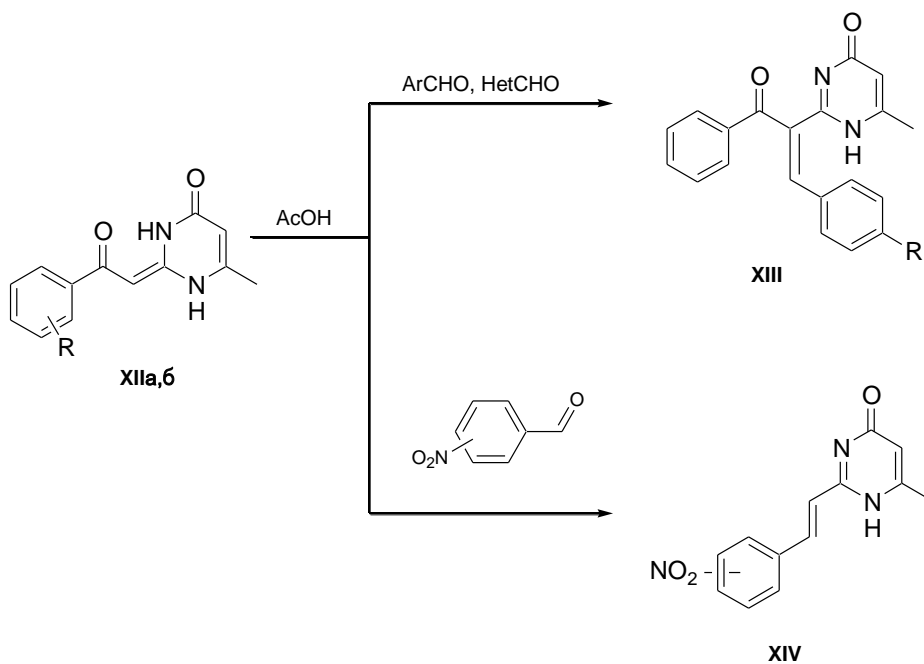
VIII



IX, X, XI

VIII: R = NMe₂, NEt₂, NMe(CH₂CH₂Cl), NBu(CH₂CH₂Cl), NEt(CH₂CH₂CN), N(CH₂CH₂-OC(O)Me)₂. **IX:** R = H, NH₂; R¹ = 4-C₆H₄-R²; R² = NO₂, NH₂, NMe₂, NHMe, N(Me)CO₂Me, N(Me)CH₂SO₃Na, NMeNO, N(Me)CHO, NBu₂, пирролидино, 3,5-NO₂-4-NMe₂C₆H₃; R³ = H. **X:** R = Cl, NH₂; R¹ = Ph; R² = H, Cl, Br, MeO, EtO, MeS. R³ = H. **XI:** R = H, Cl, NH₂; R² = H; R¹ = H, F, CH(OEt)₂; R³ = H, Cl, Ar.

Российскими авторами описано взаимодействие 2-(2-арилэтилиден-2-оксо)пиримидинов **XIIa,b** (R = H, NO₂) с ароматическими и гетероциклическими альдегидами [19]. Показано, что взаимодействие пиримидина **XIIa** (R = H) с бензальдегидом и 4-бромбензальдегидом протекает с образованием 2-[1-бензоил-2-фенил(4-бромфенил)винил]-6-метилпиримидин-4(3*H*)-онов **XIII**, в то время как взаимодействие с 3- и 4-нитробензальдегидами в аналогичных условиях неожиданно приводит к стирилпроизводным **XIV**:

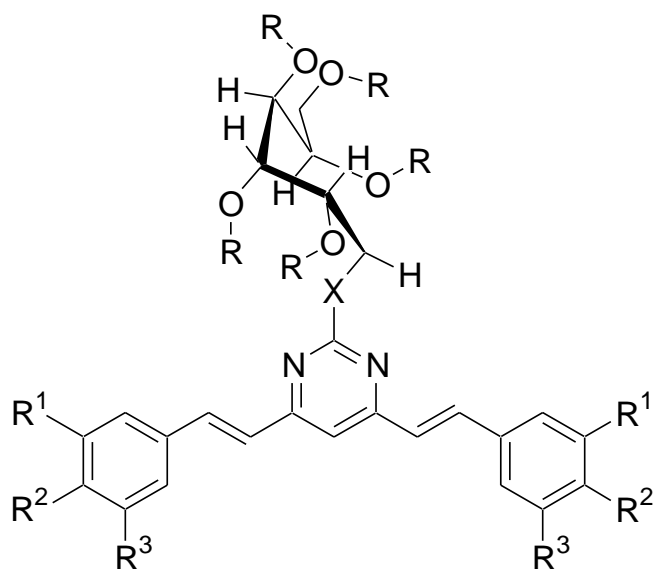


XIII: R¹ = H, Br.

Обсуждаемые синтетические подходы по получению стирилпроизводных пиримидинов продолжают активно использоваться в работах по получению полиненасыщенных пиримидинов с протяженными цепями π - π - сопряжения.

Недавно, китайские авторы осуществили синтез (*E,E*)-4,6-бисстирил-2-О-глюкопиранилпиримидинов **XV** взаимодействием исходного 2-гидроксипиримидина **I** ($R = OH$, $R^1 = Me$) с ароматическими альдегидами в присутствии концентрированной HCl, последующим алкилированием бисстирилпроизводных 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранилбромидом или 1-О-бромэтил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозой в условиях межфазного катализа и деацетилированием полученного глюкозида метилатом натрия.

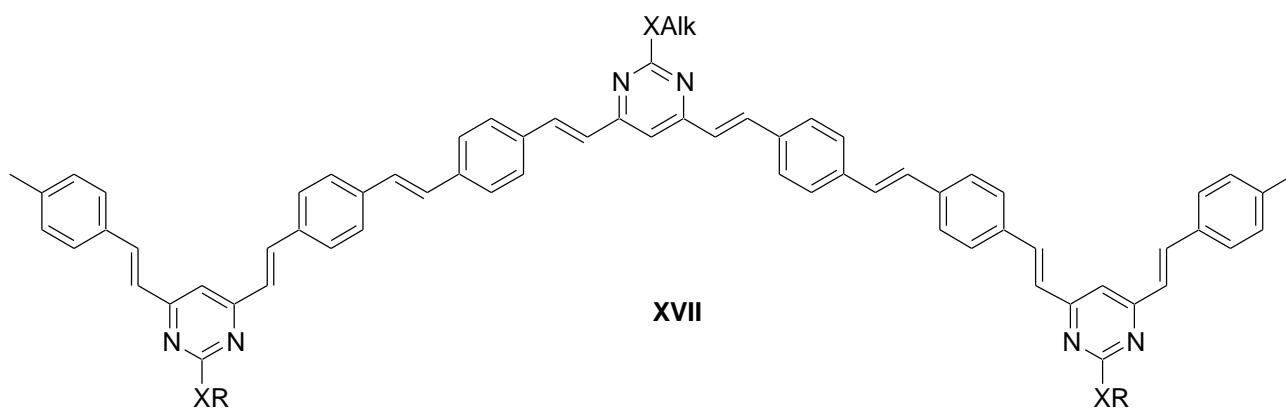
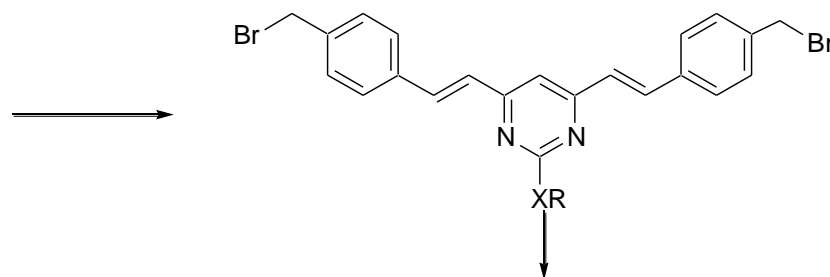
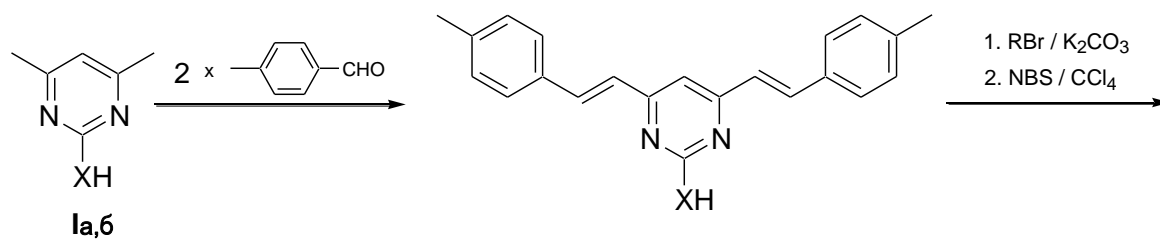
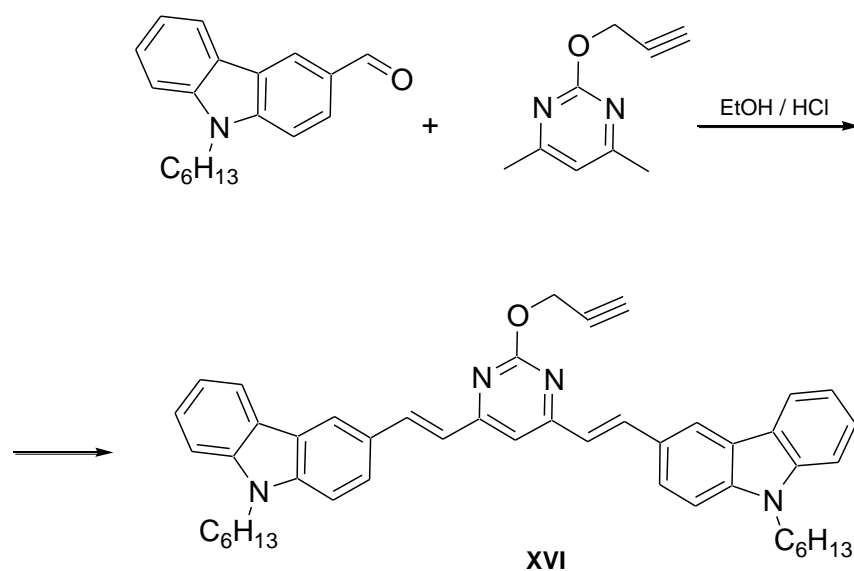
Синтезированные нуклеозиды, которые рассматриваются как гетероциклические аналоги куркумина, хотя и обладали слабой цитотоксичностью в отношении нормальных и опухолевых клеток, проявили существенную способность обращать множественную лекарственную устойчивость (MDR) опухолевых клеток по сравнению с верапамилом [20]:



XV

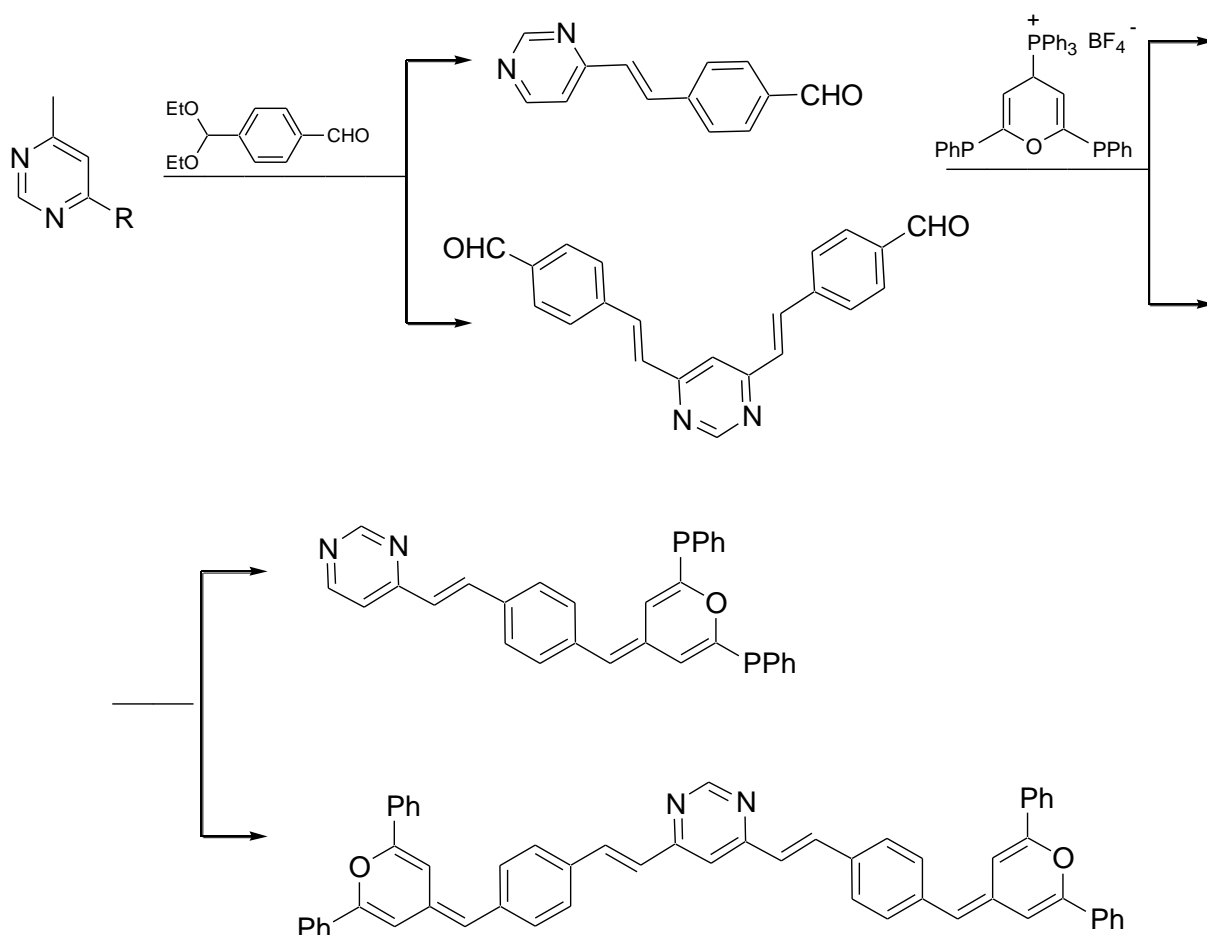
$R^1, R^2, R^3 = H, MeO, BnO$; $X = O, OCH_2CH_2O$.

В сходных экспериментальных условиях были получены замещенный дипиримидил карбазол **XVI** в качестве флуоресцентной пробы на катионы Hg^{2+} и Cu^{2+} [21] и полимерные полиариленвинилены **XVII**, в которых в качестве центрального фрагмента выступает электронодефицитный пиримидиновый цикл [22], по схемам:



R = C₆H₁₃, C₈H₁₇, CH₂CH(Et)C₄H₉, C₁₆H₃₃; **XVII**: X = O, S.

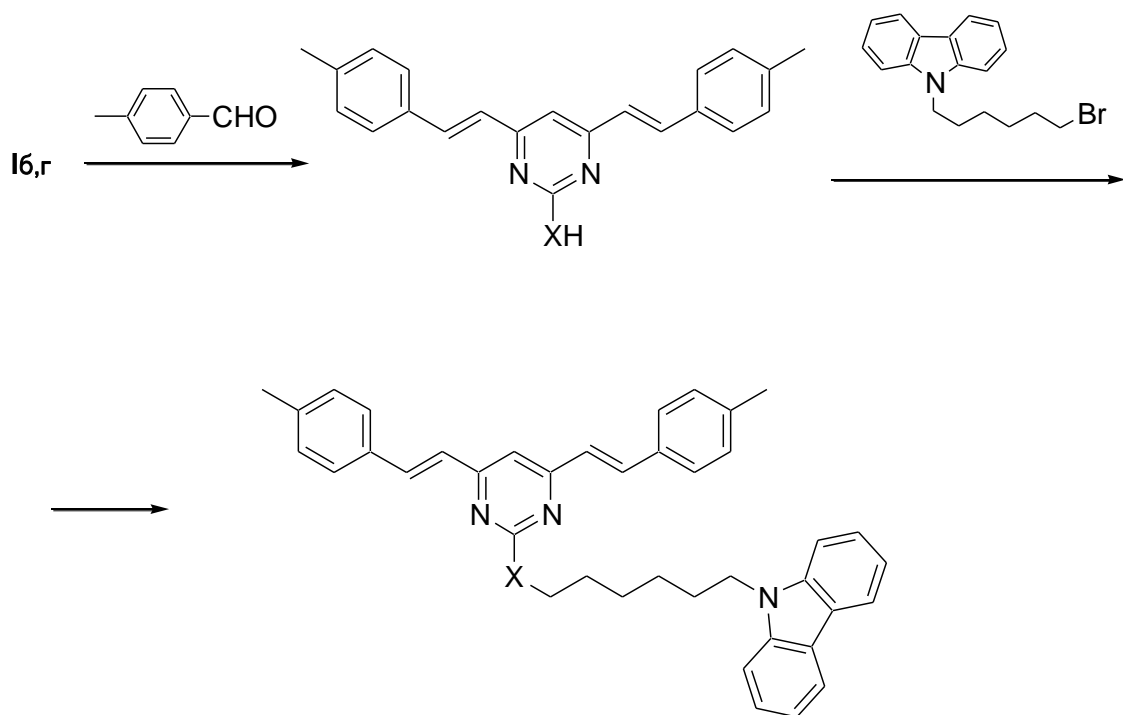
Французскими авторами синтезированы 4-моно- и 4,6-дистирилпиримидины на основе метиленипирана взаимодействием 4-метил- и 4,6-диметилпиримидинов с 4-диэтоксиметилбензальдегидом в условиях межфазного катализа в системе аликват 336 / NaOH и последующей реакцией Виттига альдегида с фосфониевой солью, по схеме [23]:



R = H; Me.

Недавно, Комиссаровой Е. А. описан синтез V-образных стирилпроизводных пиримидинов с остатками пиррола, тиофена, карбазола, ферроцена и 4,6-дистирилпиримидинов с концевым остатком карбазола, связанным посредством алифатического линкера [24]:





Обобщая исследования по синтезу стирилпроизводных пиримидинов по реакции метилпиримидинов с ароматическими альдегидами важно отметить, что для реализации указанной реакции допустимо наличие в пиримидиновом ядре только одной электронодонорной группы или присутствие в ядре электроноакцепторной нитрогруппы. Наличие в кольце пириидина двух электронодонорных групп без дополнительных электроноакцепторных групп препятствует протеканию конденсации.

1.1.2. Синтезы стирилпроизводных пиримидинов по реакциям кросс-сочетания

Создание новых С-С-связей между разными молекулами – краеугольная задача синтетической органической химии, реализация которой позволяет получать новые классы соединений и модифицировать структуры уже известных. Наряду с уже известными реакциями такого типа, в последнее время внимание синтетиков-органиков привлекает ряд новых реакций, направленных на создание новых С-С-связей и объединяемых под общим названием реакций кросс-сочетания.

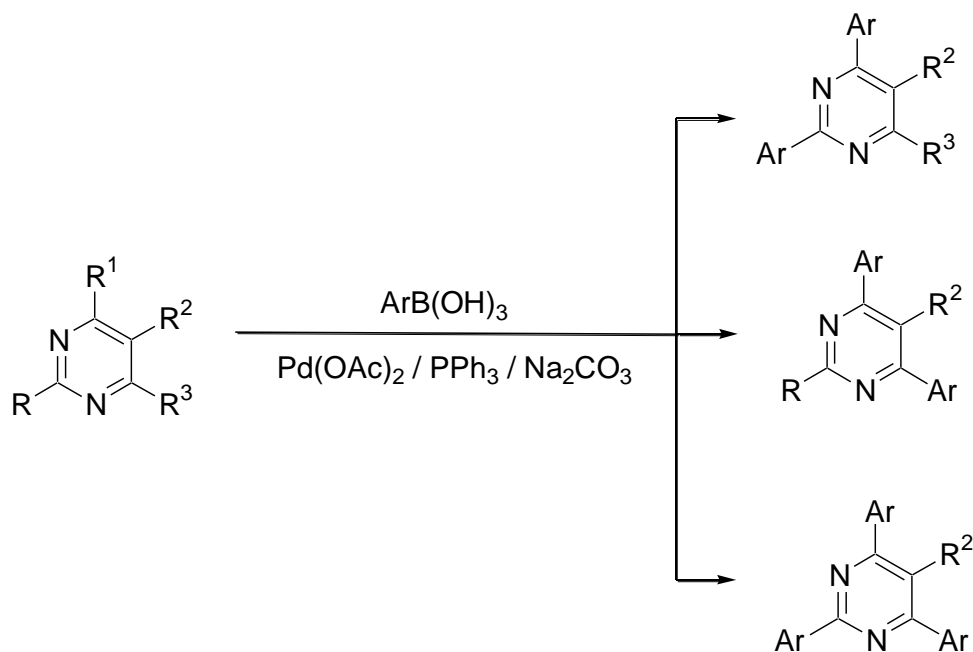
В реакциях кросс-сочетания новая С-С-связь образуется между двумя разными исходными соединениями, имеющими малореакционноспособные функциональные группы (арил-, винилгалогениды) в условиях металлокомплексного катализа на основе переходных металлов. Отдельные вариации указанного типа реакций часто называют по имени авторов

(реакции Ульмана, Хека, Негиши, Сузуки, Соногаширы, Стилла и др.), разработавших ряд частных условий проведения кросс-сочетания, включая состояние гибридизации (sp , sp^2 , sp^3) вовлекаемых в реакцию атомов, характеристики реактантов и природу уходящих групп, природу переходного металла, лиганда, условия проведения реакции и др. Указанные реакции заложили основу для эффективного синтеза ранее труднодоступных производных диариллов, стиролов, диенов, полиолефинов, включая производные гетероциклов с протяженными цепями π -сопряжения.

В последние годы, реакции кросс-сочетания Сузуки активно используются в химии пиримидинов, в частности, в реакциях 2-Cl-, 4-Cl-, 2,4-дихлор-, 4,6-дихлорпиримидинов, содержащих метилтио-, метильные-, циано-, amino-, альдегидную и нитрогруппы в положениях 2 или 5 пиримидинового кольца с арилбороновыми кислотами.

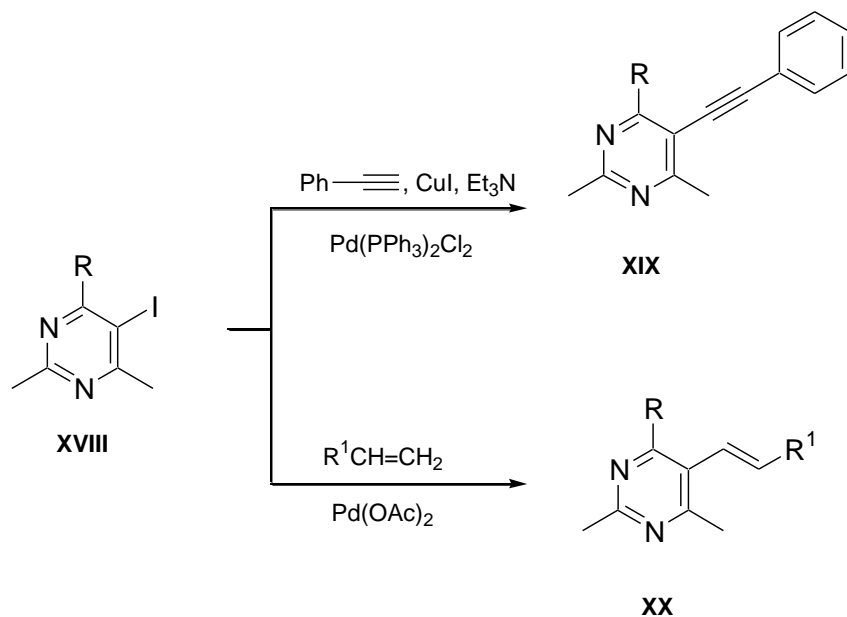
Таким методом, с использованием разных арилбороновых кислот, могут быть эффективно синтезированы замещенные 2,4-диарил-, 4,6-диарил- и 2,4,6-триарилпиримидины с идентичными и различными арильными группами.

Последние, являясь π -сопряженными ароматическими системами, проявляют выраженные флуоресцентные свойства и могут быть использованы в качестве основе для разработки оптоэлектронных материалов.



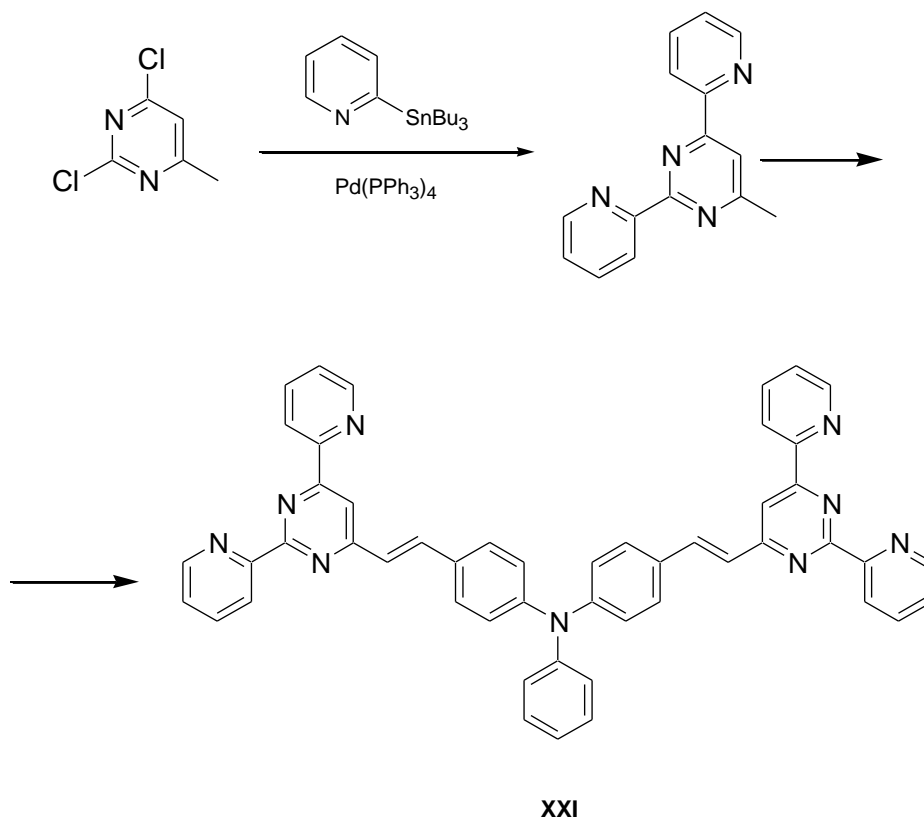
R = H, Me, NH₂, SMe, Cl; R¹, R³ = Cl, Ar; R² = H, Me, NH₂, SMe, CN, NO₂. Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-EtC₆H₄, 4-*изо*-PrC₆H₄, 3,5-Cl₂-C₆H₃, 3-PhC₆H₄, 4-PhC₆H₄.

Японскими авторами успешно осуществлено кросс-сочетание замещенных 5-йод-пиримидинов **XVIII** с фенилацетиленом и стиролом, катализируемое палладием, в результате чего синтезированы 5-фенилэтинил- и 5-стирилпроизводные **XIX**, **XX** [25,26]:

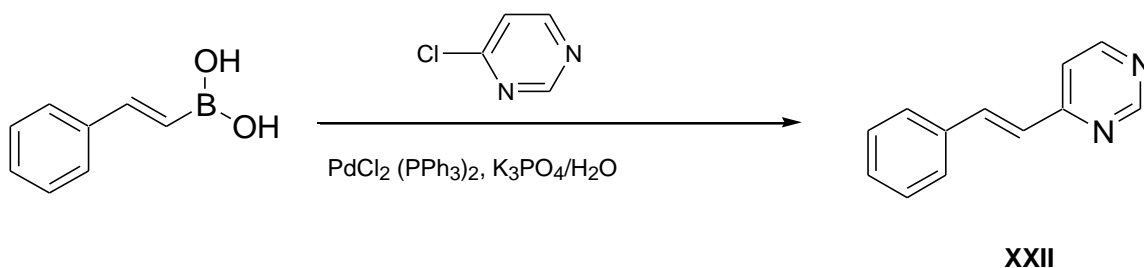


XIX, **XX**: R = OH, Cl; R¹ = H, COOEt.

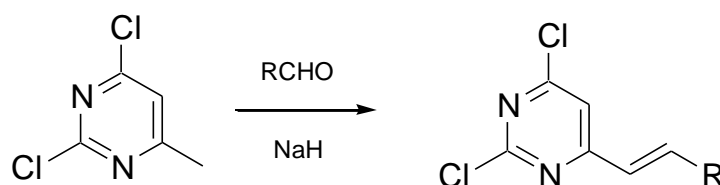
Взаимодействием 2,4-дихлор-6-метилпиримидина с 2-(трибутилстаннил)пиридином в условиях реакции Стилла получены 2,6-ди(пиридин-2-ил)пиримидины замещенный N-фениланилин с протяженными цепями π-сопряжения **XXI** [27]:



Реакцией кросс-сочетания Сузуки-Мияура между *транс*-стирилбороновой кислотой и 4-хлорпиримидином синтезирован 4-[(*E*)-2-фенилвинил]пиримидин **XXII** [28]:



В присутствии гидрида натрия в ТГФ метильная группа 2,4-дихлор-6-метилпиримидина конденсируется с 4-метоксибензальдегидом и пиридин-2-карбальдегидом с образованием 6-стирилпроизводных:

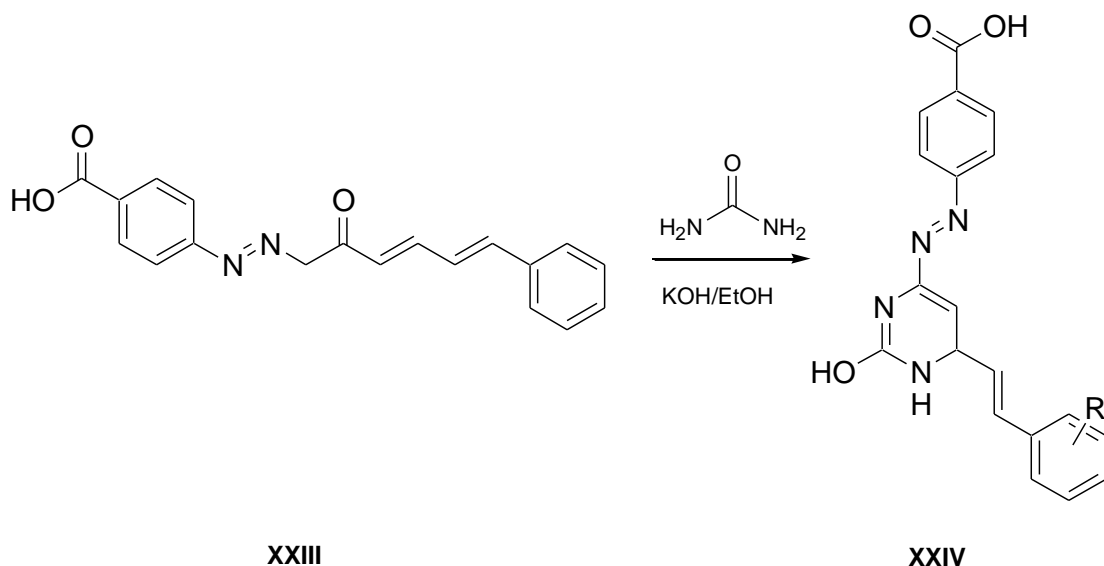


R = 4- MeOC_6H_4 , пиридин-2-ил.

I.1.3. Введение арил(гетерил)винильных групп в пиримидиновый цикл по методу гетероциклизации ациклических предшественников

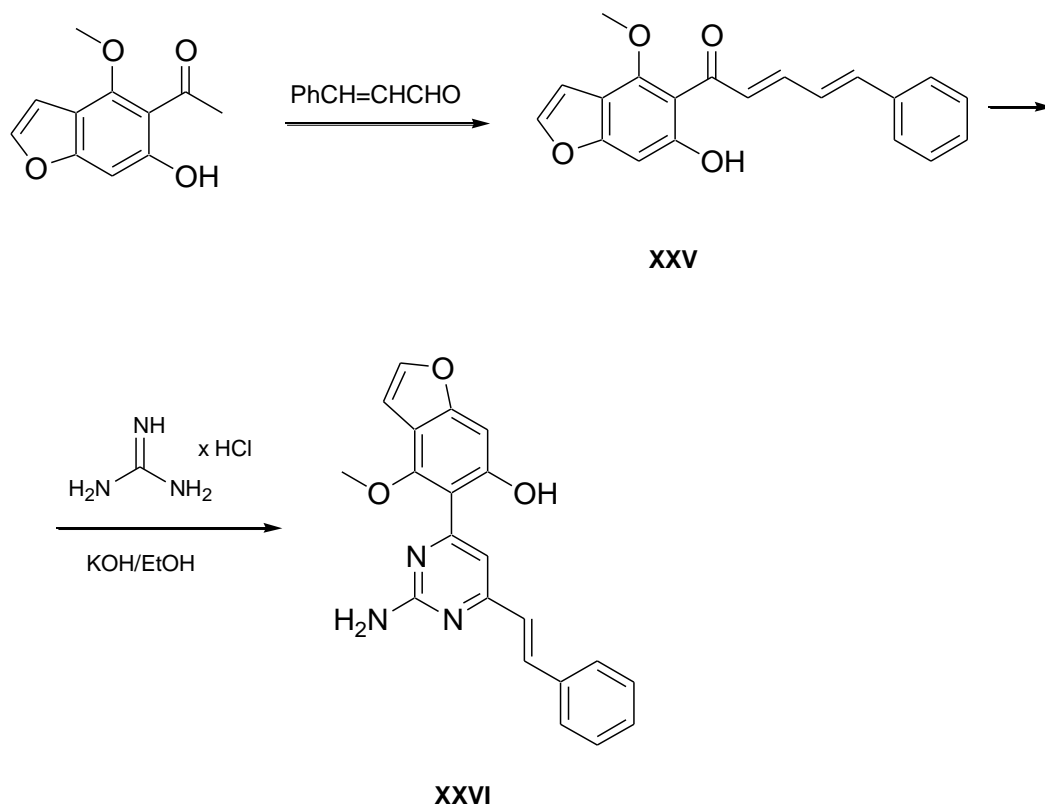
2-Арил(гетарил)винильная группа может быть введена в пиримидиновое кольцо в рамках общего подхода конструирования циклической системы по типу 3 + 3 (C-C-C + N-C-N) или трехкомпонентной циклизацией Бигинелли.

Взаимодействием 2-(4-карбоксофенилазо)ацетоуксусного эфира с ароматическими альдегидами, индийскими авторами были получены соответствующие халконы **XXIII**, которые далее конденсированы с мочевиной в щелочных условиях с образованием 4-стирилпиримидинов **XXIV**. Синтезированные соединения проявили значительную антитуберкулезную активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, штамм H37Rv, вызывая торможение роста микобактерий более чем на 90%. Авторы установили, что наиболее активны соединения с 2- и 3- NO_2 - и 4- MeO -группами в фенильном остатке [29]:



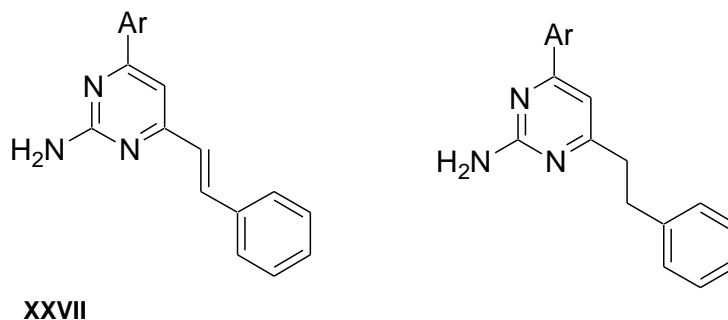
R = Ph, CH=CHPh, 2-, 4-HOC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 3-MeO-4-HOC₆H₃.

Аналогично, взаимодействием производного бензофурана **XXV** с гидрохлоридом гуанидина в щелочной среде получен 4-стирилзамещенный пиримидин **XXVI** [30], причем, в отличие от предыдущего примера, наряду с циклизацией в условиях реакции происходит дегидрирование (ароматизация) промежуточного дигидропиримидина с образованием конечного 5-(2-амино-4-стирилпиримидин-4-ил)-4-метоксибензофуран-6-ола.

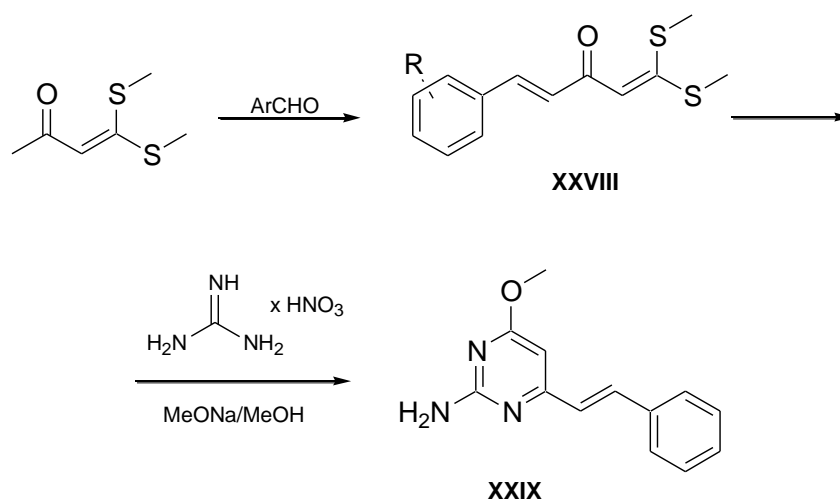


На основе аналогичных синтонов и в близких экспериментальных условиях другими авторами получен ряд 2-амино-4-арил-6-стирилпиримидинов, однако лишь в качестве минорных компонентов.

В качестве основных продуктов авторы [31] выделили 2-амино-6-арил-4-фенетилпиримидины (продукты восстановления этиленовой связи стирильной группы).

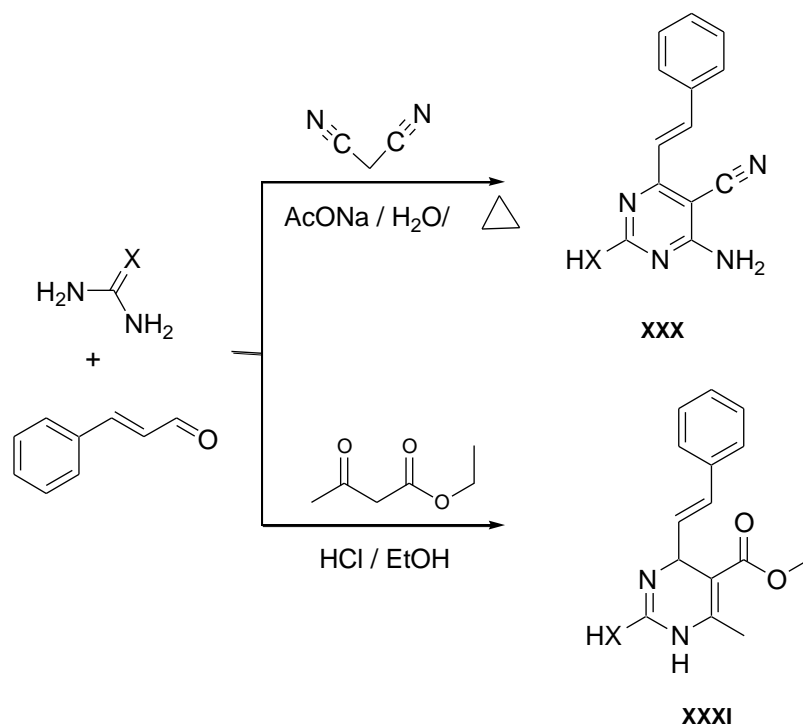


На основе дитиоацетала α -аролиденкетенов **XXVIII**, взаимодействием с нитратом гуанидина в метанольном растворе метилата натрия, индийские авторы успешно осуществили синтез стирилпиримидина **XXIX** [32]:



R = H, 2-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Me, 4-MeO, 2,4-Cl₂, 2,4-F₂, 3-HO, 3,4,5-MeO.

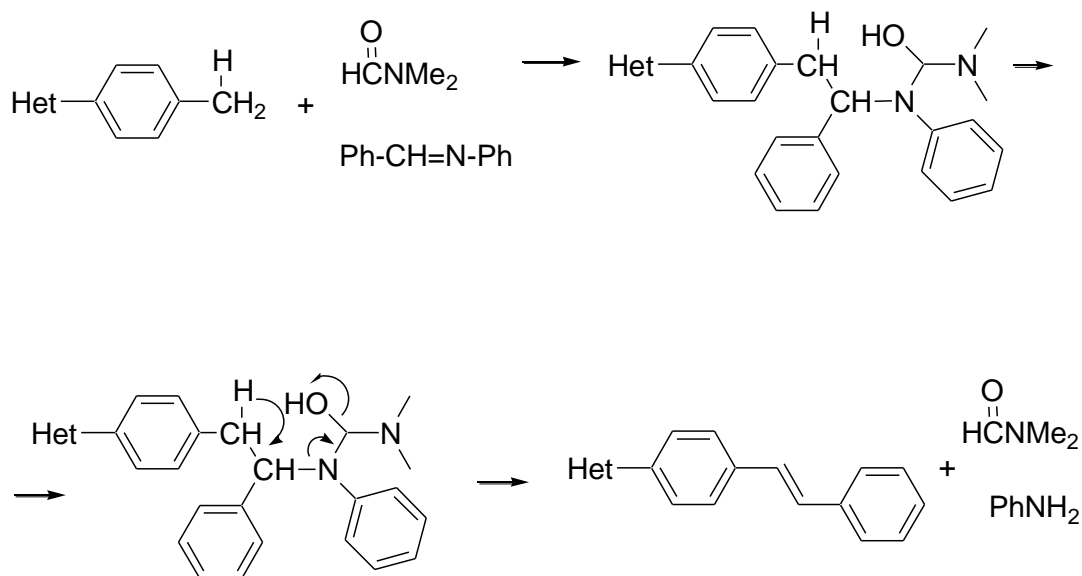
Наконец, замещенные 4-стирилпиримидины могут быть синтезированы по механизму трехкомпонентных конденсаций из мочевины или тиомочевины, коричневого альдегида и соединений с активной метиленовой группой, с образованием пиримидинов **XXX**, **XXXI** [33,34]:



XXX, XXXI: X = O, S.

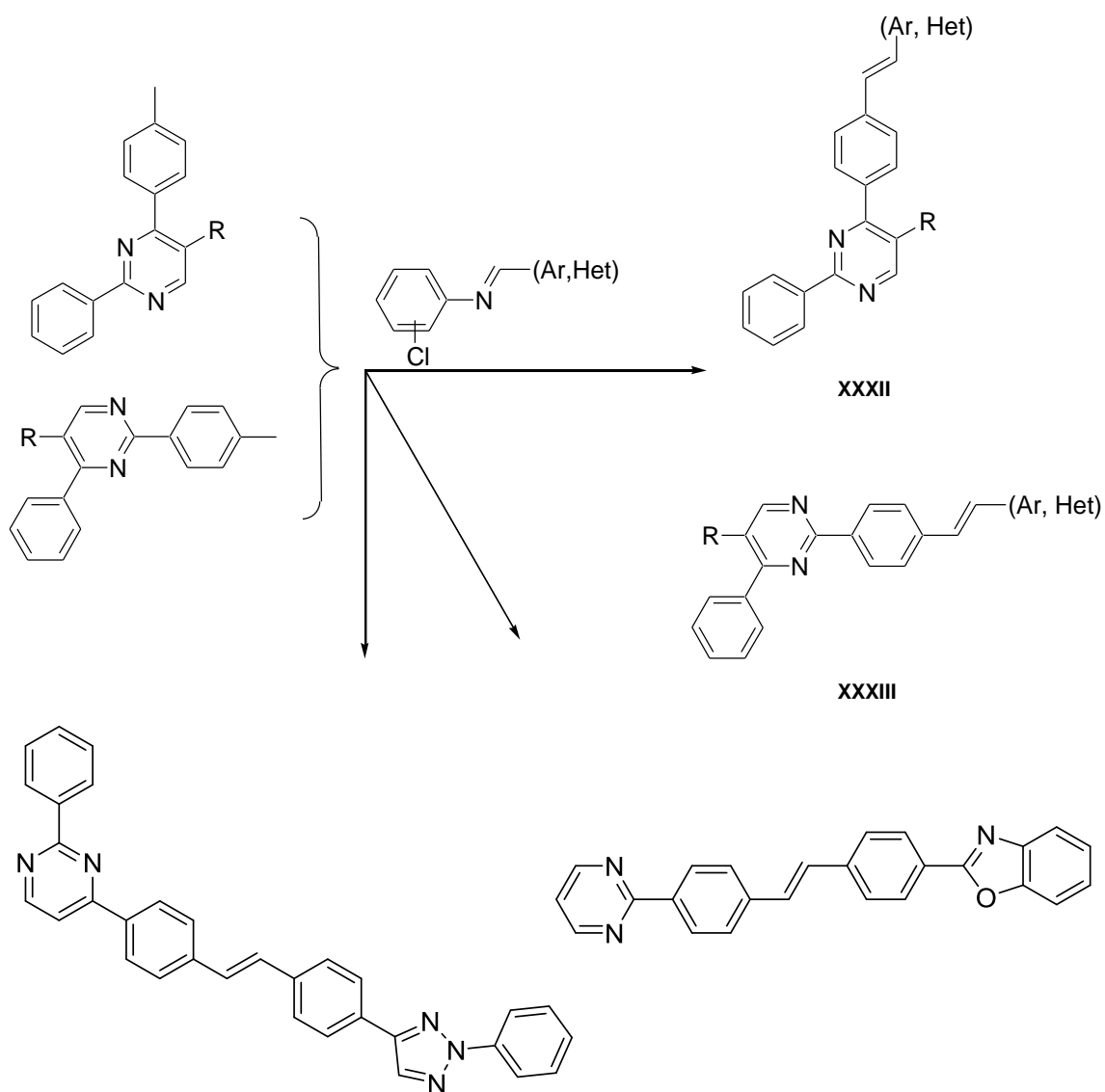
I.1.4. Анил-синтез стирилпиримидинов

Оригинальный, но, странным образом практически не используемый метод синтеза стирилпиримидинов **XXXII**, **XXXIII** был разработан Сиегрестом на основе взаимодействия метильных групп *n*-толилзамещенных гетероциклов с фенил, 2- или 4-хлорфенил(арилметил)аминами в ДМФА в присутствии оснований (KOH или *трет*-бутилат калия) [35,36].

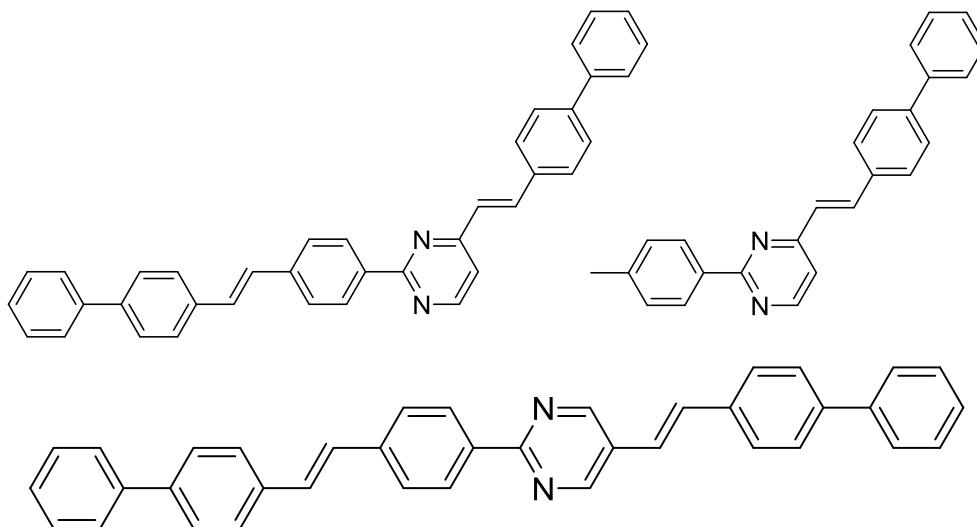


В качестве аминной компоненты анила выступают анилин, 2- и 4-хлоранилины, а в качестве альдегидов – самые различные арил- и гетарилкарбальдегиды. Реакция протекает по нижеприведенной схеме с получением стирилпроизводных ряда гетероциклов.

В последующем обсуждаемая реакция была распространена на замещенные пиридинны и конденсированные пиридинны, замещенные по различным положениям цикла *n*-толильной группой. В указанную реакцию вступают как метильные группы в положениях 2-, 4- и 5- пиридинового кольца, так и *n*-метильная группа толильного остатка в положениях 2- и 4- кольца. В качестве аминной компоненты анила преимущественно использованы 2- и 4-хлоранилины, а в качестве альдегидов – дифенил-4-карбальдегид и различные гетарилкарбальдегиды. В качестве оснований авторы использовали порошкообразные КОН или *трет*-бутилат калия в ДМФА при температурах в пределах 60-95 °С. Несмотря на невысокие выходы указанных синтезов, разработанная реакция является весьма ценной для одностадийного получения замещенных пиридинонов с протяженными цепями π -сопряжения. Обсуждаемые синтезы проведены по общей схеме:



Ниже приведены формулы замещенных пиримидинов с протяженной цепью π -сопряжения, синтезированные по вышеобсуждаемой схеме:



1.1.5. Биологические и фотофизические свойства стирилпроизводных пиримидинов

Стирилпроизводные пиримидинов, которые можно рассматривать как гетероциклические аналоги стильбенов, проявляют выраженную биологическую активность. Так, стирилпиримидины **III** с остатками морфолина и пиперидина, пиримидины **IX** и ряд других производных обладают значительной противораковой активностью [37-40] и, в частности, рассматриваются как эффективные ингибиторы рецепторов эстрогенов [41].

Кроме того, стирилпроизводные пиримидинов проявляют антибактериальную, антигельминтную и противовоспалительную активности [42-44], оказывают тормозящее действие на фермент холинацетилтрансферазу [27] и каталитическую субъединицу метионин S-аденозилтрансферазы [45].

4-Стирилпиримидины рассматриваются в качестве перспективных цитокининов [13] и применяются в биомедицинских исследованиях [46-48], а большой ряд 2-замещенных-4,6-стирилпиримидинов с общей формулой **III** запатентован в качестве средств профилактики и лечения амилоидоза [49].

Весьма перспективными представляются также изучение оптико-абсорбционных, эмиссионных, колориметрических, люминисцентных и других свойств стирилпиримидинов и их использование в современных технологиях в качестве фотополупроводников, органи-

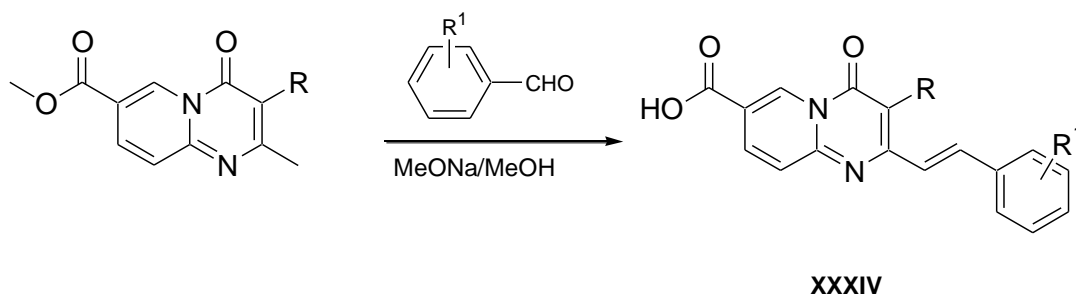
ческих световых диодов (OLED), оптических переключателей и сенсоров и в биологических исследованиях [50].

В этом плане особенно перспективны замещенные пиримидины с протяженными цепями π -сопряжения, включающие этиленовые и арильные звенья и имеющие относительно небольшой молекулярный вес по сравнению с полимерами. Это значительно облегчает процесс очистки материалов на основе замещенных пиримидинов, установление их точного строения и молекулярного веса с целью дальнейшего использования для создания различных электролюминисцентных приборов [51-54].

1.2. Стирилпроизводные конденсированных пиримидинов и их биологические свойства

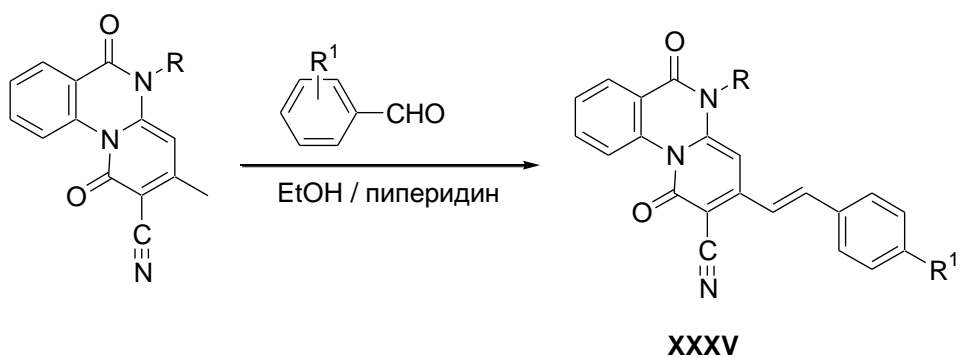
1.2.1. Пиридо[1,2-а]пиримидины

Стирилпроизводные указанных классов соединений весьма немногочисленны. Так, Дориа и сотр. синтезировали замещенные 2-стирилпиридо[1,2-а]пиримидины **XXXIV** в качестве антиаллергических препаратов. Целевые 2-стирилпроизводные карбоновых кислот получены взаимодействием 3-замещенных метиловых эфиров 4-оксопиридо[1,2-а]пиримидинов с ароматическими альдегидами в метаноле в присутствии метилата натрия. Интересно, что 3-ОН-группа (**XXXIV**, R = OH) препятствует протеканию реакции конденсации исходных пиридо[1,2-а]пиримидинов с ароматическими альдегидами [55,56].



R = Et, Ph, MeO, EtO, PrO, OCH₂OCH₂CH₂OMe. R¹ = H, MeO, EtO.

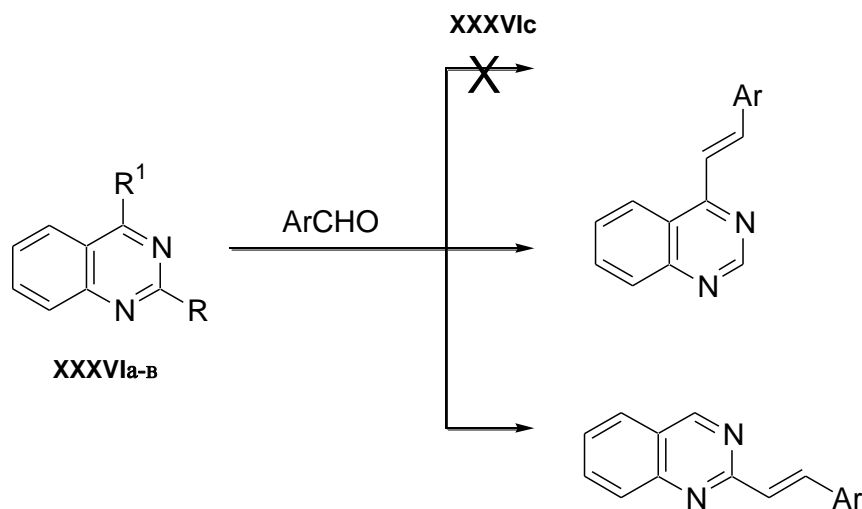
Позднее, взаимодействием 5-алкил(арил)-2-циано-1,6-диоксо-3-метилпиридо[1,2-а]хиназолинов с ароматическими альдегидами в абсолютном спирте в присутствии каталитического количества пиперидина, были синтезированы 5-алкил(арил)-2-циано-1,6-диоксо-3-стирилпиридо[1,2-а]хиназолины **XXXV** [57]:



XXXV: R = Alk, Ar, Ht; R¹ = H, Cl, NO₂, MeO, NMe₂.

I.2.2. Хиназолины

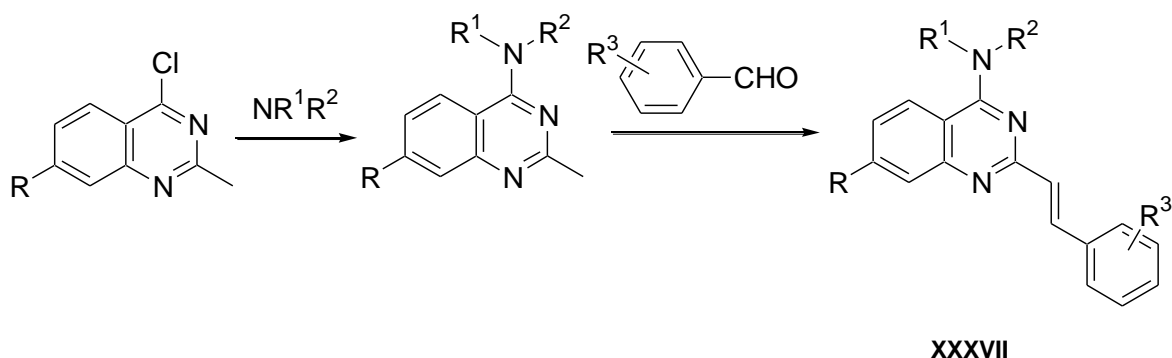
2-Метилхиназолин **XXXVIa** конденсируется с рядом ароматических альдегидов в растворе метилата калия с образованием с низким выходом 2-стирилпроизводных [58], 4-метилхиназолин **XXXVIб** взаимодействует с 4-нитро- и 4-диметиламинобензальдегидами с образованием 4-стирилпроизводных с низкими выходами [59,60], в то время как 2,4-диметилхиназолин **XXXVIв** не вступает в реакцию с целым рядом ароматических альдегидов даже в присутствии безводного ZnCl₂ [61]:



XXXVIa-в: R = Me, R¹ = H (**а**), R = H, R¹ = Me (**б**), R = R¹ = Me (**в**).

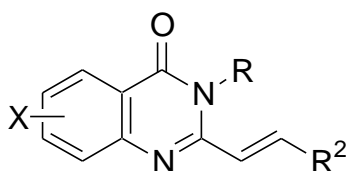
Российскими авторами, исходя из ключевого 2-метил-4-хлорхиназолина, последовательными реакциями аминлиза и конденсации полученных 4-амино-2-метилхиназолинов с ароматическими альдегидами были синтезированы 4-аминозамещенные 2-стирилхинозолины **XXXVII** в качестве близких азааналогов биологически активных 2-стирилхино-

линов [62]. Синтезированные соединения обладают бактериостатическим действием в отношении грамположительных бактерий *in vitro*, некоторые производные высокоактивны в отношении микобактерий туберкулеза и проявляют значительное противовоспалительное действие. Синтезированные позднее различные замещенные 2-стирилхиназолины **XXXVII** ($\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NHCH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{NEt}_2$) проявили выраженную противовоспалительную и антипротозойную активности [63,64].



XXXVII: R = H, Cl; $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NEt}_2, \text{NHPh}, \text{NHCH}_2\text{Ph}, \text{NHCH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{NEt}_2, \text{N}(\text{CH}_2)_5$;
 $\text{R}^3 = 2\text{-Cl}, 4\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2, 4\text{-MeO}$.

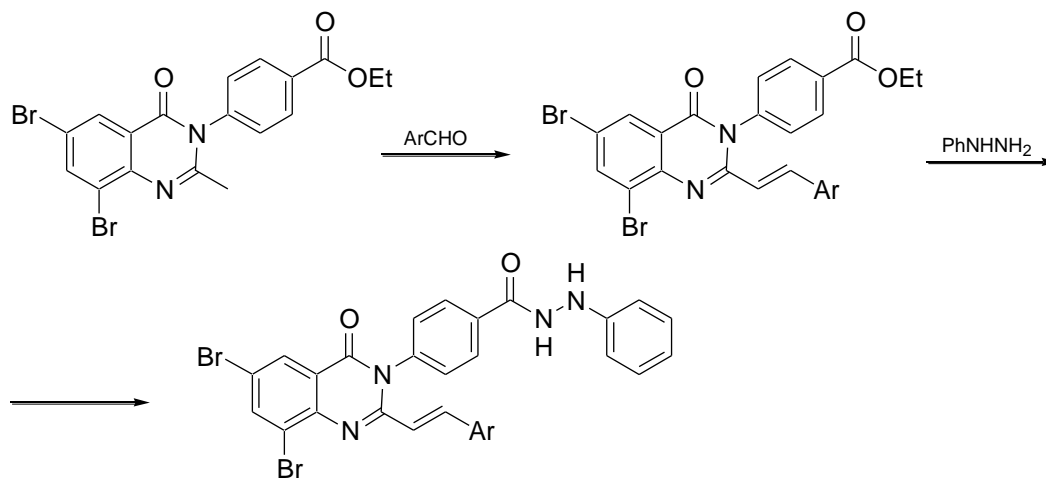
Большой ряд замещенных 2-стирилхиназолинов **XXXVIII** был изучен в качестве ингибиторов полимеризации тубулина. Проведенные исследования противоопухолевых свойств синтезированных хиназолинов в системах *in vitro* и *in vivo* показали, что 2-стирилпроизводные, замещенные в положении 6 кольца хиназолина галогенами (Cl, Br, F), NH_2 - и MeO-группами, проявляют выраженную активность [65]. Хиназолины сходного строения, замещенные по атому азота, проявляют также значительные противовоспалительные, антиаллергические и другие биологические свойства [66, 67]:



XXXVIII

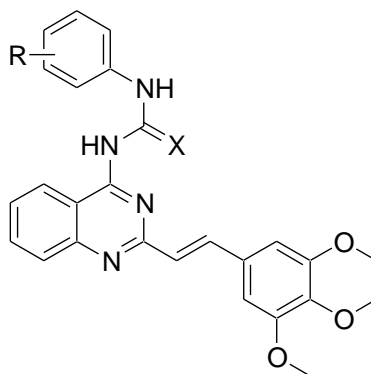
XXXVIII: X = H, 5-Me, 6-Cl, Br, F, NH_2 , MeO, EtO, HO, 7-MeO; R = Ar, Het, $\text{N}=\text{CHR}^1$;
 $\text{R}^1 = \text{Ar}, \text{Het}$; $\text{R}^2 = \text{Het}$.

В. Муруганом и авторами был синтезирован ряд 3,6,8-тризамещенных 2-стирилхи-назолинов, среди которых 3-нитростирилпроизводное проявило значительную противоопу-холевую активность на моделях *in vitro* и *in vivo* [68]:



Ar = Ph, тиофен-2-ил, 3-NO₂C₆H₄, PhCH=CH.

Введением в положение 2 кольца хиनाзолина 3,4,5-триметоксистирильной группы с последующими стадиями хлорирования и аминолитиза производными мочевины и тиомочевины, был получен ряд 2-стирил-4-арилуреидо(тиоуреидо)хинозолинов **XXXIX**, несколько сходных по набору функциональных групп с известным антибактериальным препаратом *триметопримом*.

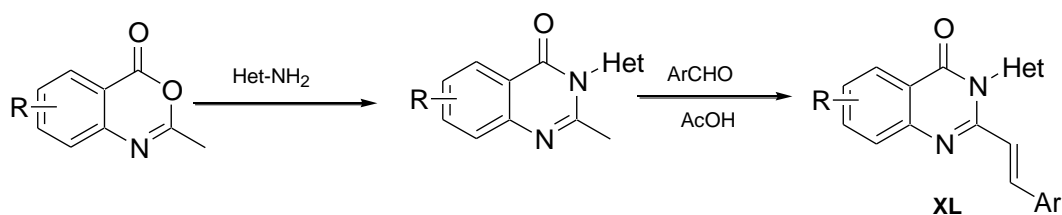


XXXIX

XXXIX: R = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Me, 4-Me, 2-MeO, 4-MeO, 3-NO₂, 4-NO₂; X = O, S.

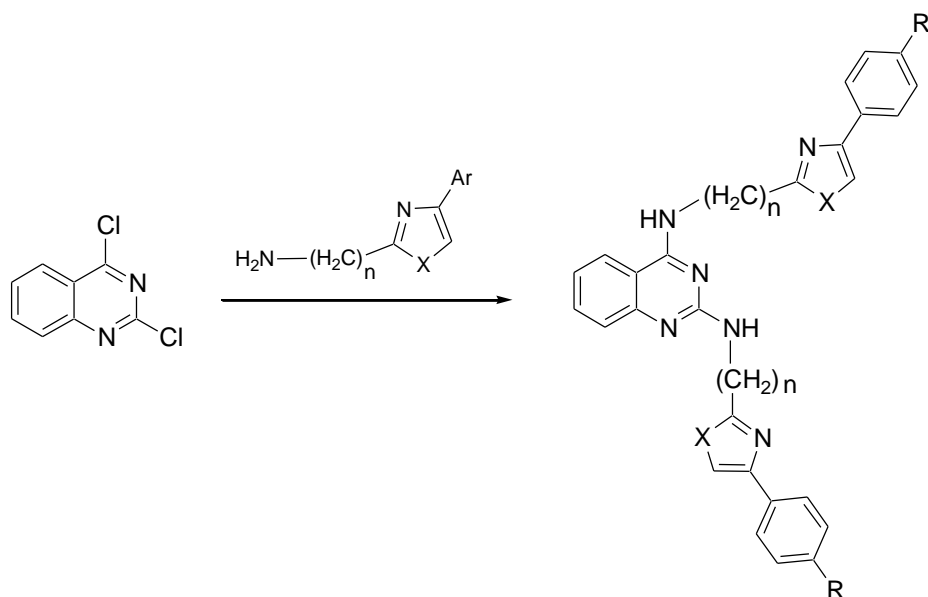
Однако синтезированные соединения оказались цитотоксичными и не проявили антиВИЧ активности на модели торможения репликации вируса HIV-1 (ПВ) и HIV-2 (РОД) в клетках МТ-4 по сравнению с известным препаратом *невиртапином* (BIRG587). Лишь отдельные соединения этой группы проявили умеренную антибактериальную активность в

отношении некоторых испытанных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [69]. Весьма перспективными представляются исследования по синтезу 2-стирилхиназолинов, замещенных по положению 3 кольца хиазолина производными других важных гетероциклических фармакофоров: пиридина, пиримидина, изоксазола, индазола, пиразола, 1,3,4-тиадиазола [70-72]. Целевые соединения **XL** получены по известному синтетическому пути взаимодействием 2-метилбензоксазин-4(3H)-она с гетериламинами в среде ледяной уксусной кислоты или путем совместного нагревания без растворителя, после чего полученные 3-гетерилхиназолины введены во взаимодействие с ароматическими альдегидами:



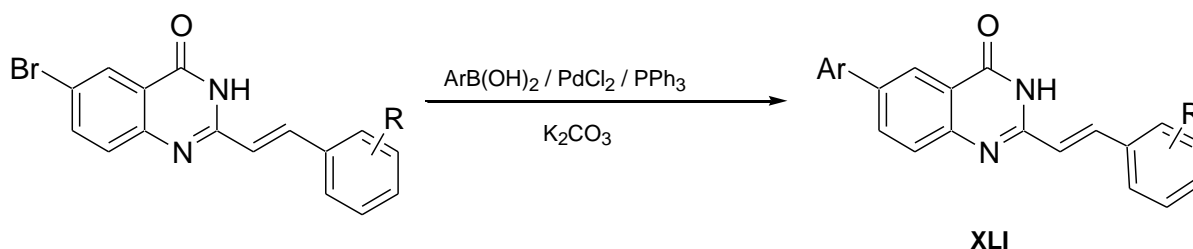
Het = пиридин, пиримидин, изоксазол, индазол, пиразол, тиадиазол, оксадиазол.

Интересно, что наибольшую активность в качестве ингибитора полимеризации тубулина в ряду производных **XL** проявил 3-(2-пиримидинил)-2-стирил-6-хлорхиназолин. Это же соединение обнаружило цитотоксическую активность в отношении клеток лейкемии L1210 (IC_{50} 0.23 мкг/мл^{-1}), хотя и меньшую по сравнению с контрольным соединением **XXXVIII** ($X = Cl$; $Ar = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$). Перспективны в качестве антибактериальных соединений бис(азолил)хиназолиндиамины, полученные взаимодействием 2,4-дихлорхиназолина с соответствующими аминами, по схеме:



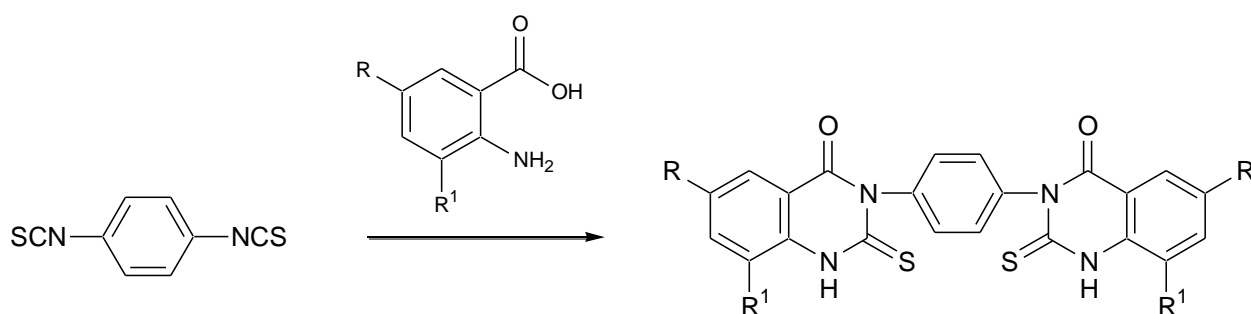
$R = H, Me, Cl, Br, NMe_2, NO_2$; $n = 0, 1$; $X = O, S, NH$.

Недавно описан синтез 6-арил-2-стирилхиназолинов **XLI** по реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры взаимодействием исходного 6-бром-2-стирилхиназолина с арилбороновыми кислотами [73]:



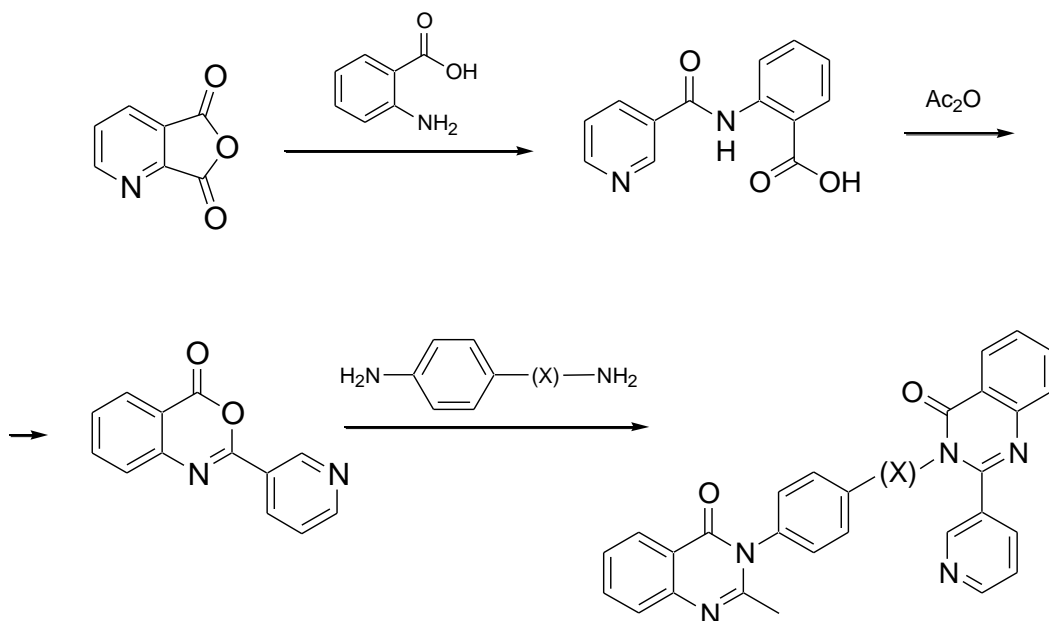
XLI: Ar = Ph, 4-FC₆H₄; Ar = H, 3-MeO, 4-Cl, 4-F.

Биологические исследования показали, что исходные 6-бром-2-стирилхиназолины обладают умеренной антибактериальной активностью в отношении испытанных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в то время как замена на 6-арильные радикалы практически полностью инактивирует соединения. Компьютерным докингем синтезированных соединений к активному сайту дигидрофолатредуктазы (ДФР) и тимидинсинтазы (ТС) по сравнению со стандартным препаратом ралтитрекседом установлено, что взаимодействие 2-стирилхиназолинов **XLI** с ДФР значительно более предпочтительно по сравнению с таковым для ТС, причем 6-бромпроизводные взаимодействуют с ферментом гораздо сильнее по сравнению с 6-арилпроизводными. Низкий аффинитет 6-арилпроизводных к ферменту объясняется, по-видимому, отсутствием способности к образованию водородных связей молекул с ферментом, и которые могут взаимодействовать с последним лишь с помощью более слабых вандерваальсовых сил. В исследованиях последних лет значительное место занимают синтезы и изучение бис-хиназолинов, то есть соединений, в которых два цикла хиназолина связаны между собой линкерами различной природы. Египетскими авторами 1,4-фенилдиизоцианат использован в качестве ценного синтона в синтезе 2-тиобис-хиназолинов. Так, указанное соединение гладко реагирует с замещенными антралиновыми кислотами в системе диоксан/триэтиламин с образованием бис-хиназолинов с хорошими выходами, по схеме:

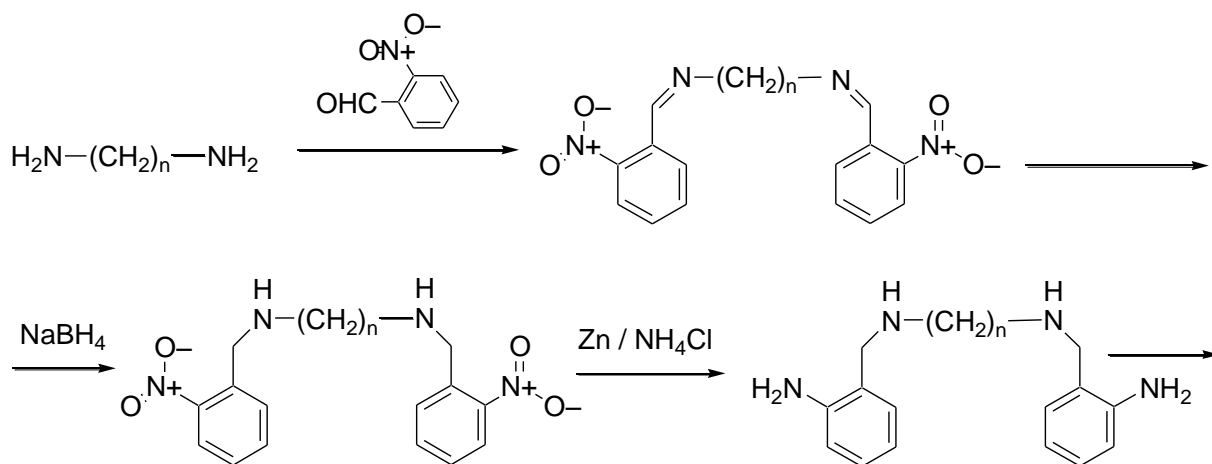


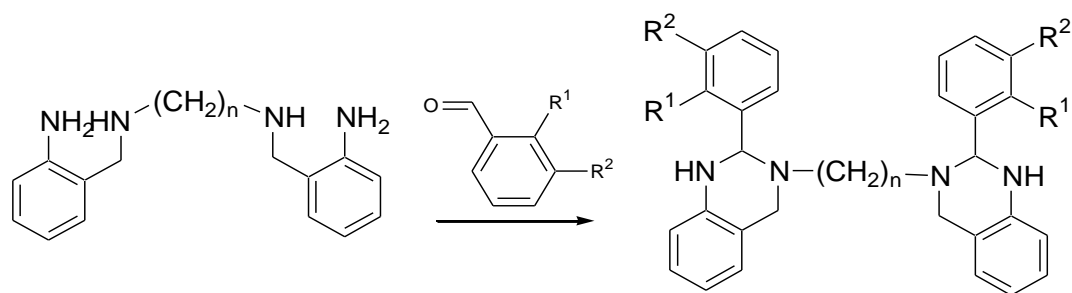
Взаимодействием пиридин-2,3-дикарбонового ангидрида с антралиновой кислотой в уксусной кислоте получена 2-никотинамидобензойная кислота, которая кипячением в уксусном ангидриде переведена в 2-(пиридин-3-ил)-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-4-он.

Последнее соединение конденсируется с 1,4-диаминобензолом или 4,4-диаминодифенилсульфоном с образованием бис-хиназолинов. Синтезированные соединения обладают выраженной антибактериальной и фунгицидной активностями.



Иранские авторы взаимодействием соответствующих тетраминов с замещенными бензальдегидами синтезировали диастереоизомерные бис-хиназолины **XLII**, в которых два идентичных гетероцикла связаны полиметиленовой цепью различной длины, по схеме [74]:

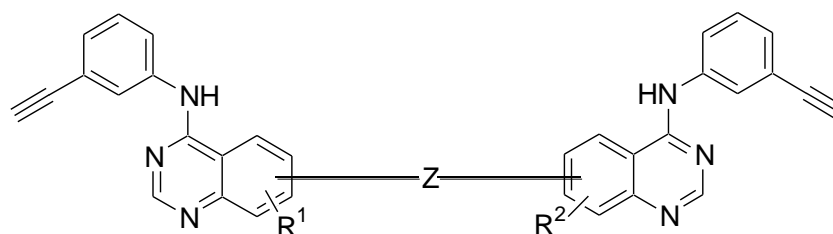




XLII

XLII: $n = 2-4$; $R^1 = \text{OH}, \text{NO}_2$; $R^2 = \text{H}, \text{MeO}$.

Американскими авторами запатентован большой ряд замещенных бис-хиназолинов **XLIII** в качестве эффективных ингибиторов тирозинкиназы [75].



XLIII

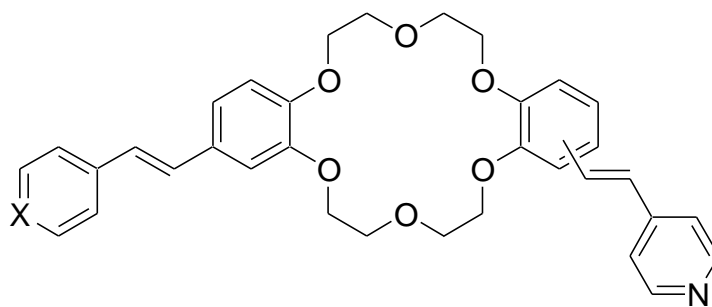
$R^1, R^2 = \text{O-алкилен-MeO}$; $Z = \text{линкер: O-(алкилен-}X^1)_n\text{-алкилен-(}X^2\text{-алкилен)}_m\text{-O; O-(алкилен-}X^1)_n\text{-циклоалкилен-(}X^2\text{-алкилен)}_m\text{-O; O-(алкилен-}X^1)_n\text{-гетероциклен-(}X^2\text{-алкилен)}_m\text{-O; } X^1, X^2 = \text{O, N, S, SO, SO}_2$.

Сжатые аспекты химии, биологии и медицинского применения производных хиназолинов, полученных в последние годы, обобщены в недавно вышедшем обзоре [76].

I.3. Стирилпроизводные полициклических гетероциклов

В литературе описано лишь небольшое число стирилпроизводных гетероциклов с числом циклов более двух. Российскими авторами синтезированы трициклические 18-краун-6-содержащие бисстириловые красители **XLIV**, которые, ввиду наличия в структуре нейтральных и положительно заряженных групп, способны избирательно взаимодействовать с циклодекстринами и кукурбитурилами с образованием комплексов включения.

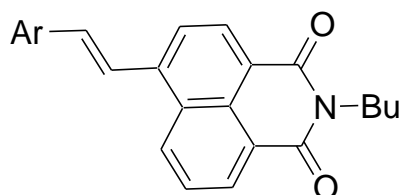
Такие самособирающиеся супрамолекулярные комплексы могут быть использованы при создании новых типов pH- и катионуправляемых молекулярных устройств [77,78].



XLIV

XLIV: X = N, NMe.

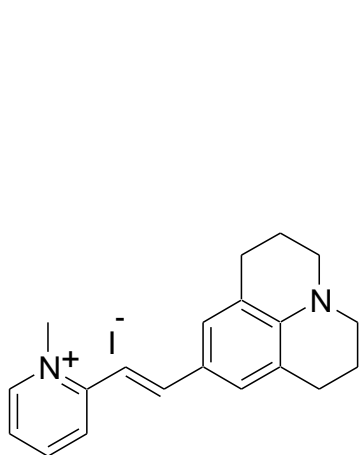
Взаимодействием 6-бром-2-бутил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-диона с замещенными стиrolами по реакции Хека синтезированы 6-арилвинил-2-бутил-1H-бензо[d,e]-изохинолин-1,3(2H)-дионы **XLV** [79]:



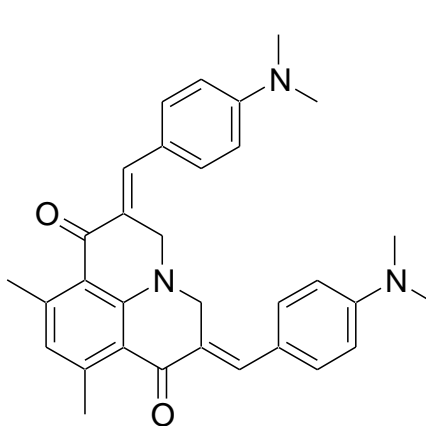
XLV

XLV: Ar = 4-MeO, 3,4-(MeO)₂, 4-NMe₂.

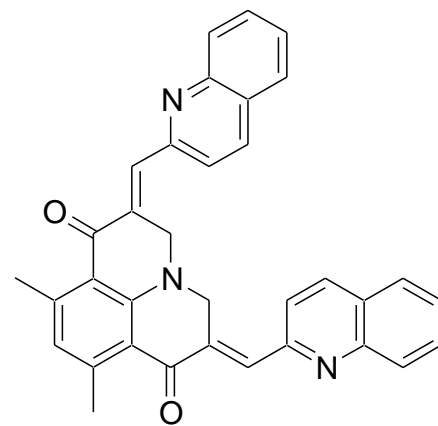
Подробно изучены фотофизические свойства нафталилимидов **XLV** в плане использования их в качестве эффективных флуоресцентных хемосенсоров в биологических исследованиях. Синтезированы стирилпроизводные трициклической гетероциклической системы бензо[ij]хинолизина **XLVI-XLVIII** в качестве мероцианиновых красителей [80,81]:



XLVI



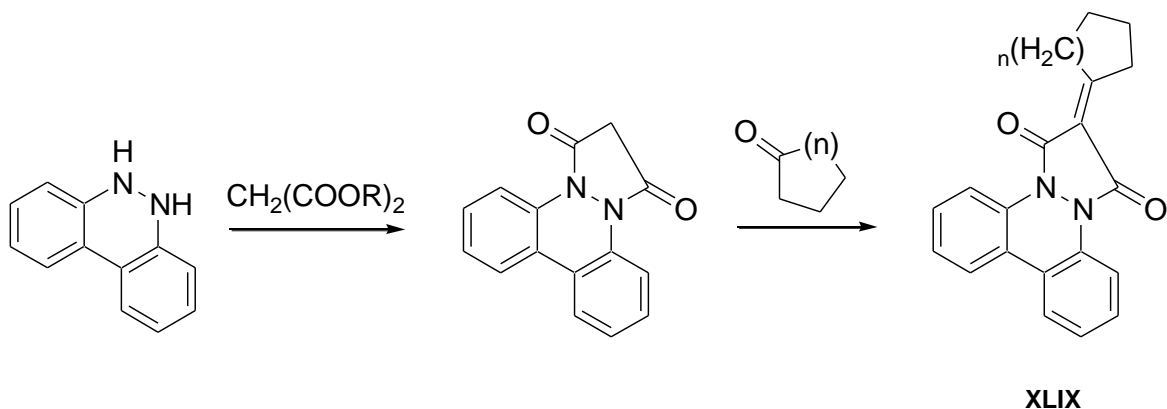
XLVII



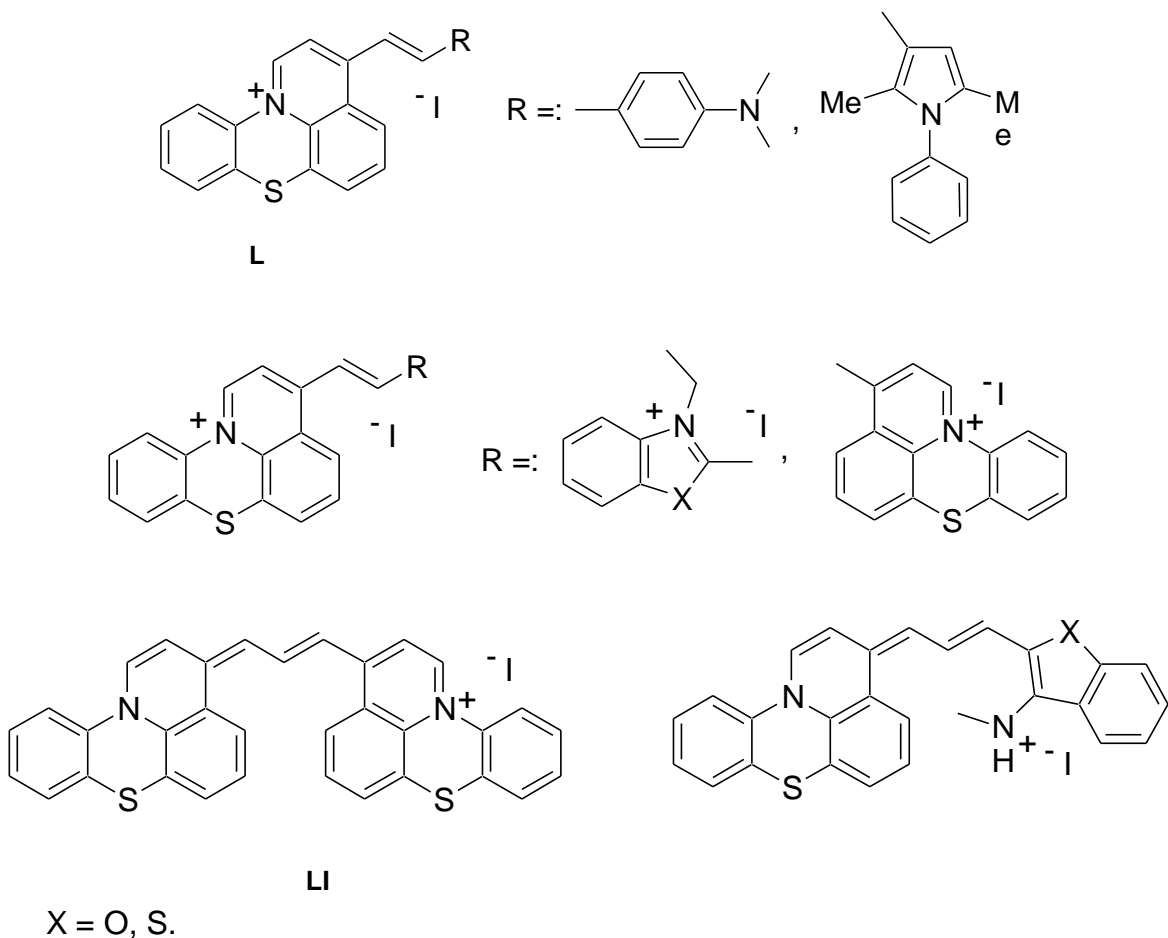
XLVIII

Среди стирилпроизводных тетрациклических азгетероциклов можно указать на 2-циклоалкилиденпиразолидино[1,2-f]бензо[с']циннолины **XLIX** [82] и стирилпроизводные гетероциклической системы пиридо[3,2, 1-jkl]фенотиазинов **L**, **LI** [83].

Циклоалкилиденные производные **XLIX** проявляют анальгетические свойства и обладают способностью улучшать растворимость в воде труднорастворимых соединений, а производные пиридо[3,2, 1-jkl]фенотиазинов **L**, **LI** применяются в качестве полупродуктов в синтезе цианиновых красителей:

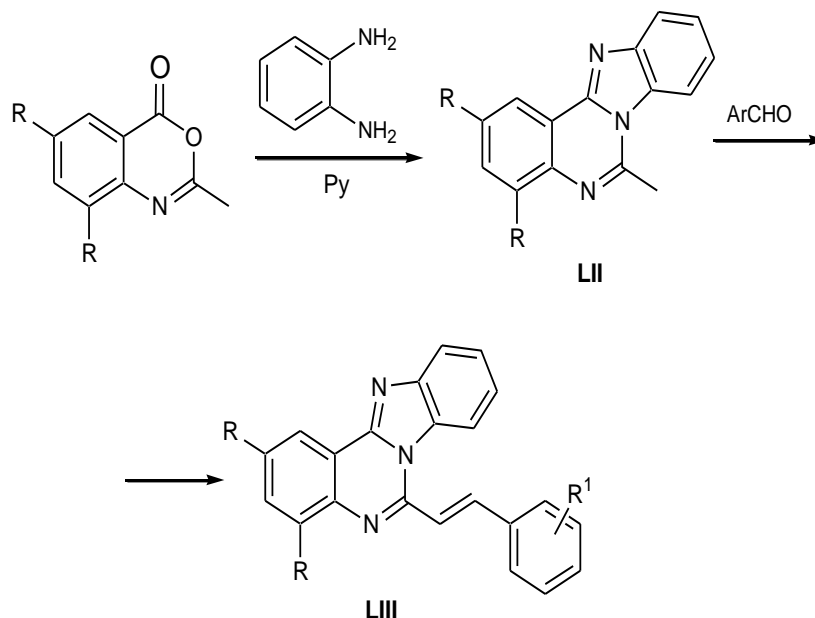


XLIX: n = 0, 1.



Взаимодействием 2-метил- или 6,8-дибром-2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она с 1,2-диаминобензолом в пиридине, индийские авторы синтезировали, соответственно, 6-метил- и 2,4-дибромбензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолины **LII**.

Последние взаимодействием с замещенными бензальдегидами переведены в целевые 6-стирилпроизводные **LIII**, по схеме:



R = H, Br; R¹ = H, 3-NO₂, 2-F, 3-MeO, 4-Cl, 4-HO, 4-MeO, 4-NMe₂, 3-HO-4-MeO, CH=CH₂.

Показано, что синтезированные соединения проявили выраженные контрацептивные свойства, причем присутствие в стирильной группе 3-МеО или 4-ОН-групп является необходимым для проявления активности [84].

Таким образом, как следует из литературного обзора, стирилпроизводные пиримидинов и конденсированных пиримидинов, являясь недостаточно изученным классом гетероциклических соединений, вызывают значительный интерес в плане поиска новых перспективных соединений в фармацевтической, биоорганической и промышленной химии, что является хорошей основой для продолжения разработок на их основе новых лекарственных препаратов и соединений технического применения.

ЛАВА II. ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА СТИРИЛПРОИЗВОДНЫХ НА БАЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ МЕТИЛПИРИМИДИНОВ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

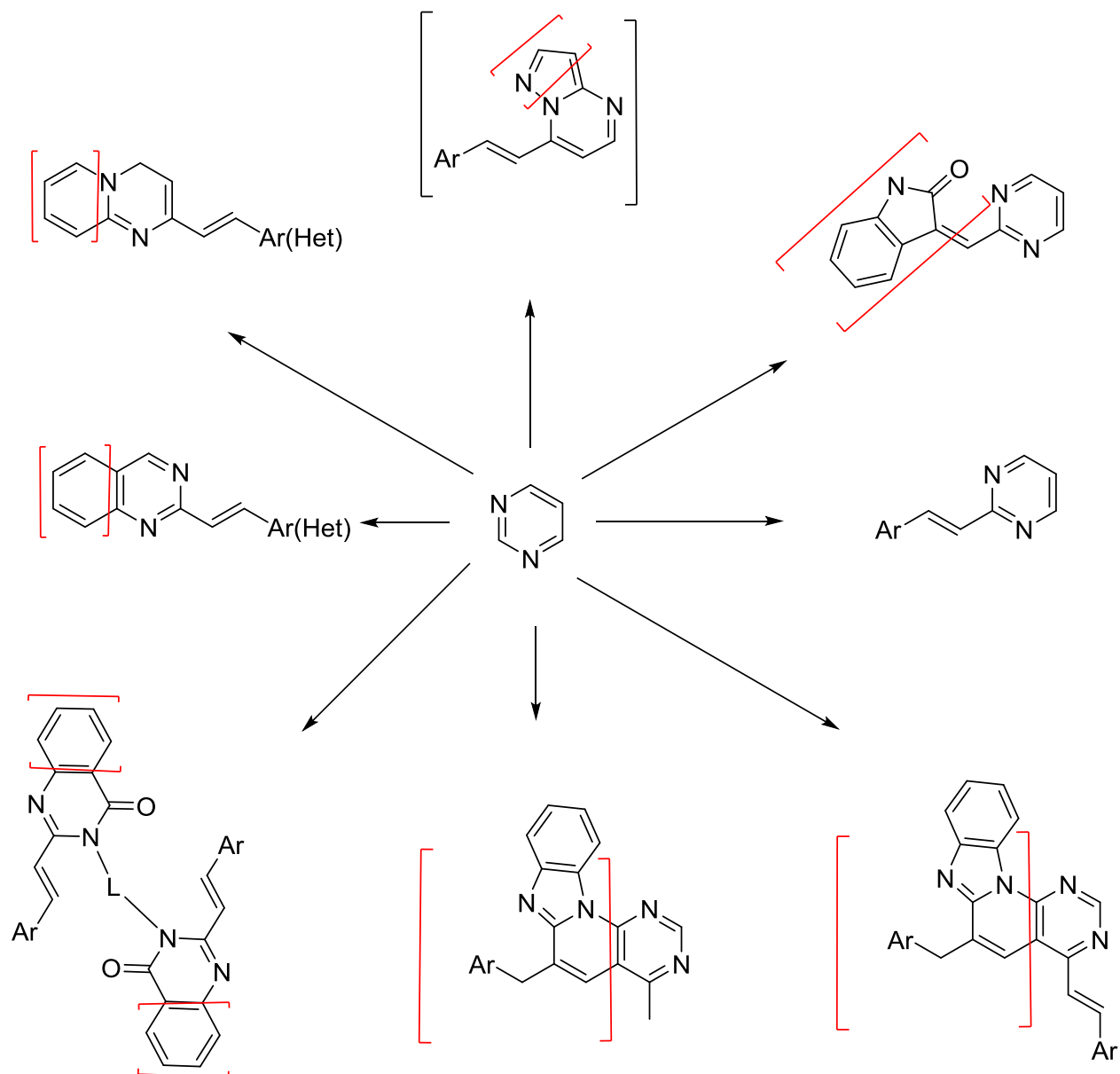
Хорошо известно прикладное значения стирилпроизводных пиримидинов и конденсированных пиримидинов в современной фармакологии и медицине при изыскании новых более эффективных лекарственных препаратов, флуоресцентных лигандов для ранней диагностики болезней, а также в современной технике при получении новых органических полупроводниковых материалов (органических светоизлучающих диодов (OLED), полевых транзисторов (OFET), солнечных батарей, люминесцентных сенсоров и устройств нелинейной оптики).

Предпосылками к началу работ по синтезу и изучению особенностей протекания превращений, наблюдающихся при получении указанных типов соединений явилась малая изученность подобных систем. Это прежде всего относится к стирилпиримидинам, а также би- и полициклическим пиримидинам, необходимость точного доказательства строения конечных соединений в случаях, где возможно существование региоизомеров, необходимость разработки синтеза стирилпроизводных конденсированных пиримидинов новой конструкции, изучение биологических свойств синтезированных соединений и ряд других факторов.

Именно в рамках такого подхода осуществлены синтезы стирилпроизводных бициклических конденсированных пиримидинов – пиразолопиримидинов, изомерных гетероциклических систем пиридо[1,2-а]пиримидина и хиназолина, а также ранее неизвестных стирилпроизводных тетрациклической гетероциклической системы бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]-пиридо[2,3-d]пиримидина.

С целью уточнения некоторых закономерностей, отмеченных в исследованиях перечисленных выше конденсированных систем пиримидинового ряда нами также изучены методы синтеза, свойства, региоселективность протекания реакций, а также тонкое строение некоторых стирилпиримидинов не содержащий сочлененные циклические системы.

На представленной ниже обобщенной схеме 1 приведены основные направления данного исследования, которые позволят составить полное представление о данном исследовании и, несомненно, облегчат восприятие всего материала.



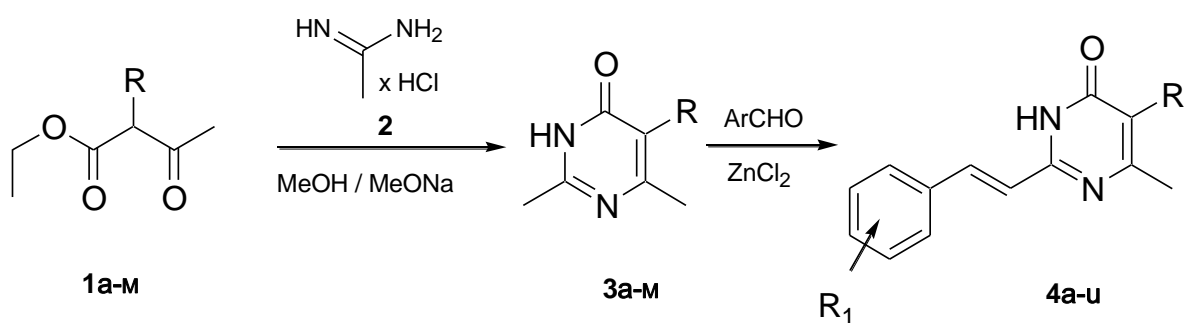
II.1. Синтезы 5-замещенных-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидинов с ненасыщенными заместителями в положении 2 пиримидинового кольца

В соответствии с логикой проведенных исследований, нами были получены ранее неизвестные 5-алкил(арилметил)-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидиноны, осуществлены их конденсации с рядом ароматических альдегидов и некоторые дальнейшие превращения. В данном случае, ввиду наличия в 5-замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинонах двух несимметрично расположенных в кольце CH_3 -групп, не исключена возмож-

ность образования 2- и 4-региоизомеров, а также геометрических изомеров, что требует строгого доказательства строения продуктов конденсации.

Вначале наши исследования были направлены на выбор экспериментальных условий для получения стирилпиримидинов. Обзор литературных данных показывает, что активные метильные группы пиримидинового кольца реагируют с ароматическими альдегидами в различных условиях: без катализаторов при нагревании или в присутствии таких реагентов, как хлористый цинк, гидроксиды или алкоголяты щелочных металлов, катализаторы межфазового переноса, пиперидин, гидрид натрия в ТГФ, в растворе уксусного ангидрида и других. В результате проведенных разведочных работ было установлено, что взаимодействие некоторых исходных 2,4-диметил-6-пиримидинов с рядом ароматических альдегидов в уксусном ангидриде, а также кипячение в спирте в присутствии пиперидина приводит к выделению исходных соединений из реакционной среды. Окончательно найдено, что оптимальные результаты получаются при использовании в качестве катализатора $ZnCl_2$. Взаимодействием 2-замещенных этиловых эфиров 3-оксобутановых кислот **1а-м** с гидроклоридом ацетамина **2** в абсолютном метаноле в присутствии метилата натрия синтезированы исходные 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидиноны **3а-м**. Взаимодействием 5-замещенных 2,4-диметилпиримидинов с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в присутствии $ZnCl_2$ в условиях совместного нагревания без растворителей были получены 2-стирилпиримидиноны **4а-и**. Осуществленные синтезы представлены на схеме 2 [85-87].

Схема 2

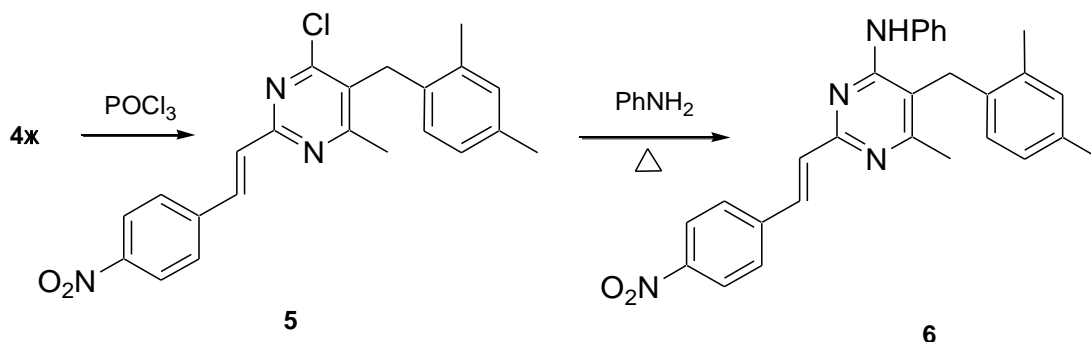


1а-м, 3а-м: R = Pr (**а**), Bu (**б**), $CH_2C(Me)=CH_2$ (**в**), $(CH_2)_4Me$ (**г**), $(CH_2)_2CHMe_2$ (**д**), $(CH_2)_5Me$ (**е**), Bn (**ж**), $4-MeOC_6H_4CH_2$ (**з**), $2,4-Me_2C_6H_3CH_2$ (**и**), $2-ClC_6H_4CH_2$ (**к**), $CH_2CH=CH_2$ (**л**), $CH(CH_2)_4$ (**м**). **4а-и:** R, R¹ = Pr, 4-NMe₂ (**а**), $(CH_2)_4Me$, 4-Br (**б**), $(CH_2)_4Me$, 4-NO₂ (**в**), $CH_2CH_2CHMe_2$, 4-Br (**г**), Bn, 4-Br (**д**), $4-MeOC_6H_4CH_2$, 3-Br (**е**), $2,4-Me_2C_6H_3CH_2$, 4-NO₂ (**ж**), $2-ClC_6H_4CH_2$, 4-NO₂ (**з**), $(CH_2)_4Me$, 4-NMe₂ (**и**) *.

* Выделен в виде пикрата.

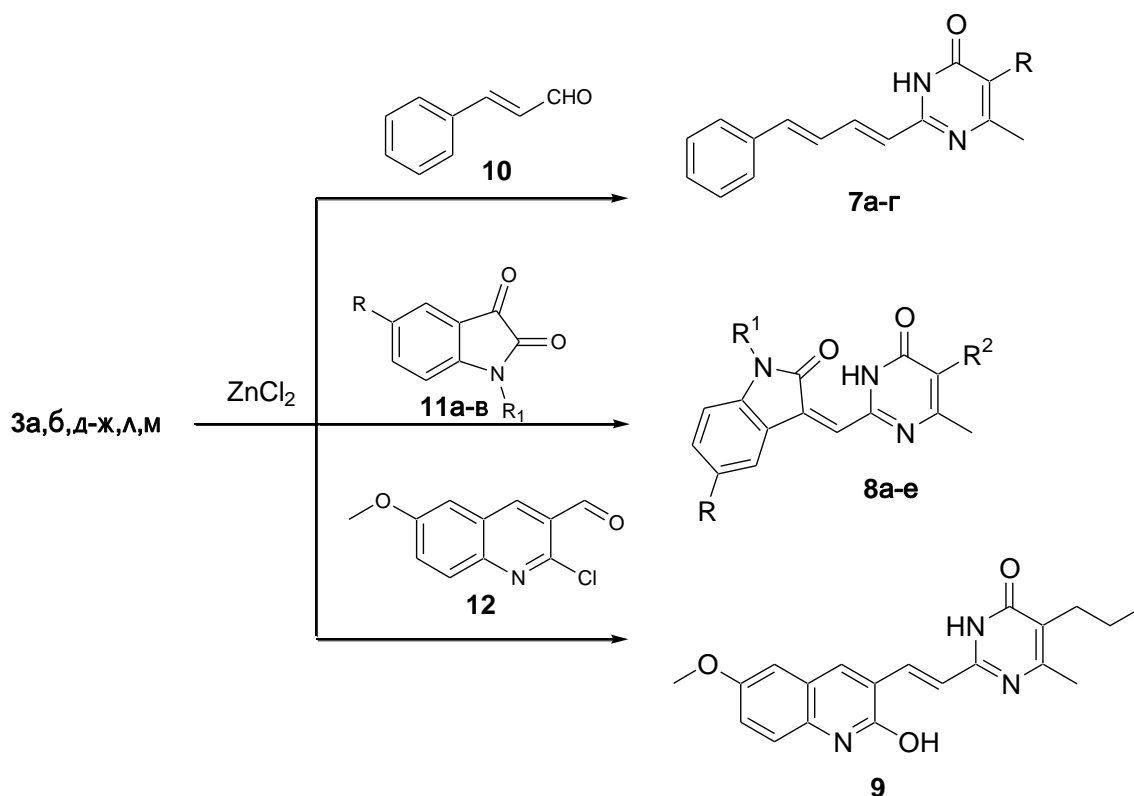
5-(2,4-Диметилбензил)производное **4ж** хлорированием с помощью POCl_3 переведено в 4-хлорпроизводное **5** и амилолизом - в 4-фениламинопроизводное **6**, по схеме 3:

Схема 3



Кроме того, нами синтезированы 2-замещенные пириимидины **7а-г**, **8а-е**, **9** взаимодействием некоторых 5-замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пириимидинов с коричным альдегидом (**10**), N-замещенными изатинами **11** [88] и 6-метокси-2-хлорхинолин-3-карбальдегидом (**12**) в вышеописанных условиях, по схеме 4:

Схема 4



7а-г: R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**а**); $(\text{CH}_2)_3\text{Me}$ (**б**); $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$ (**в**); $(\text{CH}_2)_5\text{Me}$ (**г**). **8а-е**: R = H, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3\text{Me}$ (**а**); R = H, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_2)_4$ (**б**); R = H, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$ (**в**); R = H, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$ (**г**); R = Br, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$ (**д**); R = Br, $\text{R}^1 = \text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$ (**е**). **11а-в**: R = H, $\text{R}^1 = \text{Me}$ (**а**), R = Br, $\text{R}^1 = \text{Me}$ (**б**), R = Br, $\text{R}^1 = \text{Pr}$ (**в**).

Отметим, что конденсация 6-метокси-2-хлор-3-хинолинкарбальдегида **12** с пиримидином **3a** сопровождается гидролитическим замещением атома хлора в положении 2-кольца хинолина с образованием производного хинолинола **9**. Высказывались возможность образования как 2-стирилпроизводного в реакции конденсации 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинона с бензальдегидом в отсутствие катализатора, основанная на сравнении химических сдвигов метильных групп в положениях 2 и 4(6) кольца пиримидина, так и 4(6)-стирилпроизводных, исходя из большей реакционной способности 4(6)-метильных групп по сравнению с 2-метильной [89]. Для оценки возможности образования того или иного регио- и стереоизомера в ряду замещенных индолов **8a-e**, на примере 5-бензилпроизводного **8в** нами рассмотрена его молекулярная модель с использованием программного продукта Cambridge Soft Corporation Chem. 3D 5.0. Рассмотрение молекулярной модели **8в** не позволило сделать выбор между двумя возможными 2 или 4-региоизомерами, но продемонстрировало вероятность образования одного из геометрических изомеров. Так, у *транс*-изомера соединения **8в** (*E*) выявлены неблагоприятные стерические взаимодействия между атомом водорода H⁴ бензольного цикла изатина и HN¹- пиримидина при копланарном расположении пиримидинового и изатинового циклов, в то время как для *цис*-изомеров **8в** (*Z*) такие взаимодействия незначительны (рис. 1).

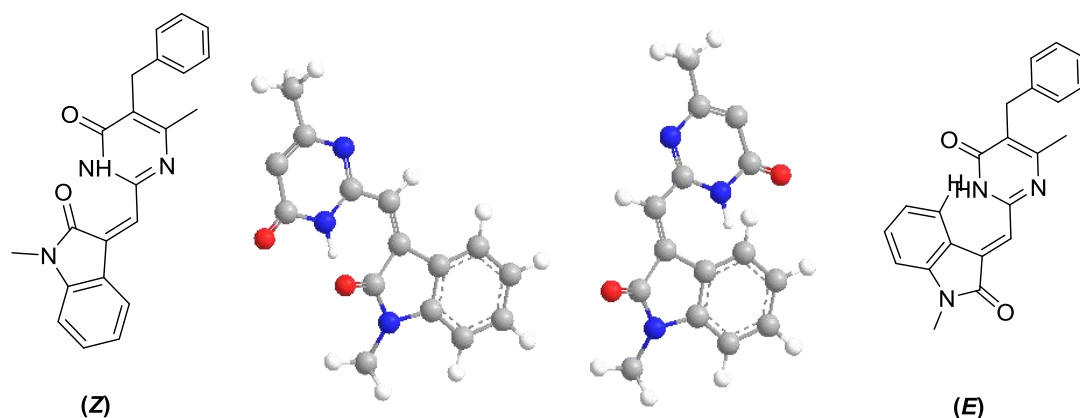


Рис. 1. Молекулярная модель соединения **8в**.

Качественное рассмотрение сравнительной реакционной способности 2- и 4-СН₃-групп 1,6-дигидро-6-пиримидинона в реакциях с карбонильными соединениями, в которых метильная группа выступает в качестве нуклеофильного центра с частичным отрицательным зарядом, указывает на бóльшую химическую активность 2-СН₃-группы на основании более эффективной делокализации отрицательного заряда.

Обсуждаемые предположения доказаны изучением ЯМР-спектров соединений **7б**, **8а** и **8в**. Как показывают спектры ЯМР 2D NOESY соединений **7б**, **8а** и **8в**, реакция протекает по 2-метильной группе кольца пиримидина, о чем свидетельствуют наблюдения ЯЭО между 6-метильной и α-СН₂-группами заместителей в положении 5 кольца. В соединении **7б** дублетный сигнал при 6.85 м.д. отнесен к Н⁴ бугадиеновой группы из-за наличия ЯЭО с *o*-протонами ароматического кольца (рис. 2).

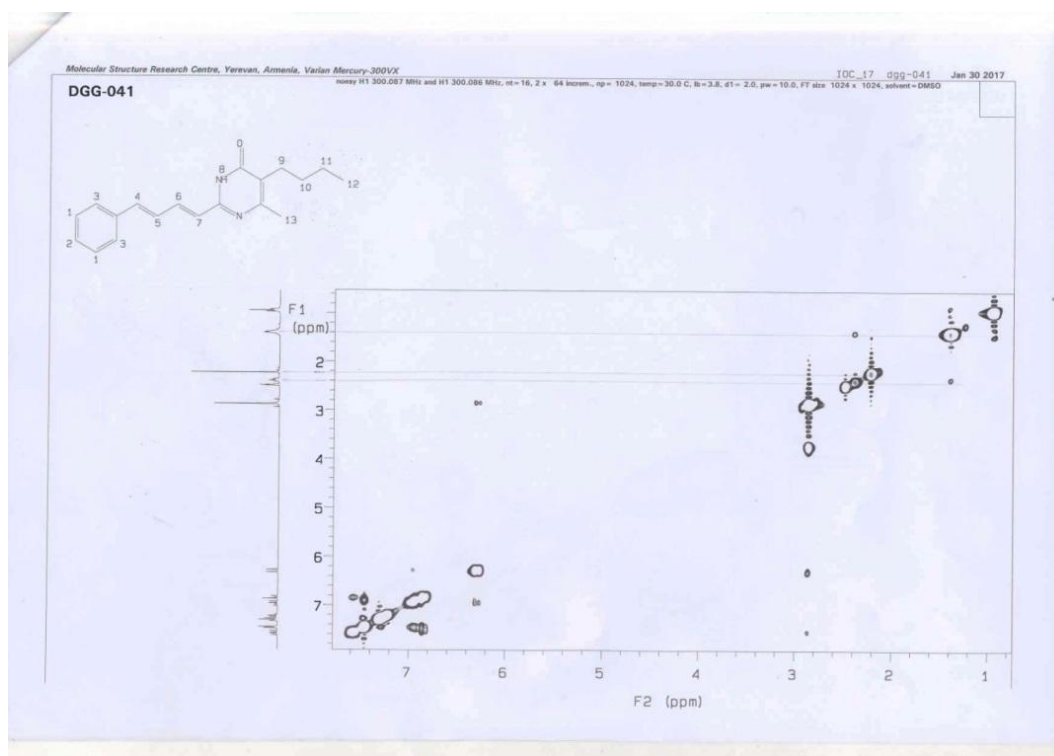


Рис. 2. Спектр ЯМР 2D NOESY 5-бутил-4-метил-2-[(1*E*,3*E*)-4-фенил-1,3-бутадиенил]-1,6-дигидро-6-пиримидинона (**7б**).

Более того, наличие интенсивного ЯЭО между протонами экзоциклической двойной связи и Н⁴- ароматического кольца остатка 1-метилизатина, свидетельствует о *Z*-конфигурации соединений **8а** и **8в** (рис. 3).

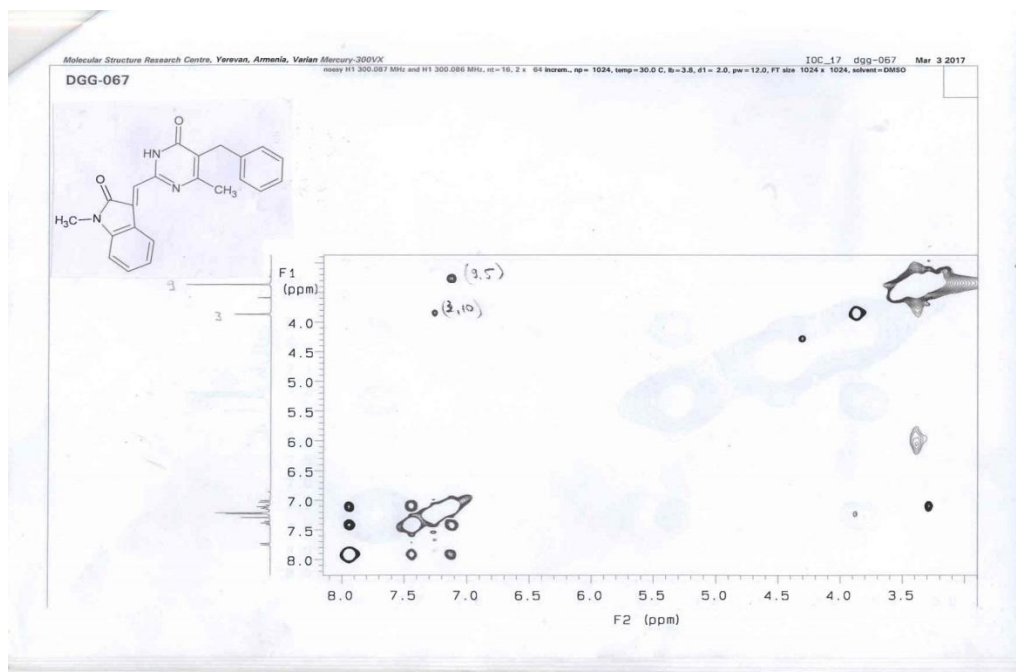


Рис. 3. Спектр ЯМР 2D NOESY 1-метил-3-[(*Z*)-1-(5-бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинил)метилен]-2-индолинона (**8в**).

Окончательно, строение синтезированных замещенных пиримидинов как 2-регио-изомеров подтверждено данными рентгеноструктурного анализа пикрата 2-[(*E*)-2-(4-диметиламинофенил)-1-этенил]-4-метил-5-пентил-1,6-дигидро-6-пиримидинона (**4и**) и его димера, причем показано, что молекула 2-стирилпроизводного (**4и**) также существует в виде лактама.

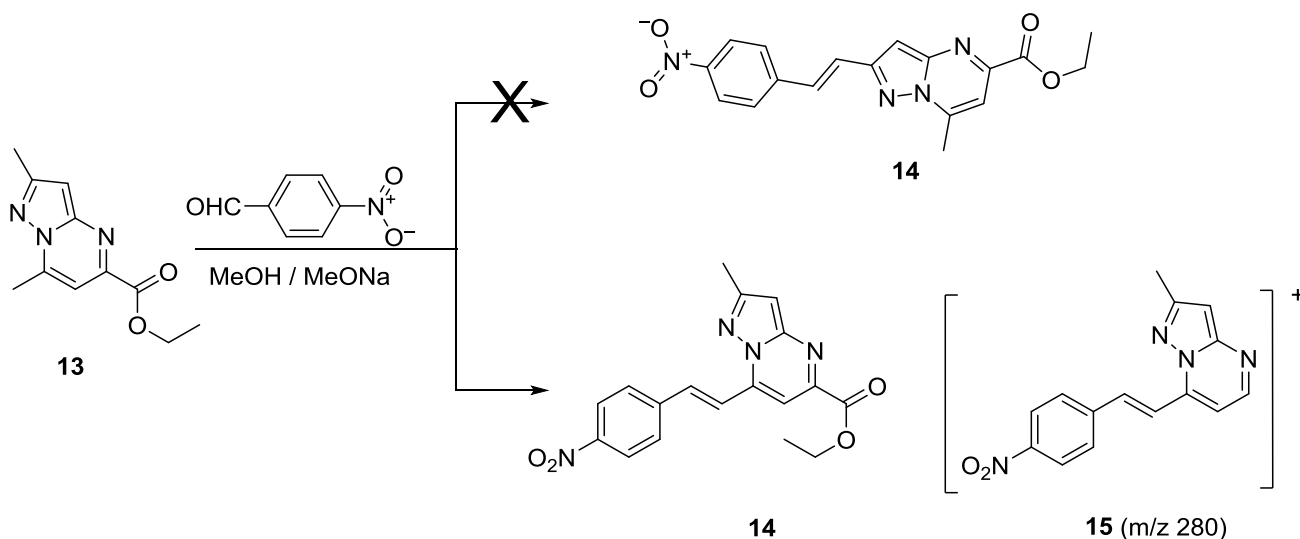
II.2. Синтезы стирилпроизводных конденсированных пиримидинов с узловым атомом азота (пиразоло[1,5-а]пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов) и хиназолинов

Среди ряда бициклических конденсированных пиримидинов наше внимание было сосредоточено на получении стирилпроизводных в ряду двух конденсированных пиримидинов с узловым атомом азота: (пиразоло[1,5-а]пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов), а также хиназолина. Первая упомянутая система представляет собой конденсированную систему 5-членного слабо электроноизбыточного гетероцикла пиразола с электронодефицитным кольцом пиримидина, а в пиридо[1,2-а]пиримидине имеет место сочленение двух электронодефицитных колец пиридина и пиримидина. Наконец, гетероциклическая система хиназолина может рассматриваться как изомерная системе пиридо[1,2-а]пиримидина.

II.2.1. Пиразоло[1,5-а]пиримидины

В качестве модельного соединения были изучены реакции этилового эфира 2,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (**13**), в котором имеются две неравноценные в химическом плане метильные группы, с ароматическими альдегидами. Следует отметить, что в проведенных ранее ЯМР-спектроскопических исследованиях производного **13** было показано, что протоны метильной группы пиримидинового кольца, в отличие от метильной группы цикла пиразола, легко вступают в дейтерообмен с молекулами растворителя, что указывает на их достаточную кислотность [90,91]. Однако, с другой стороны, аннелирование π -дефицитного пиримидинового цикла со слабым π -избыточным пиразольным кольцом может в определенной степени восполнить электронодефицитность общего цикла и затруднить конденсацию Клайзена за счет метильной группы пиримидинового кольца. Исходя из этих соображений, нами исследована реакция конденсации этилового эфира 2,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (**13**) с рядом ароматических альдегидов (4-хлор-, 2,4-дихлор-, 4-бром-, 4-диметиламино-, 4-нитробензальдегид) в самых различных экспериментальных условиях, описанных при получении стирилпроизводных различных гетероциклов за счет реакции метильной группы: сплавлением исходных соединений без и в присутствии $ZnCl_2$, кипячением реагентов в уксусном ангидриде или в спирте в присутствии пиперидина, нагреванием в растворе ПЭГ 400, по схеме 5 [92]:

Схема 5



Показано, что в результате взаимодействия этилового эфира **13** с рядом ароматических альдегидов в условиях нагревания в уксусном ангидриде или в спирте в присутствии пиперидина исходные соединения выделяются обратно без изменения. В остальных экспери-

ментальных условиях образуются окрашенные в желтый цвет соединения с высокими температурами плавления и плохо растворимые в обычных органических растворителях. Получаемые соединения растворяются только в ДМФА и ДМСО, в которых они образуют желеобразные суспензии без тенденции к кристаллизации, что делает невозможным их очистку и изучение их ЯМР-спектров.

В связи с этим, нами предприняты попытки установления строения производного, полученного взаимодействием исходного пиразоло[1,5-а]пиримидина **13** с 4-нитробензальдегидом в смеси MeOH/MeONa. Предполагаемое строение продукта конденсации **14** предложено нами с учетом имеющихся данных о малой реакционной способности метильной группы пиразольного кольца и на сопоставлении данных элементного анализа и хроматомасс-спектрометрии (GS-MS, прибор Bruker 450-GC-MS, USA).

Содержание азота в 4-нитропроизводном **14**, очищенном путем повторного горячего фильтрования суспензии вещества в метаноле, близко к вычисленному для стирилпроизводного **14**. В масс-спектре соединения **14** максимальным является пик с m/z 280, соответствующий соединению **15** и обусловленный, по-видимому, перегруппировкой Мак-Лафферти, протекающей под электронным ударом и характерной для этиловых эфиров кислот [93] (рис. 4).

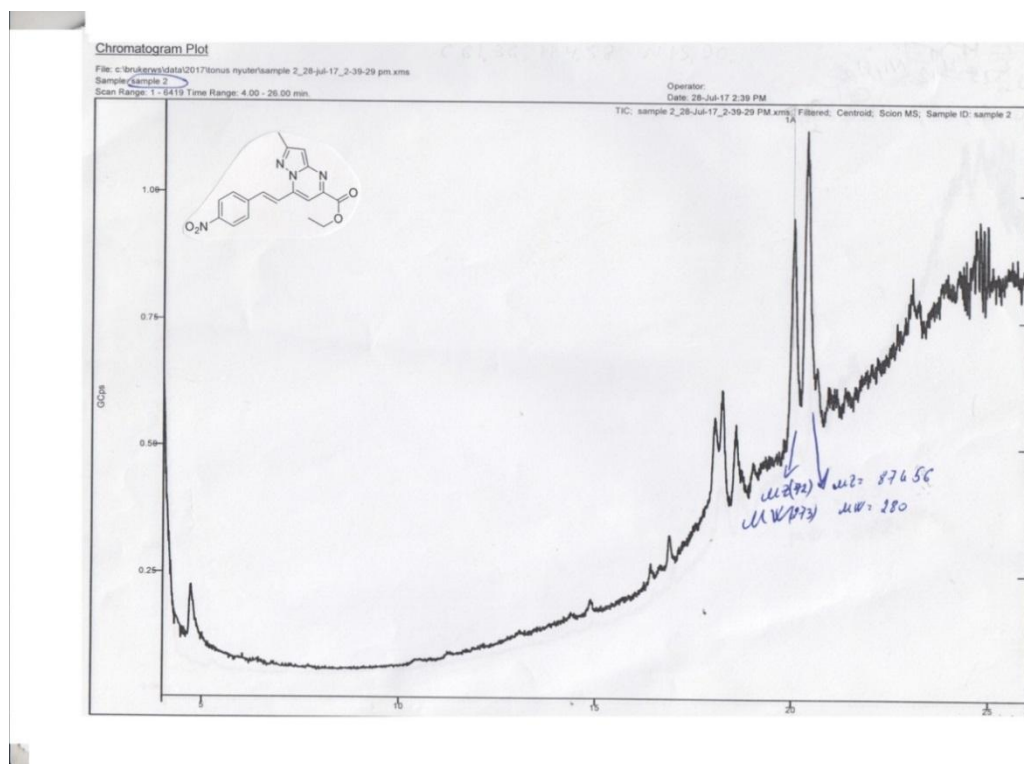
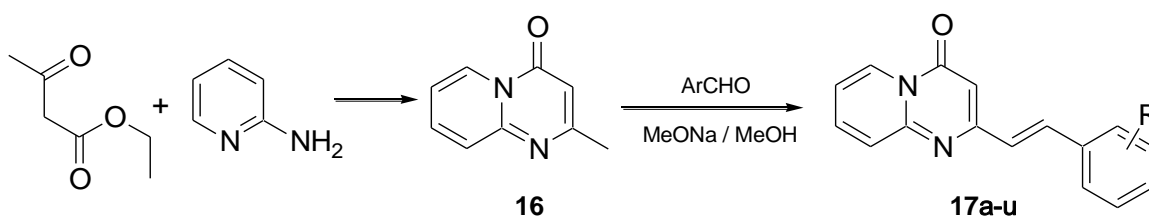


Рис. 4 . Хром-масс-спектр 4-нитропроизводного **14**.

II.2.2. Синтез 2-стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидина

Ранее в литературе был описан синтез некоторых 2-стирилпроизводных 4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-онов, замещенных по различным положениям цикла и изучены их анти-аллергические свойства [94,95]. То есть по обсуждаемой теме имеется лишь ограниченное число публикаций, причем среди синтезированных стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она отсутствуют соединения с незамещенным положением 3 кольца. Между тем, такой тип соединений также представляет интерес в плане изучения их биологических и некоторых других свойств. В связи с этим, нами синтезированы новые 2-стирилпроизводные 4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она и изучены их антибактериальные свойства. Исходный 2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (**16**) получен взаимодействием ацетоуксусного эфира с 2-аминопиридином в полифосфорной кислоте по описанному методу [96]. Однако необходимо отметить, что в описанных в цитируемой работе экспериментальных условиях указанный гетероцикл нами получен с невысоким выходом, в отличие от выхода, указанного авторами. Из известных возможных экспериментальных условий для синтеза целевых стирилпроизводных, нами использован описанный в литературе метод, заключающийся во взаимодействии 2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она (**16**) с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в метаноле в присутствии избытка метилата натрия, по схеме 6:

Схема 6



17a-и: R = 4-Br (**а**), 4-Cl (**б**), 4-NO₂ (**в**), 2-F (**г**), 2,4-Cl₂ (**д**), 2-Cl (**е**), 2-фурил (**ж**), 2-тиенил (**з**), 3-пиридил (**и**).

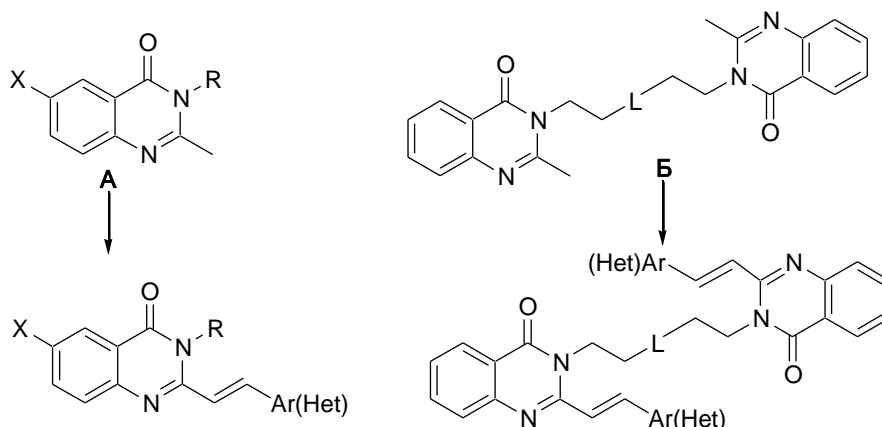
Как и предполагалось, метильная группа в положении 2 кольца пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она (**16**), протоны которой проявляют повышенные кислотные свойства, гладко реагирует с ароматическими альдегидами в мягких условиях с образованием 2-стирилпроизводных с *транс*-конфигурацией двойной связи. Об этом свидетельствуют данные спектров ЯМР ¹H. Так, в спектрах ЯМР ¹H всех стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидинов присутствуют дублеты двух этиленовых протонов со значениями КССВ 15,7-15,8 Гц, что характерно для *транс*-конфигурации двойной связи. Примечательно, что сигналы двух про-

тонов стирильного мостика в спектрах всех производных пиридопиримидинов проявляются в аномально слабом поле, соответственно, 7,09-7,34 и 7,8-8,19 м.д., что обусловлено включением двойной связи линкера в цепь сопряжения двух циклических систем. Еще одной особенностью спектров этих веществ является наличие в них изолированного синглета протона 3-Н, проявляющегося в наиболее сильнополюльной области спектра – примерно 6,4 м.д.

II.2.3. Синтез 2-стирилпроизводных замещенных хиназолинов

Учитывая высокую биологическую активность хиназолинов, нами был намечен и реализован план синтеза ряда новых хиназолинов, незамещенных и замещенных в ароматическом и пиримидиновом фрагментах бицикла. В соответствии со структурными особенностями, синтезированные соединения сгруппированы в два различных типа **А** и **Б**: 3- и 6-замещенные(незамещенные)-2-метил-4(3Н)-хиназолин-4-оны и их 2-[(*E*)-2-арил(гетарил)винил]-производные (тип **А**) и димерные 3,3'-бутан-, гексан-1,6-диилбис[2-[(*E*)-2-арилвинил]хиназолин-4(3Н)-оны] и 3,3'-[иминобис(этан-2,1-диил)]бис(2-метилхиназолин-4(3Н)-оны) (тип **Б**), схематично представленные на обобщенной схеме 7:

Схема 7



В синтезе исходных соединений обоих типов использован классический метод конструирования циклической системы хиназолинов, разработанный Богертом и основанный на взаимодействии производных 2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она с различными аминами [97]. Этот метод, имеющий широкие синтетические возможности, позволяет эффективно синтезировать большие ряды хиназолинов путем введения в реакцию замещенных в ароматическом кольце бензоксазинов, что обеспечивает присутствие заместителей в ароматическом кольце, а также различных аминов, остаток которых в конечном счете вводится в положение 3 кольца хиназолина. Более того, метильная группа в положении 2 гетероцикла, активированная π-дефицитным пиримидиновым кольцом хиназолина, способна к конденсации с

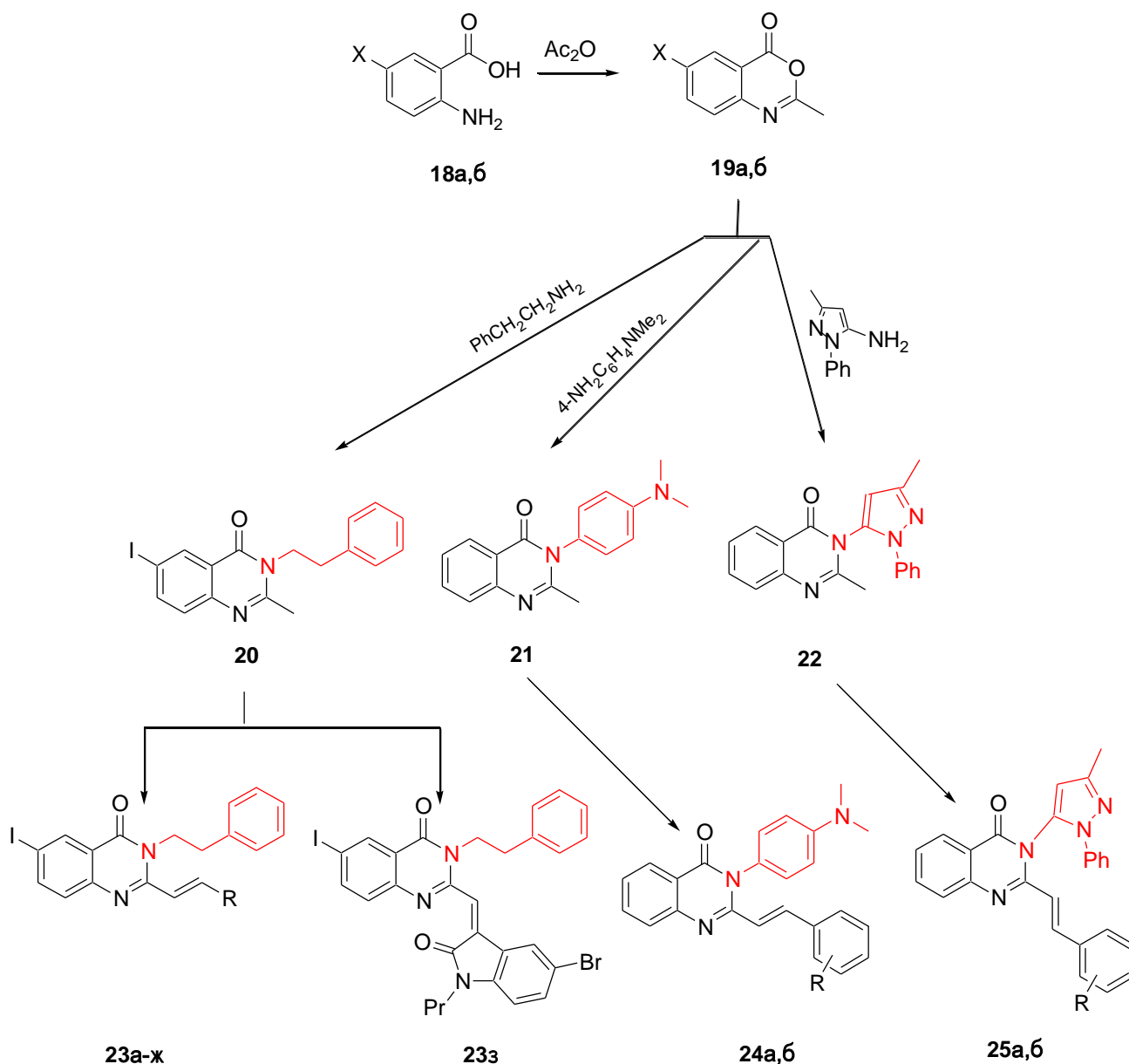
ароматическими альдегидами с образованием 2-стирилпроизводных хиначолинов, что еще больше расширяет структурную базу производных хиначолинов, необходимую для прикладных исследований.

Синтез хиначолинов типа А. В проведенных исследованиях нами использованы как незамещенный в ароматическом кольце 2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он, так и соответствующий 6-иодбензоксазин. В этой связи отметим, что введение в положение 6 кольца хиначолина атома иода представляется оправданным с точки зрения ожидаемой биологической активности целевых соединений [98], так как известно, что 6- и 6,7-хлор-, бром-, MeO-производные хиначолинов, являясь ингибиторами полимеризации тубулина [99,100], проявляют противоопухолевые свойства, а вандерваальсов радиус атома иода близок к таковому для последних двух упомянутых заместителей. Более того, введение в положение 6 кольца атома иода создает дополнительные возможности для дальнейшей функционализации хиначолинов посредством реакций кросс-сочетания, катализируемых переходными металлами. Выбор аминов, которые в конечном счете определяют характер заместителя в положении 3 кольца хиначолина, сделан нами с учетом широко развиваемой в последнее время концепции молекул-гибридов, то есть соединений, объединяющих в структуре два или более фармакофоров. В этом плане, в синтезе целевых соединений в качестве аминов нами использованы (2-фенилэтил)амин, N,N-диметилбензол-1,4-диамин, замещенные пиразолы и 4-аминобензолсульфонамид. Известно, что фенэтиламин является моноаминэргическим нейромодулятором и нейротрансмиттером в центральной нервной системе человека и образуется из аминокислоты L-фенилаланина в результате ферментативного декарбоксилирования ферментом декарбоксилазой ароматических L-аминокислот, в связи с чем фрагмент фенэтиламина в целевых молекулах может оказать ингибирующий эффект в отношении указанного фермента [101].

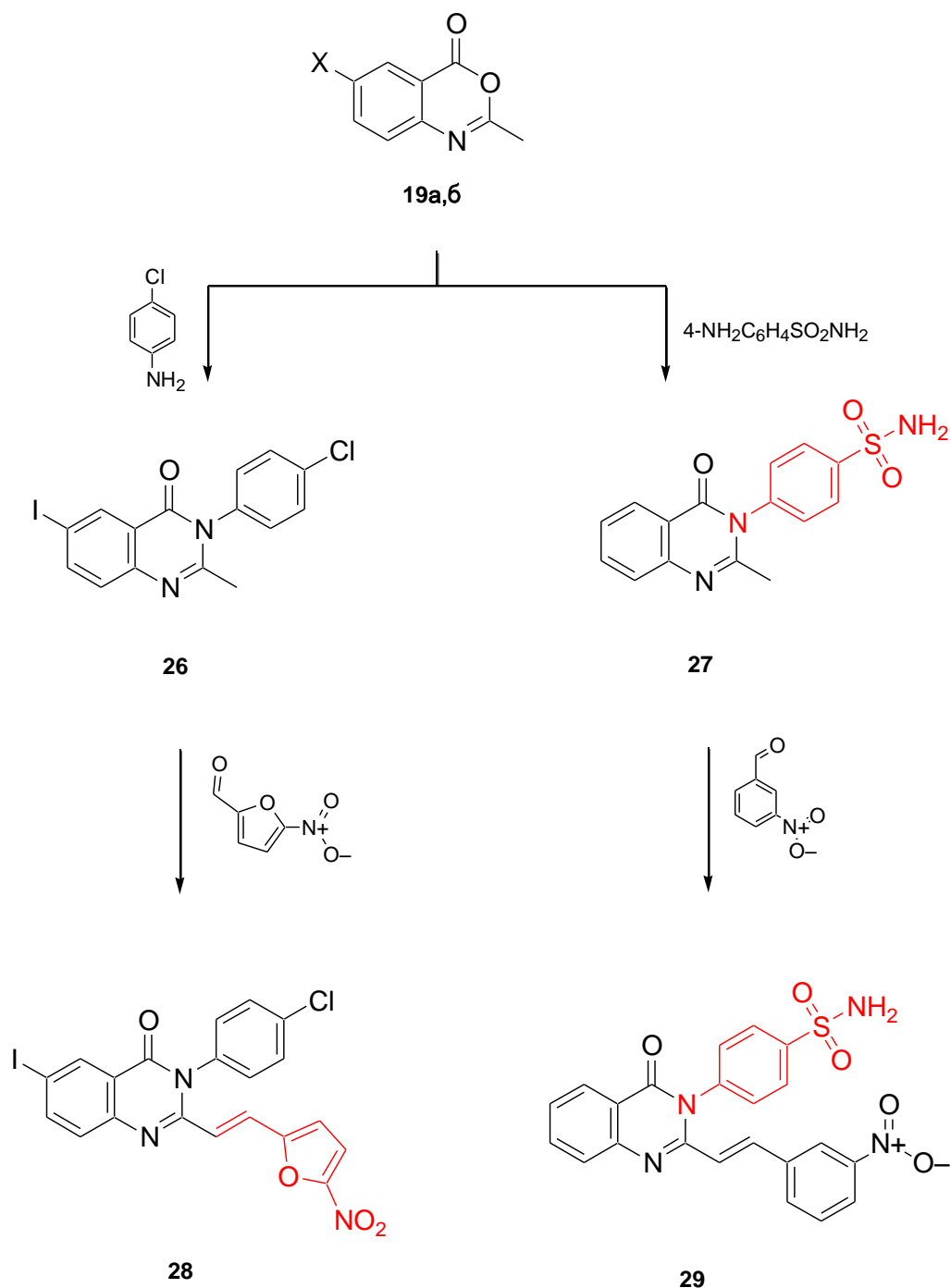
Поскольку стильбены и их гетероциклические аналоги являются эффективными ингибиторами роста перевиваемой карциносаркомы Уокера, введение в молекулу хиначолина N,N-диметилфенильной группы в соединениях достаточно обосновано, так как указанная группа повторяет структурный мотив известных N,N-алкилпроизводных *n*-аминостильбена и его гетероциклических аналогов, в которых одно ароматическое кольцо заменено на пиримидиновое или хинолиновое. Поскольку гетероциклическая система пиразола рассматривается как важный скаффолд в изыскании новых лекарственных препаратов, обладающих анальгетическими, антипиретическими, транквилизирующими, антимоноаминооксидазными, антибактериальными и другими свойствами [102], идея синтеза гибридных молекул на основе связанных хиначолинов и пиразолов представляется весьма перспективной. Более

того, введение в реакцию конденсации за счет метильной группы кольца хиазолина гетероциклических альдегидов открывает путь к получению гибридных соединений на основе трех различных фармакофорных гетероциклов. Наконец, интересна идея сочетания 2-стирилхиазолинов с соединениями с выраженным антибактериальным действием, такими как 4-аминобензолсульфонамид (сульфаниламид) [103] и 5-нитрофурфурол [104] с целью получения более активных соединений с широким спектром антибактериального действия. Синтез замещенных хиазолинов представлен на нижеследующих схемах 8, 9:

Схема 8



18a,б; 19a,б: X = H (**а**), I (**б**). **23a-ж:** R = Ph (**а**), 4-ClC₆H₄ (**б**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**в**), 4-NMe₂C₆H₄ (**г**), 4-NO₂C₆H₄ (**д**), 4-*изо*-PrC₆H₄ (**е**), 1-метилиндол-3-ил (**ж**). **24a,б; 25a,б:** R = 4-Cl (**а**), 2,4-Cl₂ (**б**).



Кипячением 2-аминобензойной (**18a**)- или 2-амино-6-иодбензойной кислоты (**18b**) в уксусном ангидриде синтезированы исходные 2-метил-4H-3,1-бензоксазин-4-он (**19a**) и 6-иод-2-метил-4H-3,1-бензоксазин-4-он (**19b**). Последние, нагреванием с соответствующими аминами переведены в 3-алкил(арил)хиназолины **20-22**.

При получении хиназолинов **20, 21** лучшие результаты получаются при совместном нагревании реагентов, а хиназолина **22** – в среде ПФК, причем в обоих случаях целевые

соединения получены с хорошими выходами. Строение хиназолина **22** нами доказано также РСА (рис. 5).

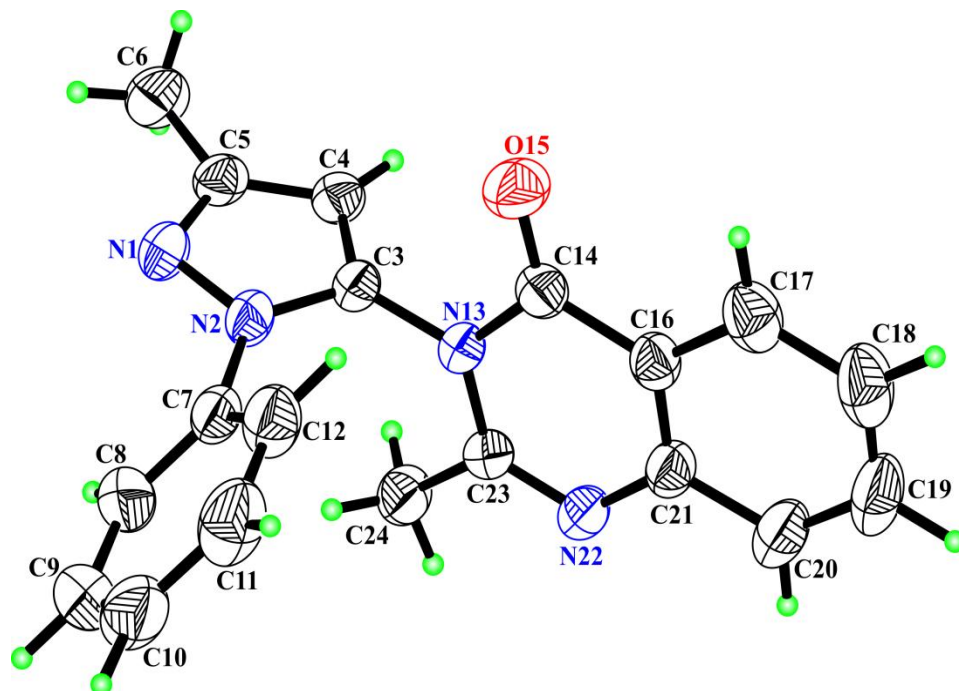


Рис. 5. Строение 2-метил-3-(3-метил-1-фенил-1H-5-пиразолил)-3,4-дигидро-4-хиназолинона (**22**) с произвольной нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью.

Взаимодействие 3-алкил(арил)хиназолинов **20-22** с рядом ароматических и гетероциклических альдегидов осуществлено в условиях совместного нагревания без катализатора, в результате чего получены соответствующие 2-стирилпроизводные **23-25**.

Для синтеза производных хиназолинов, содержащих фрагменты антибактериальных препаратов, взаимодействием бензоксазина **19б** с 4-хлоранилином, а бензоксазина **19а** - с 4-аминобензолсульфонамидом, получены исходные 3-(4-хлорфенил)производное **26** и 3-(4-бензолсульфонамид)производное **27**. Хиназолин **26** взаимодействием с 2-нитрофуран-5-карбальдегидом образует 2-стирилпроизводное **28**, а хиназолин **27** с 3-нитробензальдегидом - 2-стирилпроизводное **29**.

В ИК-спектре последнего соединения присутствуют полосы валентных колебаний NH-группы в области $3330-3000\text{ см}^{-1}$ (рис. 6), а в спектре ЯМР ^1H эта группа проявляется в виде уширенного синглета в области 7.33 м.д. (рис. 7).

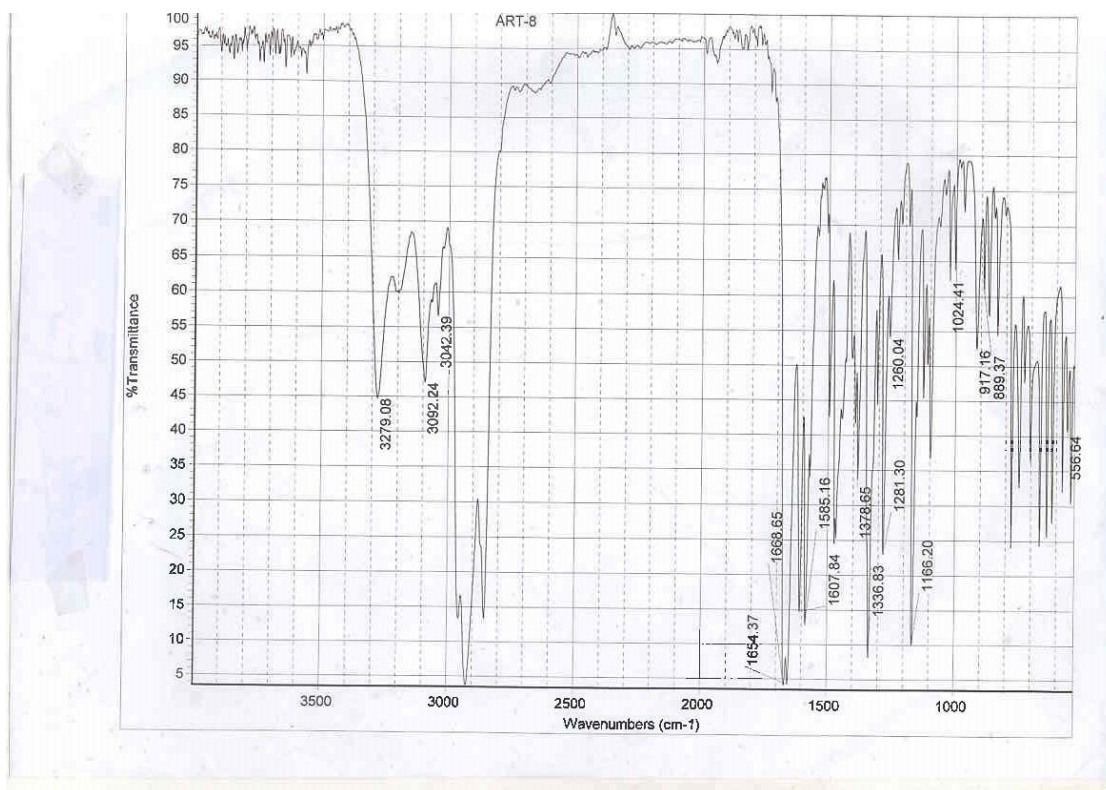


Рис. 6. ИК-спектр 4-{2-[(E)-2-(3-нитрофенил)-1-этинил]-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолин}-1-бензолсульфамида (29).

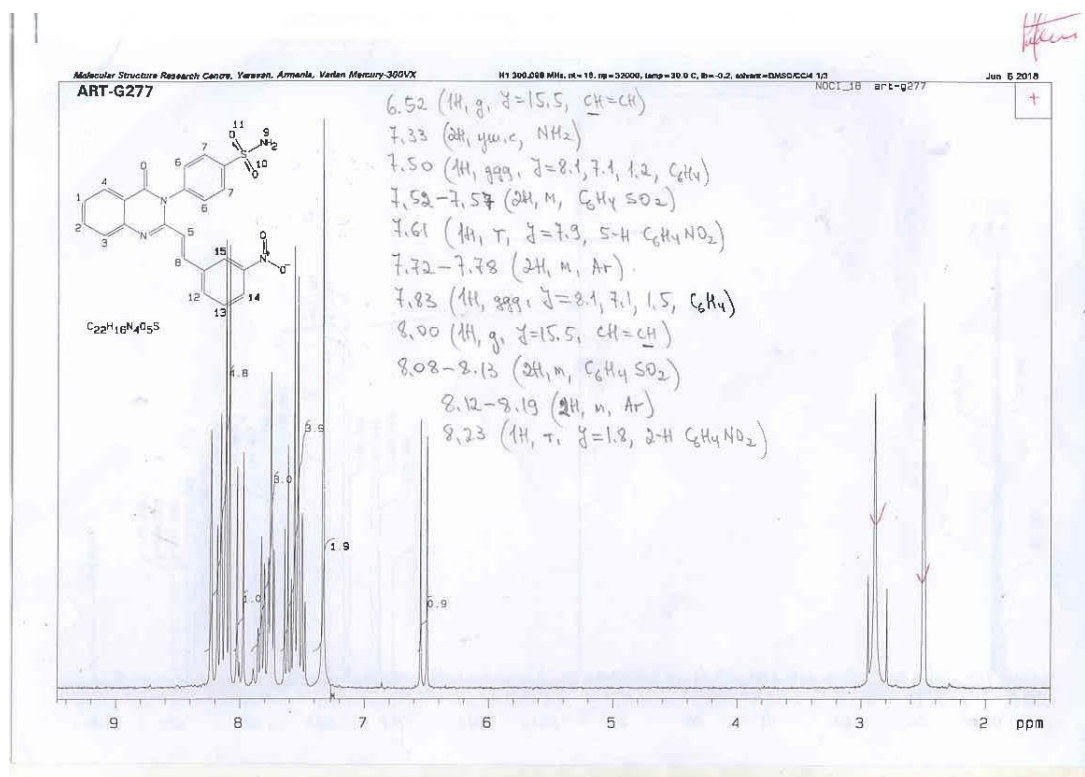


Рис. 7. Спектр ЯМР ¹H 4-{2-[(E)-2-(3-нитрофенил)-1-этинил]-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолин}-1-бензолсульфамида (29).

Строение 6-иод-3-(2-фенилэтил)-2-[(*E*)-2-фенилвинил]хиназолин-4(3Н)-она (**23a**) доказано также РСА. Результаты рентгеноструктурных исследований показали, что молекула исследованного соединения имеет *Z*-конфигурацию. Конформационные расчеты показали, что все циклические фрагменты плоские, максимальное отклонение атомов не превышает 0.0206(2)Å. В трехмерной упаковке структуры межмолекулярные взаимодействия обусловлены, в основном, силами вандерваальса (рис. 8).

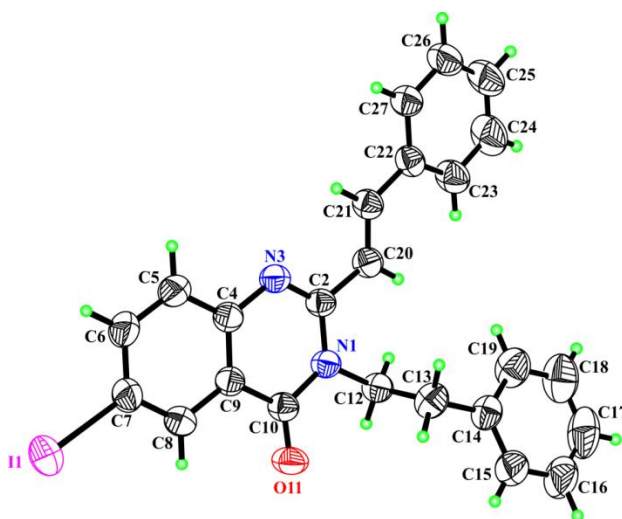
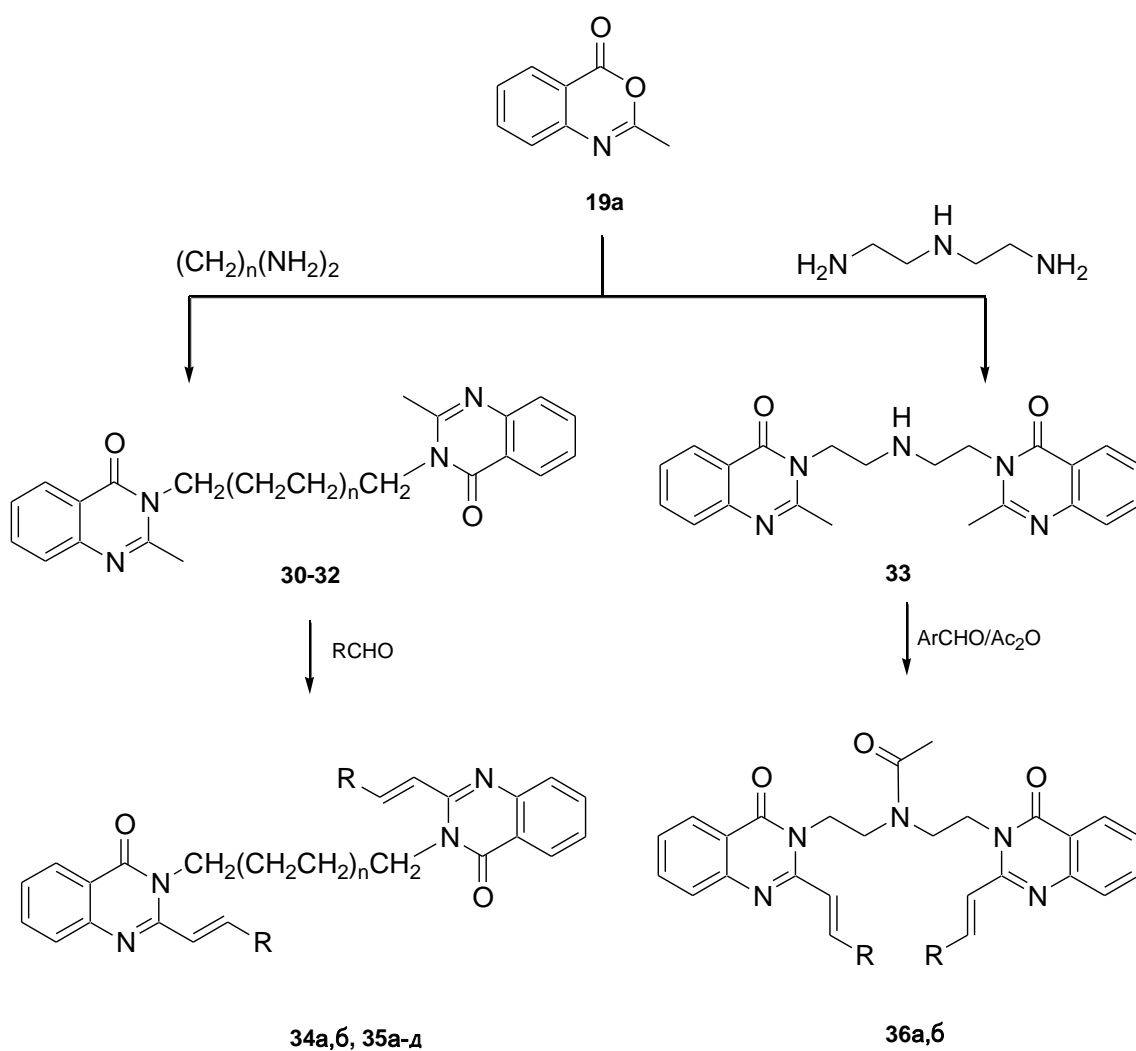


Рис. 8. Строение 6-иод-3-(2-фенил-этил)-2-[(*E*)-2-фенилвинил]хиназолин-4(3Н)-она (**23a**) с произвольной нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью.

С учетом интереса к синтезу молекул-гибридов, в которых объединение двух гетероциклических фармакофоров приводит к усилению биологического воздействия, нами синтезированы хиназолины принципиально новой конструкции, в котором два идентичных потенциально биологически активных стирилхиназолина связаны посредством гибкого линкера (тип **Б**). Такая связь обеспечивает одновременно как целостность достаточно объемистой молекулы, так и свободное взаиморасположение различных частей молекулы, что может быть важным в механизме оптимального взаимодействия между рецептором или ферментом и препаратом. В качестве линкеров нами выбраны ди-, тетра- и гексаметиленовые цепи, а также цепь 2,2'-замещенного диэтиламина. В последнем случае, присутствие в линкере центрального атома азота создает дополнительные возможности для образования водородной связи между молекулой и потенциальным рецептором. Для синтеза димерных производных 2-стирилхиназолинов нами использована та же синтетическая стратегия, основанная на взаимодействии бензоксазина **19a** с диаминами в соотношении бензоксазин-амин/ 2:1 при совместном нагревании в ПФК: с 1,2-диаминоэтаном с получением 3,3'-этан-1,2-диилбис(2-

метилхиназолин-4(3H)-она) (**30**), с 1,4-диаминобутаном с получением 3,3'-бутан-1,4-диилбис(2-метилхиназолин-4(3H)-она) (**31**), с 1,6-диаминогексаном с получением 3,3'-гексан-1,6-диилбис(2-метилхиназолин-4(3H)-она) (**32**) и с N-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином с получением 3,3'-[иминобис(этан-2,1-диил)]бис(2-метилхиназолин-4(3H)-она) (**33**). Отметим, что последнее соединение крайне трудно очищается, в связи с чем после выделения в виде смолообразной массы было введено в дальнейшие реакции. Взаимодействием биспроизводных **31-33** с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в условиях кипячения в уксусном ангидриде получены димерные 3,3'-бутан-1,4- и гексан-1,6-диилбис[2-[(E)-2-арилвинил]хиназолин-4(3H)-оны] **34а,б**, **35а-д**, и 3,3'-[иминобис(этан-2,1-диил)]бис-[2-[(E)-2-арилвинил]хиназолин-4(3H)-оны] **36а,б**, по схеме 10:

Схема 10



30: $n = 0$; **31**, **34а,б**: $n = 1$; **32**, **35а-д**: $n = 2$; **34а,б**: $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**а**), $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**б**); **35а-д**: $\text{R} = \text{Ph}$ (**а**), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**б**), $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**в**), пиридин-3-ил (**г**), тиофен-2-ил (**д**); **36а,б**: $\text{R} = \text{Ph}$ (**а**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**б**).

Строение димера **32** доказано также рентгеноструктурным анализом (РСА). Рентгеноструктурное исследование показало, что помимо основного соединения в кристаллической структуре также участвует молекула растворителя – диметилфорида. Поскольку в структуре молекула растворителя была многократно неупорядочена, идентифицировать и уточнить структуру молекулы растворителя оказалось невозможным. В связи с этим, была использована программа SQUEEZE для вычета внедрения неупорядоченности в интенсивность дифракционных отражений. Структура молекулы соединения **32** представлена на рис. 9.

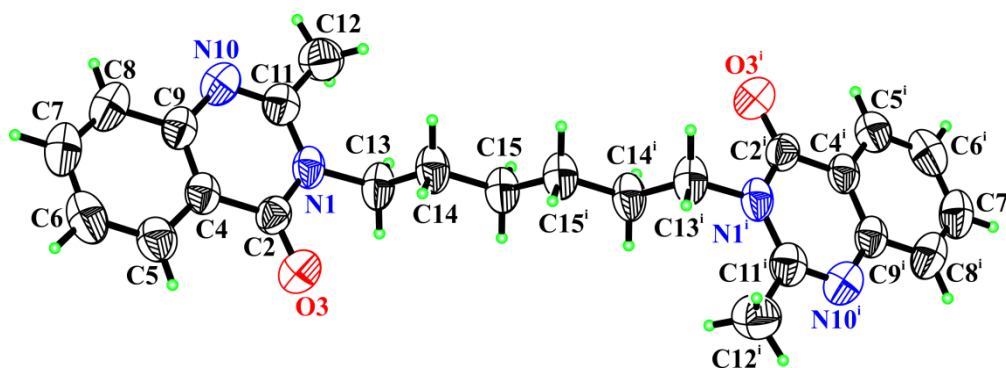


Рис. 9. Молекула 3,3'-гексан-1,6-диилбис[(2-метилхиназолин)-4(3H)-она] (**32**) с произвольной нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% -ной вероятностью. Код симметрии I = (-x, -y, -z).

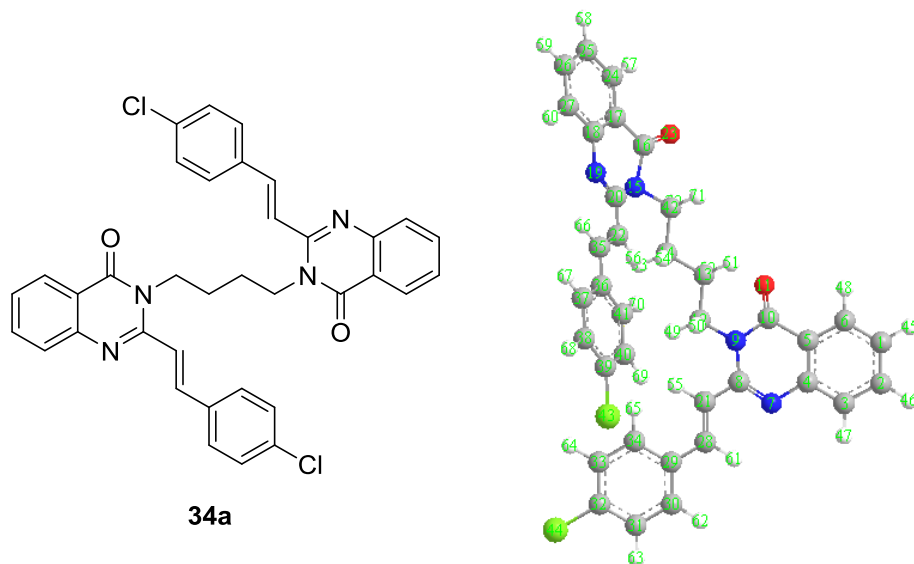
Конформационные расчеты показали, что циклический фрагмент хинаязолина имеет плоскую конформацию, максимальные отклонения атомов от усредненной плоскости не превышают 0.0190(1) Å. В 3D упаковке межмолекулярные взаимодействия, в основном, описываются силами вандерваальса.

В ИК-спектрах всех 4-оксохиназолинов присутствуют характеристические полосы поглощения в интервале 1639-1697 $см^{-1}$, принадлежащие карбонильной группе пиримидинового кольца хинаязолина, а в области 1621 $см^{-1}$ -1657 $см^{-1}$ - полосы валентных колебаний C=C и C=N-связей гетероцикла. В N-ацетилпроизводных бис-хиназолинов **36а,б** отсутствуют полосы валентных колебаний NH-группы в области 3500-3300 $см^{-1}$. Строение полученных соединений подтверждено методами ЯМР-спектроскопии 1H и ^{13}C . Характерной особенностью спектров является наличие плоскости симметрии относительно центра линкера в соединениях **30-32**, **34а,б** и **35а-д**, что проявляется в спектрах 1H и ^{13}C наложением сигналов симметричных групп.

В отличие от этого, в ацетамидах **36а,б** ввиду p-π-сопряжения связь углерод-азот имеет частично двойной характер, что приводит к заторможенному вращению вокруг нее

ацетильной группы. В этом случае симметрия молекулы нарушается, вследствие чего все CH_2 -группы линкера становятся магнитнонеэквивалентными и проявляются в спектре ЯМР ^1H разными химическими сдвигами при температуре 303К. Повышение температуры от 303К до 373К сопровождается уменьшением разницы химических сдвигов CH_2 -групп попарно относительно центрального атома азота, однако окончательного слияния сигналов при 373К еще не наблюдается. Сигнал метильной группы при 373К уширен ($\Delta\delta \frac{1}{2} \sim 6 \text{ Гц}$) и при повышении температуры до 373К сужается до 1.5 Гц и сдвигается на 0.06 м.д в сторону слабого поля.

С использованием программы Chem3D (программный пакет ChemOffice), пункт – близкие контакты (ShowCloseContacts), нами осуществлен анализ геометрии бис-хиназолинов с целью оценки возможных неблагоприятных пространственных внутримолекулярных взаимодействий различных фрагментов молекулы. Рассмотрение молекулярных моделей бис-хиназолинов **34a**, **35a**, **36a** (программный продукт Chem3D 16.0) показывает, что наименьшее число неблагоприятных взаимодействий (близких контактов) между атомами водорода наблюдается у бис-хиназолина **35a**, содержащего гексаметиленовый линкер (три взаимодействия, рис. 11), в то время как в случае бис-хиназолина **34a** с тетраметиленовым линкером (рис. 10) и бис-хиназолина **36a** (рис. 12) с азотсодержащим линкером их число увеличивается соответственно, до семи и десяти взаимодействий.



H(56)-H(70), H(54)-H(70), H(50)-H(70), H(55)-H(65), H(54)-H(56), H(53)-H(56), H(49)-H(55).

Рис. 10. 2-[(*E*)-2-(4-Хлорфенил)-1-этенил]-3-(4-{2-[(*E*)-2-(4-хлорфенил)-1-этенил]-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил}бутил-3,4-дигидро-4-хиназолинон (**34a**) и близкие контакты между атомами водорода.

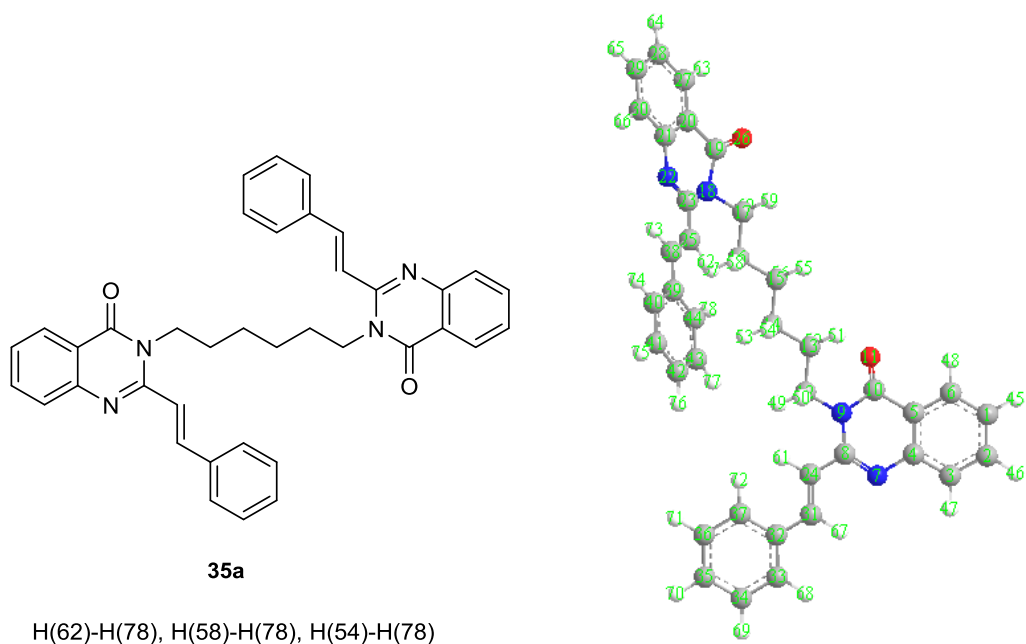


Рис. 11. 3-(6-{4-Оксо-2-[(*E*)-2-фенил-1-этенил]-3,4-дигидро-3-хиназолинил}гексил-2-[(*E*)-2-фенил-1-этенил]-3,4-дигидро-4-хиназолинон (**35a**) и близкие контакты между атомами водорода.

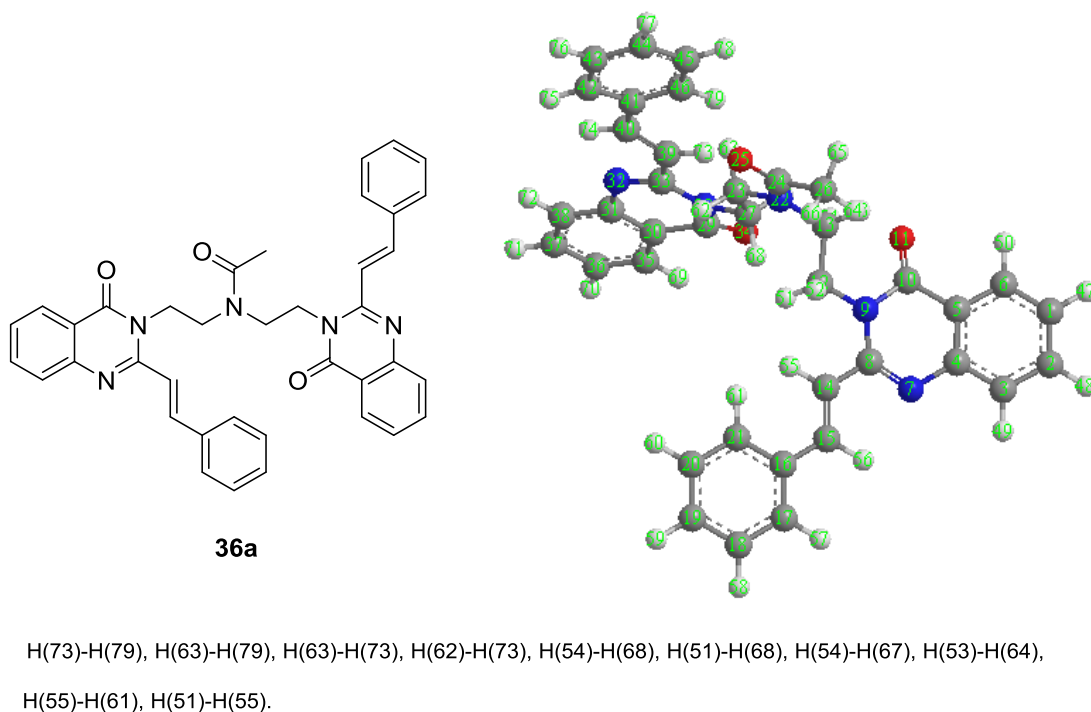


Рис. 12. *N,N*-Ди(2-{4-оксо-2-[(*E*)-2-фенил-1-этенил]-3,4-дигидро-3-хиназолинил}этил)-ацетамид (**36a**) и близкие контакты между атомами водорода.

II.2.4. Синтез стирилпроизводных бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов

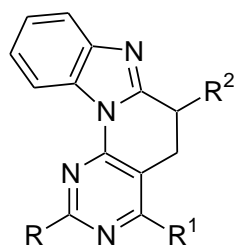
Хотя полициклические гетероциклические соединения в последние годы рассматриваются как важнейшие скаффолды в поиске перспективных веществ медико-биологического и технического применения, стирилпроизводные полициклических конденсированных пиримидинов с числом циклов три и более остаются крайне малоизученным классом гетероциклических соединений.

Из большого класса полициклических гетероциклических соединений на основе пиримидинов, наши исследования сосредоточились на получении стирилпроизводных тетрациклической системы бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина. Указанная гетероциклическая система сконденсирована на основе трех биологически активных гетероциклов: бензимидазола, пиридина и пиримидина, каждый из которых сам является важным фармакофором в медицинской химии. Так, циклическая система бензимидазола – изостера пурина является важной структурной основой для синтеза препаратов с противовирусными, противоопухолевыми, антипротозойными и антигельминтными свойствами в качестве антиметаболитов пуринового обмена.

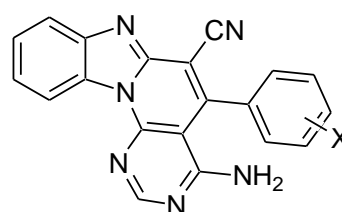
Производные пиридинов и пуринов также широко известны в медицинской химии в качестве основы биологически активных соединений самого различного профиля. Объединение в одной молекуле тетрациклического соединения структурных мотивов трех важных гетероциклов и их дальнейшая функционализация создает предпосылки для получения новых биологически активных соединений, свойства которых могут существенно отличаться от биологических свойств составляющих его гетероциклов.

Весьма перспективным этом плане представляется введение в полициклические гетероциклические соединения функциональных заместителей с протяженной системой конъюгированных π -связей, поскольку соединения с протяженными цепями π -сопряжения через этиленовые или арильные линкеры представляют значительный интерес как в плане биомедицинского применения, так и применения в исследованиях по созданию новых люминисцентных, фотовольтаических и оптических материалов.

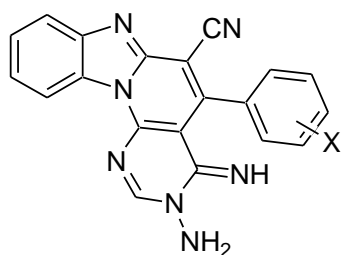
Следует указать, что до последнего времени, число синтезированных производных гетероциклической системы бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина **37A-39** было ограниченным [105,106], сведения об их биологических свойствах отсутствовали и лишь отдельные соединения патентовались в качестве фотоматериалов и флуоресцентных красителей [107].



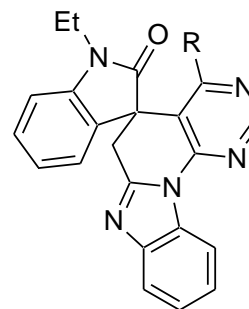
37A-Б



38



39



40

37A: R, R¹ = Hal, OAl, (Al)₂N, R² = азолы. **37Б:** R = Ph, 4-MeC₆H₄; SH, OH, Cl, NH₂, NHR; R¹ = Me, OH; R² = H, Me. **38, 39:** X = H, 3-NO₂, 4-Me, 4-MeO, 4-Cl, 4-NMe₂. **40:** R = OH, NH₂.

Отметим, что в цитированных работах функциональные заместители вводились в целевые молекулы исключительно в составе исходных реакционноспособных синтонов в соответствии с методами получения, что заведомо предопределяло их характер и положение в цикле, и не подвергались дальнейшей трансформации.

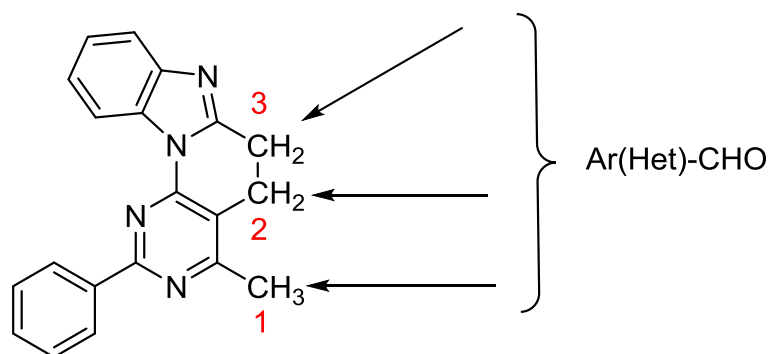
Лишь в последнее время, в связи с разработкой принципиально нового метода конструирования обсуждаемого гетероцикла, были получены замещенные бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидины **37Б** с набором функциональных групп, не имеющих у ранее описанных производных, и осуществлены их химические превращения [108-111]. Отметим, что некоторые производные указанной гетероциклической системы обнаружили антибактериальные и антимоноаминоксидазные свойства [112,113].

С учетом вышеизложенного, представляется целесообразным изучение возможностей дальнейшей функционализации обсуждаемого класса соединений, в частности, получении производных на основе бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина с протяженной системой конъюгированных π-связей, интересных как в плане биомедицинского

применения, так и качестве структурной основы новых органических полупроводников [114].

В этом плане, указанный гетероцикл является отличным кандидатом, поскольку имеется метод синтеза производных бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина **37Б**, позволяющий вводить в молекулу более широкий набор функциональных групп включая метиленовые и метильные группы, за счет которых могут быть сконструированы π -конъюгированные системы, как показано на обобщенной схеме 11:

Схема 11



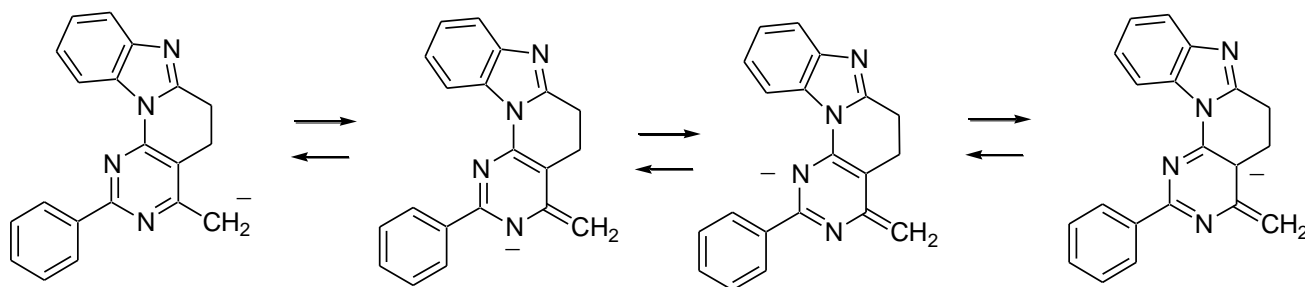
Прежде чем перейти к обсуждению результатов собственных исследований, уместно кратко рассмотреть качественные аспекты электронного строения обсуждаемого гетероцикла в рамках концепции π -избыточности и π -дефицитности, которое, наряду с другими, определяет реакционную способность соединения и данные о которой в литературе отсутствуют.

Гетероциклическая система бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина образована комбинацией трех π -дефицитных гетероциклов: бензимидазола, пиридина и пиримидина, что определяет ее как π -дефицитный гетероцикл.

Из этого важного заключения вытекает, что метильная и метиленовые группы гетероцикла, обозначенные **1,2,3**, активированные ввиду электрооттягивающего влияния кольца, должны проявлять достаточную кислотность и способность к конденсации с электрофильными реагентами, в частности альдегидами по типу реакции Клайзена, с образованием ненасыщенных соединений.

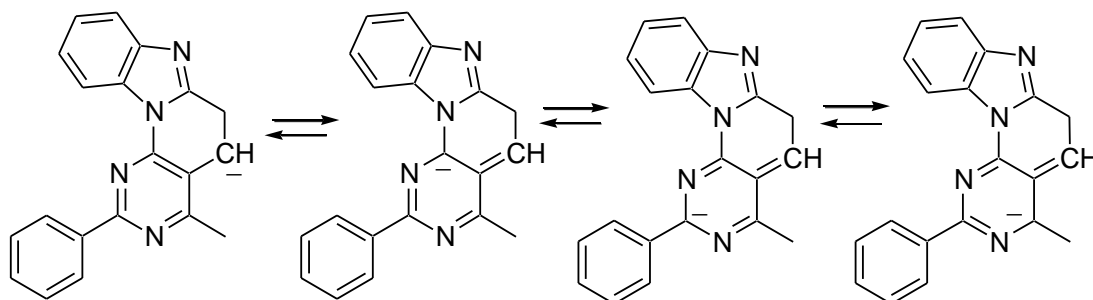
Качественное рассмотрение реакционных центров по методу валентных схем показывает, что отрицательный заряд, возникающий на метильной группе **1** после отрыва протона, может быть делокализован на трех других атомах, причем с участием обоих атомов азота пиримидиновой части молекулы, что делает весь процесс энергетически благоприятным (схема 12):

Схема 12



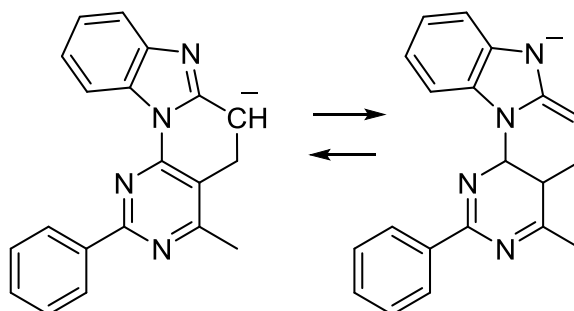
В свою очередь, отрицательный заряд на метиленовой группе **2**, эквивалентной положению 5 в кольце пиримидина, не может быть эффективно делокализован, так как во всех альтернативных структурах отрицательный заряд находится только на атомах углерода, что значительно менее благоприятно (схема 13):

Схема 13



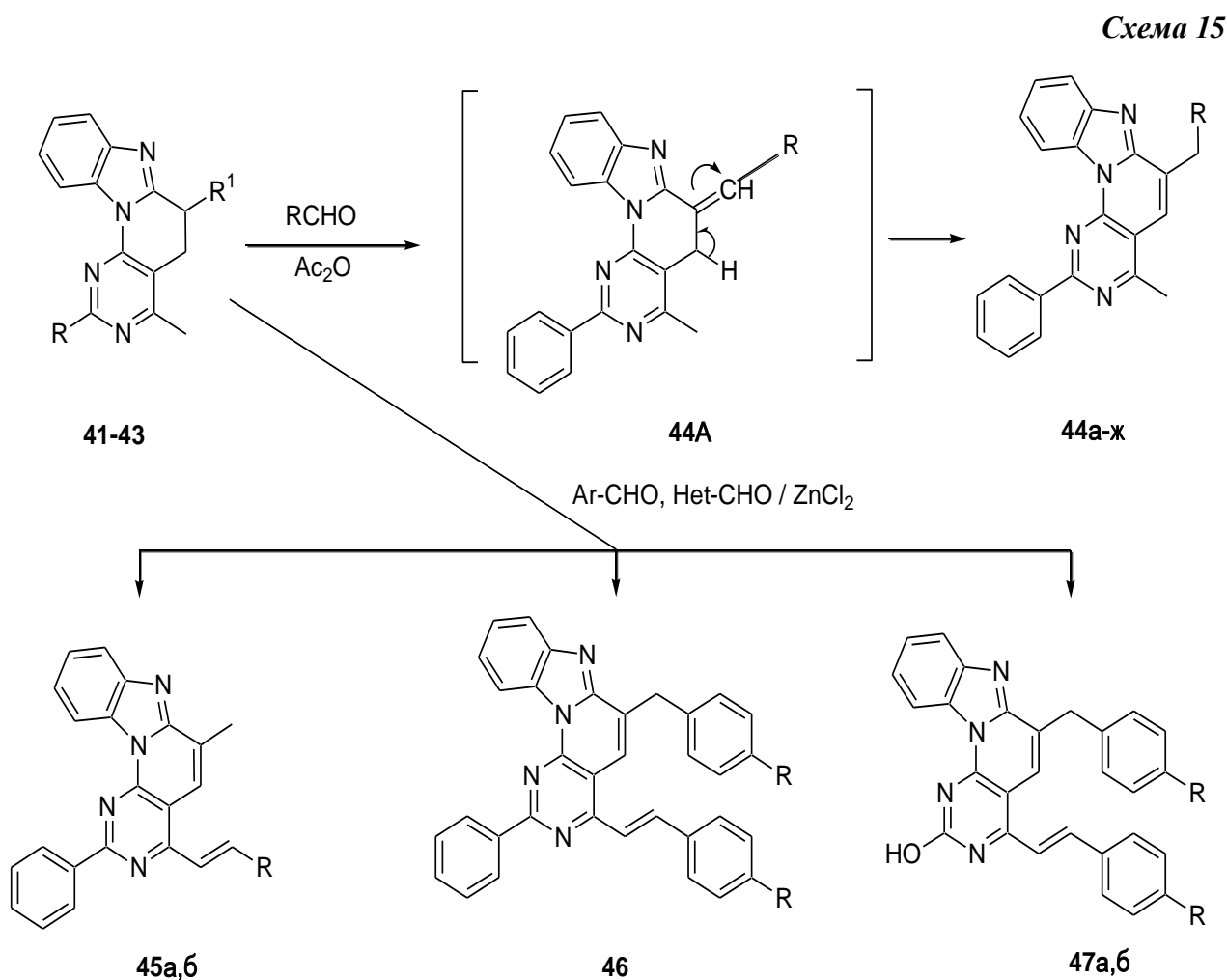
Наконец, отрицательный заряд на метиленовой группе **3**, находящейся в α -положении к кольцу бензимидазольной части молекулы, также может быть эффективно делокализован на атоме азота (делокализация с участием атомов углерода в бензольном кольце не показана), что также энергетически благоприятно (схема 14):

Схема 14



Таким образом, качественное рассмотрение электронной структуры бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина по методу валентных схем указывает на присутствие в молекуле двух реакционноспособных центров, способных реагировать с электрофильными агентами, а именно метильной группы в пиримидиновой части молекулы и метиленовой группы в α -положении к кольцу фрагмента бензимидазола. Дальнейшие синтетические исследования полностью подтвердили наши предположения.

В контексте вышеизложенного, нами изучены реакции 4-метил- (**41**), (*RS*)-4,6-диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**42**) и 4-метил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ола (**43**) с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в различных экспериментальных условиях. Полученные результаты представлены на схеме 15:



41: $R = Ph$, $R^1 = H$; **42**: $R = Ph$, $R^1 = Me$; **43**: $R = OH$, $R^1 = H$; **44a-ж**: $R = Ph$ (**а**), 2-AcO-нафталин-1-ил (**б**), 2,4- $Cl_2C_6H_3$ (**в**), 4- $MeOC_6H_4$ (**г**), $CH=CHC_6H_5$ (**д**), 4-($OCH_2C_6H_5$) C_6H_4 (**е**), тиофен-2-ил (**ж**); **45a,б**: $R = 4-NO_2C_6H_5$ (**а**), 4- ClC_6H_5 (**б**); **46**: $R = 4-NO_2$; **47a,б**: $R = 4-NO_2$ (**а**), 4- Cl (**б**).

Вначале нами были выбраны условия, в которых, как мы выяснили, 4-метильная группа кольца пиримидина не вступает в реакцию, а именно кипячение исходных соединений в среде уксусного ангидрида, который выполняет роль растворителя, катализатора и агента, связывающего выделяющуюся в результате реакции воду. Установлено, что в указанных условиях, даже с использованием двухкратного количества ароматического альдегида, реакция 4-метилпроизводного **41** протекает исключительно по метиленовой группе пиридинового фрагмента, то есть по положению **3** (схема 15), находящейся в α -положении к кольцу бензимидазольного фрагмента тетрацикла. Образовавшееся первоначально 6-бензилиденное производное **44A** претерпевает 1,3-прототропный сдвиг, промотируемый, возможно, ацетат-анионом, результатом которого является перемещение двойной связи из экзоциклического положения в кольцо и образование 6-арил(гетерил)метил-4-метилпроизводных **44a-ж**.

Указанный ход реакции подтвержден спектроскопией ЯМР ^1H соединения **44e**. В пользу внутрициклического положения двойной связи свидетельствуют два факта: величина хим. сдвига олефинового протона $\text{H}^5 \text{J} = 7.87$ м.д. характерна для ароматических структур, а не для обычной двойной связи и для этого протона наблюдается ЯЭО как с протонами метиленовой, так и метильной групп, причем с метильной группой этот эффект сильнее (рис. 13).

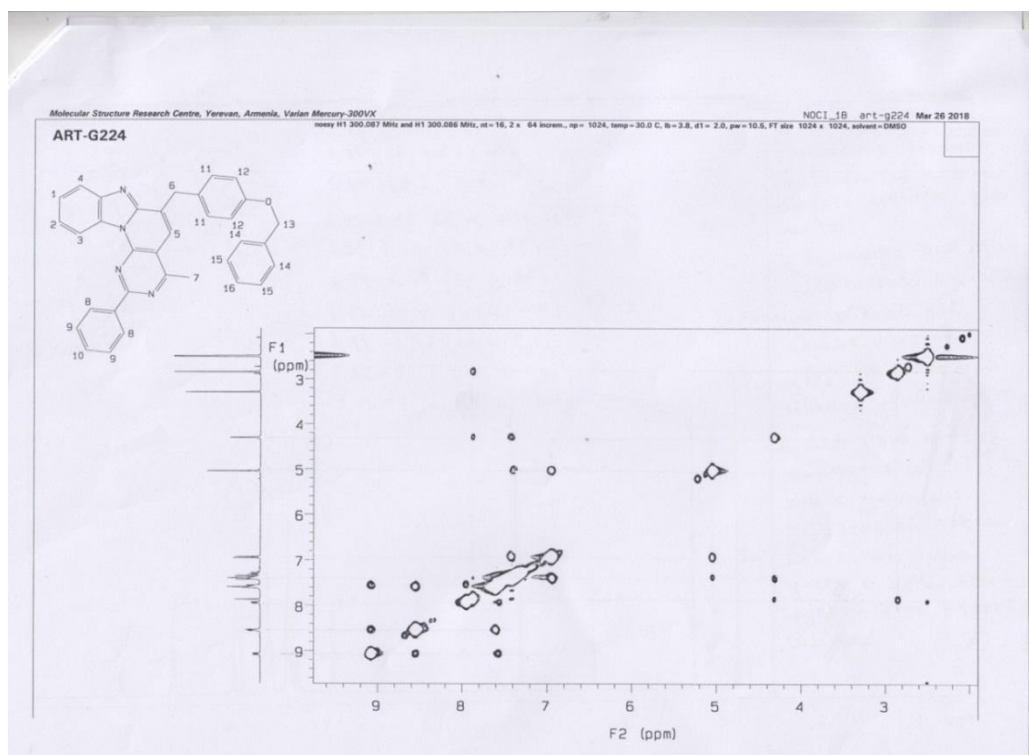


Рис. 13. Спектр ЯМР 2D NOESY 6-(4-бензилоксибензил)-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**44e**).

Кроме того, строение бензилпроизводного **44a** доказано методом РСА (рис. 14).

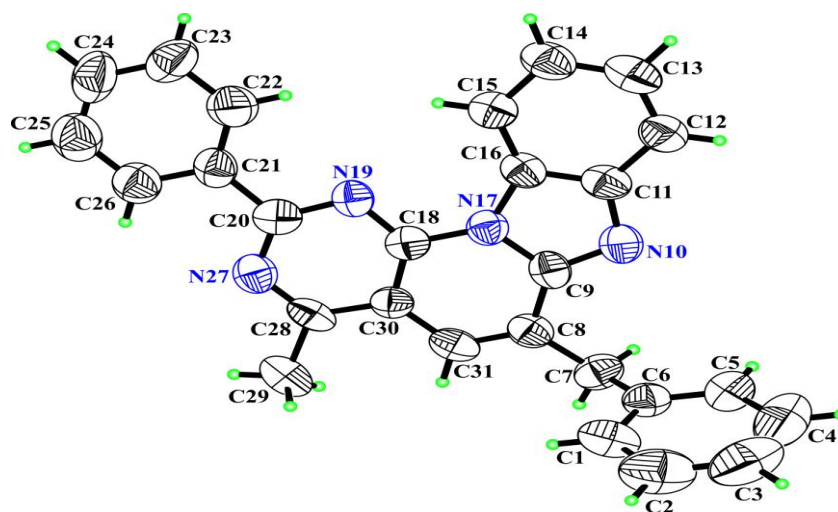


Рис. 14. Молекула 6-бензил-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**44a**) с произвольной нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% -ной вероятностью.

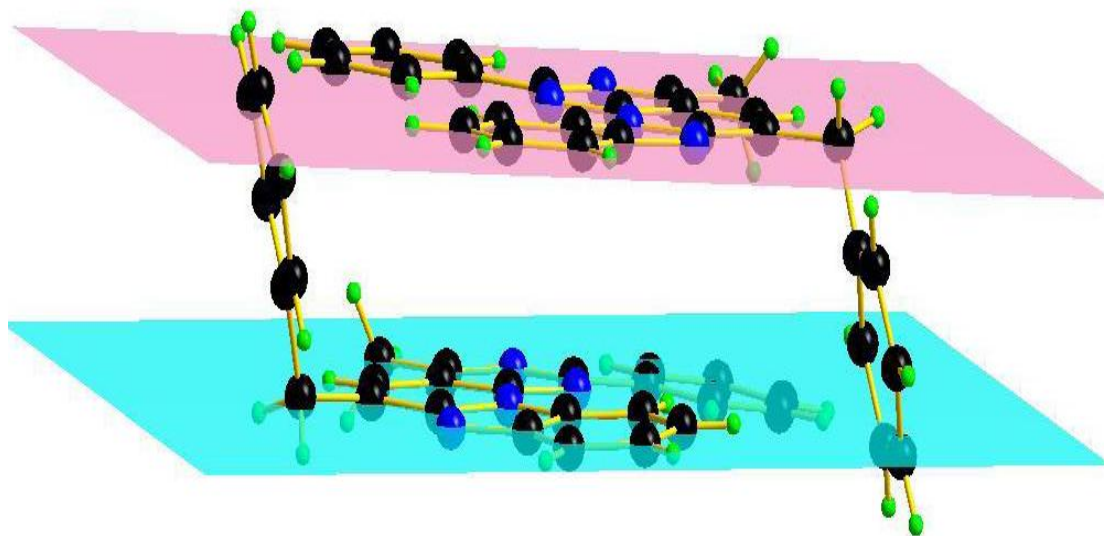


Рис. 15. Пара молекул 6-бензил-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**44a**), связанные между собой посредством ароматических взаимодействий.

Рентгеноструктурный анализ кристалла соединения **44a** показал, что в нем имеются 4 симметрично неэквивалентные молекулы, а общее число молекул в элементарной ячейке – 32. Конформационные расчеты показали, что все циклические фрагменты имеют плоскую конформацию, отклонения атомов от усредненных плоскостей не превышают 0,0130(2)Å. В

трехмерной упаковке молекул межмолекулярные взаимодействия, в основном, обусловлены ван-дер-Вальсовыми силами.

С учетом того, что в программе Chem3D возможна визуализация трехмерной модели молекул, нами сравнены геометрия 6-бензилпроизводного **44a** по данным РСА с компьютерной моделью, сгенерированной в указанной программе. В последнем случае, нами сначала получена первоначальная модель соединения (рис. 16), а после анализа модели в соответствии с пунктом “показать ближайшие контакты (Show Close Contacts)” проведена оптимизация трехмерной структуры с помощью метода молекулярной механики (пункт-минимизировать энергию (ММ 2)), запускающего процесс минимизации потенциальной энергии. Можно констатировать, что имеется хорошее соответствие между предсказанной структурой тетрацикла **44a**, полученной в программе Chem3D после функции минимизации потенциальной энергии (ММ 2) (рис. 16) и реальным строением этого соединения по данным РСА (рис.14), что подтверждает возможности программы Chem3D (программный пакет Chem-Office) для достоверной визуализации трехмерных моделей молекул.

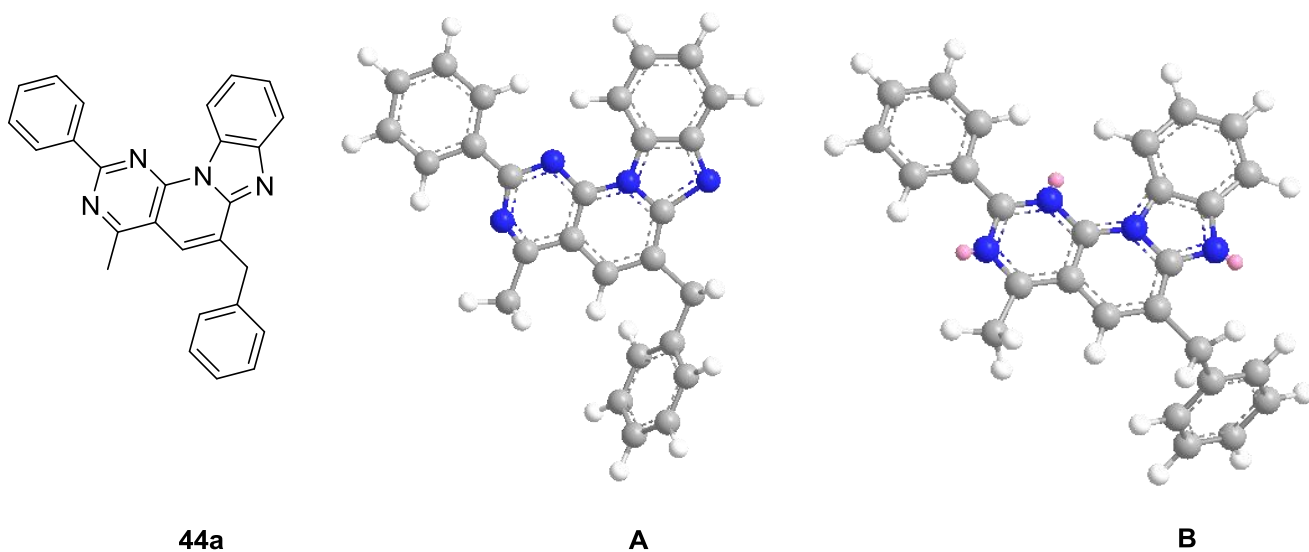


Рис. 16. Трехмерная модель 6-бензилпроизводного **44a** до минимизации потенциальной энергии (**A**) и после процесса минимизации (**B**).

Отметим, что в реакции с 2-гидрокси-1-нафталальдегидом одновременно с конденсацией протекает и ацетилирование с образованием 2-ацетоксипроизводного **446**. В результате изомеризации образуется протяженная цепь сопряжения с 16 π -электронным контуром, охватывающая четыре ядра, что делает весь процесс энергетически благоприятным. Более того, если учесть, что диэдральный угол между фенильной группой и пиримидиновым

кольцом в стирилпроизводном **4и** по данным РСА составляет 6.807(6)^o, можно предположить, что имеет место также значительное сопряжение между фенильной группой в положении 2 кольца пиримидина и кольцевой системой пиримидина, а для тетрациклов – с остальной частью молекулы. Отметим, что растворы тетрациклов **44а-ж** обладают сильной флуоресценцией. Кроме того, небезынтересно отметить, что хотя целевые соединения **44а-ж** перекристаллизовываются из ДМФА и имеют достаточно высокие точки плавления, они очень хорошо растворяются в дихлорэтано. (*RS*)-4,6-Диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3d]пиримидин (**42**), в котором активное положение 6 блокировано метильной группой, не конденсируется с ароматическими и гетероциклическими альдегидами при кипячении в уксусном ангидриде, но гладко образует соответствующие 4-стирилпроизводные **45а,б** при совместном нагревании реагентов в присутствии ZnCl₂.

Интересно, что указанная конденсация сопровождается протекающим одновременно дегидрированием-ароматизацией с образованием цепи π-сопряжения, охватывающей 4 кольца. 4-Метил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ол (**43**) также не реагирует с ароматическими и гетероциклическими альдегидами при кипячении в уксусном ангидриде.

Для получения 2-фенил-4,6-бисстирилпроизводного **46** исходный гетероцикл **41** нагревают с 4-нитробензальдегидом в присутствии ZnCl₂. Аналогичным образом реагирует 2-гидроксипроизводное **43** с образованием бисстирилпроизводных **47а,б**.

Таким образом, метильная группа в положении 4 цикла и метиленовая группа в положении 6 кольца бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина **41** химически неравноценны и реагируют с ароматическими альдегидами в различных условиях. Метиленовая группа в положении 6 кольца, как более реакционноспособная, конденсируется с альдегидами в относительно мягких условиях при кипячении в уксусном ангидриде, в то время как метильная группа в положении 4 гетероцикла вступает в реакцию только в условия сплавления с альдегидами в присутствии ZnCl₂.

Такой ход реакции создает широкие возможности для последовательного введения заместителей в тетрациклическое кольцо путем проведения реакции конденсации сначала с одним альдегидом, то есть введя заместитель в положение 6 кольца и последующей конденсацией полученного соединения с другим альдегидом в условиях совместного сплавления. Такие синтезы могут послужить хорошей основой для создания библиотек полициклических азагетероциклов для последующих исследований.

В заключение укажем, что в реакции конденсации 4-метил-2-фенил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**48**) с 4-нитробензальдегидом в условиях

кипячения в уксусном ангидриде единственным выделенным продуктом реакции оказался метилкарбонилокси(4-нитрофенил)метилацетат (**49**), строение которого по данным РСА представлено на рис. 17.

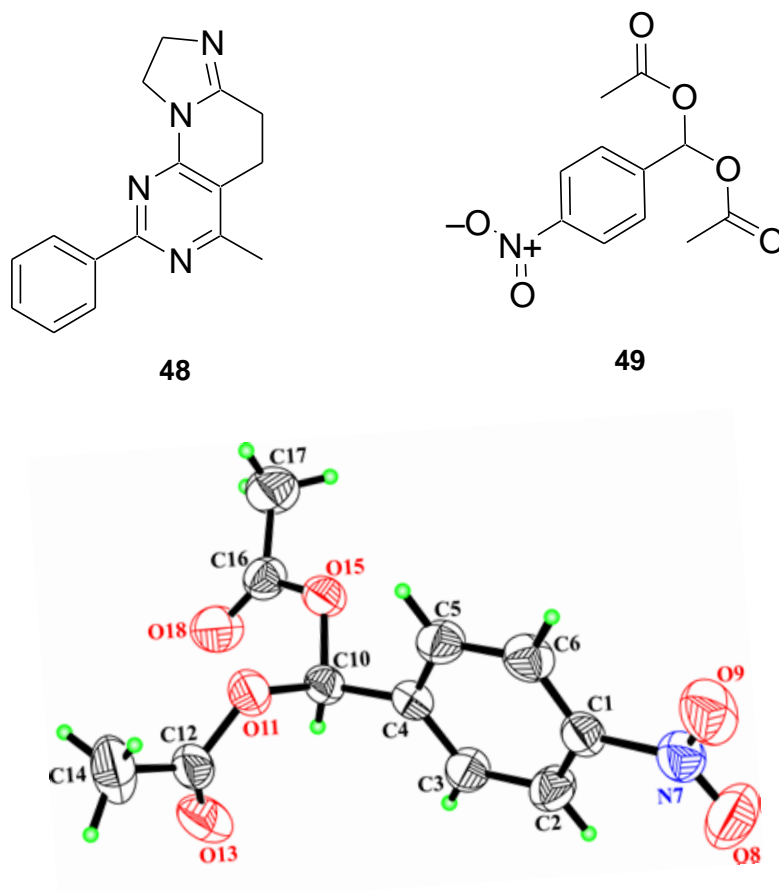


Рис. 17. Строение метилкарбонилокси(4-нитрофенил)метилацетата (**49**).

II.3. Биологические свойства синтезированных соединений

Завершающим этапом исследований в области биоорганической и фармацевтической химии является изучение различных типов биологической активности синтезированных новых химических соединений, выявление среди них наиболее активных производных с целью создание на их основе нового лекарственного препарата с улучшенным фармакологическим профилем. В последние годы в исследованиях по изысканию новых потенциальных лекарственных препаратов часто используют компьютерные программы, связывающие физико-химические свойства соединений с их биологической активностью, то есть позволяющие прогнозировать свойства химических соединений и осуществлять их направленный синтез. В этом плане, в диссертационной работе нами сопоставлены экспериментальные данные по

антибактериальной и антимоноаминоксидазной активностям синтезированных соединений с наиболее часто используемым интегральным молекулярным дескриптором, имеющими четкую физико-химическую интерпретацию. В качестве последнего выбрана липофильность (logP), полученная с использованием компьютерной программы ACD/ChemSketch (версия ACD/Labs 6.00). Липофильность (logP) является важной характеристикой химического соединения, характеризующая его растворимость, абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию и, в конечном счете, фармакологическую активность, в связи с чем сравнение и сопоставление экспериментальных данных по биологической активности с рассчитанными коэффициентом липофильности может оказаться весьма полезным с точки зрения направленного дизайна лекарственных препаратов. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что имеющиеся на сегодняшний день программные методы рационального дизайна биологически активных соединений являются, по сути, дополнительным приложением к непосредственному экспериментальному исследованию биологической активности впервые синтезированных соединений.

II.3.1. Антибактериальные свойства синтезированных соединений

Антибактериальные свойства синтезированных соединений изучены в отношении штаммов грамположительных стафилококков (*Staphylococcus aureus* 209p и *S. aureus*1) и грамотрицательных палочек (*Shigella dysenteriae flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55), контрольный препарат - фуразолидон. Оценка эффективности по диаметру зоны ингибирования: 1 – 14 мм – слабая активность, 15-18 мм – умеренная и 19 мм и выше – выраженная активность. Антимоноаминоксидазные свойства соединений изучались по их влиянию на дезаминирование серотонина (5-ОТ) моноаминоксидазой (МАО) мозга *in vitro*. Ниже приведены данные по антибактериальной активности некоторых пиримидинов и их стирилпроизводных (табл.1).

Таблица 1

Антибактериальная активность синтезированных пиримидинов *

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста микробов (мм)				log P (вычисл.)
	<i>S. aureus</i>		<i>S. flexneri</i> 6858	<i>E.coli</i> 0-55	
	209p	1			
1	2	3	4	5	6
3и	11	11	14	11	3.06±0.62

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
3к	11	10	15	10	2.73±0.63
4а	11	10	15	10	4.31±0.64
4б	12	13	15	14	6.04±0.66
4в	11	10	13	10	5.00±0.63
4ж	20	10	15	12	5.52±0.64
4и	10	10	13	10	5.38±0.64
Фуразолидон	25	24	24	24	-0.04±0.41

*Пиримидины **4г-е**, **4з** не проявили активности.

Установлено, что изученные пиримидины и их стирилпроизводные проявляют слабые антибактериальные свойства в отношении всех тест-штаммов. Введение стирильной группы оказывает слабый и неоднозначный эффект, например среди пары соединений **3и-4ж** и **3к-4з** в первом случае активность несколько усиливается, тогда как во втором случае полностью исчезает. Вместе с тем, можно отметить, что, за исключением 5-изоамильного производного **4г** и 5-(2,4-диметил)бензильного производного **4ж**, пиримидины с алкильными заместителями в положении 5 пиримидинового кольца несколько более активны, чем с замещенными бензильными группами в этом же положении, при этом соединение **4ж** оказывает умеренное антибактериальное действие на одном штамме стафилококка. Во всех случаях отсутствует корреляция между антибактериальной активностью соединений и рассчитанным коэффициентом липофильности (табл.2).

Таблица 2

Антибактериальная активность некоторых пиридо[1,2-а]пиримидинов и хиназолинов*

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста микробов (мм)				log P (вычисл.)
	<i>S. aureus</i>		<i>S. flexneri</i>	<i>E. coli</i>	
	209p	1	6858	0-55	
1	2	3	4	5	6
17а	10	10	10	0	3.09±0.53
17в	13	15	15	14	1.97±0.42

1	2	3	4	5	6
17г	10	10	10	0	2.25±0.53
17д	10	10	10	12	3.11±0.41
17е	10	10	10	0	2.57±0.40
22	10	10	10	10	0.86±0.66
23з	10	10	10	10	6.50±0.78
24а	10	10	10	10	4.59±0.64
24б	0	0	10	10	5.20±0.64
25б	0	0	10	10	4.80±0.68
28	11	11	11	10	3.73±0.64
29	10	10	12	0	2.05±0.64
31	14	13	13	11	0.49±0.73
32	10	12	12	13	1.25±0.73
35а	10	14	12	10	6.71±0.77
35г	10	12	10	11	4.23±0.78
36а	10	10	10	10	4.78±0.82
36б	18	18	18	16	4.24±0.84
Фуразолидон	25	24	24	24	-0.04±0.41

*Соединения **20, 21, 23а-е, 25а, 27, 34а,б, 35б,в,д 44а-ж, 45а,б, 46, 47а,б** не проявили активности.

Большинство стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидинов обладают слабой антибактериальной активностью в отношении всех использованных штаммов, и лишь 4-нитропроизводное — несколько более выраженным, имея при этом наиболее низкое значение logP в данном ряду.

В ряду замещенных 6-иод-3-фенетилхиназолинов слабая антибактериальная активность обнаружена только у производного N-пропилизатина **23з**, такую же слабую активность проявляют хиназолины с 4-NMe₂-фенильной группой, замещенным пиразолом, остатком сульфонида в положении 3 кольца (соединения **22, 24а,б, 25б, 29**) и 2-(5-нитро-2-фурил)-1-этиленпроизводное **28**. Среди биспроизводные хиназолинов, 3,3'-бутан-1,4-диил- и гексан-

1,6-диилбис[(2-метилхиназолин)-4(3H)-оны **31** и **32** проявляют некоторое антибактериальное действие, которое практически исчезает при введении 2-(2-арилвинильных) групп в случае линкера с 4-мя метиленовыми группами (соединения **34а,б**) и не изменяется в случае с 6-ю метиленовыми группами (соединения **35а, 35г**). Вместе с тем, переход от алифатических линкеров к азотсодержащему сопровождается появлением у соединения **36б** заметных антибактериальных свойств.

Интересно, что тетрациклические стирилпроизводные **44а, 44в, 44г, 45а, 45б, 46, 47а,б** оказались абсолютно лишены антибактериальных свойств. Указанное обстоятельство, по-видимому, объясняется малой растворимостью полициклических соединений и связанной с этим слабым проникновением через бактериальную стенку. В данном ряду соединений также отсутствует корреляция между антибактериальной активностью и рассчитанным коэффициентом липофильности.

II.3.2. Антимоноаминоксидазные свойства синтезированных соединений

Изучено влияние некоторых синтезированных соединений на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крысы в опытах *in vitro*, представленные в табл. 3. Концентрация соединений – 1 мкмоль/мл пробы, субстрат – серотонин (5-ОТ). За 100% принята интенсивность деаминарования серотонина в контрольных пробах (р - достоверность).

Таблица 3

Влияние соединений на деаминарование серотонина (5-ОТ) моноаминоксидазой (МАО) мозга *in vitro*

Соединение	Ингибирование активности МАО в % к контролю	р
1	2	3
4б	69±2.8	<0.05
4в	74±1.3	<0.05
17в	41±2	<0.05
23б	51	<0.05
23в	51	<0.05
23г	82	<0.05

1	2	3
23д	74	—
25а	52	—
25б	33	—
31	63	—
32	64	—
34а	51	—
34б	54	—
35а	62	<0.05
35б	47	—
35в	62	<0.05
44г	69	<0.05
44д	34	—
45б	64	—
46	39	<0.05
47а	52	<0.05
Индопан	86	—

*Соединения **4а, 4з, 17а,б, 17е, 21, 35г, 44б** не проявили активности.

Согласно полученным данным, отдельные стирилпроизводные пиримидинов в концентрации 1 мкмоль/мл обладают умеренной (56-74%) антиМАО-азной активностью. Такой же уровень активности обнаружен и у производных хиназолина, при этом 3-(4-диметиламино)-фенильное производное **23г** проявляет заметное антимоноаминооксидазное действие. Можно отметить, что различные бис-хиназолины практически не отличаются по антимоноаминооксидазной активности, а производные тетрациклов, не обладающие антибактериальной активностью, проявляют некоторое антиМАО-азное действие.

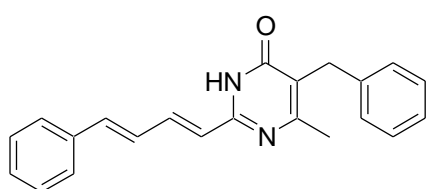
П.3.3. Симпатолитические свойства новых производных пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов

Известно, что для лечения депрессивных состояний в медицинской практике широко применяются различные антидепрессанты, в том числе ингибиторы фермента моноамино-

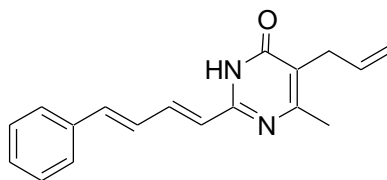
оксидазы (MAO) (*ипрониазид, ниаламид, пиразидол, индопан* и др.). Фармакологический эффект последних заключается в торможении метаболизма симпатомиметических аминов и 5-гидрокситриптофана посредством ингибирования MAO. Вместе с тем, препараты указанной группы повышают в постганглионарных симпатических нейронах уровень нейромедиатора норадреналина, оказывающего сильное сосудосуживающее и прессорное действие [115-117]. Именно этим объясняется наиболее серьезный побочный эффект препаратов – ингибиторов MAO, которые при приеме приводят к гипертоническому кризу, особенно при приеме с пищей экзогенных симпатомиметических аминов.

Поэтому представляется обоснованным поиск антидепрессантов нового типа, которые одновременно с антимоноаминоксидазным действием обладали бы также и симпатолитическими свойствами, то есть нивелировали симпатомиметический эффект, действуя по типу «двухствольного ружья». В связи с этим нами изучены симпатолитические свойства двух замещенных 2-(4-фенилбутadiенил)пиридинон 1,2 и замещенных производных пиридо[1,2-а]пиридинон 3-8 [96].

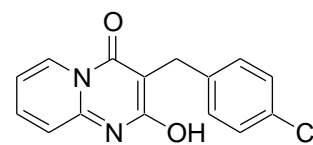
Особый интерес представляет изучение упомянутых свойств среди S-циклопентил- и S-изобутилпроизводных пиридо[1,2-а]пиридинон 7 и 8, поскольку ранее было обнаружено, что указанные соединения проявляют сильные антимоноаминоксидазные свойства, аналогичные по силе действия известному контрольному препарату индопану 9, причем соединение 8 значительно менее токсично, чем контрольный препарат [118].



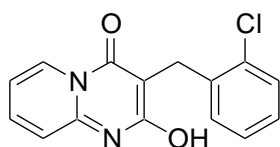
1. $\log P = 4.66 \pm 0.64$



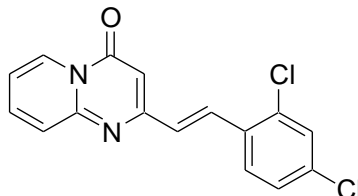
2. $\log P = 3.73 \pm 0.64$



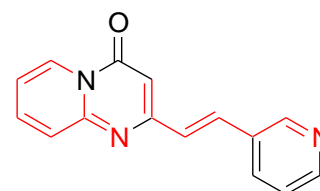
3. $\log P = 2.37 \pm 0.66$



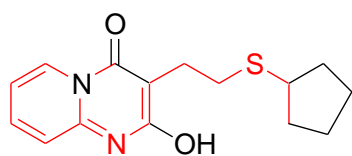
4. $\log P = 2.37 \pm 0.66$



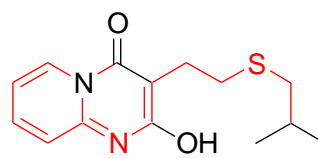
5. $\log P = 2.80 \pm 0.66$



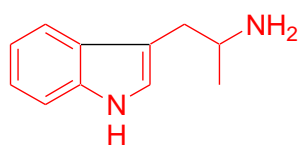
6. $\log P = 0.36 \pm 0.66$



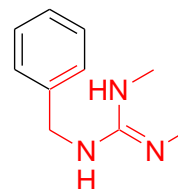
7. $\log P = 2.30 \pm 0.75$



8. $\log P = 2.22 \pm 0.75$



9. $\log P = 1.73 \pm 0.22$



10. $\log P = 1.46 \pm 0.53$

В опытах на изолированном семявыносящем протоке крысы изучено действие соединений на постганглионарные симпатические нервные волокна и на адренорецепторы по описанному методу [119]. О симпатолитической активности соединений судили по уменьшению амплитуды сокращений органа, вызванных трансмуральным электрическим раздражением (0.1 мсек, 80 имп/сек, супрамаксимальное напряжение в течение 3 сек через каждые 1.5 мин). Об адренолитической активности - по уменьшению сокращений протока, вызванных норадреналином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл.

Соединения испытывались в концентрации 0.05 мкмоль/мл. Препаратом сравнения служил известный гипотензивный препарат бетанидин **10**. Коэффициенты липофильности ($\log P$) соединений **1-10**, являющимися одними из важных молекулярных дескрипторов при изучении взаимосвязей между строением и биологической активностью, получены в компьютерной программе ACDLogP (пакет ACD/Labs).

Установлено, что изученные соединения, за исключением производного пиримидина **2**, обладают некоторым симпатолитическим действием и почти не влияют на адренорецепторы. Как уже отмечалось, 3-(2-алкилсульфанил)-2-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-оны **7,8** проявляют сильные антимоноаминоксидазные свойства (ингибирование моноаминоксидазы из мозга крыс в дозе 1 мкмоль/мл на 87% (**7**), 94% (**8**), контрольный препарат *индопан* (**9**) - 86%.

Изучение симпатолитических свойств соединений **7,8** (контрольный препарат бетанидин (**10**)) показало, что они обладают слабым и кратковременным симпатолитическим действием, несколько большим у соединения **8** и не действуют на адренорецепторы (таблица 4).

Таблица 4

Симпатолитическое и адренолитическое действия производных пириимидина **1,2**, пиридо-[1,2-а]пириимидинов **3-8** и *бетанидина* (**10**)

Соединение №/logP	Симпатолитическое действие (уменьшение амплитуды сокращений протока, вызванных электрическим раздражением, в % к контролю).		Адренолитическое действие (уменьшение амплитуды сокращений протока, вызванных норадреналином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл, в % к контролю).	
	через 10 мин	через 60 мин	через 10 мин	через 60 мин
1 / 4.66±0.64	1	1	1	42
2 / 3.73±0.64	1	1	1	1
3 / 2.37±0.75	1	1	1	+36
4 / 2.37±0.75	14	12	+43	1
5 / 2.80±0.66	35±40,7	51±24	+38±41,3	17±29,5
6 / 0.36±0.66	51±46	17±30	43±30,5	+20±27,6
7 / 2.30±0.75	20±22.3	38±27.3	1	1
8 / 2.22±0.75	54±31.8	40±41.5	15±37.7	16±28.6
10 / 1.46±0.53	82 ± 8.9	93 ± 6.1	+36± 183.6	+272 ± 183.0

Сравнение строения изучаемых соединений и контрольных препаратов показывает, что оба производных пиридо[1,2-а]пириимидина (с циклопентильным радикалом соединение **7** и изобутильным радикалом **8**, *индопан* (**9**) и *бетанидин* (**10**)) обнаруживают определенное структурное сходство, выделенное на формулах красным цветом.

Для соединений **7-9** это ароматическое кольцо и два гетероатома, связанные между собой цепочкой бутена-1, а для соединений **7,8** и **10**- это фрагменты циклического амидина и фенильного кольца. Такое структурное сходство подтверждается также наименьшими коэффициентами липофильности в изученном ряду соединений **7-10**, имеющими близкие значения. Как следует из таблицы, в указанном ряду симпатолитические свойства проявляют соединения с рассчитанным значением logP меньше 2.80±0.66, в то время как у неактивных пириимидинов **1,2** коэффициент существенно выше (4.66 и 3.73). Та же закономерность отмечена также в отношении контрольных препаратов: *индопана* (**9**) (logP 1.73±0.22) и *бетанидина* (**10**) (logP 1.46±0.53).

По-видимому, в некоторой степени структурно сходные боковые цепи и фенильная группа в соединениях **7-9** определяют антимоноаминоксидазное действие соединений, в то время как амидиновый фрагмент в соединениях **7,8** и гуанидиновый фрагмент в соединении **10** определяют симпатолитические свойства соединений. Можно отметить, что фрагмент гуанидина содержат и другие симпатолитические препараты – *гуанетидин, гуаноксан, дебризохин, гуаназодин*.

Таким образом, среди изученных соединений, производные пиридо[1,2-а]пиримидинов **7** и **8**, ввиду определенного структурного сходства как с препаратами – ингибиторами MAO, так и с симпатолитическими препаратами, а также имеющие близкие рассчитанные коэффициенты липофильности ($\log P$) и проявляющие, благодаря этому, двойственную антимоноаминоксидазную и симпатолитическую активности, могут рассматриваться как перспективные соединения для изыскания новых активных и малотоксичных антидепрессантов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на приборе “Nicolet Avatar 330” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе „Varian Mercury-300 VX” с частотой 300.8 МГц и 75,46 МГц, соответственно, в растворах ДМСО- d_6 , ДМСО- d_6 /CCl $_4$: 1/3, внутренний стандарт – ТМС. Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре „Enraf-Nonius CAD-4” (графитовый монохроматор, Мо- K_α излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование) [120]. ТСХ проведена на пластинах марки “Silufol UV-254”, проявитель – пары иода. Хроммасс-спектрометрия проведена на приборе “GS-MS, Bruker 450-GC-MS, USA”.

Ацетоуксусные эфиры **1а-м** получены по известным методам и после однократной перегонки в вакууме использованы в реакциях [121]. Пиримидины **3а,б,г,д,ж,з,к** получены по описанному методу [122].

Общий метод получения 5-замещенных-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинов 3в,е,и,л,м. К раствору этилата щелочного металла, приготовленного из 0.46 г (0.02 моля) металлического натрия и 40 мл абсолютного этанола, добавляли 0.95 г (0.01 моля) предварительно высушенного гидрохлорида ацетамидина и 0.01 моля 2-замещенного этилового эфира 3-оксобутановой кислоты. Смесь кипятили с обратным холодильником 6 ч, отгоняли досуха спирт, к остатку приливали 10 мл воды и подкисляли АсОН до рН 6. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из водного спирта.

2,4-Диметил-5-(2-метилаллил)-1,6-дигидро-6-пиримидинон (3в) получен из этилового эфира 2-ацетил-4-метил-4-пентеновой кислоты (**1в**) и гидрохлорида ацетамидина **2** с выходом 48.6%, т.пл. 160-162 °С, R_f 0.44 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3290, 3155 (NH); 1662 (CO); 1613 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl $_4$), δ , м.д., Гц: 1.69 ш (3H, CH $_3$ металлил), 2.10 с (3H, CH $_3$), 2.22 с (3H, CH $_3$), 3.09 ш (2H, CH $_2$), 4.47 м (1H, =CH $_2$), 4.68 м (1H, =CH $_2$), 12.23 (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH $_3$), 21.5 (CH $_3$), 23.0 (CH $_3$), 32.6 (CH $_2$), 110.3 (=CH $_2$), 118.9, 143.0, 155.9, 161.1, 162.9. Найдено, %: С 67.47; Н 7.69; N 15.86. C $_{10}$ H $_{14}$ N $_2$ O. Вычислено, %: С 67.39; Н 7.92; N 15.72.

5-Гексил-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинон (3е) получен из этилового эфира 2-ацетилоктановой кислоты и гидрохлорида ацетамидина (**2**) с выходом 60.0%, т.пл. 108-109°С, R_f 0.56 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300, 3140 (NH), 1665 (CO), 1611 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl $_4$), δ , м.д., Гц: 0.83-0.88 м (3H, CH $_3$ аллил), 1.22-1.40 м (8H, CH $_3$ (CH $_2$) $_4$ CH $_2$), 2.15 с (3H, CH $_3$), 2.19 с (3H, CH $_3$), 2.34 уш.т (2H, CH $_2$ C $_5$ H $_{11}$), 12.15 ш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4, 21.2, 21.4 (ш), 25.3, 28.3, 29.2, 31.6, 121.6,

155.2, 159.2, 162.9. Найдено, %: С 69.25; Н 9.47; N13.31. C₁₂H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 69.19; Н 9.68; N 13.45.

Гидрохлорид 5-(2,4-диметилбензил)-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинона (3и) получен из этилового эфира **1и** и гидрохлорида ацетамидина (**2**) с выходом 56.7%, т.пл. 197-198°C, *R_f* 0.57 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3377, 3202 (NH), 1682 (CO), 1611 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *G*_ц: 2.22 с (3H, CH₃), 2.25 с (3H, CH₃), 2.33 с (3H, CH₃), 2.54 с (3H, CH₃), 3.67 с (2H, CH₂), 6.70 д ((1H, H^б (C₆H₃), *J* 7.9), 6.82 д.д ((1H, H^{5'} (C₆H₃) *J* 7.9, 1.8), 6.92 д ((1H, H^{3'} (C₆H₃), *J* 1.8), 11.03 ш.с (2H, OH, HCl). Найдено, %: С 64.50; Н 7.12; N 11.46. C₁₅H₁₉ClN₂O. Вычислено, %: С 64.63; Н 6.87; Cl 12.72; N 11.56.

5-Аллил-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинон (3л) получен по описанному методу, т. пл. 151-152°C, что совпадает с литературными данными [123]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *G*_ц: 2.14 с (3H, CH₃), 2.22 (3H, CH₃), 3.13 д.т (2H, CH₂, *J* 6.0, 1.6), 4.93 д.д.т (1H, CH₂, *J* 10.1, 1.8, 1.6), 4.96 д.д.т (1H, CH₂, *J* 17.1, 1.8, 1.6), 5.76 д.д.т (1H, CH, *J* 17.1, 10.1, 6.0), 12.14 уш.с (1H, NH(OH)).

2,4-Диметил-5-циклопентил-1,6-дигидро-6-пиримидинон (3м) получен из этилового эфира-2-циклопентил-3-оксобутановой кислоты с выходом 38.7%, т.пл. 180-182°C, *R_f* 0.51 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9), ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3290, 3130 (NH), 1850, 1639 (CO), 1610 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *G*_ц: 1.51-1.66 м (4H), 1.78-2.02 м (4H) и 2.90-3.02 м (1H, C₅H₉), 2.18 с (3H) и 2.19 с (3H, 2 x CH₃), 11.95 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.2 (CH₃), 21.1 (CH₃), 26.0 (2 x CH₃), 28.8 (2 x CH₃), 37.7 (CH), 122.8, 153.9, 158.0, 161.4. Найдено, %: С 68.89; Н 8.51; N 14.65. C₁₁H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 68.72; Н 8.39; N 14.57.

Общая методика получения 2-стирилпиримидинов 4а-и. Смесь 0.01 моля 5-замещенных-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинов, 0.01 моля ароматического альдегида и 0.1 г (0.0007 моля) безводного ZnCl₂ нагревают при 170-180°C на бане Вуда 1 ч. После охлаждения остаток растирают со спиртом, фильтруют, сушат и очищают перекристаллизацией из спирта или ДМФА.

2-[(E)-2-(4-Диметиламинофенил)-1-этенил]-4-метил-5-пропил-1,6-дигидро-6-пиримидинон (4а) получен взаимодействием 4-диметиламинобензальдегида и пиримидинона **3а**. Выход 48.0%, т. пл. 272-274°C, *R_f* 0.29 (эфир-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1647 (CO), 1604 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *G*_ц: 0.93 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.4), 1.43-1.53 м (2H, CH₂CH₃), 2.25 с (3H, CH₃), 2.39-2.44 м (2H, CH₂C₂H₅), 2.98 с (6H, NMe₂), 6.58 д (1H, CH, *J* 16.0), 6.73-6.78 м (2H, C₆H₄), 7.40-7.45 м (2H, C₆H₄), 7.70 д (1H, CH, *J* 16.0), 11.78 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.2 (CH₃), 21.5 ш.с (CH₃), 21.6 (CH₂), 27.6 (CH₂),

112.6 (2 x CH), 115.6 (CH), 121.4, 123.3, 129.4 (2 x CH), 138.8 (CH), 152.0, 153.5, 159.7, 162.8. Найдено, %: С 72.43; Н 7.84; N 14.42. C₁₈H₂₃N₃O. Вычислено, %: С 72.70; Н 7.79; N 14.13.

2-[(E)-2-(4-Бромфенил)-1-этинил]-4-метил-5-пентил-1,6-дигидро-6-пиримидион (4б) получен взаимодействием 4-бромбензальдегида и пиримидинона **3г**. Выход 44.4%, т. пл. 212-214°C, *R_f* 0.84 (эфир-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1650 (CO), 1604 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *G_ц*: 0.89 т (3H, CH₃(CH₂)₄, *J* 7.0), 1.26-1.39 м (4H, CH₂CH₂CH₃), 1.41-1.52 м (2H, CH₂C₃H₇), 2.27 с (3H, 4-CH₃), 2.45 уш.т (2H, CH₂C₄H₉, *J* 7.5), 6.88 д (1H, CH, *J* 16.1), 7.51-7.56 м (2H) и 7.59-7.64 м (2H, C₆H₄), 7.75 д (1H, CH, *J* 16.1), 11.60 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.2 (CH₃), 21.5 (CH₂), 22.3 (CH₃), 25.6 (CH₂), 27.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 122.7, 122.9, 123.1, 129.8 (2 x CH), 132.4 (2 x CH), 135.1, 136.7, 152.8, 159.5, 163.2 (ш). Найдено, %: С 60.05; Н 5.72; N 7.89. C₁₈H₂₁BrN₂O. Вычислено, %: С 59.84; Н 5.86; N 7.75.

4-Метил-2-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этинил]-5-пентил-1,6-дигидро-6-пиримидион (4в) получен взаимодействием 4-нитробензальдегида и пиримидинона **3г**. Выход 46.0%, т. пл. 270-272 °C, *R_f* 0.54 (эфир-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1639 (CO), 1594 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *G_ц*: 0,89 т (3H, CH₃(CH₂)₄, *J* 7,0), 1,30-1,37 м (4H, CH₂CH₂Me), 1,42-1,52 м (2H, CH₂C₃H₇), 2,29 с (3H, 4-CH₃), 2,42-2,48 м (2H, CH₂C₄H₉), 7,04 д (1H, CH, *J* 16,2), 7,82-7,87 м (2H, C₆H₄), 7,87 д (1H, CH, *J* 16,2), 8,22-8,27 м (2H, C₆H₄), 12,06 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14,2 (CH₃), 21,4 ш.с (CH₃), 22,3 (CH₂), 25,6 (CH₂), 27,8 (CH₂), 31,7 (CH₂), 123,8, 124,5 (2 x CH), 125,8 (CH), 128,9 (2 x CH), 135,6 (CH), 142,2, 148,2, 152,1, 159,4, 162,7. Найдено, %: С 66.27; Н 6.55; N 12.96. C₁₈H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: С 66.04; Н 6.47; N 12.84.

2-[(E)-2-(4-Бромфенил)-1-этинил]-5-изопентил-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидион (4г) получен взаимодействием 4-бромбензальдегида и пиримидина **3д**. Выход 64.8%, т.пл. 230-232°C, *R_f* 0.68 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1644 (CO), 1581 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *G_ц*: 0.94 д (6H, (CH₃)₂CH, *J* 6.6), 1.28-1.39 м (2H, CH₂CH), 1.54-1.67 м (1H, CH₂CH), 2.27 с (3H, 4-CH₃), 2.41-2.47 м (2H, CH₂CH₂CH), 6.87 д (1H, CH, *J* 16.1), 7.52-7.57 м (2H, Ar), 7.60-7.65 м (2H, Ar), 7.75 д (1H, CH, *J* 16.1), 12.00 ш (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.5, 22.8 (2 x CH₃), 23.6, 28.2, 37.4, 122.4, 123.1, 123.4, 129.8 (2 x CH), 132.4 (2 x CH), 135.0, 136.8, 152.5, 159.4, 162.7. Найдено, %: С 59.77; Н 5.75; N 7.66. C₁₈H₂₁BrN₂O. Вычислено, %: С 59.84; Н 5.86; N 7.75.

5-Бензил-2-[(E)-2-(4-бромфенил)-1-этинил]-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидион (4д) получен взаимодействием 4-бромбензальдегида и пиримидинона **3ж**. Выход 64.8%, т. пл. 278-280°C, *R_f* 0.80 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1661 (CO), 1586

(C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц : 2.25 с (3H, CH_3), 3.82 с (2H, CH_2), 6.91 д (1H, CH , J 16.2), 7.14-7.29 м (5H, C_6H_5), 7.54-7.59 м (2H) и 7.61-7.66 м (2H, C_6H_4), 7.78 д (1H, CH , J 16.2), 12.46 ш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.1 (CH_3), 30.8 (CH_2), 121.7, 121.9, 123.4, 126.3, 128.5 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 132.5 (2 x CH), 134.7, 137.3, 140.3, 153.0, 161.0, 162.9. Найдено, %: C 63.22; H 4.19; N 7.22. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 63.28; H 4.49; N 7.35.

2-[(E)-2-(3-Бромфенил)-1-этенил]-4-метил-5-(4-метоксибензил)-1,6-дигидро-6-пиримидион (4е) получен взаимодействием 3-бромбензальдегида и пиримидинона **3з**. Выход 49.2%, т. пл. 242-244°C, R_f 0.57 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1643 (CO), 1602 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц : 2.24 с (3H, CH_3), 3.69 с (3H, OCH_3), 3.73 ш.с (2H, CH_2), 6.79-6.84 м (2H, $\text{H}^{3,5'}$ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$)), 6.92 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrCH}=\text{CH}$, J 16.1), 7.11-7.16 м ($\text{H}^{2,6'}$ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$)), 7.37 уш.т (1H, H^5 ($\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}$), J 7.9), 7.56 д.д (1H, $\text{H}^{4'}$ ($^{6'}$) ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), J 7.9, 1.4), 7.60 уш.д (1H, $\text{H}^{6'}$ ($^{4'}$) ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), J 7.8), 7.76 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrCH}=\text{CH}$, J 16.1), 7.79 т (1H, H^2 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), J 1.5), 12.43 ш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.1 (CH_3), 30.0 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 114.2 (2 x CH , $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 122.5 ш, 122.6 ш, 122.8 (CH , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 126.9 (CH , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 129.5 (2 x CH , $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 130.5 (CH , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 131.5 (CH , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 132.1, 132.6, 136.8, 137.9, 152.7, 158.0, 160.7, 162.9. Найдено, %: C 61.17; H 4.78; N 6.68. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.33; H 4.66; N 6.81.

5-(2,4-Диметилбензил)-4-метил-2-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этенил]-1,6-дигидро-6-пиримидион (4ж) получен взаимодействием 4-нитробензальдегида и пиримидинона (**3и**). Выход 68.5%, т. пл. 297-298°C, R_f 0.71 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1637 (CO), 1597 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц : 2.17 с (3H, CH_3), 2.22 с (3H, CH_3), 2.31 с (3H, CH_3), 3.71 с (2H, CH_2), 6.65 д (1H, C_6H_3 , J 7.8), 6.86 д.д (1H, C_6H_3 , J 7.8, 1.8), 6.99 д (1H, C_6H_3 , J 1.8), 7.11 д (1H, CHC_6H_4 , J 16.1), 7.88-7.92 м (2H $\text{H}^{2,6'}$ (C_6H_4)), 7.94 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4$, J 16.1), 8.27-8.31 м (2H, $\text{H}^{3,5'}$ (C_6H_4)), 12.62 ш (1H, NH). Найдено, %: C 70.55; H 5.47; N 11.26. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.38; H 5.64; N 11.19.

4-Метил-2-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этенил]-5-(2-хлорбензил)-1,6-дигидро-6-пиримидион (4з) получен взаимодействием 4-нитробензальдегида и пиримидинона **3к**. Выход 62.2%, т. пл. 317-318°C, R_f 0.73 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1646 (CO), 1597 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц : 2.21 с (3H, CH_3), 6.99-7.03 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.11 д (1H, CH , J 16.2), 7.20-7.27 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.43-7.48 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.87-7.92 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.95 д (1H, CH , J 16.2), 8.26-8.31 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 12.49 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.9 (CH_3), 28.6 (CH_2), 120.6, 124.6 (2 x CH), 125.4, 127.7, 128.2,

129.1 (2 x CH), 129.6, 133.6, 136.4, 137.0, 141.9, 148.2, 153.2, 161.9, 162.8. Найдено, %: С 62.71; Н 4.37; N 11.26. $C_{20}H_{16}ClN_3O_3$. Вычислено, %: С 62.92; Н 4.22; N 11.01.

Пикрат 2-[(E)-2-(4-диметиламинофенил)-1-этенил]-4-метил-5-пентил-1,6-дигидро-6-пиримидинона (4и). Взаимодействием 0.01 моля 4-диметиламинобензальдегида и пиримидина **3г** в вышеописанных условиях получали 2-[(E)-2-(4-диметиламинофенил)-1-этенил]-4-метил-5-пентил-1,6-дигидро-6-пиримидинон в виде порошка желтого цвета, выход 46.0%, т.пл. 231-232°C, R_f 0.33 (эфир-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (CO), 1606 (C=C-C=N). Найдено, %: N 12.67. $C_{20}H_{27}N_3O$. Вычислено, %: N 12.91. Кипятили эквимольные количества полученного соединения и пикриновой кислоты (по 1 ммолью) в 40 мл изопропилового спирта, профильтрованный маточный раствор оставляли на 20 дней при комнатной температуре, выпавший продукт отфильтровывали и высушивали. Пикрат **4и**: светлокориичневые иголки, т. пл. 283-285°C, R_f 0.50 (пропан-2-ол - дихлорэтан, 1:9). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1705, 1634 (CO), 1607 (C=C-C=N). Найдено, %: С 56.40; Н 5.38; N: 15.27. $C_{20}H_{27}N_3O$ x $C_6H_3N_3O_7$. Вычислено, %: С 56.31; Н 5.45; N 15.15.

5-(2,4-Диметилбензил)-6-метил-2-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этенил]-4-хлорпиримидин (5). Смесь 1.88 г (0.005 моля) пиримидинона **4ж**, 5 мл $POCl_3$ и 1 мл N,N-диэтиланилина кипятили до получения прозрачного темного раствора, избыток $POCl_3$ удаляли в вакууме, остаток выливали на 50 г льда. После стояния на холоду в течение 3-4 ч отфильтровывали выпавший продукт, промывали холодной водой и высушивали. Выход 76.5%, т. пл. 183-185°C, R_f 0.49 (этанол-дихлорэтан, 1:10). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1593 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСO- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д., Гц: 2.27 уш. с (3H, CH_3), 2.38 уш. с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, CH_3), 4.03 уш. с (2H, CH_2), 6.37 д (1H, H^6 (C_6H_3), J 7.8), 6.79 д.д (1H, H^5 (C_6H_3), J 7.8, 1.8), 6.99 д (1H, H^3 (C_6H_3), J 1.8), 7.36 д (1H, $\underline{CHC_6H_4}$, J 16.0), 7.89-7.94 м (2H, $H^{2,6'}$ (C_6H_4)), 8.00 д (1H, $\underline{CHC_6H_4}$, J 16.0), 8.23-8.28 м (2H, $H^{3,5'}$ (C_6H_4)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.1 (CH_3), 20.3 (CH_3), 22.0 (CH_3), 30.8 (CH_2), 123.5 (2 x CH), 125.3 (CH), 126.3 (CH), 127.5, 128.0 (2 x CH), 130.1 (CH), 130.6 (CH), 131.3, 135.0, 135.1, 135.3 (CH), 141.6, 147.1, 160.8, 161.0, 167.9. Найдено, %: С 67.15; Н 5.33; N 10.54. $C_{22}H_{20}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 67.09; Н 5.12; N 10.67.

5-(2,4-Диметилбензил)-6-метил-2-[(E)-(4-нитрофенил)-1-этенил]-N4-фенил-4-пиримидинамин (6). Смесь 1.0 г (0.0025 моля) 4-хлорпиримидина **5** в 30 мл анилина кипятили с обратным холодильником 2 ч, избыток анилина отогнали с водяным паром, остаток отфильтровали и высушили. Выход 76.5%, желтый кристаллический порошок, т. пл. 168-170°C, R_f 0.80 (этанол-дихлорэтан, 1:10). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3424, 3180 (NH), 1598 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСO- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д., Гц: 2.23 с (3H, CH_3), 2.23 с (3H, CH_3), 4.00 (2H, CH_2), 6.49 д (1H, H^6 (C_6H_3), J 7.8), 6.86 д.д (1H, H^5 (C_6H_3), J 7.8, 1.8), 7.06 д (1H, H^3 (C_6H_3),

J 1.8), 7.06 т.т (1H, H⁴ (C₆H₅), *J* 7.3, 1.1), 7.31 д (1H, CH, *J* 16.1), 7.33-7.38 м (2H, H^{3,5} (C₆H₅)), 7.66-7.70 м (2H, H^{2,6} (C₆H₅)), 7.82 д (1H, CH, *J* 16.1), 7.94-7.99 м (2H) и 8.21-8.26 м (2H, C₆H₄), 8.46 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.8 (CH₃), 20.9 (CH₃), 22.2 (CH₃), 28.2 (CH₂), 113.4, 122.3 (2 x CH), 123.2, 124.5 (2 x CH), 125.8, 127.0, 128.7 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 131.2, 133.5, 133.6, 133.7, 135.4, 136.9, 140.4, 143.1, 147.4, 159.4, 160.2, 164.7. Найдено, %: С 74.90; Н 5.72; N 12.63. C₂₈H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 74.65; Н 5.82; N 12.44.

Общая методика получения 2-замещенных пиримидинов 7а-г, 8а-е, 9. Смесь 0.01 моля 5-замещенных-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов, 0.01 моля N-замещенного изатина **11а-в**, замещенного 3-хинолинальдегида **12** или коричневого альдегида (**10**), 0.1 г (0.0007 моля) безводного ZnCl₂ нагревали при 170-180°C на бане Вуда 1 ч. После охлаждения остаток растирали со спиртом, отфильтровывали, высушивали и очищали перекристаллизацией горячим фильтрованием суспензии вещества в спирте. Соединения: **8а-е** – порошки красного цвета, остальные стирилпроизводные – желтого или бледно-желтого цвета.

5-Аллил-4-метил-2-[(1E,3E)-4-фенил-1,3-бутадиенил]-1,6-дигидро-6-пиримидинон (7а) получен взаимодействием (2E,4E)-5-фенил-2,4-пентадиеналя с пиримидином **3л**. Выход 47.7%, т. пл. 200-202°C, R_f 0.57 (ацетон-гексан, 2:3). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1649, 1625 (CO), 1585 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.23 с (3H, CH₃), 3.18 д. т (2H, CH₂, *J* 6.2, 1.5), 4.95 д.к (1H, =CH-Н, *J* 10.0, 1.5), 5.00 д.к (1H, =CH-Н, *J* 17.1, 1.5), 5.79 д.д.т (1H, =CH, *J* 17.1, 10.0, 6.2), 6.32 д (1H, (E)=CH, *J* 15.2), 6.86 д (1H, (E)=CH, *J* 15.5), 6.98 д.д (1H, (E)=CH, *J* 15.5, 10.5), 7.20-7.34 м (3H, H^{3,4,5} (C₆H₅)), 7.45-7.50 м (2H, H^{2,6} (C₆H₅)), 7.62 д.д (1H, (E)=CH, *J* 15.2, 10.5), 12.20 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 77.83.; Н 6.47; N 10.30. C₁₈H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 77.67; Н 6.52; N 10.06.

5-Бутил-4-метил-2-[(1E,3E)-4-фенил-1,3-бутадиенил]-1,6-дигидро-6-пиримидинон (7б) получен взаимодействием (2E,4E)-5-фенил-2,4-пентадиеналя с пиримидином **3б**. Выход 58.8%, т. пл. 184-186°C, R_f 0.61 (ацетон-гексан, 2:3). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1646, 1626 (CO), 1570 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. Гц: 0.96 т (3H, CH₃, *J* 7.0), 1.32-1.48 м (4H, CH₂CH₂Me), 2.23 с (3H, CH₃), 2.35-2.44 м (2H, CH₂C₃H₇), 6.30 д (1H, H¹ (E)=CH, *J* 15.3), 6.85 д (1H, H⁴ (E)=CH, *J* 15.6), 6.97 д.д (1H, H³ (E)=CH, *J* 15.6, 10.6), 7.20-7.35 м (3H, H^{3,4,5} (C₆H₅)), 7.45-7.50 м (2H, H^{2,6} (C₆H₅)), 7.59 д.д (1H, H² (E)=CH, *J* 15.3, 10.6), 12.09 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 77.37.; Н 7.68; N 9.40. C₁₉H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 77.52; Н 7.53; N 9.52.

5-Изопентил-4-метил-2-[(1E,3E)-4-фенил-1,3-бутадиенил]-1,6-дигидро-6-пиримидинон (7в) получен взаимодействием (2E,4E)-5-фенил-2,4-пентадиеналя с пиримидином **3д**. Выход 50.6%, т. пл. 192-194°C, R_f 0.60 (ацетон-гексан, 2:3). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1644, 1630 (CO), 1582 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. Гц: 0.97 д (6H, Me₂, *J* 6.6), 1.26-1.35 м (2H,

CH_2CH), 1.62 м (1H, CH, J 6.6), 2.23 с (3H, CH_3), 2.36-2.43 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 6.30 д (1H, (E)=CH, J 15.3), 6.85 д (1H, (E)=CH, J 15.5), 6.97 д.д (1H, (E)=CH, J 15.5, 10.5), 7.20-7.34 м (3H, $\text{H}^{3,4,5}(\text{C}_6\text{H}_5)$), 7.45-7.50 м (2H, $\text{H}^{2,6}(\text{C}_6\text{H}_5)$), 7.59 д.д (1H, (E)=CH, J 15.3, 10.5), 12.08 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 78.05.; Н 7.53; N 9.28. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 77.89; Н 7.84; N 9.08.

5-Гексил-6-метил-2-[(1E,3E)-4-фенил-1,3-бутадиенил]-1,6-дигидро-6-пиримидинон (7г). Получен взаимодействием 5-гексил-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-она **3е** с коричневым альдегидом. Выход 74,8%, т. пл. 160-162°C, R_f 0.61 (ацетон-гексан, 2:3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (CO), 1624 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $G\zeta$: 0.88-0.93 м (3H, CH_3CH_2); 1.25-1.47 м (8H, 4 $\cdot\text{CH}_2$); 2.23 с (3H, CH_3); 2,36-2,42 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$); 6.30 д (1H, J 15.2, =CH); 6.85 д (1H, J 15.6, =CH); 6.97 д.д (1H, J 15.6, 10.5 =CH); 7.20-7.34 м (3H, 3,3',4-НPh); 7.45-7.49 м (2H, 2,2'-НPh); 7.59 д.д (1H, J 15.2, 10.5 =CH); 12.09 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3); 20.8 (CH_3); 22.0 (CH_2); 25.2 (CH_2); 27.7 (CH_2); 28.9 (CH_2); 31.1 (CH_2); 122.1, 123.8 (=CH); 126.4 (2 $\cdot\text{CH}_2$, Ph); 127.2 (=CH); 127.8 (CH, Ph); 128.1 (2 $\cdot\text{CH}$, Ph); 136.0, 137.3 (=CH); 137.8 (=CH); 151.7; 158.4; 162.1. Найдено, %: С 78.45, Н 8.30, N 8.38. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.22, Н 8.13, N 8.69.

3-[(Z)-1-(5-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинил)метилен]-1-метил-2-индолинон (8а) получен взаимодействием 1-метил-2,3-индолиндиона (**11а**) и пиримидина **3б**. Выход 59.6%, т. пл. 243-245°C, R_f 0.75 (этанол - дихлорэтан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1701, 1674, 1641 (CO), 1602 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\zeta$: 0.97 т (3H, CH_3 , J 6.9), 1.35-1.52 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.31 с (3H, 4- CH_3), 2.44-2.50 м (2H, 5- CH_2CH_2), 3.36 с (3H, NCH $_3$), 7.02 уш.д (1H, C_6H_4 , Н 7 индолинон, J 7.7), 7.11 т.д (1H, C_6H_4 , Н 5 индолинон, J 7.6, 1.0), 7.26 с (1H, 2-CH=C), 7.38 т.д (1H, C_6H_4 , Н 6 индолинон, J 7.7, 1.0), 7.73 уш.д (1H, C_6H_4 , Н 4 индолинон, J 7.6), 14.15 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5 (CH_3), 20.5 (CH_3), 22.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 26.0 (NCH $_3$), 29.7 (CH_2), 108.8 (CH), 120.5 (CH), 121.9, 122.6 (CH), 126.4, 129.1 (CH), 130.8 (CH), 131.8, 142.4, 149.9, 158.2, 160.3, 166.4. Найдено, %: С 70.68; Н 6.31; N 12.85. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.57; Н 6.54; N 12.99.

1-Метил-3-[(Z)-1-(4-метил-6-оксо-5-циклопентил-1,6-дигидро-2-пиримидинил)-метилен]-2-индолинон (8б) получен взаимодействием 1-метил-2,3-индолиндиона (**11а**) и пиримидина **3м**. Выход 50.8%, т. пл. 263-265°C, R_f 0.78 (этанол- дихлорэтан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1671, 1641 (CO), 1605 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\zeta$: 1.56-1.74 м (4H) и 1.84-2.11 м (4H, (CH_2) $_4$), 2.35 с (3H, 4- CH_3), 3.00-3.13 м (1H, CH циклопентил), 3.36 с (3H, NCH $_3$), 7.01 д (1H, C_6H_4 , Н 7 индолинон, J 7.8), 7.10 т (1H, C_6H_4 , Н 5 индолинон, J 7.6), 7.26 с (1H, 2-CH=C), 7.38 д.д (1H, C_6H_4 , Н 6 индолинон, J 7.8, 7.6), 7.73 д (1H, C_6H_4 , Н 4 индолинон, J 7.6),

14.01 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 71.77; Н 6.18; N 12.40. C₂₀H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: С 71.62; Н 6.31; N 12.53.

3-[(Z)-1-(5-Бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинил)метилен]-1-метил-2-индолинон (8в) получен взаимодействием 1-метил-2,3-индолиндиона (**11а**) и пиримидина **Зж**. Выход 62.3%, т. пл. 228-230°C, R_f 0.82 (этанол - дихлорэтан, 1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1668, 1635 (CO), 1602 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.31 с (3H, CH₃), 3.36 с (3H, NCH₃), 3.87 с (2H, CH₂), 7.02 уш.д (1H, H⁷ индолинон, J 7.8), 7.11 т.д (1H, C₆H₄, H⁵ индолинон, J 7.8, 0.9), 7.09-7.16 м (1H, C₆H₅), 7.20-7.23 м (4H, C₆H₅), 7.29 с (1H, =CH), 7.38 т.д (1H, H⁶ индолинон, C₆H₄, J 7.8, 1.0), 7.74 уш.д (1H, H⁴ индолинон, J 7.6), 14.32 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 30.6 (NCH₃), 108.9 (CH), 120.6 (CH), 121.8, 122.6 (CH), 124.8, 125.4 (CH), 127.7 (2 x CH, Ph), 127.8 (2 x CH, Ph), 129.6 (CH), 130.9 (CH), 132.2, 149.9, 138.8, 142.5, 150.5, 159.7, 160.7. Найдено, %: С 74.05; Н 5.53; N 11.90. C₂₂H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С 73.93; Н 5.36; N 11.76.

1-Метил-3-[4-метил-5-(3-метилбутил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-илметилен]-1,3-дигидроиндол-2-он (8г). Получен взаимодействием пиримидина **Зд** с 1-метил-1H-индол-2,3-дионом (**11а**). Выход 60.5%, т.пл. 240-242°C, R_f 0.62 (этанол - дихлорэтан, 1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1670, 1629 (CO), 1610 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄), δ , м.д., Гц: 0.98 д (6H, J 6.6, CH₃ *изо*-Am); 1.29-1.37 м (2H, CH₂CH); 1.64 н (1H, J 6.6, CHCH₂); 2.30 с (3H, CH₃); 2.42-2.49 м (2H, CH₂CH₂CH); 3.35 с (3H, NCH₃); 7.01 уш.д (1H, J 7.8, C₆H₄); 7.10 тд (1H, J 7.8, 0.9, C₆H₄); 7.24 с (1H, =CH); 7.37 тд (1H, J 7.8, 1.1, C₆H₄); 7.71 уш.д (1H, J 7.6, C₆H₄); 14.14 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д., Гц: 20.4 (CH₃); 22.1 (2'CH₃); 23.4 (CH₂); 25.9 (NCH₃); 27.7 (CH); 36.4 (CH₂); 108.7 (CH); 120.5 (CH); 121.8; 122.6 (CH); 126.6; 129.1 (CH); 130.7 (CH); 131.7; 142.4; 149.9; 158.0; 160.3; 166.3. Найдено, %: С 71.27, Н 6.65, N 12.62. C₂₀H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: С 71.19, Н 6.87, N 12.45.

3-[(5-Бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метилен]-5-бром-1-метил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (8д). Получен взаимодействием пиримидина **Зж** с 5-бром-1-метил-1H-индол-2,3-дионом (**11б**). Выход 45.2%, т.пл. 268-270°C, R_f 0.6 (этанол - дихлорэтан, 1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1660, 1639 (CO), 1608 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄), δ , м.д., Гц: 2.32 с (1.65H, CH₃); 2.46 с (1.35H, CH₃); 3.23 с (1.35H, NCH₃); 3.35 с (1.65H, NCH₃); 3.87 с (1.1H, CH₂); 3.88 с (0.94H, CH₂); 6.86 д (0.55H, J 8.3); 7.02 д (0.45H, J 8.3, =CH); 7.09-7.25 м (5H, C₆H₅); 7.36 с (0.45H); 7.40 с (0.55H, =CH); 7.46 дд (0.45H, J 8.3, 2.1); 7.51 дд (0.55H, J 8.3, 1.9); 7.98 д (0.55H, J 1.9); 9.48 д (0.45H, J 2.1, =CH); 12.80 ш (0.45H, NH); 14.22 ш (0.55H, NH). Найдено, %: С 60.46; Н 4.04; N 9.52. C₂₂H₁₈BrN₃O₂. Вычислено, %: С 60.56; Н 4.16; N 9.63.

3-(5-Бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-илметил)-5-бром-1-пропил-1,3-дигидроиндол-2-он (8e). Получен взаимодействием пиримидина **3ж** с 5-бром-1-пропил-1Н-индол-2,3-дионом (**11в**). Выход 38.7%, т.пл. 278-280°C, R_f 0.66 (этанол – дихлорэтан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1714, 1667, 1642 (CO), 1600 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $G\zeta$: 0.96 т (3H, J 7.3, CH_3); 1.69 ск (2H, J 7.3, CH_2CH_3); 2.46 с (3H, CH_3); 3.69 т (2H, J 7.3, $CH_2C_2H_5$); 3.88 с (2H, CH_2 Ph); 6.87 д (1H, J 8.3, C_6H_3); 7.09-7.15 м (1H) и 7.18-7.24 м (4H, C_6H_5); 7.36 уш.с (1H); 7.43 дд (, 1H, J 8.3, 2.1, C_6H_3); 9.50 д (1H, J 2.1, C_6H_3); 12.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.8 (CH_3); 20.2 (CH_3); 20.8 (CH_2); 30.4 (CH_2); 40.9 (NCH_2); 109.4 (CH); 113.5; 121.9; 124.0; 125.4 (CH); 126.7; 127.7 (2'CH); 127.8 (2'CH); 131.8; 132.3 (CH); 133.3 (CH); 138.9; 143.6; 150.5; 161.8; 166.3. Найдено, %: С 62.33, Н 4.53, N 9.18. $C_{24}H_{22}BrN_3O_2$. Вычислено, %: С 62.08, Н 4.78, N 9.05.

2-[(E)-2-(2-Гидрокси-6-метокси-3-хинолил)-1-этинил]-4-метил-5-пропил-1,6-дигидро-6-пиримидинон (9) получен взаимодействием 6-метокси-2-хлор-3-хинолинкарбальдегида и пиримидинона **3а**. Выход 38.3%, т. пл. >320 °C, R_f 0.67 (изо-бутанол- H_2O - АсОН, 2:2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (CO), 1584 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\zeta$: 0.92 т (3H, $CH_3CH_2CH_2$, J 7.3), 1.39-1.50 м (2H, CH_2CH_3), 2.28 с (3H, CH_3), 2.37-2.43 м (2H, $CH_2C_2H_5$), 3.87 с (3H, OCH₃), 7.21 д.д (1H, H⁷ (C_6H_3), J 8.9, 2.8), 7.27 д (1H, H⁵ (C_6H_3), J 2.8), 7.28 д (1H, H⁸ (C_6H_3), J 8.9), 7.57 д (1H, (E) =CH, J 15.9), 7.83 д (1H, (E) =CH, J 15.9), 8.17 с (1H, H⁴), 11.96 с (1H, OH), 12.34 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 68.57; Н 5.85; N 11.67. $C_{20}H_{21}N_3O_3$. Вычислено, %: С 68.36; Н 6.02; N 11.96.

Общая методика получения 2-стирилпиримидинов 17а-и. К раствору 0.12 г (0.005 моля) натрия в 30 мл безводного метанола прибавляют 0.8 г (0.005 моля) 2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она, 0.005 моля соответствующего альдегида и смесь кипятят 5 ч с обратным холодильником. Отгоняют растворитель, остаток обрабатывают водой, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

2-[2-(4-Бромфенил)винил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (17а). Выход 67.3%, т.пл. 181-182°C, R_f 0.7 (бензол – ацетон, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1698 (CO), 1630 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $G\zeta$: 6.40 с (1H, 3-CH); 7.10 д (1H, J 15.8, =CH); 7.18 ддд (1H, J 7.0, 6.6, 1.4, CHPy); 7.51-7.57 м (4H, C_6H_4Br); 7.59 ддд (1H, J 8.1, 1.3, 0.8, CHPy); 7.80 д (1H, J 15.8, =CH); 7.82 ддд (1H, J 8.9, 6.6, 1.6, CHPy); 8.91 ддд (1H, J 7.1, 1.6, 0.8, CHPy). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 101.7 (CH), 114.4 (CH), 122.1, 125.6 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 128.8 (2'CH), 131.3 (2'CH), 134.6, 134.8 (CH), 136.1 (CH), 150.2, 156.9, 158.6. Найдено, %: С 58.52; Н 3.47; N 8.30. $C_{16}H_{11}BrN_2O$. Вычислено, %: С 58.74; Н 3.39; N 8.56.

2-[(E)-2-(4-Хлорфенил)винил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (17б). Выход 55.8%, т.пл. 196-198°C, R_f 0.65 (бензол – ацетон, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (CO), 1633 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 6.40 с (1H, 3-CH); 7.08 д (1H, J 15.7, =CH); 7.18 ддд (1H, J 7.1, 6.6, 1.4, СНРу); 7.35-7.40 м (2H, C_6H_4Cl); 7.59 ддд (1H, J 8.9, 1.4, 0.8, СНРу); 7.60-7.65 м (2H, C_6H_4Cl); 7.81 д (1H, J 15.7, =CH); 7.82 ддд (1H, J 8.9, 6.6, 1.6, СНРу); 8.91 ддд (1H, J 7.1, 1.6, 0.8, СНРу). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 101.7 (CH), 114.3 (CH), 125.6 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 128.3 (2·CH), 128.4 (2·CH), 133.7, 134.2, 134.7 (CH), 136.0 (CH), 150.2, 156.9, 158.6. Найдено, %: С 67.75; Н 4.17; N 9.70. $C_{16}H_{11}ClN_2O$. Вычислено, %: С 67.97; Н 3.92; N 9.91.

2-[(E)-2-(4-Нитрофенил)винил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (17в). Выход 82.2%, т.пл. 292-293°C, R_f 0.65 (бензол – ацетон, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1704 (CO), 1626 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 6.50 с (1H, 3-CH); 7.22 ддд (1H, J 7.1, 6.6, 1.3, СНРу); 7.34 д (1H, J 15.8, =CH); 7.62 ддд (1H, J 9.0, 1.3, 0.7, СНРу); 7.87-7.92 м (2H, $C_6H_4NO_2$); 7.93 д (1H, J 15.8, =CH); 8.23-8.28 м (2H, $C_6H_4NO_2$); 8.93 уш.д (1H, J 7.1, СНРу). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 102.6 (CH), 114.6 (CH), 123.4 (2·CH), 125.7 (CH), 126.9 (CH), 127.9 (2·CH), 130.7 (CH), 133.4 (CH), 136.3 (CH), 142.0, 147.0, 150.3, 156.9, 157.9. Найдено, %: С 65.36; Н 4.15; N 14.47. $C_{16}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: С 65.08; Н 4.44; N 14.23.

2-[(E)-2-(2-Фторфенил)винил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (17г). Выход 68.6%, т.пл. 192-193°C, R_f 0.64 (бензол – ацетон, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1669 (CO), 1635 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 6.39 с (1H, 3-CH); 7.09-7.23 м (3H, C_6H_4F); 7.29-7.37 м (1H, C_6H_4F); 7.14 д (1H, J 15.8, =CH); 7.64 уш.д (1H, J 8.9, СНРу); 7.74 тд (1H, J 7.7, 1.6, СНРу); 7.82 ддд (1H, J 8.9, 6.6, 1.6, СНРу); 7.97 д (1H, J 15.8, =CH); 8.91 уш.д (1H, J 7.1, СНРу). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 102.0 (CH), 114.3 (CH), 115.3 д (CH, $J_{C,F}$ 20.1), 123.3 д (CH, $J_{C,F}$ 11.8), 123.9 д (CH, $J_{C,F}$ 3.4), 125.7 (CH), 126.6 (CH), 127.9 д (CH, $J_{C,F}$ 3.2), 128.2 д (CH, $J_{C,F}$ 3.6), 128.4 д (CH, $J_{C,F}$ 5.4), 129.8 д (CH, $J_{C,F}$ 8.6), 136.0 (CH), 150.2, 156.9, 158.5, 160.3 д (CH, $J_{C,F}$ 251.5). Найдено, %: С 71.90; Н 4.25; N 10.33. $C_{16}H_{11}FN_2O$. Вычислено, %: С 72.17; Н 4.16; N 10.52.

2-[(E)-2-(2,4-Дихлорфенил)винил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (17д). Выход 85.8%, т.пл. 236-238°C, R_f 0.68 (бензол – ацетон, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1704, 1672 (CO), 1635 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 6.41 с (1H, 3-CH); 7.14 д (1H, J 15.6, =CH); 7.20 ддд (1H, J 7.1, 6.6, 1.3, СНРу); 7.35 ддт (1H, J 8.5, 2.2, 0.6, H^5 - C_6H_3); 7.46 д (1H, J 2.2, H^3 - C_6H_3); 7.83 ддд (1H, J 8.9, 6.6, 1.6, СНРу); 7.87 д (1H, J 8.5, H^6 - C_6H_3); 8.12 д (1H, J 15.6, =CH); 8.91 уш. д (1H, J 7.1, H^6 -Ру). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 102.4 (CH), 114.5 (CH), 125.8 (CH), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 130.3 (CH),

132.4, 133.9, 134.1, 136.1 (CH), 150.2, 156.9, 158.1. Найдено, %: С 60.41; Н 3.24; N 8.95. $C_{16}H_{10}Cl_2N_2O$. Вычислено, %: С 60.59; Н 3.18; N 8.83.

2-[(E)-2-(2-Хлорфенил)винил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (17е). Выход 68.7%, т.пл. 184-186°C, R_f 0.6 (бензол – ацетон, 2:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 6.40 с (1H, 3-CH); 7.09 д (1H, J 15.7, =CH); 7.19 ддд (1H, J 7.1, 6.6, 1.4, Ar); 7.26-7.36 м (2H, Ar); 7.40-7.44 м (1H, Ar); 7.65 ддд (1H, J 9.0, 1.4, 0.8, Ar); 7.80-7.86 м (2H, Ar); 8.19 д (1H, J 15.7, =CH); 8.91 ддд (1H, J 7.1, 1.5, 0.8, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 102.2(CH), 114.4 (CH), 125.8 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 129.3, 131.6 (CH), 133.6 (CH), 136.0 (CH), 150.2, 156.9, 158.4. Найдено, %: С 67.82; Н 4.23; N 9.75. $C_{16}H_{11}ClN_2O$. Вычислено, %: С 67.97; Н 3.92; N 9.91.

2-[(E)-2-(2-Фурил)-1-этенил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (17ж). Выход 38.0%, т.пл. 188-190°C, R_f 0.63 (бензол – ацетон, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1694 (CO), 1638 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 / CCl_4 : 1/3), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 6.31 с (1H, =CHCO); 6.49 дд (1H, J 3.3, 1.8, H⁴-фуран); 6.63 уш.д. (1H, J 3.3, H³-фуран); 6.86 д (1H, J 15.5, =CH); 7.15 ддд (1H, J 7.1, 6.6, 1.3, H⁷); 7.55 ддд (1H, J 9.0, 1.3, 0.8, H⁹); 7.57 уш.д (1H, J 1.8, H⁵-фуран); 7.66 д (1H, J 15.5, =CH); 7.79 ддд (1H, J 9.0, 6.6, 1.6, H⁸); 8.89 ддд (1H, J 7.1, 1.6, 0.8, H⁶). Найдено, %: С 70.15; Н 5.28; N 11.41. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: С 69.99; Н 5.09; N 11.66.

2-[(E)-2-(2-Тиенил)-1-этенил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (17з). Выход 48.5%, т.пл. 162-164°C, R_f 0.65 (бензол – ацетон, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1696 (CO), 1640 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 6.33 с (1H, =CH); 6.31 д (1H, J 15.4, =CH); 7.06 дд (1H, J 5.0, 3.6, =CH); 7.15 ддд (1H, J 7.0, 6.7, 1.4, =CH); 7.29 ддд (1H, J 3.6, 1.0, 0.5); 7.39 дт (1H, J 5.0, 1.0, =CH); 7.56 ддд (1H, J 9.0, 1.4, 0.8, =CH); 7.80 ддд (1H, J 9.0, 6.7, 1.6, =CH); 7.99 д (1H, J 15.4, =CH); 8.89 ддд (1H, J 7.0, 1.4, 0.8, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 101.2 (CH); 114.1 (CH); 125.1 (CH); 125.5 (CH); 126.4 (CH); 126.6 (CH); 127.4 (CH); 128.5 (CH); 129.1 (CH); 136.0 (CH); 140.8 (C*); 140.8 (C*); 150.2 (C*); 156.8 (C*); 158.5 (C*). Найдено, %: С 65.72; Н 4.47; N 11.17. $C_{14}H_{12}N_2OS$. Вычислено, %: С 65.60; Н 4.72; N 10.93.

2-[(E)-2-(3-пиридил)-1-этенил]-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (17и). Выход 43.6%, т.пл. 162-164°C, R_f 0.63 (бензол – ацетон, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1689 (CO), 1638 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 6.43 с (1H, =CH); 7.19 ддд (1H, J 7.1, 6.7, 1.4, =CH); 7.20 д (1H, J 15.8, =CH); 7.35 дд (1H, J 8.0, 4.8, 5-НРу); 7.61 ддд (1H, J 9.0, 1.4, 0.8); 7.83 ддд (1H, J 9.0, 6.7, 1.6); 7.85 д (1H, J 15.8, =CH); 8.02 ддд (1H, J 8.0, 2.4, 1.6); 8.48 уш.д (1H, J 4.8); 8.77 уш.д (1H, J 1.8); 8.92 ддд (1H, J 7.1, 1.4, 0.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 102.0 (CH); 114.4 (CH); 132.0 (CH); 125.7 (CH); 126.7 (CH); 128.1 (CH); 131.1 (C*);

132.5 (CH); 133.0 (CH); 136.1 (CH); 148.8 (CH); 149.0 (CH); 150.3 (C*); 156.9 (C*); 158.3 (C*).
Найдено, %: С 72.18; Н 4.37; N 16.78. C₁₅H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 72.28; Н 4.45; N 16.86.

Общая методика получения хиназолинов 20, 21, 22. Смесь 0.01 моля 2-метилбензоксазин-4-онов **19a** или **19b** и 0.01 моля соответствующего амина нагревают 4 ч на бане Вуда при 160-170 °С. После завершения реакции остаток растворяют при нагревании в 30 мл спирта, отфильтровывают и высушивают. При получении хиназолина **22** те же количества 2-метил-4H-3,1-бензоксазин-4-она (**19a**) и 5-амино-3-метил-1-фенил-1H-пиразола нагревают при 160-170 °С в 5 г ПФК 4 ч, после охлаждения нейтрализуют разбавленным NH₄OH до слабощелочной реакции. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из спирта.

6-Иод-2-метил-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинон (20). Выход 48.3%, т. пл. 122-123 °С, R_f 0.5 (гексан – ацетон, 3:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1655 (CO), 1595 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д., Гц: 2.45 с (3H, CH₃); 2.94-3.00 м (2H, CH₂); 4.19-4.25 м (2H, NCH₂); 7.21-7.34 м (5H, C₆H₅); 7.37 д (1H, J 8.6, C₆H₃); 8.06 дд (1H, J 8.6, 2.1, C₆H₃); 8.39 д (1H, J 2.1, C₆H₃). Найдено, %: С 52.23; Н 3.74; N 7.12. C₁₇H₁₅I₂N₂O. Вычислено, %: С 52.33; Н 3.87; N 7.18.

3-(4-диметиламинофенил)-2-метил-3,4-дигидро-4-хиназолинон (21). Выход 60.5%, т. пл. 228-230 °С, R_f 0.47 (гексан – ацетон, 3:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1683 (CO), 1610 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д., Гц: 2.15 с (3H, CH₃); 2.97 с (6H, NCH₃); 6.79-6.84 м (2H, C₆H₄NMe₂); 7.14-7.19 м (2H, C₆H₄NMe₂); 7.49 ддд (1H, J 8.0, 7.1, 1.0, C₆H₄); 7.63 уш. д (1H, J 8.1, C₆H₄); 7.81 ддд (1H, J 8.0, 7.1, 1.3, C₆H₄). Найдено, %: С 71.98; Н 4.98; N 17.68. C₁₇H₁₇N₃O. Вычислено, %: С 72.13; Н 5.10; N 17.71.

2-Метил-3-(3-метил-1-фенил-1H-5-пиразолил)-3,4-дигидро-4-хиназолинон (22). Выход 55.3%, т. пл. 158-160 °С, R_f 0.48 (гексан – ацетон, 3:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1691 (CO), 1610 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д., Гц: 2.23 с (3H, CH₃); 2.50 д (3H, J 0.4, 3-CH₃ Пир.); 6.45 к (1H, J 0.4, 4-Н Пир.); 7.35-7.48 м (5H, C₆H₅); 7.58 ддд (1H, J 7.9, 7.2, 1.2, C₆H₄); 7.65 ддд (1H, J 8.2, 1.2, 0.6, C₆H₄); 7.87 ддд (1H, J 8.2, 7.2, 1.6, C₆H₄); 8.25 ддд (1H, J 7.9, 1.6, 0.6, C₆H₄). Найдено, %: С 72.01; Н 4.98; N 1.68. C₁₉H₁₆N₄O. Вычислено, %: С 72.13; Н 5.10; N 17.71.

Общая методика получения 23a-з, 24a,б, 25a,б, 28, 29. Смесь 0.01 моля исходного хиназолина, 0.01 моля ароматического альдегида нагревают при 170-180 °С на бане Вуда 1 ч. После охлаждения остаток растирают со спиртом, отфильтровывают и сушат. Полученные соединения далее очищают перекристаллизацией из ДМФА. ТСХ проведена на пластинах марки “Silufol UV-254” в системе гексан – ацетон (3:1), проявитель – пары йода.

6-Иодо-2-[(Е)-2-фенил-1-этенил]-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинон (23а). Выход 58.3%, т. пл. 160-162°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1661 (CO), 1630 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 3.03 уш. т (2H, J 7.5, CH_2); 4.48 уш. т (2H, J 7.5, NCH_2); 7.08 д (1H, J 15.2, $\underline{CH=CH}$); 7.13-7.28 м (5H, C_6H_5); 7.39 д (1H, J 8.6, C_6H_3); 7.58 м (2H, C_6H_5); 7.82 д (1H, J 15.2, $CH=\underline{CH}$); 7.97 дд (1H, J 8.6, 2.1, C_6H_3); 8.46 д (1H, J 2.1, C_6H_3). Найдено, %: С 60.16; Н 3.88; N 5.78. $C_{24}H_{19}IN_2O$. Вычислено, %: С 60.26; Н 4.00; N 5.86.

6-Иодо-3-фенэтил-2-[(Е)-2-(4-хлорофенил)-1-этенил]-3,4-дигидро-4-хиназолинон (23б). Выход 55.2%, т. пл. 202-203°C, R_f 0.59. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1669 (CO), 1560 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 2.96-3.02 м (2H, CH_2); 4.47-4.53 м (2H, NCH_2); 7.10 д (1H, J 15.2, =CH); 7.12-7.27 м (5H, C_6H_5); 7.38 д (1H, J 8.6, C_6H_3); 7.36-7.41 м (2H, C_6H_4); 7.59-7.64 м (2H, C_6H_4); 7.76 д (1H, J 15.2, =CH); 7.97 дд (1H, J 8.6, 2.1, C_6H_3); 8.46 д (1H, J 2.1, C_6H_3). Найдено, %: С 56.13; Н 3.44; N 5.32. $C_{24}H_{18}ClIN_2O$. Вычислено, %: С 56.22; Н 3.54; N 5.46.

6-Иодо-3-фенэтил-2-[(Е)-2-(2,4-хлорофенил)-1-этенил]-3,4-дигидро-4-хиназолинон (23в). Выход 53.8%, т. пл. 168-170°C, R_f 0.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1687 (CO), 1626 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 2.98-3.94 м (2H, CH_2); 4.47-5.53 м (2H, NCH_2); 7.14 д (1H, J 15.2, =CH); 7.12-7.23 м (5H, C_6H_5); 7.37 ддд (1H, J 8.5, 2.2, 0.5, $C_6H_3Cl_2$); 7.44 дд (1H, J 8.6, 0.4, C_6H_3I); 7.47 д (1H, J 2.2, $C_6H_3Cl_2$); 7.86 д (1H, J 8.5, $C_6H_3Cl_2$); 7.99 дд (1H, J 8.6, 2.1, C_6H_3I); 8.04 уш.д (1H, J 15.2, =CH); 8.48 дд (1H, J 2.1, 0.4, C_6H_3I). Найдено, %: С 52.58; Н 3.04; N 5.02. $C_{24}H_{17}Cl_2IN_2O$. Вычислено, %: С 52.68; Н 3.13; N 5.12.

6-Иодо-2-[(Е)-2-(4-диметиламинофенил)-1-этенил]-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинон (23г). Выход 46.5%, т. пл. 214-215°C, R_f 0.49. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (CO), 1624 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 3.00-3.05 м (2H, CH_2); 3.07 с (6H, NMe_2); 4.41-4.47 м (2H, NCH_2); 6.66-6.72 м (2H, C_6H_4); 6.80 д (1H, J 15.0, =CH); 7.16-7.30 м (5H, C_6H_5); 7.36д (1H, J 8.6, C_6H_3); 7.43-7.48 м (2H, C_6H_4); 7.85 д (1H, J 15.0, =CH); 7.93 дд (1H, J 8.6, 2.2, C_6H_3); 8.42 д (1H, J 2.2, C_6H_3). Найдено, %: С 59.83; Н 4.54; N 7.92. $C_{26}H_{24}IN_3O$. Вычислено, %: С 59.89; Н 4.64; N 8.06.

6-Иодо-2-[(Е)-2-(4-нитрофенил)-1-этенил]-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинон (23д). Выход 56.1%, т. пл. 238-240°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1671 (CO), 1592 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 3.02 т (2H, J 7.3, $CH_2C_6H_5$); 4.54 т (2H, J 7.3, NCH_2); 7.09-7.15 м (1H); 7.18-7.25 м (4H, C_6H_5); 7.33 д (1H, J 15.2, $\underline{CH=CH}$); 7.41 д (1H, J 8.6, C_6H_3); 7.81 д (1H, J 15.2, $CH=\underline{CH}$); 7.86-7.91 м (2H, C_6H_4); 8.00 дд (1H, J 8.6, 2.1, C_6H_3); 8.23-8.28 м (2H, C_6H_4); 8.49 (1H, J 2.1, C_6H_3). Найдено, %: С 54.96; Н 3.38; N 7.88. $C_{24}H_{18}IN_3O_3$. Вычислено, %: С 55.08; Н 3.47; N 8.03.

6-Иодо-2-[(Е)-2-(4-изопропилфенил)-1-этинил]-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинон (23е). Выход 45.3%, т. пл. 158-160°C, R_f 0.62. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1672 (CO), 1631 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 1.30 д (2H, J 6.9, 2-CH₃); 2.95 с (1H, J 6.9, CH); 2.99-3.06 м (2H, CH₂C₆H₅); 4.43-4.50 м (2H, NCH₂); 7.02 д (1H, J 15.2, =CH); 7.15-7.29 м (7H, Ar); 7.39 дд (1H, J 8.6, 0.3, =CH); 7.50-7.54 м (2H, C₆H₄); 7.83 д (1H, J 15.2, =CH); 7.97 дд (1H, J 8.6, 2.1, =CH); 8.45 дд (1H, J 2.1, 0.6, =CH). Найдено, %: С 62.23; Н 4.64; N 5.22. C₂₇H₂₅IN₂O. Вычислено, %: С 62.31; Н 4.84; N 5.38.

6-Иодо-2-[(Е)-2-(1-метил-1H-3-индолил)-1-этинил]-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинон (23ж). Выход 50.2%, т. пл. 198-200°C, R_f 0.48. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1665 (CO), 1621 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 3.06-3.11 м (2H, CH₂); 3.91 с (3H, CH₃); 4.45-4.50 м (2H, NCH₂); 7.01 д (1H, J 15.0, =CH); 7.17-7.44 м (9H, Ar); 7.75 с (1H, =CHN); 7.85-7.88 м (1H, Ar); 7.93 дд (1H, J 8.6, 2.2, C₆H₃); 8.20 д (1H, J 15.0, =CH); 8.43 д (1H, J 2.2, C₆H₃). Найдено, %: С 60.96; Н 4.08; N 7.82. C₂₇H₂₂IN₃O. Вычислено, %: С 61.03; Н 4.17; N 7.91.

2-(5-Бromo-2-оксо-1-пропил-2,3-дигидро-1H-3-индолилиденметил)-6-иодо-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинон (23з). Выход 49.2%, т. пл. 248-250°C, R_f 0.46. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (CO), 1664 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 1.02 т (3H, J 7.4, CH₃); 1.66-1.79 м (2H, CH₂CH₃); 3.00-3.07 м (2H, CH₂C₆H₅); 3.71 т (2H, NCH₂); 4.42 м (2H, NCH₂); 6.89 д (1H, J 8.4, =CH); 6.96-7.03 м (1H, Ar); 7.11-7.21 м (4H, Ar); 7.36 с (1H, =CH); 7.44 дд (1H, J 8.4, 2.1, =CH); 7.45 д (1H, J 8.5, =CH); 8.11 дд (1H, J 8.5, 2.1, =CH); 8.43 д (1H, J 2.1, =CH); 8.58 д (1H, J 2.1, =CH). Найдено, %: С 52.26; Н 3.84; N 6.42. C₂₇H₂₅IN₂O. Вычислено, %: С 52.36; Н 3.92; N 6.54.

3-(4-Диметиламинофенил)-2-[(Е)-2-(4-хлорофенил)-1-этинил]-3,4-дигидро-4-хиназолинон (24а). Выход 52.4%, т. пл. 210-212°C, R_f 0.51. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1678 (CO), 1633 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 3.09 с (6H, NCH₃); 6.44 д (1H, J 15.5, =CH); 6.80-6.85 м (2H, C₆H₄NMe₂); 7.05-7.10 м (2H, C₆H₄NMe₂); 7.29-7.36 м (4H, C₆H₄Cl); 7.43 дд (1H, J 7.9, 7.0, 1.3, C₆H₄); 7.68 уш. д (1H, J 8.2, C₆H₄); 7.76 дд (1H, J 8.2, 7.0, 1.5, C₆H₄); 7.87 д (1H, J 15.5, =CH); 8.14 дд (1H, J 7.9, 1.5, C₆H₄). Найдено, %: С 71.68; Н 4.98; N 10.38. C₂₄H₂₀ClN₃O. Вычислено, %: С 71.73; Н 5.02; N 10.46.

3-(4-Диметиламинофенил)-2-[(Е)-2-(2,4-хлорофенил)-1-этинил]-3,4-дигидро-4-хиназолинон (24б). Выход 51.8%, т. пл. 242-244°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1682 (CO), 1630 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 3.08 с (6H, NCH₃); 6.49 д (1H, J 15.5, =CH); 6.79-6.84 м (2H, C₆H₄NMe₂); 7.06-7.11 м (2H, C₆H₄NMe₂); 7.24 дд (1H, J 8.5, 2.0, C₆H₃); 7.29 д (1H, J 8.5, C₆H₃); 7.44 д (1H, J 2.0, C₆H₃); 7.45 дд (1H, J 8.0, 6.7, 1.6, C₆H₄); 7.71-7.80

м (2H, C₆H₄); 8.12 д (1H, *J* 15.5, =CH); 8.15 дд (1H, *J* 8.0, 1.2, C₆H₄). Найдено %, С 65.98; Н 4.28; N 9.58. C₂₄H₁₉Cl₂N₃O. Вычислено, %: С 66.06; Н 4.39; N 9.63.

3-(3-Метил-1-фенил-1H-5-пиразолил)-2-[(E)-2-(4-хлорофенил)-1-этенил]-3,4-дигидро-4-хиназолинон (25a). Выход 50.5%, т. пл. 216-218°C, *R_f* 0.51. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1682 (CO), 1636 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *Гц*: 2.46 с (3H, CH₃); 6.35 д (1H, *J* 15.4, =CH); 6.39 уш. с (1H, 4-Н-пир.); 7.22-7.30 м (5H, C₆H₅); 7.34-7.43 м (4H, C₆H₄Cl); 7.48 ддд (1H, *J* 7.9, 7.2, 1.1, C₆H₄); 7.66 уш. д (1H, *J* 8.1, C₆H₄); 7.80 ддд (1H, *J* 8.1, 7.2, 1.5, C₆H₄); 7.81 д (1H, *J* 15.4, =CH); 8.14 дд (1H, *J* 7.9, 1.5, C₆H₄). Найдено, %: С 71.04; Н 4.28; N 12.68. C₂₆H₁₉ClN₄O. Вычислено, %: С 71.15; Н 4.36; N 12.77.

2-[(E)-2-(2,4-Дихлорфенил)-1-этенил]-3-(3-метил-1-фенил-1H-5-пиразолил)-3,4-дигидро-4-хиназолинон (25b). Выход 49.7%, т. пл. 206-208°C, *R_f* 0.43. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1694 (CO), 1631 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *Гц*: 2.44 с (3H, CH₃); 6.40 с (1H, 4-Н-пир.); 6.43 д (1H, *J* 15.4, =CH); 7.22-7.34 м (6H, Ar); 7.44-7.53 м (3H, Ar); 7.70 уш. д (1H, *J* 8.1, C₆H₄); 7.81 уш. ддд (1H, *J* 8.1, 7.1, 1.4, C₆H₄); 8.06 д (1H, *J* 15.4, =CH); 8.15 уш. д (1H, *J* 7.9, C₆H₄). Найдено, %: С 65.91; Н 3.78; N 11.78. C₂₆H₁₈Cl₂N₄O. Вычислено, %: С 65.97; Н 3.83; N 11.84.

Хиназолины **26, 27** получены аналогично хиназолинам **20,21**.

6-Иод-2-метил-3-(4-хлорофенил)-3,4-дигидро-4-хиназолинон (26). Выход 60.3%, т. пл. 158-160°C, *R_f* 0.59. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1681 (CO), 1671 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *Гц*: 2.17 с; 7.33-7.38 м (2H); 7.38 дд (*J* 8.5, 0.3); 7.53-7.58 м; 8.01 дд (*J* 8.5, 2.1); 8.40 дд (*J* 2.1, 0.3). Найдено, %: С 45.38; Н 2.46; N 6.98. C₁₅H₁₀ClIN₂O. Вычислено, %: С 45.43; Н 2.54; N 7.06.

4-(2-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил)-1-бензенсульфамид (27). Выход 45.8%, т. пл. 264-266°C, *R_f* 0.5. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3279 (NH₂), 1668 (CO), 1654 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *Гц*: 2.20 с (3H, CH₃); 7.30 уш. с (2H, NH₂); 7.45 ддд (1H, *J* 7.9, 7.2, 1.0, C₆H₄); 7.50-7.55 м (2H, C₆H₄SO₂); 7.61 уш. д (1H, *J* 8.2, C₆H₄); 7.76 ддд (1H, *J* 8.2, 7.2, 1.5, C₆H₄); 8.03-8.08 м (2H, C₆H₄SO₂); 8.12 уш. д (1H, *J* 7.9, C₆H₄). Найдено, %: С 57.01; Н 4.08; N 13.28. C₁₅H₁₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 57.13; Н 4.16; N 13.33.

6-Иод-2-[(E)-2-(5-нитро-2-фурил)-1-этенил]-3-(4-хлорофенил)-3,4-дигидро-4-хиназолинон (28). Выход 70.5%, т. пл. 268-270°C, *R_f* 0.52. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1682 (CO), 1631 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *Гц*: 6.47 дд (1H, *J* 15.3, 0.4, CH=C \underline{H} -фуран); 7.04 дт (1H, *J* 3.9, 0.4, 4-Н фуран); 7.36-7.41 м (2H, C₆H₄); 7.49 дд (1H, *J* 8.5, 0.4, C₆H₃); 7.49 д (1H, *J* 3.9, 3-Н фуран); 7.61-7.66 м (2H, C₆H₄); 7.79 д (1H, *J* 15.3, C \underline{H} =CH-фуран); 8.07

дд (1H, J 8.5, 2.1, C₆H₃); 8.46 дд (1H, J 2.1, 0.4, C₆H₃). Найдено, %: С 46.18; Н 2.01; N 7.98. C₂₀H₁₁ClN₃O₄. Вычислено, %: С 46.22; Н 2.13; N 8.09.

4-{2-[(Е)-2-(3-Нитрофенил)-1-этинил]-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил}-1-бензолсульфамид (29). Выход 45.5%, т. пл. 310-312°C, R_f 0.45. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3310 (NH₂), 1655 (CO), 1604 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., Гц: 6.52 д (1H, J 15.5, CH=CH); 7.33 уш. с (2H, NH₂); 7.50 ддд (1H, J 8.1, 7.1, 1.2, C₆H₄); 7.52-7.57 м (2H, C₆H₄SO₂); 7.61 т (1H, J 7.9, 5-Н C₆H₄NO₂); 7.72-7.78 м (2H, Ar); 7.83 ддд (1H, J 8.1, 7.1, 1.5, C₆H₄); 8.00 д (1H, J 15.3, CH=CH); 8.08-8.13 м (2H, C₆H₄SO₂); 8.12-8.19 м (2H, Ar); 8.23 т (1H, J 1.8, 2-Н C₆H₄NO₂). Найдено, %: С 58.81; Н 3.55; N 12.38. C₂₂H₁₆N₄O₅S. Вычислено, %: С 58.92; Н 3.60; N 12.49.

Общая методика получения хиназолинов 30-33. Смесь 0.01 моля 2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она (19а) и 0.005 моля 1,2-диаминоэтана, 1,4-диаминобутана, 1,6-диаминогексана или N-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина нагревают 4 ч на бане Вуда при 160-170°C. После охлаждения, при получении соединений 30-32, остаток растирают со спиртом, отфильтровывают и сушат. При получении соединения 33, маслообразной остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса и используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

3,3'-Этан-1,2-диилбис[(2-метилхиназолин)-4(3Н)-он] (30). Выход 66.0%, т. пл. 304-306°C, R_f 0.67 (этанол – дихлорэтан, 1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1672 (CO), 1619 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄: 1/3), δ , м.д., Гц: 2.77 с (6H, CH₃); 4.33 с (4H, CH₂); 7.43 ддд (2H, J 7.9, 7.1, 1.1, C₆H₄); 7.55 ддд (2H, J 8.2, 1.1, 0.5, C₆H₄); 7.74 ддд (2H, J 8.2, 7.1, 1.6, C₆H₄); 8.10 ддд (2H, J 7.9, 1.6, 0.5, C₆H₄). Найдено, %: С 69.24; Н 5.95; N 16.06. C₂₀H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 69.35; Н 5.24; N 16.17.

3,3'-Бутан-1,4-диилбис[(2-метилхиназолин)-4(3Н)-он] (31). Выход 47.5%, т. пл. 258-260°C, R_f 0.7 (этанол – дихлорэтан, 1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1668 (CO), 1595 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.78-1.88 м (4H, 2·CH₂); 2.63 с (6H, CH₃); 4.09-4.19 м (4H, 2·NCH₂); 7.39 ддд (2H, J 7.9, 7.2, 1.1, C₆H₄); 7.50 уш. д (2H, J 8.2, C₆H₄); 7.67 ддд (2H, J 8.2, 7.1, 1.6, C₆H₄); 8.10 дд (2H, J 7.9, 1.6, C₆H₄). Найдено, %: С 70.46; Н 5.88; N 14.88. C₂₂H₂₂N₄O₂. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 14.96.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[(2-метилхиназолин)-4(3Н)-он] (32). Выход 72%, т. пл. 178-180°C, R_f 0.7 (этанол – дихлорэтан, 1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1647 (CO), 1624 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄: 1/3), δ , м.д., Гц: 1.48-1.59 м (4H, 2-CH₂); 1.68-1.80 м (4H, 2-CH₂); 2.61 с (6H, 2-CH₃); 4.01-4.07 м (4H, 2-NCH₂); 7.38 ддд (2H, J 7.9, 7.1, 1.2, C₆H₄); 7.49 ддд (2H, J 8.2, 1.2, 0.6, C₆H₄); 7.66 ддд (2H, J 8.2, 7.1, 1.6, C₆H₄); 8.10 ддд (2H, J 7.9, 1.6, 0.6,

C₆H₄). Найдено, %: С 71.59; Н 6.51; N 13.92. C₂₄H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 71.62; Н 6.60; N 14.15.

3,3'-[иминобис(этен-2,1диил)]дихиназолин-4(3Н)-он (33). Выход 67.7%, т. пл. 118-120°C, *R_f* 0.71. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3569, 3465, 3250 (NH), 1666 (CO), 1596 (C=C-C=N).

Общая методика получения 34а,б, 35а-д, 36а,б. Смесь 0.005 моля бисхиназолина и 0.011 моля ароматического или гетероциклического альдегида в 30 мл уксусного ангидрида кипятят 8 ч с обратным холодильником. Раствор упаривают до половины объема, оставляют на холоду, выпавший продукт отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ДМФА. ТСХ проведена на пластинах марки "Silufol UV-254" в системе этанол – дихлорэтан (1:1), проявитель – пары йода.

2-[(Z)-2-(4-хлорфенил)-1-этенил]-3-(4-{2-[(Z)-2-(4-хлорфенил)-1-этенил]-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил}бутил)-3,4-дигидро-4-хиназолинон (34а). Выход 48.6%, т. пл. 260-262°C, *R_f* 0.65. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1671 (CO), 1655 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *Гц*: 1.85-1.97 м (4H, 2-CH₂); 4.36-4.46 м (4H, 2-NCH₂); 7.33-7.42 м (6H, Ar); 7.38 д (2H, *J* 15.2, CH=CH); 7.60 ддд (2H, *J* 8.2, 1.2, 0.5, Ar); 7.71 ддд (2H, *J* 8.2, 7.0, 1.6, Ar); 7.72-7.77 м (4H, C₆H₄Cl); 7.92 д (2H, *J* 15.2, CH=CH); 8.12 ддд (2H, *J* 7.9, 1.6, 0.5, Ar). Найдено, %: С 69.69; Н 4.48; N 8.94. C₃₆H₂₈Cl₂N₄O₂. Вычислено, %: С 69.79; Н 4.56; N 9.04.

2-[(Z)-2-(2,4-дихлорфенил)-1-этенил]-3-(4-{2-[(Z)-2-(2,4-дихлорфенил)-1-этенил]-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил}бутил)-3,4-дигидро-4-хиназолинон (34б). Выход 46.8%, т. пл. 268-270°C, *R_f* 0.63. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1673 (CO), 1632 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., *Гц*: 1.84-1.94 м (4H, 2-CH₂); 4.35-4.45 м (4H, 2-NCH₂); 7.29 дд (2H, *J* 8.5, 2.0, 5-Н C₆H₃Cl₂); 7.38-7.44 м (2H, C₆H₄); 7.42 д (2H, *J* 15.2, CH=CH); 7.47 д (2H, *J* 2.0, 2-Н C₆H₃Cl₂); 7.63-7.75 м (4H, Ar); 8.04 д (2H, *J* 8.5, 6-Н C₆H₃); 8.12 дд (2H, *J* 8.1, 1.1, C₆H₄); 8.23 д (2H, *J* 15.2, CH=CH). Найдено, %: С 62.79; Н 3.78; N 8.02. C₃₆H₂₆Cl₄N₄O₂. Вычислено, %: С 62.81; Н 3.81; N 8.14.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-[(E)-2-фенилвинил]хиназолин-4(3Н)-он] (35а). Выход 76.1%, Тпл. 188-190°C, *R_f* 0,60. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1668 (CO), 1611 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/ CCl₄:1/3), δ , м.д., *Гц*: 1.42-1.50 м (4H, 2-CH₂); 1.68-1.80 м (4H, 2-CH₂); 4.26-4.33 м (4H, 2-NCH₂); 7.33-7.44 м (6H, Ar); 7.38 д (2H, *J* 15.3, CH=CH); 7.47 ддд (2H, *J* 7.9, 7.1, 1.2, C₆H₄); 7.66 уш.д (2H, *J* 8.3); 7.76-7.83 м (6H, *J*=7.9, Ar). 7.90 д (2H, *J* 15.3, CH=CH); 8.10 дд (2H, *J* 7.9, 1.4, C₆H₄). Найдено, %: С 78.73, Н 6.05, N 9.52. C₃₈H₃₄N₄O₂. Вычислено, %: С 78.87, Н 5.92, N 9.68.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-[(E)-2-(4-фторфенил)винил]хиназолин-4(3Н)-он] (35б). Выход 75.2%, Тпл. 246-248°C, *R_f* 0.56. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1662 (CO), 1600 (C=C-C=N).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$:1/3), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 1.41-1.49 м (4Н, 2-CH $_2$); 1.61-1.73 м (4Н, 2-CH $_2$); 4.25-4.32 м (4Н, 2-NCH $_2$); 7.18-7.26 м (4Н, C $_6$ H $_4$ F); 7.34 д (2Н, J 15.3, CH=CH); 7.62 ддд (2Н, J 7.9, 7.1, 1.1, C $_6$ H $_4$); 7.66 уш.д (2Н, J 8.2, C $_6$ H $_4$); 7.77-7.88 м (6Н, Ar); 7.89 д (2Н, J 15.3, CH=CH); 8.09 д (2Н, J 7.9, 1.4, C $_6$ H $_4$). Найдено, %: С 74.34, Н 5.42, N 8.85. C $_{38}$ H $_{32}$ F $_2$ N $_4$ O $_2$. Вычислено, %: С 74.25, Н 5.25, N 9.11.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-[(E)-2-(2,4-дихлорфенил)винил]хиназолин-4(3H)-он] (35в). Выход 78.3%, Тпл. 276-278°C, R_f 0.66. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1668 (CO), 1607 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$:1/3), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 1.37-1.49 м (4Н, 2-CH $_2$); 1.60-1.72 м (4Н, 2-CH $_2$); 4.24-4.30 м (4Н, 2-NCH $_2$); 7.43-7.54 м (4Н, Ar); 7.48 д (2Н, J 15.3, CH=CH); 7.62 д (2Н, J 2.1, 3-Н, C $_6$ H $_3$); 7.71 уш.д (2Н, J 8.2, C $_6$ H $_4$); 7.83 ддд (2Н, J 8.2, 7.1, 1.5, C $_6$ H $_4$). 8.06-8.12 м (4Н, Ar); 8.13д (2Н, J 15.3, CH=CH). Найдено, %: С 63.56, Н 4.47, N 8.00. C $_{38}$ H $_{30}$ Cl $_4$ N $_4$ O $_2$. Вычислено, %: С 63.70, Н 4.22, N 7.82.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-пиридин-3-илвинил]хиназолин-4(3H)-он} (35г). Выход 86.1%, т.пл. 220-221°C, R_f 0,56. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1669 (CO), 1607 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$:1/3), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 1.41-1.49 м (4Н, 2-CH $_2$); 1.62-1.73 м (4Н, 2-CH $_2$); 4.26-4.34 м (4Н, 2-NCH $_2$); 7.43 уш.дд (2Н, J 8.0, 4.8, 5-Н Пир.); 7.49 ддд (2Н, J 8.0, 5.9, 1.2, C $_6$ H $_4$); 7.53 (2Н, J 15.3, CH=CH); 7.68 ддд (2Н, J 8.2, 1.2, 0.6, C $_6$ H $_4$); 7.81 ддд (2Н, J 8.2, 7.1, 1.6, C $_6$ H $_4$); 7.92 д (2Н, J 15.3, CH=CH); 8.10 ддд (2Н, J 8.0, 1.6, 0.6, 6-Н пиридин); 8.25 ддд (2Н, J 8.0, 2.2, 1.6, C $_6$ H $_4$); 8.54 дд (2Н, J 4.8, 1.6, 4-Н пиридин); 8.96 д (2Н, J 0.6, 2-Н пиридин). Найдено, %: С 74.57, Н 5.73, N 14.30. C $_{36}$ H $_{32}$ N $_6$ O $_2$. Вычислено, %: С 74.46, Н 5.55, N 14.47.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-(2-тиенил)винил]хиназолин-4(3H)-он} (35д). Выход 78,1%, т.пл. 208-210°C, R_f 0,58. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (CO), 1607 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$:1/3), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 1.44-1.52 м (4Н, 2-CH $_2$); 1.63-1.75 м (4Н, 2-CH $_2$); 4.21-4.29 м (4Н, 2-NCH $_2$); 7.04 д (2Н, J 15.3, CH=CH); 7.13 дд (2Н, J 4.9, 3.7, 4-Н тиофен); 7.43-7.50 м (2Н, J 7.9, Ar); 7.55-7.67 м (6Н, Ar); 7.76-7.83 м (2Н, Ar); 8.08 д (2Н, J 15.0, CH=CH); 8.07-8.11 м (2Н, Ar). Найдено, %: С 69.28, Н 4.90, N 9.23. C $_{34}$ H $_{30}$ N $_4$ O $_2$ S $_2$. Вычислено, %: С 69.13, Н 5.12, N 9.48.

N,N-Бис{2-[4-оксо-2-[(E)-2-фенилвинил]хиназолин-3(4H)-ил]этил}ацетамид (36а). Выход 45.1%, т. пл. 254-256°C, R_f 0.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1662, 1608 (CO), 1570 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 2.14 м (3Н, CH $_3$); 3.67-3.75 м (4Н, 2-CH $_2$); 4.37-4.44 м (2Н, CH $_2$); 4.55-4.62 м (2Н, CH $_2$); 7.29-7.46 м (9Н, Ar); 7.64-7.84 м (9Н, Ar); 7.97 д (1Н, J 15.0, =CH); 7.99 д (1Н, J 15.0, =CH); 8.14 дд (1Н, J 8.0, 1.5, C $_6$ H $_4$); 8.15 дд (1Н, J 8.0, 1.5,

C₆H₄). Найдено, %: С 76.32; Н 5.48; N 12.28. C₃₆H₃₁N₅O₂. Вычислено, %: С 76.44; Н 5.52; N 12.38.

N,N-Бис{2-[2-[(E)-2-(4-нитрофенил)винил]-4-оксохиназолин-3(4H)-ил]этил}ацетамид (366). Выход 42.2%, т. пл. 298-300°C, *R_f* 0.65. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1675, 1592 (CO), 1572 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., Гц: 1.85 уш.с (3H, CH₃); 3.57 уш.т (2H, *J* 7.0, CH₂); 3.64 уш.т (2H, *J* 6.3, CH₂); 4.35 уш.т (2H, *J* 7.0, CH₂); 4.58 уш.т (2H, *J* 6.3, CH₂); 7.45-7.56 м (2H, Ar); 7.62-7.74 м (3H, Ar); 7.76-7.94 м (5H, Ar); 7.98-8.15 м (8H, Ar); 8.18-8.23 м (2H, Ar). Найдено, %: С 65.86; Н 4.38; N 14.88. C₃₆H₂₉N₇O₆. Вычислено, %: С 65.95; Н 4.46; N 14.95.

Общая методика получения 6-замещенных бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов 44а-ж. Смесь 0.01 моля 4-метил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина и 0.02 моля соответствующего альдегида кипят в 30 мл уксусного ангидрида 8ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Полученные соединения далее очищают перекристаллизацией из ДМФА. ТСХ проведена на пластинах марки "Silufol UV-254" в системе этанол – дихлорэтан (1:1), проявитель – пары йода.

6-Бензил-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (44а). Выход 45.3%, т. пл. 218-220°C, *R_f* 0,4. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1622, 1597 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., Гц: 2.83 с (3H, CH₃); 4.38 уш.с (2H, CH₂); 7.21 тт (1H, *J* 7.3, 1.4, Ar); 7.28-7.34 м (2H, Ar); 7.47-7.61 м (7H, Ar); 7.88 уш.т (1H, *J* 1.0, =CH); 7.90-7.95 м (1H, Ar); 8.49-8.56 м (2H, Ar); 9.01-9.07 м (1H, Ar). Найдено, %: С 80.86; Н 4.98; N 13.88. C₂₇H₂₀N₄. Вычислено, %: С 80.98; Н 5.03; N 13.99.

1-(4-Метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметил)-2-нафтилацетат (44б). Выход 48.2%, т. пл. 238-240°C, *R_f* 0,56. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1755, 1679 (CO), 1621, 1599 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., Гц: 2.30 с (3H, COCH₃); 2.59 с (3H, CH₃); 4.86 д (2H, *J* 1.3, CH₂); 7.13 т (1H, *J* 1.3, =CH); 7.37 д (1H, *J* 8.9, C₆H₂); 7.39-7.62 м (7H, Ar); 7.92-7.97 м (3H, Ar); 7.99-8.04 м (1H, Ar); 8.55-8.60 м (2H, *o*-C₆H₅); 9.15-9.20 м (1H, Ar). Найдено, %: С 80.36; Н 4.86; N 11.28. C₃₃H₂₄N₄O. Вычислено, %: С 80.47; Н 4.91; N 11.37.

6-(2,4-Дихлорбензил-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (44в). Выход 51.2%, т. пл. 224-226°C, *R_f* 0.42. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1618, 1600 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., Гц: 2.79 с (3H, CH₃); 4.42 (2H, CH₂); 7.31 дд (1H, *J* 8.3, 2.0, H-5; C₆H₃Cl₂); 7.35 д (1H, *J* 8.3, H-6; C₆H₃Cl₂); 7.52-7.63 м (5H, Ar); 7.68 д (1H, *J* 2.0, H-3; C₆H₃Cl₂); 7.74 уш. (1H, =CH); 7.76-7.92 м (1H, Ar); 8.51-8.57 м (2H, *o*-C₆H₅);

9.03-9.08 м (1H, Ar). Найдено, %: С 69.01; Н 3.76; N 11.82. $C_{27}H_{18}Cl_2N_2$. Вычислено, %: С 69.09; Н 3.87; N 11.94.

4-Метил-6-(4-метоксибензил)-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]-пиримидин (44г). Выход 50.3%, т. пл. 198-200°C, R_f 0,45. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1612, 1599 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 2.85 с (3H, CH₃); 3.70 с (3H, COCH₃); 4.31 уш.с (2H, CH₂); 6.85-6.90 м (2H, C₆H₄OCH₃); 7.39-7.44 м (2H, C₆H₄OCH₃); 7.54-7.63 м (5H, Ar); 7.86 т (1H, J 0.9, =CH); 7.91-7.98 м (1H, Ar); 8.52-8.57 м (2H, *o*-C₆H₅); 9.04-9.11 м (1H, Ar). Найдено, %: С 78.01; Н 5.02; N 12.88. $C_{28}H_{22}N_4O$. Вычислено, %: С 78.12; Н 5.15; N 13.01.

4-Метил-2-фенил-6-[(E)-2-пропенил-3-фенил]бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (44д). Выход 46.2%, т. пл. 204-206°C, R_f 0,45. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1625, 1597 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 8.97-9.03 м (1H); 8.50-8.56 м (2H); 7.86-7.92 м (1H); 7.60 т (J 1.0); 7.44-7.54 м; 7.36-7.40 м; 7.23-7.29 м; 7.16 тт (J 7.3, 1.4); 6.62 д (J 15.8, CH=CH); 6.60 дт (J 15.8, 5.7, CH=CH); 3.93 дд (J 5.7, 1.0); 2.84 с (3H). Найдено, %: С 81.56; Н 5.08; N 13.08. $C_{29}H_{22}N_4$. Вычислено, %: С 81.66; Н 5.20; N 13.14.

3-Бензилоксифенил-(2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)метан (44е). Выход 44.5%, т. пл. 220-222°C, R_f 0,45. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1598, 1573 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 2.85 с (3H, CH₃); 4.31 уш.с (2H, CH₂); 5.05 с (2H, OCH₂); 6.92-6.97 м (2H, *n*-C₆H₄); 7.25-7.44 м (7H, Ar); 7.54-7.63 м (5H, Ar); 7.87 т (J 1.0, =CH); 7.92-7.97 м (1H, C₆H₄); 8.52-8.57 м (2H, C₆H₅); 9.05-9.11 м (1H, C₆H₄). Найдено, %: С 80.56; Н 5.08; N 10.98. $C_{34}H_{26}N_4O$. Вычислено, %: С 80.61; Н 5.17; N 11.06.

4-Метил-6-(тиенилметил)-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (44ж). Выход 44.5%, т. пл. 198-200°C, R_f 0,46. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1623, 1599 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 2.81 с (3H, CH₃); 4.57 уш.с (2H, CH₂); 6.98 дд (1H, J 5.1, 3.5, 4-Н тиоф.); 7.11 уш.дд (1H, J =3.5, 1.2, 3-Н тиоф.); 7.36 дд (1H, J 5.1, 1.2, 5-Н тиоф.); 7.52-7.61 м (5H, Ar); 7.90 уш.с (1H, =CH); 7.90-7.96 м (1H, Ar); 8.48-8.54 м (2H, *o*-C₆H₅); 8.98-9.04 м (1H, Ar). Найдено, %: С 73.66; Н 4.38; N 13.68. $C_{25}H_{18}N_4S$. Вычислено, %: С 73.87; Н 4.46; N 13.78.

Общая методика получения стирилпроизводных 45а,б, 46, 47а,б. Смесь 0.01 моля соответствующего тетрацикла 0.02 моля ароматического альдегида, 0.02 моля безводного ZnCl₂ нагревают при 170-180°C на бане Вуда 3-4 ч. После охлаждения остаток растирают со спиртом, фильтруют, сушат и очищают перекристаллизацией из ДМФА.

6-Метил-4-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этинил]-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (45а). Выход 56.2%, т. пл. > 310°C, R_f 0,52.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1620, 1597 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 2.76 д (3H, J 1.0, CH_3); 7.53-7.67 м (5H, Ar); 7.90-7.94 м (1H, Ar); 8.20-8.25 м (2H); 8.29-8.34 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 8.40 д (1H, J 15.4, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$); 8.43 уш. (1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CCH}_3$); 8.44 д (1H, J 15.4, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}$); 8.70-8.75 м (2H, o - C_6H_5); 9.16-9.20 м (1H, Ar). Найдено, %: С 73.47; Н 4.82; N 15.28. $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.51; Н 4.91; N 15.31.

6-Метил-2-фенил-4-[(E)-2-(4-хлорфенил)-1-этенил]-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (456). Выход 57.0%, т. пл. 258-260°C, R_f 0,42. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1686, 1619 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 2.69 д (3H, J 1.0, CH_3); 7.41-7.46 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.49-7.58 м (5H, Ar); 7.84-7.91 м (3H, Ar); 8.01 д (1H, J 15.2, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$); 8.16 к (1H, J 1.0, =CH); 8.25 д (1H, J 15.2, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}$); 8.62-8.66 м (2H, Ar); 9.07-9.11 м (1H, Ar). Найдено, %: С 75.11; Н 4.16; N 12.42. $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_4$. Вычислено, %: С 75.25; Н 4.28; N 12.54.

6-(4-Нитробензил)-4-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этенил]-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (46). Выход 51.5%, т. пл. > 310°C, R_f 0,44. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1666, 1595 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 4.56 уш.с (2H, CH_2); 7.54-7.70 м (5H, Ar); 7.75-7.80 м (2H, n - C_6H_4); 7.92 уш.д (1H, J 8.0, C_6H_4); 8.13-8.18 м (2H, n - C_6H_4); 8.20-8.25 м (2H, n - C_6H_4); 8.29-8.34 м (2H, n - C_6H_4); 8.38 д (1H, J 15.4, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$); 8.47 д (1H, J 15.4, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}$); 8.71 уш.с (1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CCH}$); 8.70-8.76 м (2H, o - C_6H_5); 9.13 уш.д (1H, J 7.7, C_6H_4). Найдено, %: С 70.47; Н 3.72; N 14.48. $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.58; Н 3.83; N 14.53.

6-(4-Нитробензил)-4-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этенил]бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ол (47а). Выход 50.4%, т. пл. > 310°C, R_f 0,31. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1671 (CO), 1604 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 4.44 с (2H, CH_2); 7.44-7.52 м (2H, Ar); 7.70-7.75 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 7.80-7.85 м (1H, C_6H_4); 8.07-8.17 м (6H, Ar); 8.29-8.34 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 8.41 уш. (1H); 8.93 уш. (1H); 12.49 уш. (1H, OH). Найдено, %: С 64.77; Н 3.42; N 16.18. $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.86; Н 3.50; N 16.21.

6-(4-Хлорбензил)-4-[(E)-2-(4-хлорфенил)-1-этенил]бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ол (47б). Выход 53.8%, т. пл. > 310°C, R_f 0,33. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1658 (CO), 1614, 1600 (C=C-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 4.28 уш. (2H, CH_2); 7.30-7.35 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.46-7.51 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.56-7.61 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.82-7.93 м (2H, C_6H_4); 7.89 уш. (1H, =CH); 7.90 д (1H, J 15.8, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$); 8.06 д (1H, J 15.8, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}$); 8.27-8.35 м (1H, C_6H_4); 8.90-8.98 м (1H, C_6H_4); 12.38 уш. (1H, OH). Найдено, %: С 67.51; Н 3.56; N 11.12. $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 67.61; Н 3.65; N 11.26.

ВЫВОДЫ

1. На примере различных метилпиримидинов (включая моно-, би- и тетрациклические системы, а также аннелированные соединения с мостиковым атомом азота) показан общий характер взаимодействия с ароматическими и гетероароматическими альдегидами и приемлемость реакций для синтеза различных пиримидинсодержащих азаетероциклических соединений с протяженной системой π -сопряжения.
2. Установлена региоселективность конденсации 2, 4-диметилпиримидинов с карбонильными соединениями. Показано, что взаимодействие замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов с ароматическими и гетероциклическими альдегидами, а также 1-алкилизатином приводит исключительно к конденсации по метильной группе положения 2 и образованию соответствующих 2-[(*E*)-2-арил(гетарил)-1-этинил]-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов.
3. Разработаны пути синтеза ранее неописанных бис-хиназолинов, связанных гибкими линкерами из двух, четырех, шести метиленовых групп и остатком 2,2'-диэтиламина, и на их основе впервые осуществлен синтез бис-стирилпроизводных.
4. Разработан метод синтеза конденсированных бициклических пиримидиновых систем на базе пиридо[1,2-а]пиримидина и хиназолина, сочетающих протяженную систему π -сопряжения и фармакофорные группы в боковой цепи.
- 5*. Впервые в качестве синтонов для конструирования полициклических азаетероциклов с протяженной цепью π -сопряжения предложены тетрациклические системы, включающие пиримидиновое кольцо с мостиковым атомом азота. Изучена региоселективность реакций ароматических и гетероциклических альдегидов с 5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]-пиридо[2,3-d]пиримидинами, содержащими химически активные метильные группы и метиленовый фрагмент.
* Установлено, что реакция 4-метил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина протекает исключительно по метиленовой группе пиридинового фрагмента и сопровождается 1,3-прототропным сдвигом, результатом которого является перемещение двойной связи из экзоциклического положения в кольцо и образование 6-арилметил(гетерил)-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов.
6. Показано, что (*RS*)-4,6-диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4,5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин, в котором активное положение 6 заблокировано метильной группой, не конденсируется с ароматическими и гетероциклическими альдегидами при кипячении в

уксусном ангидриде, но гладко образует соответствующие 4-стирилпроизводные при совместном нагревании реагентов в присутствии $ZnCl_2$.

7. Выявлен ряд соединений с антибактериальной, антимоноаминоксидазной и симпатолитической активностью. Показано, что 6-иодо-2-[(*E*)-2-(4-диметиламинофенил)-1-этиленил]-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинон проявляет заметное антимоноаминоксидазное действие, а N,N-бис{2-[2-[(*E*)-2-(4-нитрофенил)винил]-4-оксохиназолин-3(*4H*)-ил]этил}ацетамид - выраженную антибактериальную активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gabriel S., Colman J. Derivatives of pyrimidines and methylated pyrimidines. *Ber.*, 1903, v. 36, № 4, p. 3379-3385.
2. Stark O. Constitution of acetylacetone carbamide (4:6-dimethyl-2-pyrimidone). Condensation with aromatic aldehydes. *Ber.*, 1909, v. 42, № 1, p. 699-708.
3. Stark O., Bogeman M. 4:6-Dimethyl-2-pyrimidone. 3. Condensation with aromatic aldehydes. *Ber.*, 1910, v. 43, № 1, p. 1126-1131.
4. Ochiai E., Kakuda T., Nakayama I., Masuda G. Polarization in heterocyclic rings with aromatic character. Substitution reactions in phenylated heterocyclic rings. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1939, v. 59, p. 462-470.
5. Ross W. C. J. Some derivatives of 4-styrylpyrimidine. *J. Chem. Soc.*, 1948, p. 1128-1135.
6. Korach M., Bergmann W. The preparation and absorption spectra of α -(4-pyrimidyl)- ω -phenyl-polyenes. *J. Org. Chem.*, 1949, v. 14, № 6, p. 1118-1123.
7. Brown D. M., Kon G. A. R. Some heterocyclic analogues of stilbenes. *J. Chem. Soc.*, 1948, p. 2147-2154.
8. 2-[2-(5-Nitrofuryl)vinyl]pyrimidines. Dainippon Pharm. Co. Fr. 1.359.503. Chem. Abstr. 1964, v. 61, 9507h.
9. Nitrofurylvinylpyrimidines. Dainippon Pharm. Co. Japan Pat. 10.414 (65). Chem. Abstr. 1965, v. 63, 5659f
10. 2-[2-(5-Nitrofuryl)vinyl]-4-alkyl-6-substituted pyrimidines. Dainippon Pharm. Co. Japan 20.868(65). Chem. Abstr. 1966, v. 64, 2104h.
11. Hickmott P. W. Reactive dyes: preparation of substituted styrylpyrimidines and styryl-s-triazines. *J. Appl. Chem.*, 1966, v. 16, № 8, p. 227-229.
12. Hu S., Xu S., Chen H., Ye Y., Ling Y. Synthesis of styrylpyrimidine derivatives as potential tumor inhibitors. *Yiyao Gongye*, 1985, v. 16, № 5, p. 210-212. Chem. Abstr. 1986, v. 104, p. 720, 109565e.
13. Nishikawa S., Hayashi E., Kumazawa Z., Kashimura N. 4-Styrylpyrimidines as a new class of cytokinines. *Agric. Biol. Chem.*, 1989, v. 53, № 12, p. 3387-3389.
14. Vanden Eynde J. J., Pascala L., Van Haverbeke Y., Dubois P. Quaternary ammonium salt-assisted synthesis of extended π -system from methyldiazines and aromatic aldehydes. *Synth. Commun.*, 2001, v. 1, № 20, p. 3167-3173.
15. Pascala L., Vanden Eynde J. J., Van Haverbeke Y., Dubois P. Synthesis of π -conjugated systems from methyldiazines and aromatic aldehydes under PTC conditions and without organic solvent. *Letters in Org. Chem.*, 2004, v. 1, p. 112-118.

16. Liu B., Hu X. L., Liu J., Zhao Y. D., Huang Z. L. Synthesis and photophysical properties of novel pyrimidine-based two-photon absorption chromophores. *Tetrahedron Lett.*, 2007, v. 48, № 34, p. 5958-5962.
17. Lee Y. S., Kim H. Y., Kim Y. S., Seo J. H., Roh E. J., Han H., Shin K. J. Small molecules that protect against β -amyloid-induced cytotoxicity by inhibiting aggregation of β -amyloid. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, v. 20, № 16, p. 4921-4935.
18. Parent A. A., Ess D. H., Katzenellenbogen J. A. π - π Interaction energies as determinants of the photodimerization of mono-, di-, and triazastilbenes. *J. Org. Chem.*, 2014, v. 79, p. 5448-5462
19. Yavolovskii A. A., Grishchuk L. V., Bevzyuk E. I., Ivanov Yu. E., Stepanov D. E., Pluzhnik-Gladyr S. M., Kamalov G. L. Reaction of 2-(2-oxo-2-arylethylidene)-2,3-dihydropyrimidine-4(1H)-ones with aldehydes. *Russ. J. General Chem.*, 2014, v. 84, № 5, p. 869-874.
20. Gao L., Liu Q., Ren S., Wan S., Jiang T., Wong I. L. K., Chow L. M. C., Wang S. Synthesis of a novel series of (E,E)-4,6-bis(styryl)-2-O-glucopyranosyl-pyrimidines and their potent multidrug resistance (MDR) reversal activity against cancer cells. *J. Carbohydr. Chem.*, 2012, v. 31, № 8, p. 620-633.
21. M. Kaur, Y. H. Ahn, K. Choi, M. J. Cho, D. H. Choi. A bifunctional colorimetric fluorescent probe for Hg^{2+} and Cu^{2+} based on a carbazole-pyrimidine conjugate: chromogenic and fluorogenic recognition on TLC, silica-gel and filter paper. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, v. 13, p. 7149-7153.
22. Комиссарова Е. А., Лунегов И. В., Майорова О. А., Шкляева Е. В, Абашев Г. Г. Синтез и исследование новых поли(ариленвиниленов), включающих 2-замещенные пиримидиновые фрагменты. *Известия АН. Сер. хим.*, 2016, т. 65, № 9, с. 2291—2298.
23. Achelle S., Malval J. P., Aloise S., Barsella A., Spangenberg A., Mager L., Akdas-Kilig H., Fillaut J. L., Caro B., Guen F. R. L. Synthesis, photophysics and nonlinear optical properties of stilbenoid pyrimidine-based dyes bearing methylenepyran donor groups. *ChemPhysChem.*, 2013, v. 14, № 12, p. 2725-36.
24. Комиссарова Е. А., Лунегов И. В., Шкляева Е. В., Абашев Г. Г. Синтез и исследование 2-алкокси(2-алкилсульфанил)-4,6-дистирилпиримидинов, содержащих терминальный карбазольный фрагмент. *ХГС*, 2016, т. 52, № 4, с. 257-261.
25. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H. Studies on pyrimidine derivatives. 29. Synthesis of pyrimidines fused with five-membered heterocycles by cross-coupling of 5-iodopyrimidines with phenylacetylene and styrene. *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, v. 30, № 7, p. 2417-2420.
26. Kondo Y., Watanabe R., Sakamoto T., Yamanaka H. Condensed heteroaromatic ring systems. 14. Synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, v. 37, № 11, p. 2933-2936.

27. Hadad C., Achelle S., Garcia-Martinez J. C., Rodriguez-Lopez J. 4-Arylviny-2,6-di(pyridine-2-yl)pyrimidines: synthesis and optical properties. *J. Org. Chem.*, 2011, v. 76, p. 3837-3845.
28. Parent A. A., Second-site inhibitors of the estrogen and androgen hormone receptors. Doctor of philosophy dissertation, University of Illinois, Urbana, 2011, p. 121.
29. Trivedi A. R., Dodiya D. K., Ravat N. R., H. Shah V. H. Synthesis and biological evaluation of some new pyrimidines via a novel chalcone series. *ARKIVOC*, 2008, (xi), p. 131-141.
30. Labib A. A. Synthesis, radioiodination and biodistribution evaluation of 5-(2-amino-4-styrylpyrimidine-4-yl)-4-methoxybenzofuran-6-ol. *Asia Oceania J. Nucl. Med. Biol.*, 2013, v. 1, № 1, p. 32-38.
31. Nagarajan S., Shanmugavelan P., Sathishkumar M., Selvi R., Ponnuswamy A., Harikrishnan H., Shanmugaiah V., Murugavel S. An eco-friendly and water mediated product selective synthesis of 2-aminopyrimidines and their *in vitro* antibacterial evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, v. 24, № 21, p. 4999-5007.
32. Dhanalakshmi P., Shanmugam S. Convenient one-pot multicomponent strategy for the synthesis of 6-pyrrolylpyrimidines. *RSC Adv.*, 2014, v. 4, p. 29493-29501.
33. Sureja D. K., Dholakia S. P., Vadalia K. R. Aqua mediated sodium acetate catalysed one-pot synthesis of pyrimidine derivatives as anti-inflammatory and antioxidant agent. *Der Pharm. Chem.*, 2016, v. 8, № 9, p. 105-111.
34. Ramu E., Kotra V., Bansal N., Varala R., Adapa S. R. Green approach for the efficient synthesis of Biginelli compounds promoted by citric acid under solvent-free conditions. *Rasayan J. Chem.*, 2008, v. 1, p. 188-194.
35. Siegrist A. E. Uber eine neue Synthese zur Darstellung heterocyclisch substituierter Stilbenverbindungen, die Anil-Synthese. *Helv. Chim. Acta*, 1967, Bd. 50, № 91, s. 906-957.
36. Burdeska K., Fuhrer H., Kabas G. Siegrist A. E. Anil-Synthese. Uber die Herstellung von Styryl- und Stilbenyl-Derivaten des Pyrimidins. *Helv. Chim. Acta*, 1981, Bd. 64, № 12, s. 113-152.
37. Lister J. H., Timmis G. M. The synthesis of compounds with potential antifolate acid activity. Part 7. Styrylpteridines and purines. *J. Chem. Soc.*, 1960, p. 1113-1117.
38. Xia X. -Y.; Patel D. V., Ward J. S., Bray M. R., Agoston G. E., Treston A. M. Method of treating disease states using substituted pyrazole compounds. *Patent*. US 8,114,870 B2, 2012.
39. Галстян А. М., Арутюнян А. А., Тер-Погосян З. Р., Бадеян В. В. Синтез и противоопухолевая активность новых стирильных производных пиримидина. „Международная конференция, посвященная 60-летию Национального Центра Онкологии”. Современные аспекты онкологии". Сб. материалов конференции. Ереван, 2006, с. 89-90.

40. Reddy G. C., Prakash S. C., Diwakar L. Stilbene heterocycles: Synthesis, antimicrobial, antioxidant and anticancer activities. *The Pharm. Innov. J.*, 2015, v. 3, № 12, p. 24-30.
41. Parent A. A., Gunther J. R., Katzenellenbogen J. A. Blocking estrogen signaling after the hormone: pyrimidine-core inhibitors of estrogenreceptor-coactivator binding. *J. Med. Chem.* 2008, v. 51, p. 6512–6530.
42. Dhankar R. P., Rahatgaonkar A. M., Chorghadec M. S., Tiwari A. Spectral and in vitro antimicrobial properties of 2-oxo-4-phenyl-6-styryl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carboxylic acid transition metal complexes. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2012, v. 93, p. 348–353.
43. Shaikh A., Meshram J. Novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of dihydropyrimidinones: synthesis, anti-inflammatory, anthelmintic, and antibacterial activity evaluation. *J. Heterocycl. Chem.*, v. 53, № 4, p. 1176–1182.
44. Talukdar A., Breen M., Bacher A., Illarionov B., Fischer M., Georg G., Ye Q. –Zh., Cushman M. Discovery and development of a small molecule library with lumazine synthase inhibitory activity. *J. Org. Chem.* 2009, v. 74, № 15, p. 5123–5134.
45. Svirpa V. M., Zhang W., Balia A. G., Tsodikov O. V., Nickell J. R., Gizard F., Yu T., Lee E. Y., Dwoskin L. P., Watt D. S. 2',6'-Dihalostyrylanilines, pyridines, and pyrimidines for the inhibition of the catalytic subunit of methionine S-adenosyltransferase-2. *J. Med. Chem.*, 2014, v. 57, № 14, p. 6083-6091.
46. Grahner B., Winiwarter S., Lanzner W., Muller Ch. E. Synthesis and structure-activity relationships of deazaxanthines: analogs of potent A₁- and A₂-adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 1994, v. 37, № 10, p. 1526-1534.
47. Pyrimidine derivatives. Toyama Chem. Co. Japan 20.978(65). Chem. Abstr. 1966, v. 64, 2105d.
48. Bolander A., Kieser D., Voss K., Bauer S., Schon C., Burgold S., Bittner T., Holzer J., Heyny-von R. Bis(arylvinyl)pyrazines-pyrimidines, andpyridazines as imaging agents for tau fibrils and β -amyloid plaques in Alzheimer's disease model. *J. Med. Chem.*, 2012, v. 55, № 21, p. 9170-9180.
49. Shin K. J., Roh E. J., Lee Y. S. Bis(styryl)pyrimidine orbis(styryl)benzene compounds, pharmaceutically acceptable saltsthereof, preparation methodthereof, and pharmaceutical composition for prevention ortreatment of diseases featuringamyloids comprising the same as anactive ingredient. *Patent.* US 8,410,116 B2, 2013.
50. Mazzoli A., Carlotti B., Bonaccorso C., Fortuna C. G., Mazzucato U., Miolo G., Spalletti A. Photochemistry and DNA-affinity of some pyrimidine-substituted styryl-azinium iodides. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2011, v. 10, p. 1830–1836.

51. Achelle S., Nooira I., Pfaffinger B., Ramondenc Y., Ple N., Rodriquez-Lopez J. V-Shaped 4,6-bis(arylvinyl)pyrimidine oligomers. Synthesis and optical properties. *J. Org. Chem.*, 2009, v. 74, № 10, p. 3711-3717.
52. Akdas-Kilig H., Roisnel Th., Ledoux I., Bozec H., Le. A new class of bipyrimidine-based octupolar chromophores: synthesis, fluorescent and quadratic nonlinear optical properties. *New J. Chem.*, 2009, v. 33, № 7, p. 1470-1473.
53. Achelle S., Barsella A., Baudequin C., Caro B., Robin-le Guen F. Synthesis and photophysical investigation of a series of push-pull arylvinylidiazine chromophores. *J. Org. Chem.*, 2012, v. 77, № 8, p. 4087-4096.
54. Achelle S., Robin-le Guen F. 2-Arylvinylpyrimidines versus 4-arylvinylpyrimidines: synthesis and comparison of the optical properties. *Tetrahedron Lett.*, 2013, v. 54, № 33, p. 4491-4496.
55. Doria G., Passarotti C., Magrini R., Forgiione A., Sberze P., Tibolla M., Corno M. L., Cruzzola G., Cadelli G. Antiallergic agents. 6. Substituted 2-transethenyl-4-oxopyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylic acids. *J. Med. Chem.*, 1983, v. 18, № 3, p. 227-232.
56. Passarotti C., Resnati G., Doria G. Synthesis of new 2-(2-phenylethenyl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylic acids. *Farmaco Ed. Sci.*, 1984, v. 39, № 10, p. 837-845.
57. Hozien Z. A. Synthesis and some reactions of 2-cyano-1,6-dioxo-3-methylpyrido[1,2-a][3,1]-benzoxazine. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1993, v. 58, № 8, p. 1953-1962.
58. Ried W., Hinsching S. Synthese heterocyclisch substituierter athylenund butadiene. *Ann.*, 1950, Bd. 600, s. 47-59.
59. Adachi K. Studies on condensed systems of aromatic nitrogenous series. 20. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1957, v. 77, № 5, p. 514-516.
60. Bahner C. T., Wilson J., West M., Browder G., Goan J. C., Cook C., Fain J., Franklin E., Myers A. Isoquinoline analogs of 4-(p-dimethylaminostyryl)quinoline. *J. Org. Chem.* 1957, v. 22, № 6, p. 683-684.
61. Bogert M. T., Clark H. Researches on quinazolines. 35. Stereoisomericstyryl derivatives of some 4-quinazolone alkylidides, and their bearing upon the problem of photosensitizing dyes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1924, v. 48. p. 1294-1301.
62. Яхонтов Л. Н., Жихарева Г. П., Пронина Е. В., Першин Г. Н., Либерман С. С., Падейская Е. Н., Зыкова Т. Н., Гуськова Т. А., Берлянд Е. А. Синтез и изучение биологической активности замещенных 4-амино-2-стирилхиназолинов. *Хим. фарм. ж.*, 1975, т. 9, № 11, с. 12-18.
63. Жихарева Г. П., Мастафанова Л. И., Евстратова М. И., Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д., Машковский М. Д., Яхонтов Л. Н. Синтез и противовоспалительная активность замещенных

- 2-стирил-4-(δ-диэтиламино-α-метилбутиламино)-6-нитро- и 2-стирил-4-(δ-диэтиламино-α-метилбутиламино)-6-аминохиназолинов. *Хим. фарм. ж.*, 1980, т. 14, № 2, с. 45-49.
64. Москаленко Н. Ю., Яхонтов Л. Н., Жихарева Г. П., Першин Г. Н., Петерс В. В., Евстратова М. И., Мостафанова Л. И., Рабинович С. А., Максаковская Е. В., Куликовская И. М. 4-Амино-2-стирилхиназолины – новый класс антипротозойных веществ. *Хим. фарм. ж.*, 1986, т. 20, № 4, с. 437-446.
65. Jiang J. B., Hesson D. P., Dusak B. A., Dexter D. L., Kang G. L., Hamel E. Synthesis and biological evaluation of 2-styrylquinazolin-4(3J7)-ones, a new class of antimitotic anticancer agents which inhibit tubulin polymerization. *J. Med. Chem.* 1990, v. 33, p. 1721-1728.
66. Chandrika P. M., Rao A. R., Narsaiah B., Raju M. B. Quinazoline derivatives with potent anti-inflammatory and anti-allergic activities. *Int. J. Chem. Sci.*, 2008, v. 6, № 3, p. 1119-1146.
67. Mittapelli V. A review on 2-heteryl and heteroalkylquinazolin-4(3H)-ones: Part-II. *Der Pharma Chemica*, 2014, v. 6, № 5, p. 272-319.
68. Murugan V., Thomas C. C., Rama Sarma G. V. S., Kumar E. P., Suresh B. Synthesis of 2-substituted quinazolin-4(3H)-ones as a new class of anticancer agents. *Indian J. Pharm. Sci.*, 2003, v. 65, № 4, p. 386-389.
69. Modh R. P., Patel A. C., Mahajan D. H., Pannecouque C., De Clercq E., Chikhalia K. H. Synthesis and evaluation of novel 4-substituted styryl quinazolines as potential antimicrobial agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2012, v. 345, p. 1–9.
70. Raffa D., Edler M. C., Daidone G., Maggio B., Merickeh M., Plescia S., Schillaci D., Bai R., Hamel E. Synthesis, cytotoxicity, and inhibitory effects on tubulin polymerization of a new 3-heterocyclo substituted 2-styrylquinazolinones. *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, v. 39, p. 299–304.
71. Jatav V., Kashaw S., Mishra P. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some novel 3-[5-(4-substituted phenyl) 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazolin-4(3H)-ones. *Med. Chem. Res.*, 2008, v. 17, p. 169-181.
72. Kashaw C. K., Gupta V., Kashaw V., Mishra P., Stables J. P., Jain N. K. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activity of some novel 3-[5-(4-substituted) phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl]-2-styrylquinazolin-4(3H)-ones. *Med. Chem. Res.*, 2010, v. 19, p. 250-261.
73. Agbo E. N., Makhafola T. J., Choong Y. S., Mphahlele M. J., Ramasami P. R. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 6-aryl-2-styrylquinazolin-4(3H)-ones. *Molecules*, 2016, v. 21, p. 28-43.
74. Azadbakht R., Khodabandeh M., Keypour H., Abadi R. H. H. B., Rudbaric H. A. Synthesis and characterization of bis-quinazolines from linear tetraamines involving 2-(aminomethyl)-benzenamine with aldehydes. *J. Heterocycl. Chem.*, 2013, v. 50, p. 979-981.

75. Wu Y., Niu C., Zou D., Li J., Guo R. Bis-quinazoline derivatives as inhibitors for epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosinekinase. *Patent*. US 8,916,572 B2, 2014.
76. Ajani O. O., Audu O. Y., Aderohunmu D. V., Owolabi E. O., Olomieja A. O. Review article. Undeniable pharmacological potentials of quinazoline motifs in therapeutic medicine. *Am. J. Drug Discov. Dev.*, 2017, v. 7, № 1, p. 1-24.
77. Ткаченко С. В., Ощепков М. С., Цветкова О. И., Черникова Е. Ю., Федорова О. А., Федоров Ю. В. Исследование комплексообразующих свойств краунсодержащих бисстириловых красителей в присутствии молекул-хозяев: циклодекстрина и кукурбитурила. *Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр.* 2013, т. 17, № 2, с. 75 – 81.
78. Tkachenko S. V., Chernikova E. Yu., Lebedeva A. Yu., Oschepkov M. S., Fedorova O. A., Fedorov Yu. V. Multistep assembling via intermolecular interaction between (bis)styryl dye and Cucurbit[7]uril. Spectral effects and host sliding motion. *Dyes and Pigments*, 2016, v. 131, p. 206-214.
79. Panchenko P. A., Arkhipova A. N., Fedorova O. A., Fedorov Y. V., Zakharko M. A., Arkhipov D. E., Jonusauskas G. Controlling photophysics of styrylnaphthalimides through TICT, fluorescence and *E,Z*-photoisomerization interplay. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, v. 19, p. 1244-1256.
80. Smith P. A. S., Yu T. Y. Preparation and properties of some substituted julolidines. *J. Org. Chem.*, 1952, v. 17, № 9, p. 1281-1290.
81. Ittyerah P. I., Frederick G. M. Cyclic keto-amines. Part 3. The reactions of substituted 1; 2; 3; 4-tetrahydro-4-oxoquinolines and of 1; 6-dioxojulolidines. *J. Chem. Soc.*, 1958, p. 467-480.
82. Kühne H., Erlenmeyer H. 63. Synthesen in der benzocinnolin-reihe. *Helv. Chim. Acta*, 1955, Bd. 38, f. 2, № 63-64, s. 531-533.
83. Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms. Part 2. W. L. Mosby. In book: The chemistry of heterocyclic compounds. *An Interscience Publ.*, New York, 1961, v. 15, p. 950, 1182.
84. Pandey V. K., Raj N., Srivastava U. K. Synthesis of some benzimidazoquinazolines as possible antifertility agents. *Acta Pharm. Jugosl.*, 1986, v. 36, № 3, p. 281-287. *Chem. Abstr.*, 1987, v. 106, 169230t.
85. Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т., Данагулян Г. Г. Синтезы стирил производных пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов. *Материалы V Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) „Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”*. Ереван, 2017, с. 57.
86. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Гукасян Г. Т., Данагулян Г. Г. Замещенные 2-[(2-арил)-1-этинил]пиримидин-6-оны: синтез и строение. *ЖОрХ*, 2018, т. 54, вып. 4, с. 612-619.

87. Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т., Паносян Г. А., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Данагулян Г. Г. Синтез и строение новых замещенных пиримидинонов с ненасыщенной боковой цепью. *ЖОрХ*, 2018, т. 54, вып. 5, с. 766-770.
88. Harutyunyan A., Ghukasyan G., Grigoryan A., G. Danagulyan G. Synthesis of styryl derivatives of pyrimidines and of pyrido[1, 2-a]pyrimidine. 2017, *Org. Med. Chem. I. J*, v.3, № 1, p. 1.
89. Ghukasyan G., Harutyunyan A., Hayrapetyan S., Danagulyan G. New styryl derivatives of pyrimidine and bicyclic condensed pyrimidines with the nodal nitrogen atom. 4 International Scientific Conference of Young Researchers. Yerevan, 2017, p. 125-126.
90. Данагулян Г. Г., Туманян А. К., Бояхчян А. П., Данагулян А. Г. Избирательный дейтерообмен протонов С- метильных групп пиримидина., Тезисы докладов 2-ой Всероссийской конференции “Успехи синтеза и комплексообразования”. Часть 1, Секция “Органическая химия”, РУДН, Москва, 2012, с. 49.
91. Бояхчян А. П., Григорян А. А., Гукасян Г. Т., Данагулян А. Г., Данагулян Г. Г. Синтез и исследование новых конденсированных азоло[1,5-а]пиримидинов. Материалы V Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) „Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”. Ереван, 2017, с. 58.
92. Гукасян Г. Т., Арутюнян А. А., Данагулян Г. Г. Новые стирилпроизводные пиримидинов и бициклических конденсированных пиримидинов с узловым атомом азота. *Хим. ж. Армении*, 2018, т. 71, № 1-2, с. 173-180.
93. Терентьев П. Б., Станкявичус А. П. Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. Вильнюс, Мокслас, 1987, с. 262.
94. Harry L. Y., Spitzmiller E. R. The reaction of aromatic aldehydes with methyl-substituted 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4ones. *J. Heterocycl. Chem.*, 1976, v. 13, p. 869-871.
95. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Katritzky A.R. (ed.), 1983, v. 33, p. 301.
96. Гукасян Г. Т. Гетероциклические соединения с узловым атомом азота. Синтез 2-стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидина. *Хим. ж. Армении*, 2017, т. 70, № 3, с. 412-416.
97. Beilstein H24, s. 250.
98. Данагулян Г. Г., Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т. Синтез 2-стирилпроизводных замещенных хиназолинов. Материалы Международной научной конференции, посвящённой 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ „От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет”. Пермь, 2018, с. 103-105.
99. Wang D., Gao F. Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chem. Centr. J.*, 2013, v. 7, p. 95-110.

100. Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т., Паносян Г. А., Данагулян Г. Г. Новые гибкие структуры на основе бис-стирилхиназолинов. *Хим. ж. Армении*, 2018, т. 71, № 1-2, с. 249-253.
101. Berry M. D. Mammalian central nervous system trace amines. Pharmacologic amphetamines, physiologic neuromodulators. *J. Neurochem.*, 2004, v. 90, № 2, p. 257-71.
102. Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y. N., Al-aizari F. A., Ansar M. Synthesis and pharmacological activities of pyrazole derivatives: a review. *Molecules*, 2018, v. 23, № 1, p.134-220.
103. Tacic A., Nikolic V., Nikolic L., Savic I. Antimicrobial sulfonamide drugs. *Adv. Technologies*, 2017, v. 6, № 1, p. 58-71.
104. Sur B., Chatterjee S. P., Sur P., Maity T., Roychoudhury S. Studies on the antineoplasticity of Schiff bases containing 5-nitrofurane and pyrimidine. *Oncology* 1990, v. 47, p. 433-438.
105. Bogdanowicz-Szwed K., Czarny A. Synthesis of polyazaheterocycles by Michael addition of CH acids to α,β -unsaturated nitriles. Synthesis of pyrido[1,2-a]benzimidazole and pyrimido-[5',4':5,6]pyrido[1,2-a]benzimidazole derivatives. *J. Prakt. Chem.*, 1993, v. 335, p. 279 – 282.
106. Elwan N. M. First synthesis of novel pentaheterocyclic ring system of 1,2,4-triazolo[2',3':6',1']pyrimido[4',5':2,3]pyrido[1,2-a]benzimidazole. *J. Heterocycl. Chem.*, 2004, v. 41, p. 281-284.
107. El-Zohry M. F., Mohamed T. A., Hussein E. M. Novel syntheses of some new 3,4-dihydrospiro{benzimidazo[1,2-a]pyridine-3,30-indolin}-20-one derivatives. *Monatsh. Chem.*, 2009, v. 140, p. 265–272.
108. Ger. Offen. 2,929,414. Pyrimido[5',4':5,6]pyrido[1,2-a]benzimidazoles. *Chem. Abstr.*, 1981, v. 95, 44732f.
109. Арутюнян А. А. Синтез производных новой гетероциклической системы 5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина. *Хим. ж. Армении*, 2012, т. 65, № 2, с. 257-260.
110. Арутюнян А. А. Одностадийный синтез конденсированных пиримидинов по реакции замещенных 3-(пиримидин-5-ил)пропановых кислот с *o*-диаминами: дальнейшее расширение границ. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 2, с. 252-256.
111. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г. Новые производные бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 3, с. 266-273.
112. Арутюнян А. А., Сукасян Р. С., Григорян А. С. МАО-ингибирующие свойств некоторых новых замещенных пиримидинов и конденсированных азагетероциклов. *Биол. ж. Армении*, 2016, т. 68, № 1, с. 60-63.

113. Арутюнян А. А., Авакимян Дж. А., Степанян Г. М. Антибактериальные свойства некоторых полициклических гетероциклов на основе пиримидина и бензимидазола. *Биол. ж. Армении*, 2016, т. 68, № 2, с. 88-91.
114. Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т., Данагулян Г. Г. π -Протяженные системы на основе полициклических конденсированных пиримидинов. Материалы Международной научной конференции, посвящённой 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ „От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет”. Пермь, 2018, с. 69-71.
115. Терапия антидепрессантами и прочие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Ред. Т. Багай, Х. Грунце, Н. Сарториус. Пер. на русский, М., 2008, с. 216.
116. Малин И., Медведев В. М. Психиатрия и психофармакотерапия, т. 4., № 5, с. 10-19.
117. Авакян О. М. Симпато-адреналовая система. Наука, Ленинград, 1977, с. 95.
118. Арутюнян А. А., Гаспарян Г. В., Сукасян Р. С., Григорян А. С. Новые сильные ингибиторы моноаминоксидазы: 3-(2-циклопентил- и изобутилсульфанилэтил)пиридо[1,2-а]-пиримидины. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 3, с. 362-365.
119. Авакян О. М. Семьяносящий проток крысы как тест-объект для отбора симпатолитических соединений. *Биол. ж. Армении*, 1968, т. 21, № 6, с. 8-17.
120. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst.* 2015, C 71, p. 3-8.
121. Общий практикум по органической химии. М., Мир, 1964.
122. Арутюнян А. А., Саакян А. Г., Мамян С. С., Мелик-Оганджян Р. Г. Синтез и противоопухолевые свойства новых 6-стирилпроизводных пиримидинов. *Хим. ж. Армении*, 2008, т. 61, № 1, с. 104-111.
123. Nach V. Two new allyl pyrimidines. *Chem. Listy*, 1951, v. 45, p. 459. Chem. Abstr. 1952, v. 46, 7573b.

ПРИЛОЖЕНИЕ

УТВЕРЖДАЮ

Директор НТЦ ОФХ НАН РА,

Член-корр. НАН РА, д.х.н., проф. В. О. Топузян

19.06.2018г.

А К Т

о биологических испытаниях новых производных пиримидинов, пиридо[1,2-а]пиримидинов, 3-замещенных-2-метилхиназолин-4(3Н)-онов и производных бензо[4',5']-имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина.

Названные классы соединений впервые синтезированы в лаборатории синтеза азотсодержащих гетероциклов и в лаборатории антибиотиков Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна аспирантом *Российско-Армянского (Славянского) университета* Г. Т. Гукасян под руководством д.х.н., проф., член-корр. НАН РА, Г. Г. Данагуляна, с целью изучения их биологических свойств. Испытания проводились в биологическом отделе института: лабораториях химиотерапии и токсикологии ИТОХ (зав. лаб., к.б.н. Р. Е. Мурадян) и лаборатории психофармакологии (зав. лаб., к.б.н. Гаспарян Г. В.).

1. Исследование антибактериальной активности

В микробиологической группе зав. группой ведущ. науч. сотр., к.б.н. Г. М. Степаняном и мл. н. сотрудниками Р. В. Пароникян и Дж. А. Авакян исследованы антибактериальные свойства некоторых синтезированных соединений из различных групп по известным методам [Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Москва, Медицина, 1971, с. 507-523. Руководство по проведению клинических испытаний лекарственных средств, под ред. Миронова А. Н., Москва, Гриф и К., 2012].

В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p и 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858 и *Escherichia coli* 0-55). Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20. На чашечках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили исследуемые вещества по 0.1 мл.

Учет результатов проводили по диаметру (d , мм) зоны отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использовали лекарст. препарат фуразолидон (М. Д. Машковский, „Лекарственные средства”. М., „Новая волна”. 2010, стр. 851). Данные по антибактериальной активности исследованных соединений представлены в таблице 1.

Таблица 1

Антибактериальная активность некоторых пиримидинов, пиридо[1,2-а]пиримидинов и хиназолинов

Соединение	Код	Диаметр зоны отсутствия роста микробов (мм)			
		<i>S. aureus</i>		<i>S. flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
		209p	1		
1	2	3	4	5	6
4б	ART-G19(35)	12	13	15	14
4в	ART-G109(35)	11	10	13	10
4ж	ART-G25(35)	20	10	15	12
17а	ART-G93	10	10	10	0
17в	ART-G83	13	15	15	14
17г	ART-G80	10	10	10	0
17д	ART-G85	10	10	10	12
17е	ART-G84	10	10	10	0
22	ART-G269	10	10	10	10
23з	ART-G169	10	10	10	10
24а	ART-G233	10	10	10	10
24б	ART-G241	0	0	10	10
25б	ART-G239	0	0	10	10
28	ART-G274	11	11	11	10
29	ART-G277	10	10	12	0
31	ART-G259	14	13	13	11
32	ART-G202	10	12	12	13

1	2	3	4	5	6
35а	ART-G186	10	14	12	10
35г	ART-G220	10	12	10	11
36а	ART-G263	10	10	10	10
36б	ART-G262	18	18	18	16
Фуразолидон		25	24	24	24

Исследования антибактериальной активности синтезированных соединений показали, что основное вещества проявляют слабую активность, подавляя рост всех использованных штаммов в зоне диаметром 10-15мм. Исключения составляют соед. **17в**, **31**, а среди изученных веществ выделяется соед. **36б**, которое проявляет выраженную активность (d=16-18). Следует отметить, что изучаемые вещества по активности уступают контрольному препарату-фуразолидон (d=24-25).

2. Исследование антимоноаминоксидазной активности соединений

В лаборатории психофармакологии изучено влияние некоторых синтезированных соединений на активность моноаминоксидазы (МАО) в опытах *in vitro*. Источником фермента служили 50%-ые гомогенаты мозга крыс, полученные путем гомогенизирования мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2.5% раствора детергента «Аркопал». Активность МАО определяли в полученном 50% гомогенате мозга. Соединения изучены в концентрации 5 мкмоль/мл пробы. За 100% принята интенсивность дезаминирования 5-ОТ в контрольных пробах. Средние значения и стандартные ошибки высчитаны из 3-4 опытов. Результаты опытов обработаны по Стьюденту-Фишеру.

Данные антимоноаминоксидазной активности производных пиримидинов, пиридо[1,2-а]-пиримидинов, 3-замещенных-2-метилхиназолин-4(3Н)-онов и производных бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**46,в**, **17в**, **23б-д**, **25а,б**, **31**, **32**, **34а,б**, **35а-в**, **44г,д**, **45б**, **46**, **47а**) и контрольного препарата *индопана* представлены в таблице 2.

Таблица 2

Антимоноаминоксидазная активность производных пиримидинов, пиридо[1,2-а]-пиримидинов, 3-замещенных-2-метилхиназолин-4(3H)-онов и производных бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов

Соединение	Код	Ингибирование активности MAO в % к контролю	p
4б	ART-G19(3507)	69±2.8	<0.05
4в	ART-G109(3507)	74±1.3	<0.05
17в	ART-G80	41±2	<0.05
23б	ART-G165	51	<0.05
23в	ART-G163	51	<0.05
23г	ART-G164	82	<0.05
23д	ART-G161	74	—
25а	ART-G240	52	—
25б	ART-G239	33	—
31	ART-G259	63	—
32	ART-G202	64	—
34а	ART-G260	51	—
34б	ART-G261	54	—
35а	ART-G186	62	<0.05
35б	ART-G210	47	—
35в	ART-G185	62	<0.05
44г	ART-G187	69	<0.05
44д	ART-G180	34	—
45б	ART-G215	64	—
46	ART-G199	39	<0.05
47а	ART-G200	52	<0.05
Индопан		86	—

Исследования антимоноаминоксидазной активности синтезированных соединений показало, что синтезированные соединения проявляют умеренную активность. Исключения

составляют соед. **23д**, **44г**, проявляющие высокую активность (74%, 69%) а в случае соед. **23г** наблюдается достаточно высокая активность (82%), аналогичное по силе действия индопану (86%).

Зав. лаборатории фармакологии и патогистологии, к.б.н.

Г. В. Гаспарян

Зав. лаборатории химиотерапии и токсикологии, к.б.н.

Р. Е. Мурадян

Зав. группы микробиологии , к.б.н.

Г. М. Степанян

Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные 6-иодо-2-[(E)-2-фенил-1-этенил]-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинона и 3,3'-гексан-1,6-диилбис[(2-метилхиназолин)-4(3H)-она]

Рентгеноструктурное исследование 6-иодо-4-хиназолинона **23a**. Дифракционные измерения кристалла **23a** проведены при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4(графитовый монохроматор, Mo-K_α излучение, θ/2θ-сканирование). Параметры моноклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с 12.3<θ<13.8. Структура расшифрована прямым методом. Учет поглощения проведен по методу пси-скана [1]. Координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: длина связей C-H=0.93±0.09Å, U_{iso}(H)=1.2U_{eq}(C).

Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL [2]. Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Кристаллографические, экспериментальные и расчетные данные кристалла **23a**

<i>Кристаллографические характеристики</i>	
Соединение	23a
Брутто-формула	C ₂₄ H ₁₉ N ₂ OI
Молекулярный вес	478.31
Сингония	<i>Моноклинная</i>
Пространственная группа	P2 ₁ /c
a, b, c [Å]	13.873(3), 9.5118(19), 15.799(3)
α, β, γ [град.]	90, 91.03(3), 90
V [Å ³]	2084.5(7)
Z	4
Плотность(выч.) [г/см ³]	1.524
μ(MoK _α) [mm ⁻¹], T _{min} , T _{max}	1.552, 0.22659 0.26966
F(000)	952
Размер кристалла [мм]	0.30×0.32×0.42
<i>Экспериментальные данные</i>	
Температура (К)	293
Излучение [Å]	0.71073
θ _{min} , θ _{max} [град.]	1.5; 30.0
Область сканирования	0≤h≤19; 0≤k≤13; -22≤l≤22
Число измеренных отражений	6290

Число наблюдаемых отражений с	3767
Расчетные данные	
Nref, Npar	6064, 253
R, wR2, S	0.0398, 0.1089, 1.02

Результаты рентгеноструктурных исследований показали, что молекула исследованного соединения имеет Z-конфигурацию. Конформационные расчеты показали, что все циклические фрагменты плоские, максимальное отклонение атомов не превышает 0.0206(2)Å. В трехмерной упаковке структуры межмолекулярное взаимодействия имеют в основном вандерваальсовский характер.

1. A. C. T. North, D. C. Phillips and F. S. Mathews, *Acta Cryst.* (1968), A24, 351-359.
2. Sheldrick, G. M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.

Таблица 2

Длины связей кристалла 23a

Атомы	Длина связи(Å)	Атомы	Длина связи(Å)
П-C7	2.094(3)	C22-C23	1.390(4)
O11-C10	1.217(3)	C22-C27	1.388(4)
N1-C2	1.392(3)	C23-C24	1.387(6)
N1-C10	1.399(3)	C24-C25	1.363(6)
N1-C12	1.484(3)	C25-C26	1.366(6)
N3-C2	1.297(3)	C26-C27	1.377(5)
N3-C4	1.373(3)	C5-H5	0.9300
C2-C20	1.469(4)	C6-H6	0.9300
C4-C5	1.406(4)	C8-H8	0.9300
C4-C9	1.392(4)	C12-H12A	0.9700
C5-C6	1.366(4)	C12-H12B	0.9700
C6-C7	1.385(4)	C13-H13A	0.9700
C7-C8	1.378(4)	C13-H13B	0.9700
C8-C9	1.403(4)	C15-H15	0.9300
C9-C10	1.457(4)	C16-H16	0.9300
C12-C13	1.524(4)	C17-H17	0.9300
C13-C14	1.512(4)	C18-H18	0.9300
C14-C15	1.366(5)	C19-H19	0.9300
C14-C19	1.387(5)	C20-H20	0.9300
C15-C16	1.391(6)	C21-H21	0.9300
C16-C17	1.344(8)	C23-H23	0.9300
C17-C18	1.372(8)	C24-H24	0.9300
C18-C19	1.381(6)	C25-H25	0.9300

Валентные углы кристалла 23а

Атомы	Угол(град.)	Атомы	Угол(град.)
C2-N1-C10	121.9(2)	C15-C16-C17	119.9(5)
C2-N1-C12	121.7(2)	C16-C17-C18	120.5(4)
C10-N1-C12	116.3(2)	C17-C18-C19	119.5(4)
C2-N3-C4	118.7(2)	C14-C19-C18	120.9(4)
N1-C2-N3	123.2(2)	C2-C20-C21	122.0(3)
N1-C2-C20	118.8(2)	C20-C21-C22	127.4(3)
N3-C2-C20	118.0(2)	C21-C22-C23	122.7(3)
N3-C4-C5	119.0(2)	C21-C22-C27	119.3(3)
N3-C4-C9	122.4(2)	C23-C22-C27	118.0(3)
C5-C4-C9	118.6(2)	C22-C23-C24	119.6(3)
C4-C5-C6	120.4(3)	C23-C24-C25	121.3(4)
C5-C6-C7	120.3(3)	C24-C25-C26	119.9(4)
И1-C7-C6	118.8(2)	C25-C26-C27	119.5(4)
И1-C7-C8	119.9(2)	C22-C27-C26	121.8(3)
C6-C7-C8	121.3(3)	C4-C5-H5	120.00
C7-C8-C9	118.3(3)	C6-C5-H5	120.00
C4-C9-C8	121.2(2)	C5-C6-H6	120.00
C4-C9-C10	119.3(2)	C7-C6-H6	120.00
C8-C9-C10	119.5(3)	C7-C8-H8	121.00
O11-C10-N1	121.1(2)	C9-C8-H8	121.00
O11-C10-C9	124.4(3)	N1-C12-H12A	109.00
N1-C10-C9	114.4(2)	N1-C12-H12B	109.00
N1-C12-C13	111.0(2)	C13-C12-H12A	109.00
C12-C13-C14	112.9(2)	C13-C12-H12B	109.00
C13-C14-C15	121.6(3)	H12A-C12-H12B	108.00
C13-C14-C19	120.5(3)	C12-C13-H13A	109.00
C15-C14-C19	117.9(3)	C12-C13-H13B	109.00
C14-C15-C16	121.3(4)	C14-C13-H13A	109.00
C14-C13-H13B	109.00	C21-C20-H20	119.00
H13A-C13-H13B	108.00	C20-C21-H21	116.00
C14-C15-H15	119.00	C22-C21-H21	116.00
C16-C15-H15	119.00	C22-C23-H23	120.00
C15-C16-H16	120.00	C24-C23-H23	120.00
C17-C16-H16	120.00	C23-C24-H24	119.00
C16-C17-H17	120.00	C25-C24-H24	119.00
C18-C17-H17	120.00	C24-C25-H25	120.00
C17-C18-H18	120.00	C26-C25-H25	120.00

Торсионные углы кристалла **23a**

Атомы	Угол(град.)	Атомы	Угол(град.)
C10-N1-C2-N3	-2.4(4)	C7-C8-C9-C10	179.0(3)
C10-N1-C2-C20	177.6(2)	C4-C9-C10-O11	177.3(3)
C12-N1-C2-N3	-178.6(2)	C4-C9-C10-N1	-2.7(4)
C12-N1-C2-C20	1.3(4)	C8-C9-C10-O11	-1.8(4)
C2-N1-C10-O11	-176.6(2)	C8-C9-C10-N1	178.2(2)
C2-N1-C10-C9	3.4(3)	N1-C12-C13-C14	-168.8(2)
C12-N1-C10-O11	-0.1(4)	C12-C13-C14-C15	-110.5(3)
C12-N1-C10-C9	179.9(2)	C12-C13-C14-C19	70.9(4)
C2-N1-C12-C13	83.9(3)	C13-C14-C15-C16	-179.1(3)
C10-N1-C12-C13	-92.7(3)	C19-C14-C15-C16	-0.4(5)
C4-N3-C2-N1	0.2(4)	C13-C14-C19-C18	178.8(3)
C4-N3-C2-C20	-179.7(2)	C15-C14-C19-C18	0.1(5)
C2-N3-C4-C5	-179.6(3)	C14-C15-C16-C17	0.4(6)
C2-N3-C4-C9	0.4(4)	C15-C16-C17-C18	-0.1(7)
N1-C2-C20-C21	-175.9(3)	C16-C17-C18-C19	-0.2(7)
N3-C2-C20-C21	4.0(4)	C17-C18-C19-C14	0.2(6)
N3-C4-C5-C6	-179.7(3)	C2-C20-C21-C22	-178.9(3)
C9-C4-C5-C6	0.3(4)	C20-C21-C22-C23	6.1(5)
N3-C4-C9-C8	179.9(2)	C20-C21-C22-C27	-174.4(3)
N3-C4-C9-C10	0.9(4)	C21-C22-C23-C24	-179.8(3)
C5-C4-C9-C8	-0.1(4)	C27-C22-C23-C24	0.8(5)
C5-C4-C9-C10	-179.1(3)	C21-C22-C27-C26	179.9(3)
C4-C5-C6-C7	-0.5(5)	C23-C22-C27-C26	-0.6(5)
C5-C6-C7-Н1	-179.9(2)	C22-C23-C24-C25	-0.7(6)
C5-C6-C7-C8	0.3(5)	C23-C24-C25-C26	0.4(7)
Н1-C7-C8-C9	-179.9(2)	C24-C25-C26-C27	-0.2(6)
C6-C7-C8-C9	-0.1(4)	C25-C26-C27-C22	0.4(6)
C7-C8-C9-C4	0.0(4)		

Рентгеноструктурное исследование бис-хиназолина 32. Дифракционные измерения кристалла **32** проведены при комнатной температуре на автодифрактометре CAD-4 «Eрgraf-Nonius» (графитовый монохроматор, Mo-K α излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с $12.4^\circ < \theta < 15.8^\circ$. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: C-H=0.93 \div 0.97Å, U_{iso}(H)=1.2 \div 1.5U_{eq}(C).

Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном – для атомов водорода. Все расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [1]. Кристаллографические данные в формате CIF

депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 1866270. Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице 5.

Таблица 5

Кристаллографические, экспериментальные и расчетные данные кристалла **32**

<i>Кристаллографические характеристики</i>	
Соединение	32
Брутто-формула	$C_{24}H_{26}N_4O_2$
Молекулярный вес	402.49
Сингония	<i>Моноклинная</i>
Пространственная группа	$P2_1/c$
a, b, c [Å]	7.8967(16), 4.7431(9), 33.630(7)
α, β, γ [град.]	90, 93.91(3), 90
V [Å ³]	1256.7(4)
Z	2
Плотность(выч.) [г/см ³]	1.064
$\mu(MoK_{\alpha})$ [mm ⁻¹]	0.069
F(000)	428
Размер кристалла [мм]	0.20×0.26×0.34
<i>Экспериментальные данные</i>	
Температура (К)	293
Излучение [Å]	0.71073
$\theta_{min}, \theta_{max}$ [град.]	1.2; 30.0
Область сканирования	$0 \leq h \leq 11; 0 \leq k \leq 6; -47 \leq l \leq 47$
Число измеренных отражений	3891
Число наблюдаемых отражений с [I > 2.0 $\sigma(I)$]	1792
<i>Расчетные данные</i>	
N _{ref} , N _{par}	3648, 167
R, wR2, S	0.0590, 0.2675, 0.85

Рентгеноструктурное исследование показали, что помимо основного соединения в кристаллической структуре также участвует молекула растворителя: диметилфороамид. Поскольку в структуре молекула растворителя была многократно неупорядоченна не была возможно идентифицировать и уточнять структуру молекулы растворителя. По этому была использованна программа SQUEEZE [2] для вычета внедрения неупорядоченности в интенсивность дифракционных отражений.

Конформационные расчеты показали, что циклический фрагмент хиназолинный бицикл имеет плоскую конформацию, максимальное отклонение атомов от усредненной плоскости не превышает 0,0190(1) Å. В 3D упаковке межмолекулярные взаимодействия в основном описываются вандервальсовскими силами.

1. Sheldrick, G. M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.

2. Spek, A. L. (2015). *Acta Cryst.* C71, 9-18.

Зав. лаборатории РСА и масс-спектрометрии, к. физ.-мат. н.

Тамазян Р. А.

Мл. науч. сотр. лаборатории РСА и масс-спектрометрии

Айвазян А. Г.