

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт проблем химико-энергетических технологий  
Сибирского отделения Российской академии наук  
(ИПХЭТ СО РАН)**

*На правах рукописи*



Строкова Светлана Владимировна

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ N-АЦЕТИЛГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНОВ,  
МОДИФИЦИРОВАННЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛАМИ**

1.4.3 – Органическая химия  
Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

**Научный руководитель:**

д.х.н., профессор  
Ленский Максим Александрович

Бийск – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                                                                  | 4  |
| 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....                                                                                                                                                    | 10 |
| 1.1 Гексаазаизовюрцитаны и их фармакологическая активность .....                                                                                                               | 10 |
| 1.2 Способы модификации свободных аминогрупп 2,6,8,12-тетраацетил-<br>2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-<br>гексаазаизовюрцитана..... | 14 |
| 1.3 Синтез и практическая значимость 1,2,3-триазолов .....                                                                                                                     | 21 |
| 1.3.1 Синтез 1,2,3-триазолов азид-алкиновым циклоприсоединением .....                                                                                                          | 22 |
| 1.3.2 Синтез 1,2,3-триазолов реакцией СН-кислот с азидами .....                                                                                                                | 30 |
| 1.4 Современные методы поиска биологически активных соединений и роль<br>компьютерного прогнозирования.....                                                                    | 46 |
| 1.5 Обоснование выбора направления исследования .....                                                                                                                          | 49 |
| 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                                                                   | 53 |
| 2.1 Поиск биологически активных молекул с помощью веб-ресурса PASS<br>Online .....                                                                                             | 53 |
| 2.2 Синтез 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот.....                                                                                                                              | 58 |
| 2.3 Синтез хлорангидридов 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот.....                                                                                                               | 71 |
| 2.4 Синтез соединений на основе 1,2,3-триазолов и<br>N-ацетилгексаазаизовюрцитанов.....                                                                                        | 74 |
| 2.5 Нарботка соединений на основе 1,2,3-триазолов и<br>N-ацетилгексаазаизовюрцитанов для биологического скрининга.....                                                         | 81 |
| 2.6 Исследование биологической активности соединений на основе 1,2,3-<br>триазолов и N-ацетилгексаазаизовюрцитанов .....                                                       | 84 |
| 2.6.1 Исследование гипополипидемической активности БТ-ПАИВ .....                                                                                                               | 84 |
| 2.6.2 Исследование влияния АБТ-ПАИВ на карциному лёгких Льюис.....                                                                                                             | 87 |
| 2.6.3 Результаты исследования биологической активности некоторых<br>соединений на основе 1,2,3-триазолов и N-ацетилгексаазаизовюрцитанов .....                                 | 89 |
| 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....                                                                                                                                                 | 91 |
| 3.1. Материалы и методы .....                                                                                                                                                  | 91 |

|                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2 Синтез органических азидов .....                                                              | 92  |
| 3.3 Синтез 1,2,3-триазолов.....                                                                   | 93  |
| 3.4 Синтез хлорангидридов 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот.....                                  | 101 |
| 3.5 Синтез <i>N</i> -ацетилгексаазаизовюрцитанов .....                                            | 103 |
| 3.6 Синтез <i>N</i> -ацетилгексаазаизовюрцитанов, содержащих 1,2,3-триазольные<br>фрагменты ..... | 104 |
| 3.7 Оценка специфической фармакологической активности.....                                        | 112 |
| 3.7.1 Оценка специфической гипополипидемической активности<br>БТ-ПАИВ.....                        | 113 |
| 3.7.2 Изучение влияния АБТ-ПАИВ на развитие карциномы легких Льюис<br>у мышей.....                | 114 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                  | 118 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                                                            | 120 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ .....                                                              | 122 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А Спектры синтезированных в работе соединений.....                                     | 146 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Потребность в новых эффективных лекарственных препаратах для борьбы с социально-значимыми заболеваниями обуславливает актуальность развития исследований в области поиска малотоксичных соединений с высокой избирательностью действия. Перспективную платформу для получения эффективных препаратов представляют 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (*N*-ацетилгексаазаизовюрцитаны), благодаря наличию биологической активности их производных в сочетании с низкой токсичностью. Например, на их основе разработаны перспективные анальгетические средства, эффективность которых сравнима или превосходит по некоторым показателям известные опиоидные анальгетики и при этом не вызывают развития зависимости и синдрома отмены [1]. Также были синтезированы вещества с низкой токсичностью, обладающие анксиолитической, противосудорожной, антигипоксической и другими видами активности [1]. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки новых фармакологически активных соединений на базе гексаазаизовюрцитанового каркаса как источника безопасных и эффективных лекарственных средств нового поколения.

С другой стороны, 1,2,3-триазолы обладают широкой биологической активностью [2-8]. Однако, выпускаемые препараты на их основе (например, руфинамид, суворексант), обладая фармакологическим действием, проявляют и побочные эффекты. Вместе с этим, учитывая большой потенциал 1,2,3-триазолов как фармакофоров, их объединение с *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанами представляет собой перспективный подход к получению новых эффективных биологически активных соединений с низкой токсичностью.

Разработка соединений на основе *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов и производных 1,2,3-триазолов, методов их синтеза и изучение свойств новых веществ, включая фармакологическую активность, являются актуальными, а также обладают научной и практической значимостью.

**Цель работы** заключалась в синтезе производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана, модифицированных 1,2,3-триазолами, обладающих высокой прогнозной биологической активностью.

**Задачи исследования:**

1. Поиск молекул с высокой прогнозной вероятностью проявления биологической активности на основе 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и производных 1,2,3-триазолов с использованием инструментов веб-ресурса PASS Online;

2. Анализ методов получения карбоновых кислот 1,2,3-триазолов, их синтез, установление структуры и наработка их хлорангидридов;

3. Ацилирование 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана хлорангидридами карбоновых кислот 1,2,3-триазолов, поиск способов очистки полученных продуктов, установление их структуры и наработка для биологического скрининга.

**Научная новизна:**

1. Впервые установлено, что вид заместителей в положениях 1 и 5 триазольного кольца производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана определяет широкий спектр прогнозной биологической активности согласно расчетам программы PASS Online.

2. Впервые показано, что для взаимодействия СН-кислот (цианоуксусный эфир) и алкилазидов (бензилазид) может быть применена система RОНa/ROH/DMCO, приводящая к увеличению выхода целевого продукта.

3. Впервые показана возможность получения с количественными выходами 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и этил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата, путём гидрогенолиза их бензильных производных на палладиевых катализаторах в среде изопропилового спирта при 75 °С за 2,5 часа.

4. Впервые получены 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорид и 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорид.

5. Синтезированы ранее неописанные 5-аминопроизводные 1,2,3-триазолов: метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, метил-5-амино-1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 5-амино-1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота, 5-амино-1-(карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

6. Впервые синтезирован и исследован ряд 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов, содержащих 1,2,3-триазольные фрагменты при атомах азота.

7. В биологических испытаниях на животных моделях впервые показана высокая гипополипидемическая активность 4-(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и противоопухолевое действие 4-(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана на модели карциномы легких Льюис.

### **Практическая значимость:**

1. Разработанный способ синтеза сложных эфиров 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в системе RОНa/ROH/ДМСО может быть применён для получения широкого ряда соединений, что расширяет возможности синтеза 1,2,3-триазолов.

2. На примере дебензилирования 1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и этил-1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата расширены синтетические возможности получения NH-1,2,3-триазолов, путём гидрогенолиза на палладиевых катализаторах.

3. Новые синтезированные производные 1,2,3-триазолов, представленные сложными эфирами, карбоновыми кислотами и карбонилхлоридами, расширяют номенклатуру соединений этого класса.

4. Новые производные 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана, модифицированные 1,2,3-триазолами являются основой для разработки новых эффективных и низкотоксичных лекарственных средств.

5. Синтезированные 4-(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан и 4-(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан представляют большой интерес в качестве потенциальных лекарственных средств с низкой токсичностью, высокой гиполипидемической и выраженной противоопухолевой активностями соответственно, которые ранее были спрогнозированы с помощью веб-ресурса PASS Online.

**Методология и методы исследования.** В работе использованы современные подходы к органическому синтезу. Структура синтезированных соединений установлена с помощью современных физико-химических методов анализа, включая ИК-спектроскопию, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопию, элементный анализ. Биологический скрининг новых соединений проведён в профильной организации на лабораторных животных с применением современных биохимических и физиологических методов.

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

1. Результаты синтеза 5-амино-1,2,3-триазолов, данные о структуре и свойствах полученных соединений;
2. Новый способ получения этил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты, гидрогенолизом на палладиевом катализаторе соответствующих бензильных производных;
3. Результаты синтеза 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорида и 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорида;
4. Двенадцать новых производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюр-

цитана, модифицированных 1,2,3-триазолами, данные о структуре и свойствах полученных соединений.

5. Результаты скрининга биологической активности производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана, модифицированных 1,2,3-триазолами, методом *in silico*, с применением веб-ресурса PASS Online.

**Достоверность и апробация работы.** Достоверность результатов обеспечена тщательностью проведения экспериментов с применением современных физико-химических методов исследования структуры, большим количеством экспериментальных данных и их хорошей воспроизводимостью.

Основные результаты работы докладывались на Всероссийской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием «Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности» (22-24 мая, 2024 г., г. Бийск), IX Всероссийской научно-технической конференции молодых учёных «Перспективы создания и применения конденсированных высокоэнергетических материалов» (4-6 сентября 2024 г., г. Бийск), XXVIII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием), (15-17 апреля 2025 г., Нижний Новгород), XXII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (22-25 апреля 2025 г., г. Томск), VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и специалистов «Материалы и технологии XXI века» (10-12 сентября 2025 г., г. Бийск), II Сибирском химическом симпозиуме (СХС-2025) (20-24 октября 2025 г., г. Томск), XXVII Международной конференции «Химия и химическая технология в XXI веке» (18-21 мая 2026 г., г. Томск).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 3 статьи в журналах из перечня ВАК РФ, входящих в «Белый список» научных журналов и реферативную базу данных Scopus и Web of Science, 1 патент РФ и 5 тезисов научных конференций разного уровня.

**Личный вклад автора** состоял в поиске и обработке литературных источников, планировании направлений исследований, способов и условий проведения синтезов, выполнении экспериментов, анализе и обобщении полученных результатов, подготовке результатов работы к опубликованию в виде статей, патентов и тезисов докладов.

**Структура работы.** Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений, списка литературных источников и приложения.

Диссертация изложена на 190 страницах машинописного текста. Работа содержит 57 рисунков, 18 таблиц, список литературы (197 литературных источника) и 1 приложение (стр. 146-190).

**Благодарности.** Автор выражает члену-корреспонденту РАН, профессору Сысолятину С.В. (ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск) за помощь при выполнении работы на разных этапах; коллективу разработчиков платформы PASS Online за создание эффективного инструмента для прогнозирования биологической активности, использование которого позволило целенаправленно отобрать и синтезировать перспективные соединения, продемонстрировавшие впоследствии высокую активность в ходе биологических испытаний; сотрудникам лаборатории регенеративной фармакологии за проведение исследований по гипополипидемической активности и сотрудникам лаборатории онкофармакологии за проведение исследований по противоопухолевой активности (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, г. Томск).

## 1.ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1 Гексаазаизовюрцитаны и их фармакологическая активность

Известно, что некоторые высокоэнергетические соединения или их производные обладают биологической активностью. Например, нитроглицерин [9] и пентаэритриттетранитрат [10] нашли применение в качестве вазодилатирующих средств, а производные нитрозомочевины (ломустин, кармустин, нимустин) являются цитостатическими препаратами, которые используются в химиотерапии для лечения опухолей мозга, лимфом и других видов рака [11,12]. Так же рядом исследователей было установлено, что гексанитрогексаазаизовюрцитан (**1**) (рисунок 1) проявляет биологическую активность [13-16].

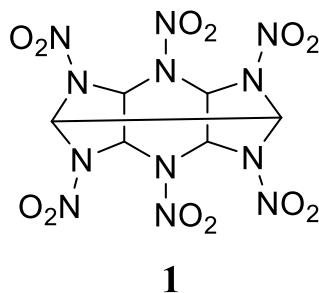


Рисунок 1 – Структурная формула гексанитрогексаазаизовюрцитана

Ряд исследований показали, что гексанитрогексаазаизовюрцитан подвергается биоразложению в почве, и некоторые бактерии могут использовать его в качестве источника азота [13,14].

Исследование воздействия **1** на более сложных организмах, например, на японских перепелах (*Coturnix japonica*) показало, что он не оказывает острых токсических эффектов, но обладает выраженным эмбриотоксичным действием [15].

Развитие направления изучения биологической активности гексаазаизовюрцитанов продолжили Лин с сотрудниками [17], заинтересовавшиеся полиазотистой структурой соединения. Исследования показали, что их бензильные производные (прекурсоры в синтезе гексанитрогексаазаизовюрцитана) (рисунок 2) являются ингибиторами ацетил- и бутирилхолинэстераз – ферментов, мишеней для терапии болезни Альцгеймера.

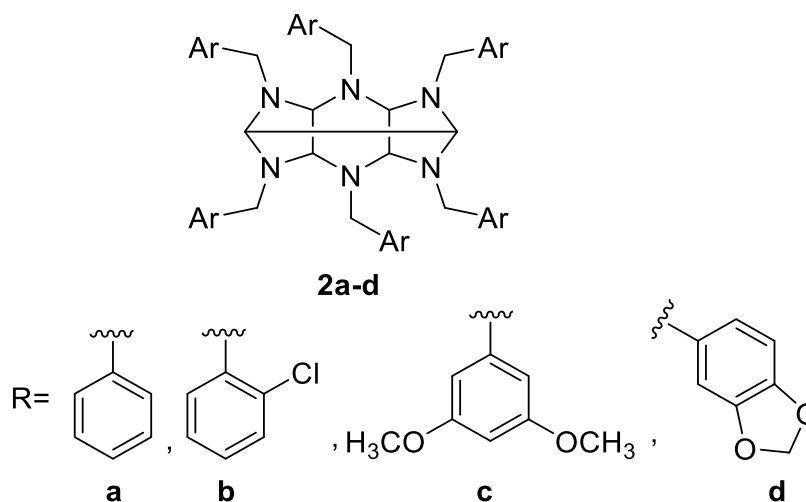
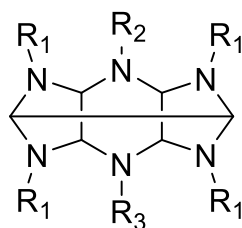


Рисунок 2 – Бензильные производные гексаазаизовюрцитана – ингибиторы ацетил- и бутирилхолинэстераз

Полученные результаты открыли направление дальнейшего изучения биологической активности не только самого гексанитрогексаазаизовюрцитана, но и производных гексаазаизовюрцитана, которые к этому времени отличались большим разнообразием, благодаря поиску доступных путей получения гексанитрогексаазаизовюрцитана.

ИПХЭТ СО РАН совместно с НИОХ СО РАН показали, что гексааллилгексаазаизовюрцитан (**3**) (рисунок 3) сократил время засыпания животных в 2,2 раза, не влияя на продолжительность сна [18]. Наряду с противосудорожной активностью наблюдалось анксиолитическое действие у 4,10-дибензил-2,6,8,12-тетраацетилгексаазаизовюрцитана (**4a**, ДБ) (рисунок 3) [18]. Было также показано, что перспективными антиконвульсантами с противотревожной активностью являются 4,10-диформил-2,6,8,12-тетраацетилгексаазаизовюрцитан (**4c**) (рисунок 3) и 2,6,8,12-тетраацетилгексаазаизовюрцитан (**4b**, ТАИВ) (рисунок 3) [18]. 2,6,8,10,12-Пентаацетилгексаазаизовюрцитан (**5a**, ПАИВ) (рисунок 3) и 4,10-ди(*n*-нитробензил)-2,6,8,12-тетраацетилгексаазаизовюрцитан (**4d**) (рисунок 3) усиливали действия снотворных препаратов [18]. Гексаацетилгексаазаизовюрцитан (**6a**, ГАИВ) (рисунок 3) проявил высокую противосудорожную активность [18].



$R_1 = R_2 = R_3 = \text{Bn}$  (**2a**);  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{All}$  (**3**);  
 $R_1 = \text{Ac}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Bn}$  (**4a**);  $R_1 = \text{Ac}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$  (**4b**);  
 $R_1 = \text{Ac}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Fo}$  (**4c**);  $R_1 = \text{Ac}$ ,  $R_2 = R_3 = 4,10\text{-NO}_2\text{Bn}$  (**4d**);  
 $R_1 = R_2 = \text{Ac}$ ,  $R_3 = \text{H}$  (**5a**);  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Ac}$  (**6a**)

Рисунок 3 – Исследование биологической активности на мышах некоторых производных гексаазаизовюрцитана

Перечисленные исследования показали перспективность и стали отправной точкой использования ацетилпроизводных гексаазаизовюрцитана в качестве фармакофорных оснований для разработки лекарственных средств. Эксперименты на животных моделях показали, что производные ТАИВ **4e-g** и **4j** (рисунок 4) относятся к 4 классу опасности – «Вещества малоопасные» [19].

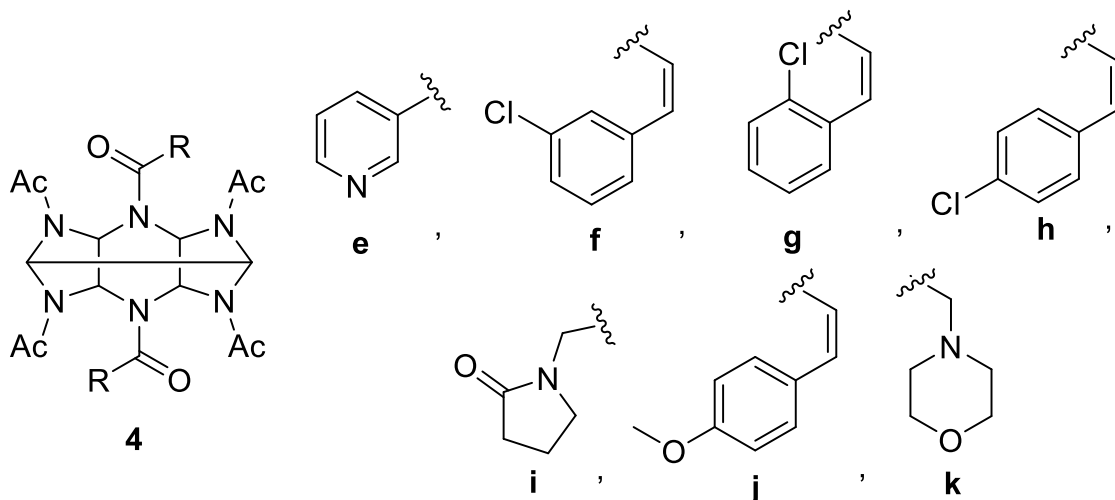


Рисунок 4 – Производные ТАИВ, прошедшие биологический скрининг

Антигипоксическую активность показали **4e,h,i,j** [19]. Анксиолитическое действие проявило соединение **4k**. Следует отметить, что для указанного соединения не было обнаружено побочных эффектов. При этом соединение было разработано исходя из высокой вероятности проявления активности по расчётам веб-ресурса PASS Online (<http://www.way2drug.com/passonline>) [20]. Аналогичным образом было разработано соединение **5b** (Тиовюрцин) (рисунок 5) [21, 22].

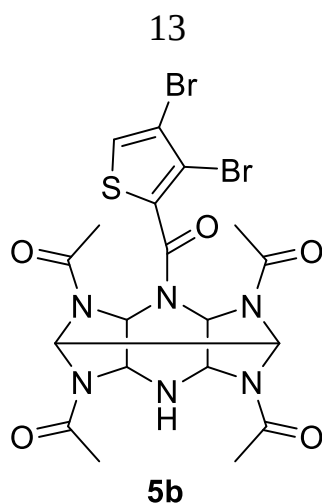


Рисунок 5 – Структурная формула Тиовюрцина

Экспериментальные исследования на мышах выявили значимую анальгетическую активность **5b** при низкой токсичности. Дальнейшие доклинические испытания показали отсутствие у тиовюрцина побочных эффектов характерных для опиоидных анальгетиков, а именно не зафиксировано негативного воздействия на желудочно-кишечный тракт [23], отсутствует влияние на центральную нервную систему, не выявлено угнетения кроветворной системы, длительный прием в эксперименте не приводил к развитию лекарственной зависимости или синдрома отмены [22]. Было показано, что тиовюрцин не обладает генотоксическим или мутагенным действием (отсутствуют признаки повреждения ДНК) [24]. На основании совокупности полученных данных авторы исследований делают вывод о том, что **5b** является инновационным анальгетиком и рекомендуют его к переходу на этап клинических испытаний [1].

Дальнейший поиск соединений с анальгетической активностью с применением веб-ресурса PASS Online показал перспективность использования веществ **4l** и **6b** [25-29]. Предсказанная активность была подтверждена в экспериментах на животных моделях. Соединение **6b** также показало ранозаживляющее действие (рисунок 6) [27]. Следует также отметить, что исследуемые соединения, как и предыдущие, не проявляли побочных эффектов.

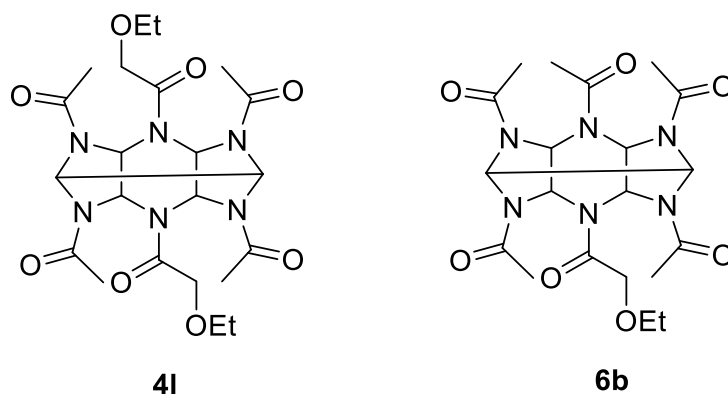


Рисунок 6 – Структурные формулы 4,10-ди(этоксияцетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**4I**) и 4-(2-этоксияцетил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**6b**)

Полученные результаты показывают, что пента- и тетраацетилгексаазаизовюрцитаны наряду с фармакологической активностью обладают низкой токсичностью, что делает их перспективной платформой для создания безопасных и эффективных лекарственных средств нового поколения.

## 1.2 Способы модификации свободных аминогрупп 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

Раздел 1.1 показал, что производные гексаазаизовюрцитана проявляют разнообразную фармакологическую активность. Их синтез может быть осуществлён, с одной стороны, за счёт варьирования природы аминов в реакции конденсации с глиоксалем (рисунок 7), а с другой – путём модификации свободных аминогрупп в ТАИВ (**4b**) и ПАИВ (**5a**).

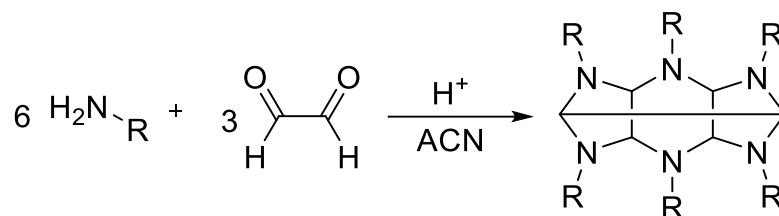


Рисунок 7 – Схема синтеза производных гексаазаизовюрцитана реакцией аминов с глиоксалем

Первый подход ограничен небольшим числом аминов способных вступить в реакцию конденсации и циклизации с глиоксалем с образованием гексаазаизовюрцитанового каркаса [18, 30-35].

Второй подход предоставляет более широкие возможности для модификации свойств производных гексаазаизовюрцитана, поскольку предполагает реакции аминогрупп с различными реагентами, такими как алкилгалогениды, галогенангидриды, карбоновые кислоты, альдегиды, кетоны, азотистая кислота и сульфонилгалогениды.

Исследование реакции **4b** с альдегидами, на примере формальдегида, показало, что реакция протекает с высокими выходами с получением 3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексаазапентацикло[5,5,3,0<sup>2,6</sup>,0<sup>4,10</sup>,0<sup>8,12</sup>]пентадекана (**4m**) (рисунок 8).

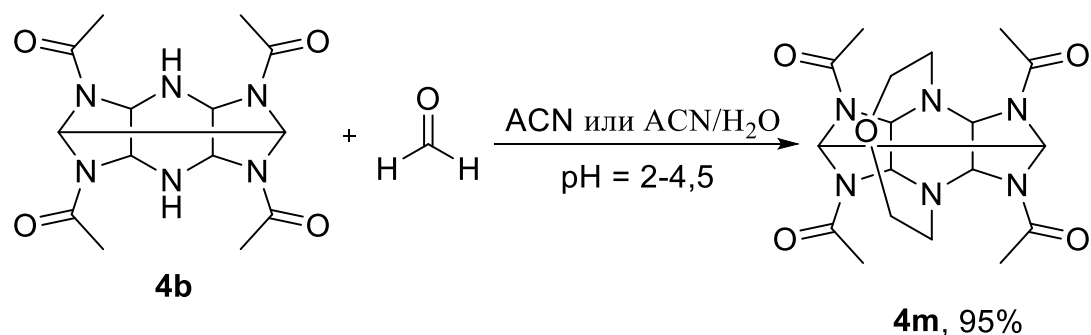
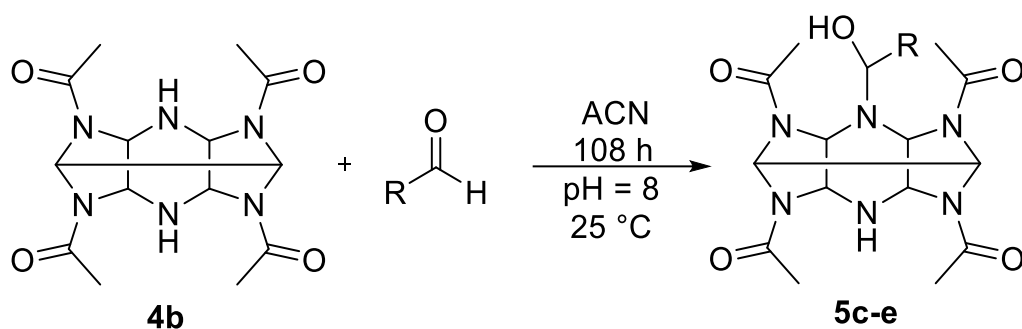


Рисунок 8 – Конденсация ТАИВ с формальдегидом

Было установлено, что при pH ниже 2 существенно падает выход продукта – до 38 %, а при pH выше 4,5 увеличивается время реакции и наблюдается осмоление реакционной смеси [36].

В результате реакции ТАИВ с ацетальдегидом, пропиональдегидом, бутиральдегидом с низкими выходами были получены соответствующие *N*-(1-гидроксиалкильные) производные **5с-е** (рисунок 9) [36].



R = Me (**c**, 43%), Et (**d**, 14%), Pr (**e**, 12%)

Рисунок 9 – Схема конденсации ТАИВ с альдегидами

В реакции **4b** с ванилином и салициловым альдегидом не были получены продукты конденсации [36], что накладывает ограничение на применение ароматических альдегидов. Вероятно, это связано с резонансной стабилизацией их карбонильной группы, что уменьшает электрофильность и, как следствие, реакционную способность в реакциях нуклеофильного присоединения.

Также, ТАИВ был исследован в реакции *N*-аминометилирования. Использование бензиламина при различных условиях приводило к получению 4-(*N*-бензиламинометил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**5f**) с выходами 1,6 % (pH = 3,5), 13,2 % (pH = 8) и 6,4 % (pH = 10) и к 1,3,5-трибензил-1,3,5-триазадициклогексану (**7**) в качестве основного продукта с выходом более 85 % (рисунок 10) [36].

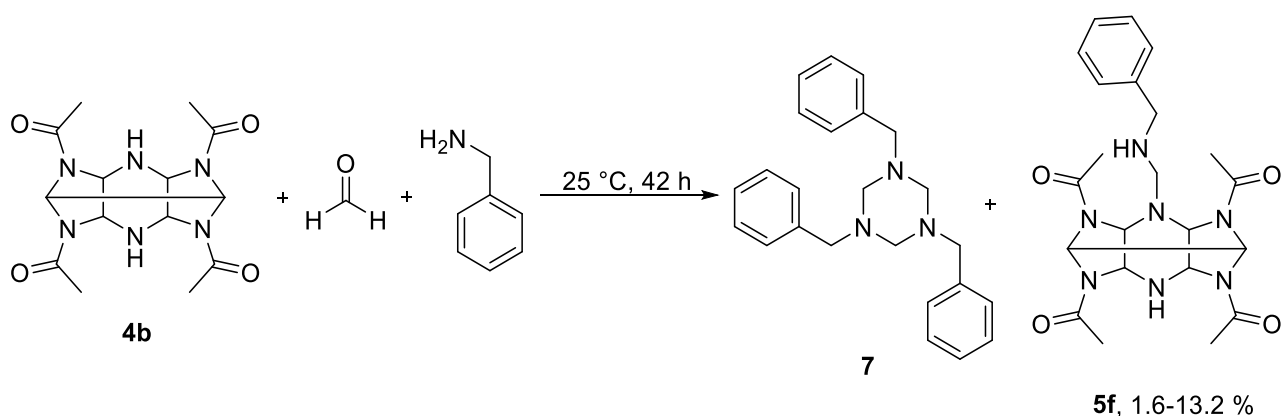


Рисунок 10 – Исследование ТАИВ в реакции Маниха с использованием бензиламина

При использовании морфолина, в качестве аминного компонента, реакция протекала медленно и в реакционной массе преобладали исходные соединения.

Целевой 4-(морфолинометил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**5g**) был получен в количествах 3,8 % (pH = 4), 16,8 % (pH = 8) и 8,9 % (pH = 10) (рисунок 11) [19, 36].

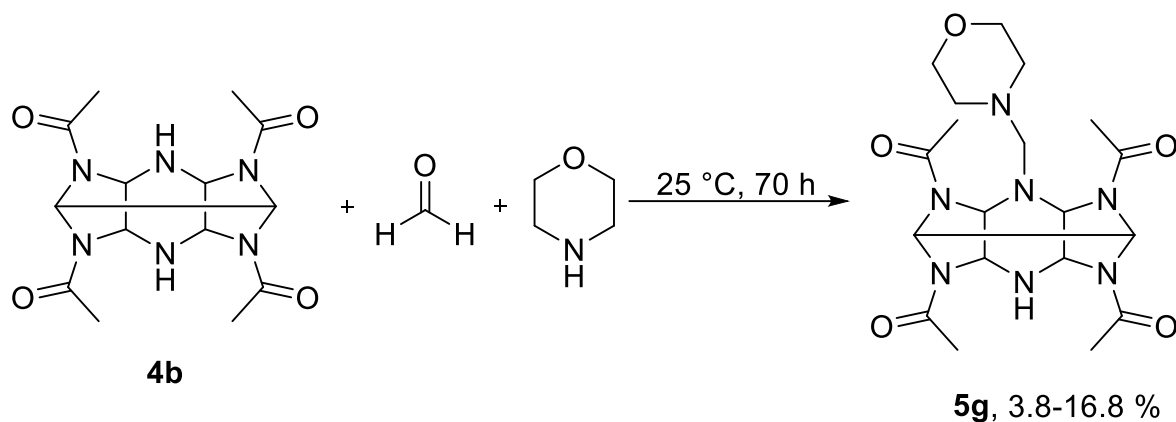


Рисунок 11 – Исследование ТАИВ в реакции Маниха с использованием морфолина

Введение в реакцию Манниха аллиламина привело к получению 1,3,5-аллиламин-1,3,5-триазиоциклогексана (**8**) (рисунок 12) [19].

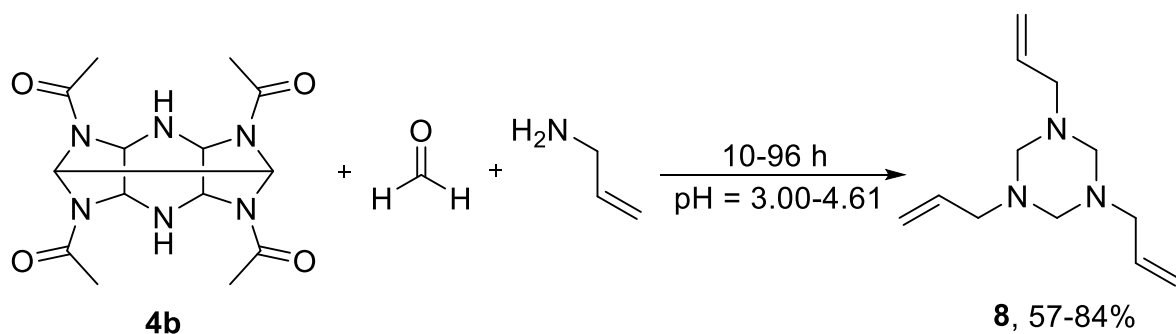


Рисунок 12 – Исследование ТАИВ в реакции Маниха с использованием аллиламина

Проведённые исследования показали возможность реакции аминогрупп ТАИВ с альдегидами, однако в большинстве случаев выходы продуктов в отмеченных реакциях незначительны, что осложняет очистку и выделение целевых соединений.

Данные по взаимодействию *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов с кислотами немногочисленны. Согласно литературным источникам [37] реакция ПАИВ с муравьиной кислотой протекает в условиях значительного избытка кислоты, приближающегося к количественному (рисунок 13) [37].

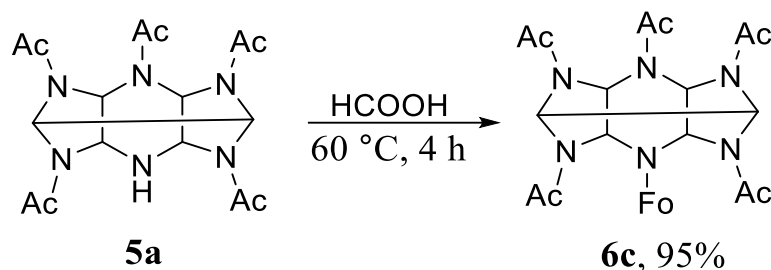


Рисунок 13 – Реакция ПАИВ с муравьиной кислотой

В то же время для введения ацетильной группы использование уксусной кислоты неэффективно; процесс успешно протекает лишь с более реакционноспособным уксусным ангидридом, причем за более длительное время (рисунок 14). Побочным продуктом в последнем случае является гексаацетилпроизводное (**6a**) [37].

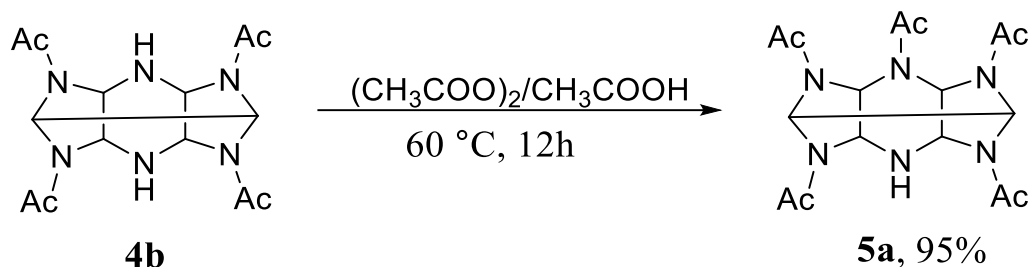


Рисунок 14 – Схема получения ПАИВ

Таким образом, реакция *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов с карбоновыми кислотами возможна только с наиболее активными их представителями.

Известно, что реакции ацилирования галогенангидридами, как правило, протекают в мягких условиях и с высокими выходами целевых продуктов. В ИПХЭТ СО РАН исследовали реакцию ацилирования ТАИВ бензоилхлоридом в различных растворителях, таких как ацетонитрил, дихлорэтан, этилацетат, ДМФА и ДМСО [19]. Наибольший выход продукта (**4n**) (45 %) был достигнут в среде ацетонитрила (рисунок 15).

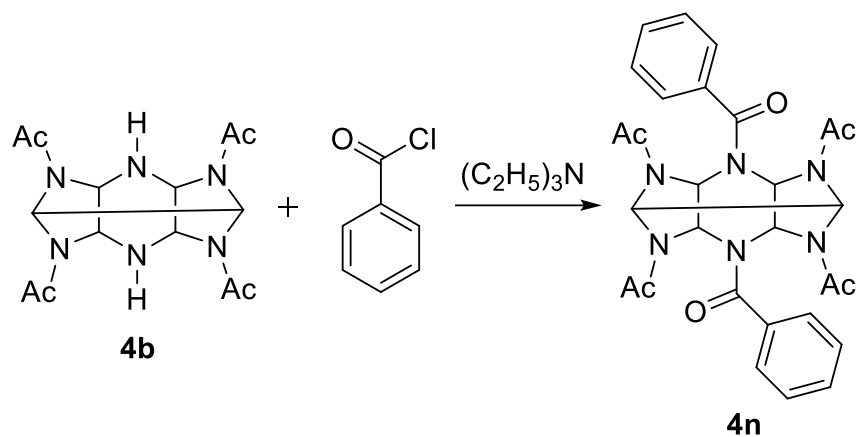


Рисунок 15 – Схема реакции ТАИВ с бензоилхлоридом

В рамках исследования было установлено, что использование триэтиламина для связывания HCl приводит к осмолению реакционной массы. При этом, проведение реакции в отсутствии триэтиламина позволило синтезировать **4n** с выходом 87 %. Исследование влияния избытка ацилирующего агента показало, что наиболее полное превращение достигается при его 25 %-ном избытке. В результате, в отработанных условиях (без триэтиламина, 25 % избыток ацилирующего агента) был получен ряд производных ТАИВ (рисунок 16) [19].

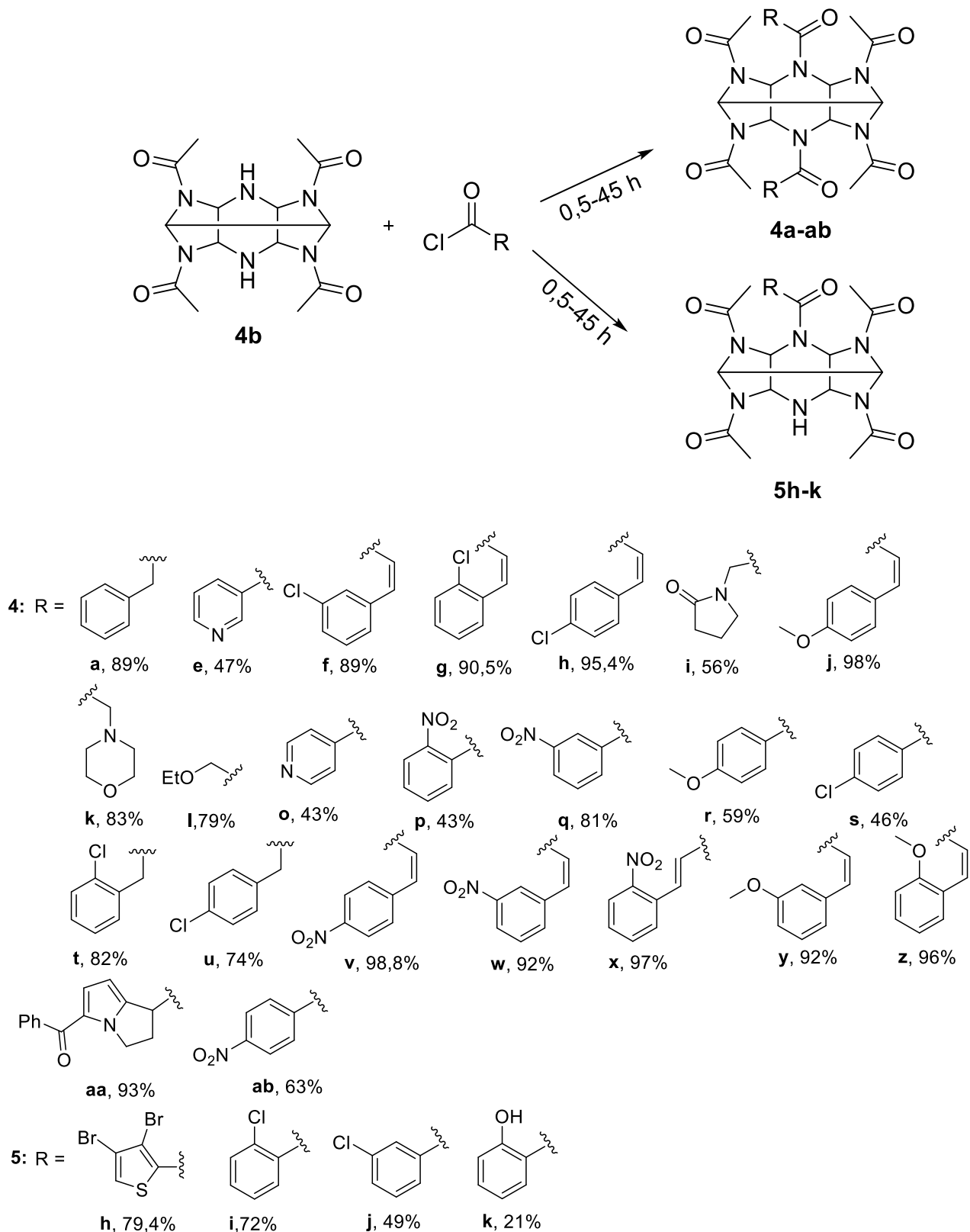


Рисунок 16 – Реакция ТАИВ с хлорангидридами различной природы

В случае никотиновых кислот **4е,о** продукты присоединения их хлорангидридов к ТАИВ давали соответствующие гидрохлориды, которые в основную форму были переведены обработкой водным раствором соды [38].

Было установлено, что ацилирование ТАИВ хлорангидридами в одно или два положения зависит от пространственного строения вводимой ацильной группы, так монопроизводные преимущественно образуются при взаимодействии с хлорангидридами кислот, имеющими объемные заместители в орто- или метаположениях ароматического кольца (например, **5h-k**) [39, 40].

Проведённые исследования показали, что амидные связи в положениях 2,6,8,12 у ТАИВ и 2,4,6,8,12 у ПАИВ являются химически стабильными в исследованных условиях, позволяя направлено модифицировать свободные аминогруппы в положениях 4,10 (ТАИВ) или 4 (ПАИВ) без угрозы протекания побочных реакций или отщепления ацетильной группы.

### 1.3 Синтез и практическая значимость 1,2,3-триазолов

Одним из основных направлений развития медицинской химии является изучение свойств гетероциклических молекул с атомами азота [41-45] на предмет поиска их биологической активности, так как азотсодержащие гетероциклы часто присутствуют в качестве общих ядер во множестве активных фармацевтических продуктов [46, 47]. К таким молекулам относят имидазолы, тиазолы, бензимидазолы и многие другие, однако особое место среди таких систем занимают 1,2,3-триазолы (рисунок 17), благодаря успешному применению их производных в медицинской химии [2-8].

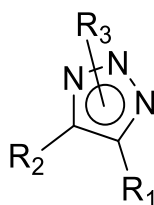


Рисунок 17 – Общая формула 1,2,3-триазолов

### 1.3.1 Синтез 1,2,3-триазолов азид-алкиновым циклоприсоединением

Впервые 1,2,3-триазол (**11**) был получен в 1893 году А. Михаэлем реакцией фенилазида (**9**) с диэтилацетилендикарбоксилатом (**10**) в диэтиловом эфире (рисунк 18) [48], однако на тот момент продукт не нашёл практического применения.

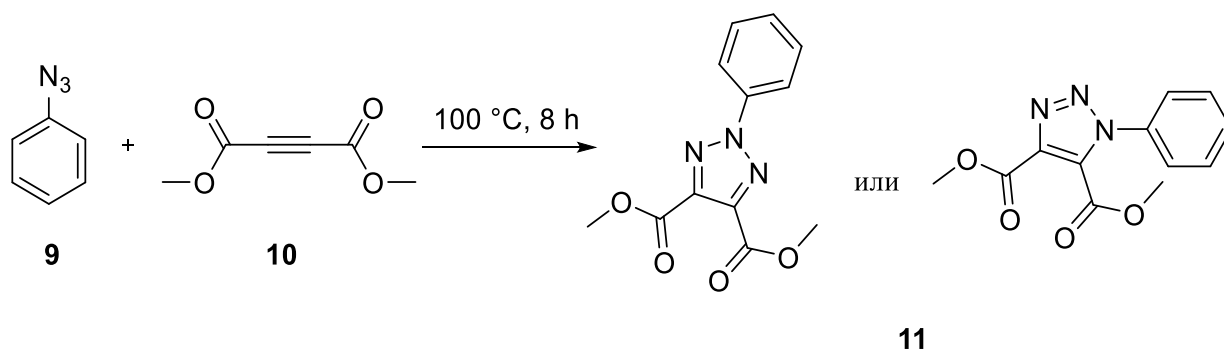


Рисунок 18 – Получение диметил-1(2)-фенил-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилата (**11**)

Синтетические возможности получения 1,2,3-триазолов по методу Михаэля легли в основу работ Димрота и Фестера, которые в 1910 г. впервые получили незамещённый 1,2,3-триазол (**14**) из ацетилена (**12**) и азотистоводородной кислоты (**13**) (рисунк 19) в абсолютном спирте [49].

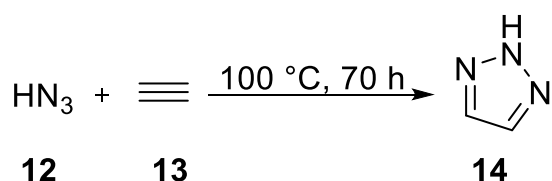


Рисунок 19 – Получение 2H-1,2,3-триазола (**14**)

Основу огромного количества будущих исследований заложила работа Хьюсгена, которая систематизировала и ввела концепцию 1,3-диполярного присоединения [50]. Хьюисген и его коллеги 1950-1970-х годах детально исследовали реакцию алкинов (**16**) с азидами (**15**) как часть класса 1,3-диполярных циклоприсоединений (рисунк 20) [51]. В первую очередь их работы объяснили стереохимию и кинетику этого процесса. А также впервые ими было показано, что при несимметричном замещении алкина образуется смесь региоизомерных 1,2,3-

триазолов (**17**, **18**) (рисунок 20), что является характерной чертой не катализируемой реакции.

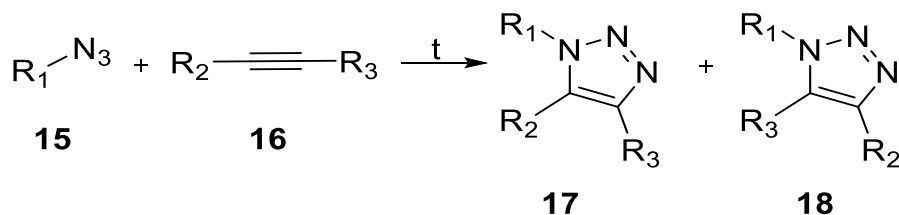
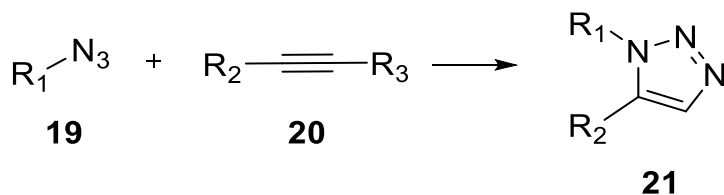


Рисунок 20 – Реакция между замещёнными алкинами и алкил- и арилазидами

Смесь изомеров является трудноразделимой, поэтому в 1960-х годах для контроля региоселективности реакции циклоприсоединения азидов к алкинам, содержащих сильноокислый СН, рассматривалась идея образования соответствующих алкинилкарбанионов (**20**) (рисунок 21), которые селективно подвергались бы нуклеофильной атаке по направлению к электрофильному концу азидов (**19**) [52-54].



$\text{R}_3 = \text{MgBr}$

$\text{R}_2 = \text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$  (1 %), Ph (22,4 %), 4- $\text{NO}_2\text{Ph}$  (90,4 %), 4-BrPh (68,7 %);

$\text{R}_2 = 1\text{-циклогексенил}$ ,  $\text{R}_1 = \text{Me}$  (68,6 %), 4- $\text{NO}_2\text{Ph}$  (75,4%), Ph (37,3 %) и т.д.

$\text{R}_3 = \text{Li}$

$\text{R}_2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}_1 = 4\text{-BrPh}$  (75,5 %);  $\text{R}_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_1 = 4\text{-BrPh}$  (30,6 %) и т.д.

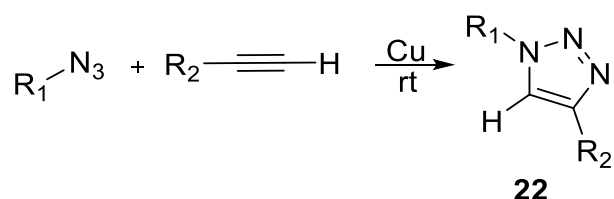
Рисунок 21 – Получение 1,5-замещённых 1,2,3-триазолов (**21**), реакцией органических азидов с алкинилкарбанионами

Использование литий- или магнийорганических ацетилидов показало возможность селективного получения 1,5-дизамещённых триазолов (**21**) со средним выходом. Также было показано, что в некоторых случаях при использовании Li-ацетилидов были выделены 4-диазоаминотриазолы как побочные продукты [52-54].

Эти работы позволили выявить зависимость влияния строения субстратов на выход целевых продуктов. Алифатические ацетанилиды проявляли меньшую

активность по сравнению с арильными. Подобным образом наличие электроноакцепторных заместителей в азидах ускоряло реакцию относительно соединений с электронодонорными заместителями [52-54].

Данная концепция в 2002 году привела к открытию медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) двумя независимыми исследовательскими группами [55, 56]. Катализ медью ( $\text{CuI}$ ,  $\text{CuSO}_4$ ) позволил получать 1,4-замещённые-1,2,3-триазолы (**22**) при комнатной температуре селективно с высокими выходами (рисунок 22) [51].



$\text{R}_1 = \text{PhCH}_2\text{OCH}_2$ ,  $\text{R}_2 = \text{COOH}$  (88%);  $\text{R}_1 = \text{Bn}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Et}_2\text{NCH}_2$  (90%);  
 $\text{R}_1 = \text{Bn}$ ,  $\text{R}_2 = \text{PhOCH}_2$  (91%) и др.

Рисунок 22 – Синтез 1,4-замещённых-1,2,3-триазолов

медь-катализируемым азид-алкиновым циклоприсоединением

Образование ацетиленидов меди в процессе реакции является ограничением для получения полностью замещённых 1,2,3-триазолов (рисунок 23) [51].

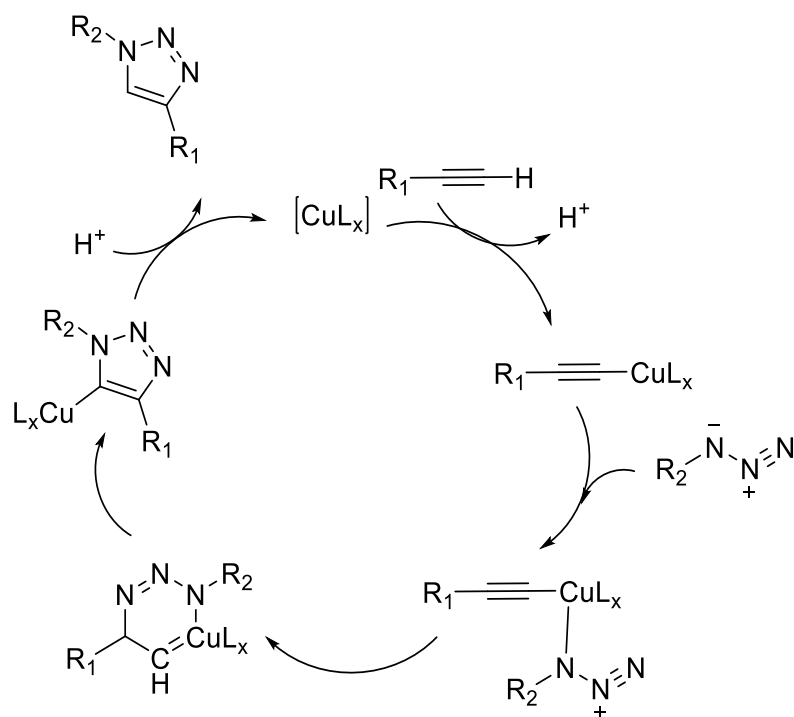
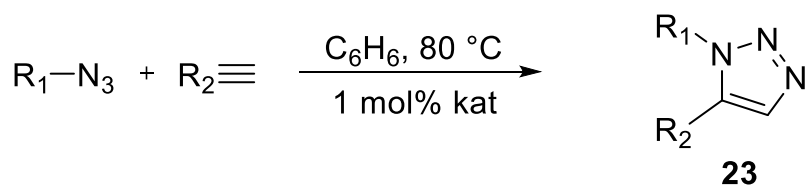


Рисунок 23 – Механизм CuAAC

Аналогично реакции литий- или магнийорганических ацетилидов с алкинами в CuAAC можно было бы предположить влияние стерических и электронных эффектов на селективность и выход целевых продуктов. Однако авторами работы [56] было показано, что эти свойства не оказывают существенного влияния на реакцию. Кроме того, установлено, что на путь реакции также не влияют большинство органических и неорганических функциональных групп и присутствие воды. Таким образом, необходимость в наличии защитных групп практически отсутствует, что привело к развитию интереса различных учёных к данному способу синтеза 1,2,3-триазолов и, соответственно, подробному изучению их свойств [57-60].

Красинский и сотрудники в 2004 году усовершенствовали реакцию литий и броммагний ацетилидов с азидами для получения как 1,5-, так и 1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов с выходами, которые в некоторых случаях могут достигать 99 % [61]. Существенным недостатком данного метода является сложность масштабирования в связи с использованием сухих растворителей, атмосферы азота и экстракции конечного продукта.

В 2005 году была показана возможность региоселективного синтеза 1,5- (23) и 1,4,5-замещённых триазолов (24) при использовании в качестве катализаторов комплексов рутения ( $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{COD})$  и  $\text{Cp}^*[\text{RuCl}_4]$ .) (рисунки 24, 25) [62].



$\text{R}_1 = \text{Bn}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Ph}$  (80%),  $\text{R}_2 = \text{Nh}$  (93%),  $\text{R}_2 = \text{Bu}$  (82%);  
 $\text{R}_1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{R}_2 = \text{Py}$  (80%)

Рисунок 24 – Рутений катализируемый синтез 1,5-замещённых 1,2,3-триазолов

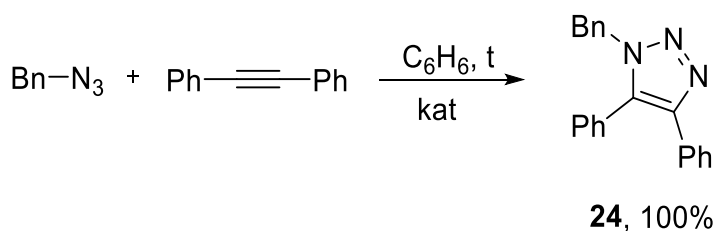


Рисунок 25 – Рутений катализируемый синтез 1,4,5-замещенных 1,2,3-триазолов

Отдельное внимание исследователи уделили изучению механизма реакции, который заключается в образовании активных каталитических частиц  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ , после чего происходит обмен лигандов на азид и алкин, затем окислительное присоединение с образованием рутенацикла и восстановительное элиминирование с формированием триазольного продукта (рисунок 26) [63].

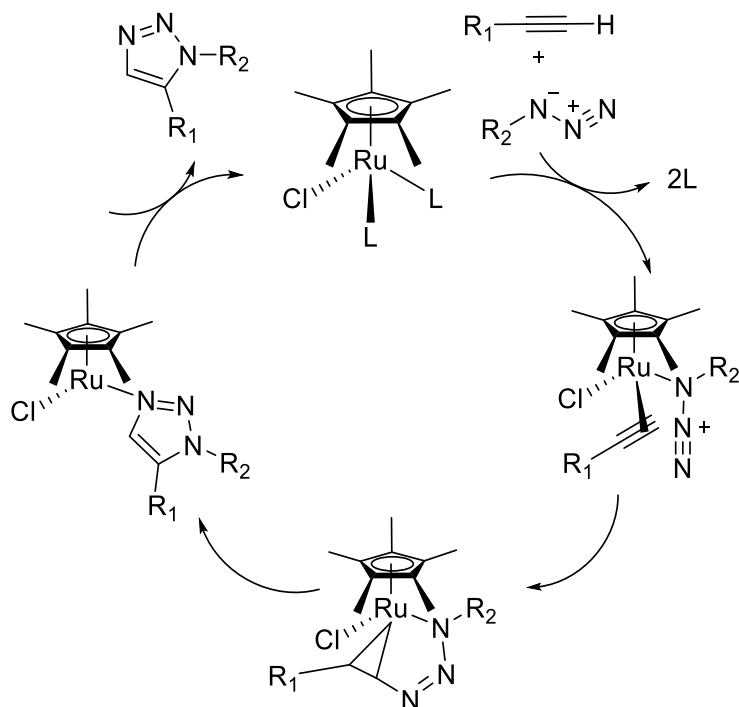
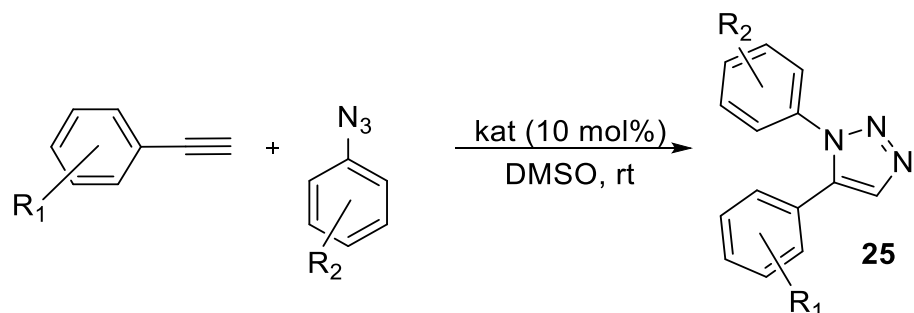


Рисунок 26 – Механизм рутений катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения

Циклоприсоединения, катализируемые  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ , хорошо протекают в различных апротонных органических растворителях, включая тетрагидрофуран, диоксан, толуол, бензол, диметилформамид и 1,2-дихлорэтан [63]. Рутений – драгоценный металл, и его комплексы дороже, чем, например, медные катализаторы для CuAAC. Хотя каталитические нагрузки низки (1-2 мол.%), стоимость рутения

будет существенным фактором в общей экономике процесса, особенно для производства недорогих химикатов.

Дальнейшие исследования показали возможность получения 1,5-диарилзамещенных-1,2,3-триазолов (**25**) с использованием безводных гидроксидов натрия, калия, цезия и водных гидроксидов тетраметиламмония и бензилтриметиламмония (рисунок 27) [64], что существенно снижает экономические затраты.



$\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$  (86%),  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = 2,4,6\text{-Me}$  (60%),  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = 4\text{-NO}_2$  (62%),  
 $\text{R}_1 = 2,4\text{-F}$ ,  $\text{R}_2 = 4\text{-Br}$  (83%),  $\text{R}_1 = 4\text{-Br}$ ,  $\text{R}_2 = 4\text{-NO}_2$  (37%)

Рисунок 27 – Катализируемый основаниями синтез 1,5-замещенных 1,2,3-триазолов

Ограничением для использования вышеприведённых гидроксидов щелочных металлов является чувствительность к влаге. Данный недостаток можно устранить за счёт *трет*-бутоксиды калия, который может быть использован для субстратов с чувствительными к гидролизу группами (например, сложные эфиры, галогены). Следует отметить, что в реакцию не вступают алкины с алкильными заместителями (из-за низкой кислотности). Кроме того, электронодефицитные азиды дают более низкие выходы продукта (например, 4-нитрофенилазид – 62 %, 4-нитрофенилацетилен – 37 %), а использование азидов с объёмными орто-заместителями приводит к снижению выхода триазола (например, 2-метоксифенилазид – 60 %) [64]. Тем не менее, метод предлагает простой, масштабируемый подход к 1,5-диарилтриазолам.

Наряду с описанными методами 1,5- (**26**) и 1,4,5-замещённые (**27**) 1,2,3-триазолы могут быть получены цинкопосредованной реакцией алкинов с азидами (рисунок 28) [65].

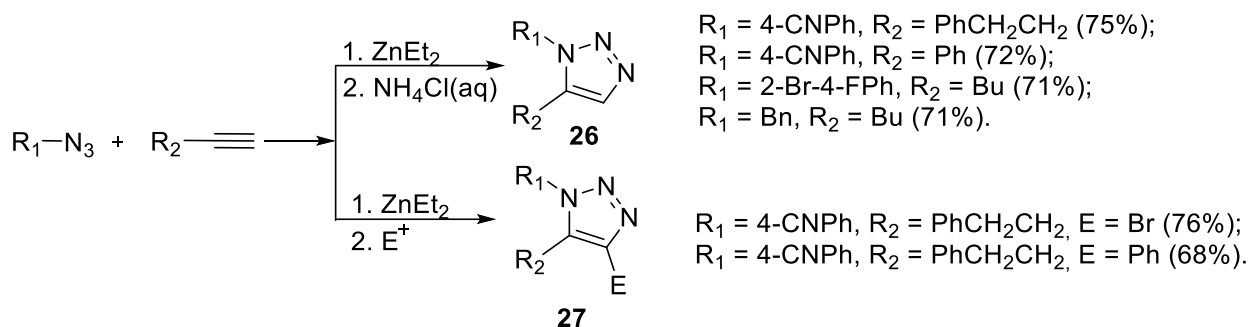


Рисунок 28 – Катализируемый цинком синтез 1,5- и 1,4,5-замещенных 1,2,3-триазолов

Недостатком показанной реакции является самовоспламенение на воздухе диэтилцинка вследствие его окисления, кроме того, он активно реагирует с водой, аммиаком, спиртами и другими кислородсодержащими соединениями. По этой причине эксперименты с этим веществом необходимо проводить в инертной атмосфере [66], что также усложняет масштабируемость метода.

В 2017 году группа исследователей показала возможность использования в качестве катализатора ацетат цинка совместно с аскорбиновой кислотой для региоселективного получения как 1,4- (**28**), так и 1,4,5-замещённых (**29**) триазолов (рисунки 29, 30) [67]. Следует отметить, что в данном процессе не требуется создания инертной атмосферы.

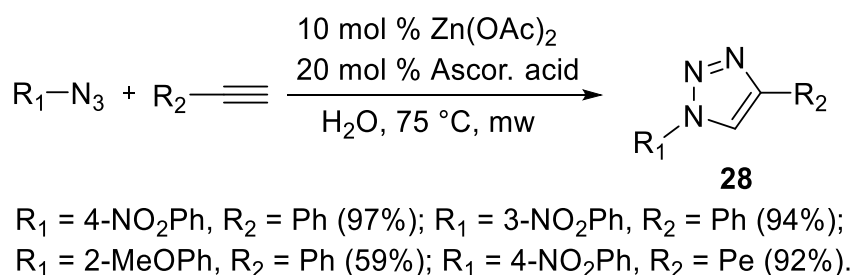


Рисунок 29 –  $Zn(OAc)_2$ -катализируемое циклоприсоединение органических азидов к концевым ацетиленам

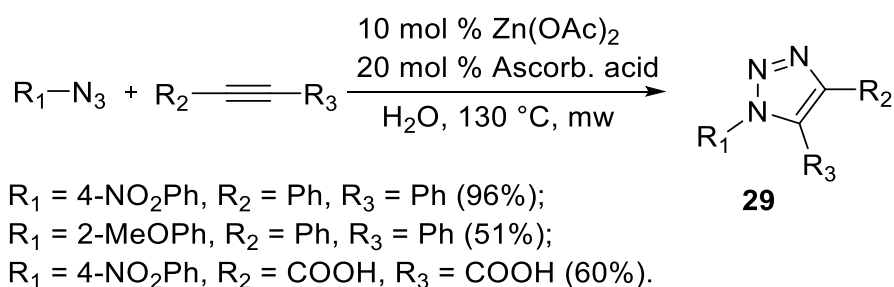


Рисунок 30 –  $Zn(OAc)_2$ -катализируемое циклоприсоединение органических азидов к конечным ацетиленам

Применение аскорбиновой кислоты не является обязательным для протекания процесса, но её добавление улучшает его скорость и эффективность. Авторы предполагают, что аскорбиновая кислота может стабилизировать активные формы цинка, предотвращать окисление интермедиатов или облегчать образование шестичленного металлоцикла и последующую регенерацию катализатора. Преимуществами метода является применение доступных и нетоксичных катализаторов. Также следует отметить, что для активации процесса необходимо использование СВЧ. Без этого реакция возможна лишь в ограниченных случаях (активные субстраты, длительное время выдержки) [67].

Особенно важным методом для модификации биомолекул является циклоприсоединение терминальных алкинов к алкил- и арилазидам катализируемое  $Cp_2Ni/Xantphos$ , расширяя инструментарий "клик-химии". Жесткий каркас Xantphos создает оптимальную стерическую и электронную среду для Ni-катализатора [68]. Способ позволяет получать 1,5-дизамещённые 1,2,3-триазолы (**30**) с высокими выходами с небольшим количеством региоизомеров (**31**) (рисунок 31).

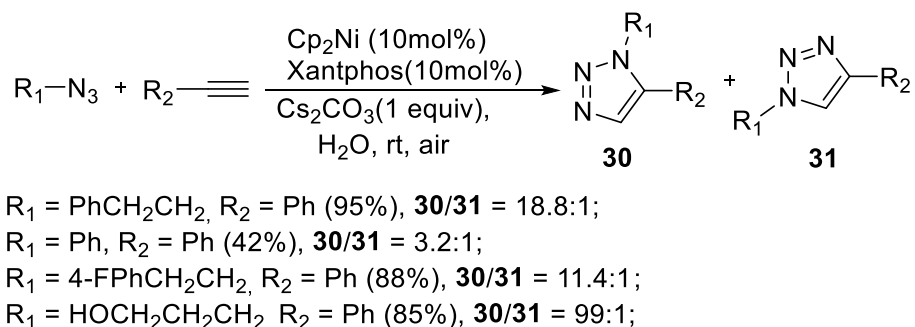


Рисунок 31 – Синтез 1,5-замещённых 1,2,3-триазолов, катализируемый  $Ni(C_5H_5)_2$

Отличительной особенностью такого катализа является возможность проведения реакции в воде при комнатной температуре [68]. NiAAS на основе  $\text{Cr}_2\text{Ni}/\text{Xantphos}$  представляет собой мощную альтернативу RuAAS и дополнение к CuAAS.

Обсуждаемый подход получил развитие в работе [69]. Следует отметить, что и модификация метода не позволила полностью избежать образования 1,4-изомеров в качестве побочного продукта.

Исходя из литературных данных использование металлсодержащих катализаторов позволяет добиться селективного получения 1,4-, 1,5-, 1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов. Следует отметить, что одним из ключевых ограничений азид-алкинового циклоприсоединения является труднодоступность замещённых алкинов. Кроме того, остатки переходных металлов в продукте представляют опасность при применении 1,2,3-триазолов в медицинской химии [70]. Однако, за последние годы отношение к использованию таких катализаторов в синтезе продуктов для медицинской химии уже не считается нежелательным категорически, благодаря современным методам очистки (хроматография, использование хелатных смол, иммобилизация катализаторов на наноматериалах или полимерных носителях), которые позволяют эффективно удалять следы металлов [71].

Вместе с тем существует альтернативный подход к замещённым 1,2,3-триазолам, заключающийся в реакции СН-кислот с азидами.

### 1.3.2 Синтез 1,2,3-триазолов реакцией СН-кислот с азидами

В 1902 году Димрот описал первый пример синтеза 1,2,3-триазола (**34**) конденсации фенилазида (**32**) с активным метиленовым соединением (**33**, этилацетат), под действием этилата натрия в спирте (рисунок 32) [72].

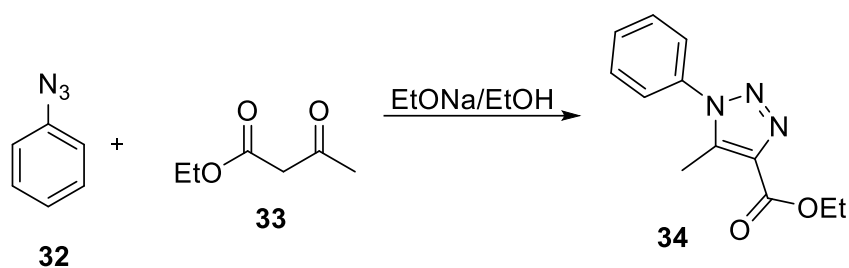


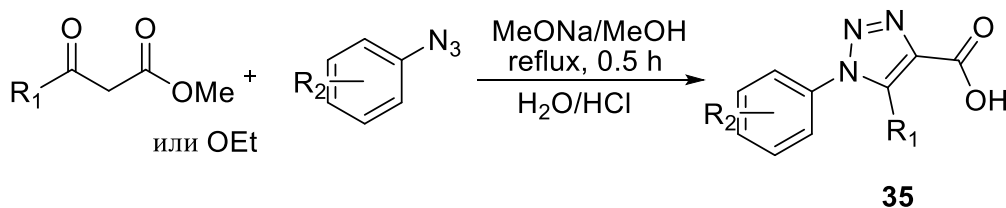
Рисунок 32 – Получение этил-1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (34)

К настоящему времени реакция СН-кислот с азидами изучена в многочисленных системах основание/растворитель [73]. Результаты исследований позволяют утверждать, что выбор условий реакции оказывает решающую роль на эффективность процесса. Например, взаимодействие ацетоуксусного эфира (33) с фенилазидом (32) в системе метилат натрия/метанол приводит лишь к следовым количествам продукта (таблица 1) [74]. В тоже время применение системы 1,5,7-триазобицикло[4.4.0]децен-5 (TBD, 10 mol%)/ДМСО обеспечивает количественный выход 1,2,3-триазола через короткое время [75], что существенно превосходит другие изученные системы. Более подробная информация представлена в таблице 1 [76-80].

Таблица 1 – Реакция ацетоуксусного эфира с фенилазидом

| 32                                                                    | 33          |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|
| 34                                                                    |             |
| Условия реакции                                                       | Выход 34, % |
| MeONa/MeOH, 0-5 °C, 3 ч                                               | следы       |
| Глицин (20mol%)/ДМСО, 25 °C, 48 ч                                     | <5          |
| L-пролин (20mol%)/ДМСО, 50 °C, 120 ч                                  | 10          |
| Триэтиламин (20mol%)/ДМСО, 70 °C, 48 ч                                | 15          |
| L-пролин (20mol%)/ДМСО, 70 °C, 48 ч                                   | 24          |
| 1. EtONa/EtOH, кипячение, 1 ч 2. NaOH/H <sub>2</sub> O                | 30*         |
| Пирролидин (20mol%)/ДМСО, 70 °C, 48 ч                                 | 62          |
| Пиперидин (20mol%)/ДМСО, 70 °C, 48 ч                                  | 62          |
| Диэтиламин (8,3 mol%)/ДМСО, 70 °C, 2 ч                                | 75          |
| Диэтиламин (5 mol%)/ДМСО, 70 °C, 48 ч                                 | 90          |
| <i>N,N</i> -диоктилпролинамид (20 mol%)/H <sub>2</sub> O, 80 °C, 48 ч | 85          |
| Диазобициклоундецен (DBU)/AcN, 50 °C, 18 ч                            | 87          |
| Диэтаноламин (8,3 mol%)/ДМСО, 70 °C, 2 ч                              | 88          |
| TBD (10 mol%)/ДМСО, 25 °C, 1 ч                                        | 99          |
| * Выделен в виде кислоты                                              |             |

Вместе с тем, система метилат натрия/метанол во многих случаях позволяет добиться получения 1,2,3-триазолов (**35**) с хорошими выходами (рисунок 33) [81]



$R_1 = \text{Et}$ ,  $R_2 = \text{H}$  (83%), 4-MeO (88%);  $R_1 = \text{Pr}$ ,  $R_2 = 4\text{-Me}$  (84%);  $R_1 = i\text{-Pr}$ ,  $R_2 = 4\text{-Cl}$  (85%),  $\text{H}$  (87%), 4-Me (87%);  $R_1 = 2\text{-THF}$ ,  $R_2 = 4\text{-Me}$  (76%), 4-Br (81%);  $R_1 = 2\text{-Fr}$ ,  $R_2 = 4\text{-Cl}$  (78%),  $\text{H}$  (74%);  $R_1 = 2\text{-Tp}$ ,  $R_2 = 4\text{-Cl}$  (73%),  $\text{H}$  (71%);  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = 4\text{-Me}$  (88%),  $\text{H}$  (83%);  $R_1 = \text{Py}$ ,  $R_2 = \text{H}$  (79%), 2-F (75%), 3- $\text{CF}_3$  (87%);  $R_1 = t\text{-Bu}$ ,  $R_2 = \text{H}$  (17%);  $R_1 = \text{CF}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$  (нет реакции).

Рисунок 33 – Схема реакции  $\beta$ -кетоефиров с арилазидами

Следует отметить, что в системе метилат натрия/метанол взаимодействие  $\beta$ -кетоефиров с арилазидами в ряде случаев приводит к образованию 3-алкил-2-диазо-3-оксо-N-(арил)пропанамидов (**36**) в качестве побочных продуктов (рисунок 34) [81]. Данные результаты указывают на возможность реализации двух различных механизмов реакции между СН-кислотами и азидами.

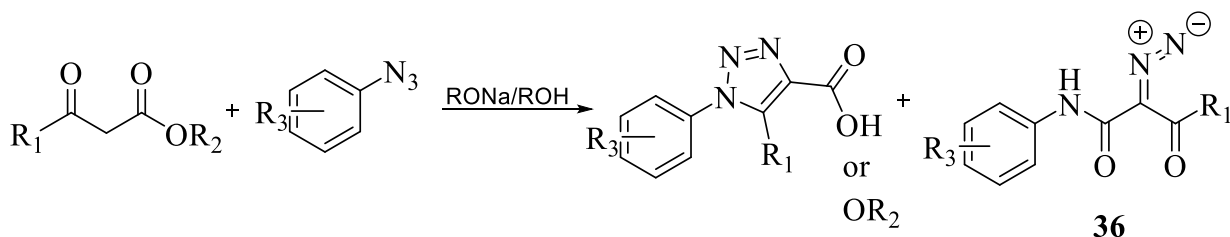


Рисунок 34 – Схема реакции  $\beta$ -кетоефиров с замещёнными фенилазидами в системе Димрота

В работе Походило с сотрудниками [81] показано, что в реакции метиловых эфиров 3-циклопропил- и 3-изопропил-3-оксопропионовых кислот (**37**) с арилазидами (**38**) в системе метилат натрия/метанол для отдельных арилазидов в качестве продуктов были выделены смеси, состоящие из триазолов (**39**) и диазапроизводных (**40**) (таблица 2). Образование **40** исключено при использовании системы  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ДМСО}$ , в которой реакция протекает селективно с хорошими выходами (таблица 2) [81].

Таблица 2 – Реакция метиловых эфиров 3-циклопропил- и 3-изопропил-3-оксопропионовых кислот (**37**) с арилазидами (**38**)

| <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <math>\text{R}_1\text{-C(=O)-CH}_2\text{-C(=O)-OMe}</math><br/> <b>37</b> </div> <div style="text-align: center;"> <math>\text{R}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-N}_3</math><br/> <b>38</b> </div> <div style="text-align: center;"> <math>\longrightarrow</math> </div> <div style="text-align: center;"> <math>\text{R}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-N=N-C(R}_1\text{)=C(N=N)-COOH}</math><br/> <b>39</b> </div> <div style="text-align: center;"> <math>+</math> </div> <div style="text-align: center;"> <math>\text{R}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH-C(=O)-C(R}_1\text{)=N=N}^+\text{N}^-</math><br/> <b>40</b> </div> </div> |                |                                                     |                     |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| R <sub>1</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | R <sub>2</sub> | Условия реакции                                     | Продукт, выход, %   | Соотношение <b>39</b> и <b>40</b> (%) |
| cyclo-Pr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | H              | MeONa/MeOH, кипячение, 0,5 ч                        | 67 ( <b>39+40</b> ) | 73:27                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /ДМСО, 40-50 °С, 7 ч | 84 ( <b>39</b> )    | -                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4-Me           | MeONa/MeOH, кипячение, 0,5 ч                        | 78 ( <b>39+40</b> ) | 82:18                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /ДМСО, 40-50 °С, 7 ч | 87 ( <b>39</b> )    | -                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4-Br           | MeONa/MeOH, кипячение, 0,5 ч                        | 77 ( <b>39+40</b> ) | 72:28                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /ДМСО, 40-50 °С, 7 ч | 89 ( <b>39</b> )    | -                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3-MeO          | MeONa/MeOH, кипячение, 0,5 ч                        | 71 ( <b>39+40</b> ) | 56:44                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /ДМСО, 40-50 °С, 7 ч | 79 ( <b>39</b> )    | -                                     |
| i-Pr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2-F            | MeONa/MeOH, кипячение, 0,5 ч                        | 74 ( <b>39+40</b> ) | 63:37                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /ДМСО, 40-50 °С, 7 ч | 88 ( <b>39</b> )    | -                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4-F            | MeONa/MeOH, кипячение, 0,5 ч                        | 87 ( <b>39+40</b> ) | 80:20                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /ДМСО, 40-50 °С, 7 ч | 83 ( <b>39</b> )    | -                                     |

К настоящему времени у исследователей из разных стран нет полного понимания причин образования диазопродуктов, а механизмы взаимодействия азидов с СН-кислотами всё ещё обсуждаются. Наиболее вероятный механизм представлен на рисунке 35, согласно которому, карбанион **41** реагирует с концевым азотом азида **42** с образованием триазирил-аниона **43**, затем этот анион может быть захвачен внутреннем электрофилом (СО, путь **а**) и циклизован до триазола **44** [81].

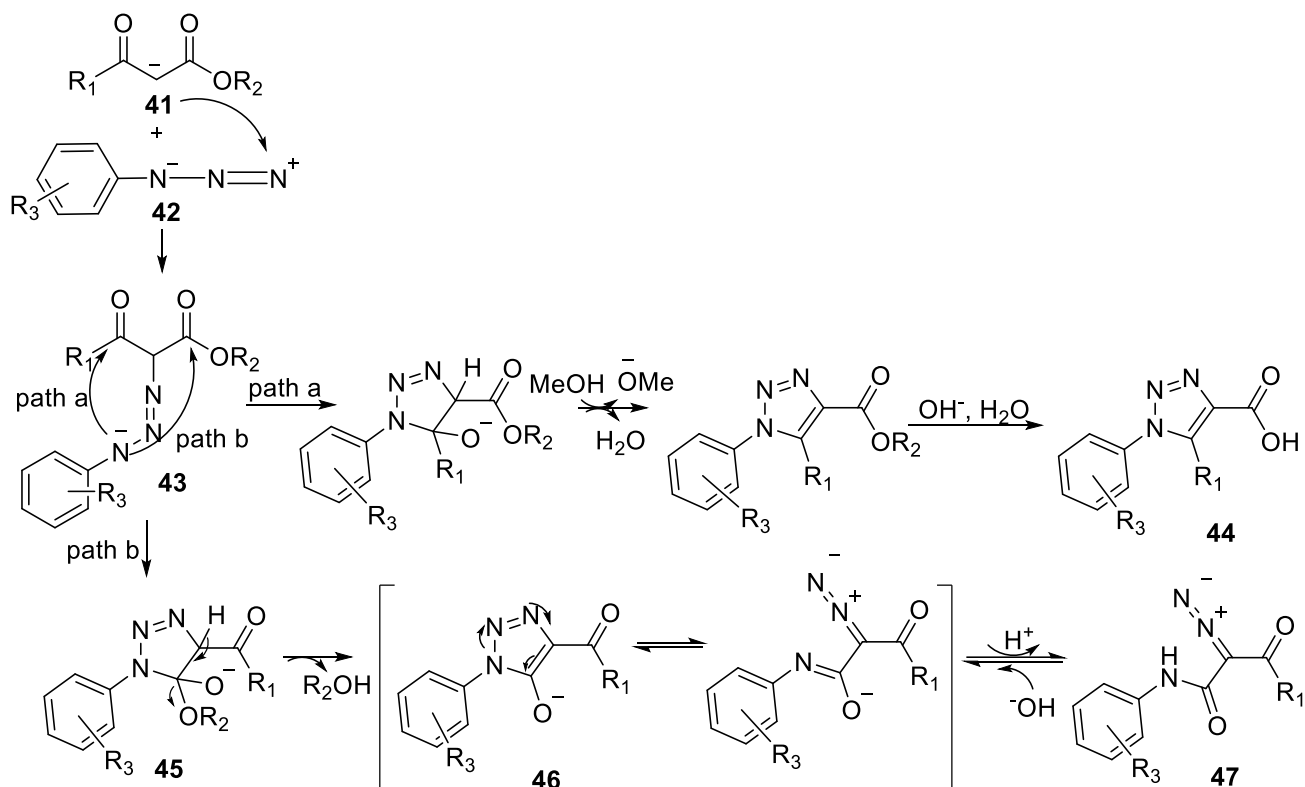


Рисунок 35 – Схема предполагаемого механизма синтеза

1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов, реакцией кетоэфиров с азидами

С другой стороны, анион в **43** может быть захвачен внутренним электрофилом (CO, путь **b**) сложноэфирной группы, что приводит к промежуточному продукту **45**. Авторы работы [81] предполагают, что **45** затем вытесняет спирт и формируется триазольное кольцо **46**, расщепление которого с перераспределением электронной плотности приводит к **47**.

Из механизма, представленного на рисунке 35, следует, что реакция идёт по пути **a** или **b** в зависимости от атакуемого углерода (кетонный или эфирный) *N*-анионом. Следовательно, можно предположить, что на селективность процесса может оказывать влияние природа и объём заместителей R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> в промежуточном соединении **43**. Таким образом, селективность процесса в сильноосновной среде (MeONa/MeOH) определяется не только основностью системы, но и сочетанием электронных и стерических факторов. При этом, проявление данных эффектов в условиях высокой основности может объясняться способностью метоксид-иона, как более сильного основания (по сравнению с карбонатами и аминными основаниями), вступать в специфические взаимодействия с промежуточным про-

дуктом **43**. Авторами работы [81] подобные взаимодействия не отражены в текущей версии механизма (рисунок 35) и требуют дополнительного изучения, так как они представляют интерес для более глубокого понимания процесса.

К настоящему времени, изучены многочисленные  $\beta$ -кетозэфиры в реакции с органическими азидами в системах основание/растворитель, а также проведение процесса в отсутствии растворителя при катализе основанием [74, 76, 77, 81-108]. В качестве оснований используют соли, гидроксиды и алкоголяты щелочных и щёлочноземельных металлов, а также разнообразные амины. Что позволяет считать реакцию  $\beta$ -кетозэфиров с органическими азидами универсальным подходом к синтезу 1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов.

Также широкие возможности для получения замещённых 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот и их сложных эфиров показывают акрилаты, которые позволяют получать не только 1,4,5- и 1,4-замещённые триазолы, но и 4,5-замещённые продукты.

Ли и Ван для получения 1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов (**50**), реакцией акрилатов (**48**) с алифатическими и ароматическими азидами (**49**), использовали катализ диазабициклоундецином (DBU) [109]. Результаты исследования приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Применение реакции акрилатов с азидами для получения 1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов

| $  \begin{array}{c}  \text{R}_1\text{-CH=CH-C(=O)OR}_2 + \text{R}_3\text{-N}_3 \xrightarrow[\text{CHCl}_3, 80^\circ\text{C}]{\text{DBU (10 mol\%)}} \text{R}_3\text{-N=N-C(R}_1\text{)=C(=O)OR}_2 \\  \textbf{48} \qquad \qquad \textbf{49} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \textbf{50} \\  \text{R}_2 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr}  \end{array}  $ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------|
| R <sub>1</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | R <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | T, ч | Выход <b>50</b> , % |
| COOMe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ph                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 24   | 73                  |
| 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2,4-(Cl) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 72   | 78                  |
| Ph                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-PhOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , | 48   | 81-91               |

## Продолжение таблицы 3

| $  \begin{array}{c}  \text{R}_1\text{-CH=CH-C(=O)OR}_2 + \text{R}_3\text{-N}_3 \xrightarrow[\text{CHCl}_3, 80^\circ\text{C}]{\text{DBU (10 mol\%)}} \text{R}_3\text{-N=N-C(=O)OR}_2 \\  \text{48} \qquad \qquad \text{49} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{50}  \end{array}  $ <p style="text-align: center;"><math>\text{R}_2 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr}</math></p>                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                   |      |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------|
| $\text{R}_1$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | $\text{R}_3$                                                                                                                                                                                                                                                      | Т, ч | Выход<br>50, % |
| Ph                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3,5-(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , Bn,<br>C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ,<br>нафтален-1-ил, пиридин-3-ил | 48   | 81-91          |
| Et, 4-Pr, 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-BnOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-MeSC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 2-MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , нафтален-1-ил, 5-метилфуран-2-ил, фуран-2-ил, тиофен-2-ил, бензофуран-2-ил, бензотиофен-2-ил, циклопропил, 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , Ph | Ph                                                                                                                                                                                                                                                                | 48   | 78-91          |

Для синтеза 1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов с использованием акрилатов в качестве катализатора может быть использован тетрафторборат 6,7-дигидро-2-пентафторфенил-5Н-пирроло[2,1-с]-1,2,4-триазиолия [110]. Следует отметить, что в аналогичных условиях могут быть получены 1,2,3-триазолы из акролеинов [111].

1,4-Дизамещённые 1,2,3-триазолы (53) были получены реакцией метил-3-метоксиакрилата (51) с азидами (52) по схеме, представленной на рисунке 36 [112].

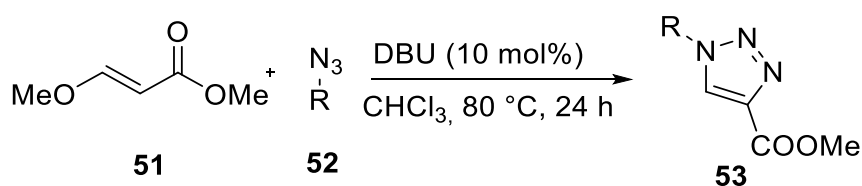


Рисунок 36 – Схема получения 1,4-замещённых 1,2,3-триазолов с использованием метил-3-метоксиакрилата

Ли с соавторами предполагают, что в получении 1,4-дизамещённых триазолов основную роль выполняет метокси-группа, как показано на рисунке 37. Согласно этому механизму в начале процесса DBU реагирует с метил-3-метоксиакрилатом (51) с образованием цвиттериона 54, который реагирует с фе-

нилазидом через получение промежуточного продукта **55**. Затем удаление метоксигруппы позволяет получить соединение **56**, которое подвергается последовательной электроциклизации с последующим элиминированием DBU и получением продукта циклоприсоединения **57** [112].

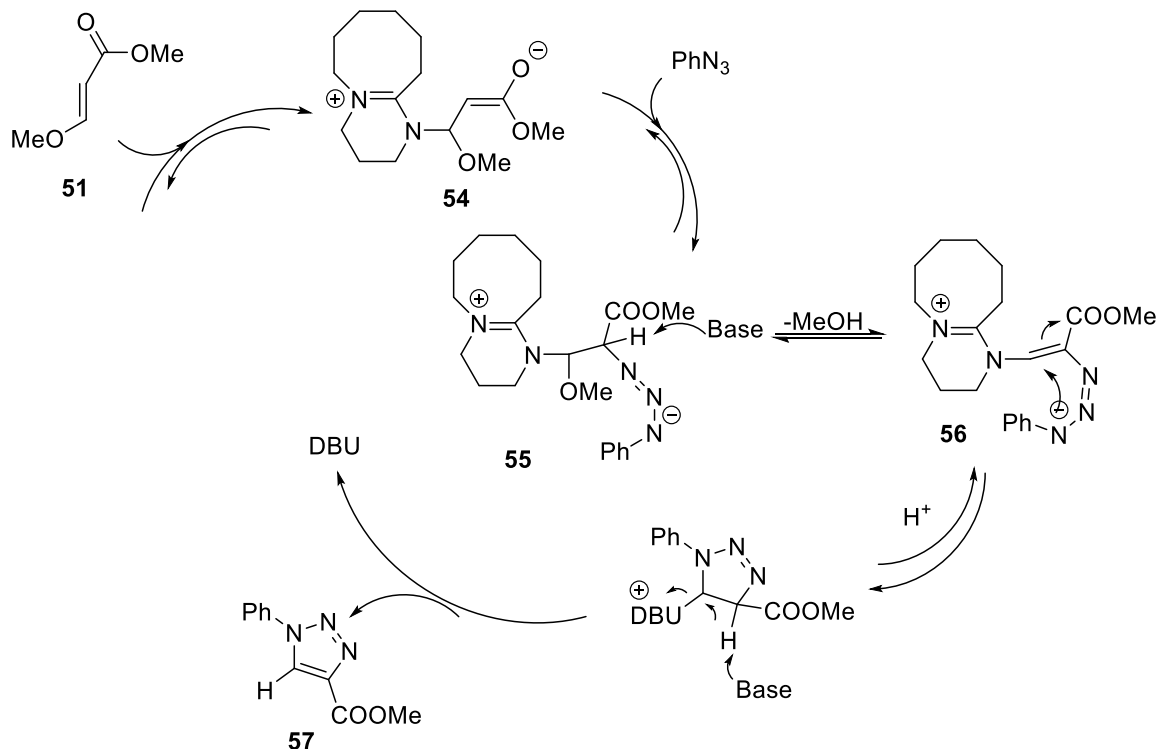


Рисунок 37 – Схема предложенного механизма получения

1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов с использованием метил-3-метоксиакрилата

Учитывая доступность акрилатов, обсуждаемый метод является перспективным для получения 1,4-дизамещённых-1,2,3-триазолов.

1,4-Дизамещённые 1,2,3-триазолы также могут быть получены одnoreакторным методом с использованием  $\beta$ -алкилзамещённых акрилатов и азиды натрия [113]. Результаты исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Применение реакции β-алкилзамещенных акрилатов с азидом натрия

| <p> <math display="block">\text{R}-\text{Y}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt} \xrightarrow[\text{DMF, 80 } ^\circ\text{C, 12 h}]{1.5 \text{ NaN}_3} \begin{cases} \text{Y}=\text{CH}_2 \rightarrow \text{59 a,b} \\ \text{Y}=\text{O} \rightarrow \text{59 c-h} \end{cases}</math> </p> |    |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------|
| 58                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 59 | Выход 59, % |
| a                                                                                                                                                                                                                                                                                      | a  | 82          |
| b                                                                                                                                                                                                                                                                                      | b  | 78          |
| c                                                                                                                                                                                                                                                                                      | c  | 84          |
| d                                                                                                                                                                                                                                                                                      | d  | 88          |
| e                                                                                                                                                                                                                                                                                      | e  | 85          |
| f                                                                                                                                                                                                                                                                                      | f  | 15          |
| g                                                                                                                                                                                                                                                                                      | g  | 81          |
| h                                                                                                                                                                                                                                                                                      | h  | 79          |

Большое влияние на данный процесс оказывает молярное соотношение исходных веществ. Следует отметить, что азид натрия в данном случае необходимо брать с большим избытком. При эквимольном взаимодействии **58** с азидом выход продукта составляет всего лишь 50 %, тогда как увеличение количества азид до 1,5 экв. приводит к увеличению выхода [113].

*N*-незамещённые 1,2,3-триазол-4-карбоксилаты (**61**) были получены циклоприсоединением азид натрия к  $\alpha$ -галогенакрилатам (**60**) как показано в таблице 5 [114].

Таблица 5 – Синтез *N*-незамещённых 1,2,3-триазол-4-карбоксилатов

| $  \begin{array}{ccc}  \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array} & \begin{array}{c} \text{(Z)} \\ \text{C(=O)OR}_2^+ \end{array} & \xrightarrow[1.5-7 \text{ h}]{1.5\text{NaN}_3, \text{DMSO}, 90^\circ \text{C}} \\  \textbf{60} & & \begin{array}{c} \text{HN} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{N} \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{COOR}_2 \end{array} \\  & & \textbf{61}  \end{array}  $ <p style="text-align: center;">X = F, Cl, Br</p> |                                                                                                                                                                                                                      |                |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | R <sub>1</sub>                                                                                                                                                                                                       | R <sub>2</sub> | Выход <b>61</b> , % |
| Cl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | циклогексил, 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , бензо[d][1,3]диаксол-5-ил, нафтален-2-ил                                                                                       | Me             | 95-98               |
| Br                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-(Me <sub>2</sub> N)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-F-4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 3,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , циклопропил, 5-бромтиофен-2-ил | Me             | 92-97               |
| F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 2-NO <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                                                                                               | Me             | 98, 99              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6-метоксипиридин-3-ил, бензофуран-2-ил                                                                                                                                                                               | Et             | 94, 98              |

На выход продукта реакции не влияет тип галогена. Вместе с тем, скорость реакции зависит от размера галогена (чем меньше атом, тем выше скорость реакции). Кроме того, результат реакции не зависит от стереохимии используемого  $\alpha$ -галогенакрилата и электронного неравенства ароматических заместителей [114].

Использование винилсульфонов открывает альтернативный доступ к 1,4-замещённым 1,2,3-триазолам. В работе [115] взаимодействием (Е)-6-азидодиокси-1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактозы (**62**) с (Е)-1-метилкарбоксилат-2-тозилсульфонилэтиленом (**63**) кипячением в толуоле был получен соответствующий замещённый триазол (**64**) с выходом 85 % как показано на схеме (рисунок 38).

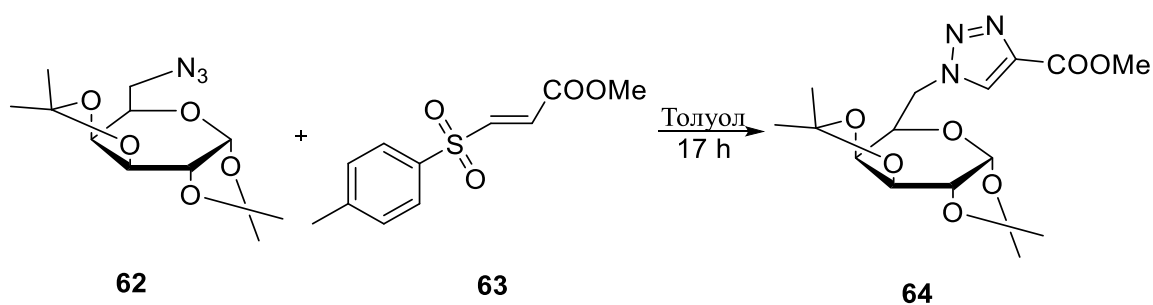


Рисунок 38 – Схема реакции (Е)-6-азидо-диокси-1,2:3,4-ди-О-изопропилиден-α-D-галактозы с (Е)-1-метилкарбоксилат-2-тозилсульфонилэтиленом

В работе [116] аналогичной реакцией в среде ДМСО были получены сложные эфиры 1,4-замещённых 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот (**65**) с хорошими выходами. Результаты работы представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Синтез 1-замещённых 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот (**65**)

| <p style="text-align: center;"><b>63</b> + <math>RN_3 \xrightarrow{DMSO, 100\text{ }^{\circ}C}</math> <b>65</b></p> |      |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------|
| R                                                                                                                   | T, h | Выход <b>65</b> , % |
|                                                                                                                     | 6    | 75                  |
|                                                                                                                     | 6    | 70                  |
|                                                                                                                     | 5    | 76                  |
|                                                                                                                     | 15   | 67                  |
|                                                                                                                     | 5    | 61                  |

## Продолжение таблицы 6

|   |      |                     |
|---|------|---------------------|
|   |      |                     |
| R | T, h | Выход <b>65</b> , % |
|   | 3    | 62                  |
|   | 8    | 62                  |
|   | 10   | 71                  |

Сложность контроля региоселективности при использовании диазидов приводит к образованию смеси продуктов, включая 1,5-дизамещенные триазолы, как показано на схемах (рисунки 39, 40) [117].

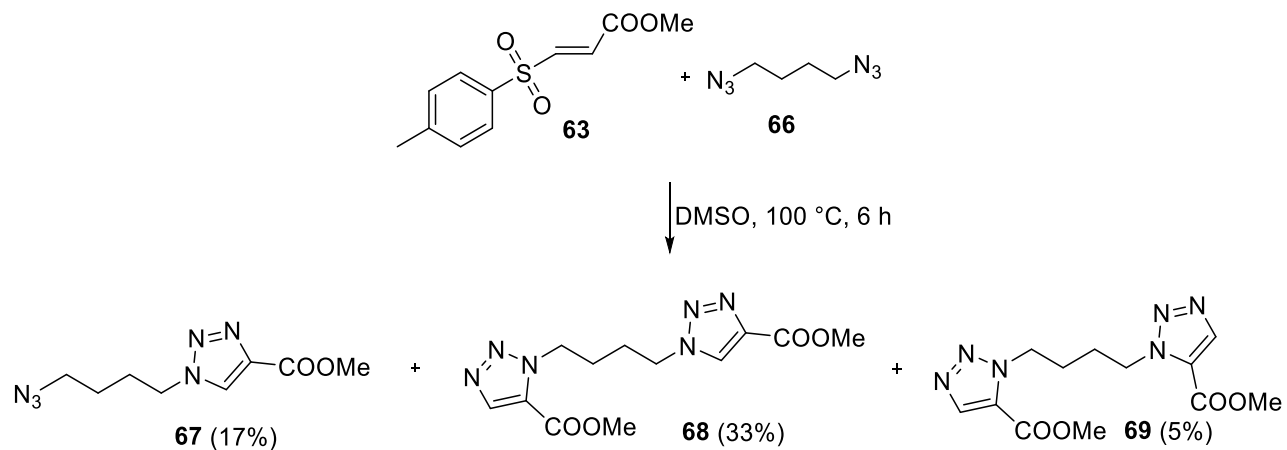


Рисунок 39 – Схема реакции (Е)-1-метилкарбоксилат-2-тозилсульфонилэтилэтилена (**63**) с диазидом **66**

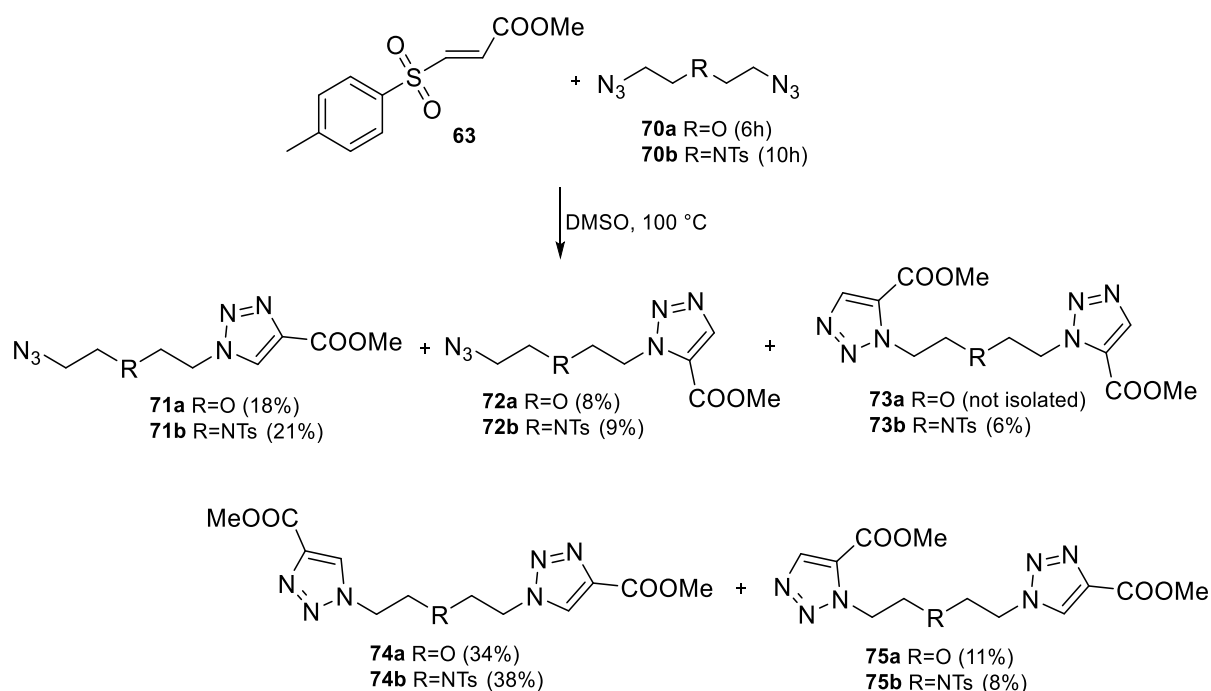
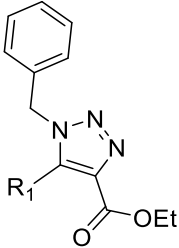
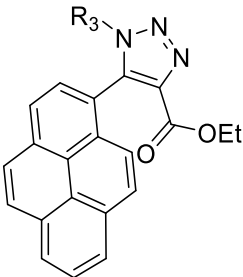
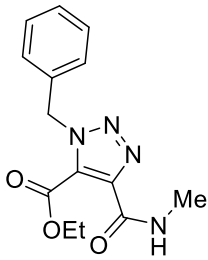
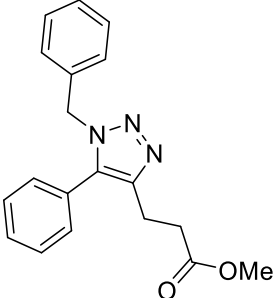


Рисунок 40 – Реакция (Е)-1-метилкарбоксилат-2-тозилсульфонилэтилэтилена (**63**) с диазидами **70**

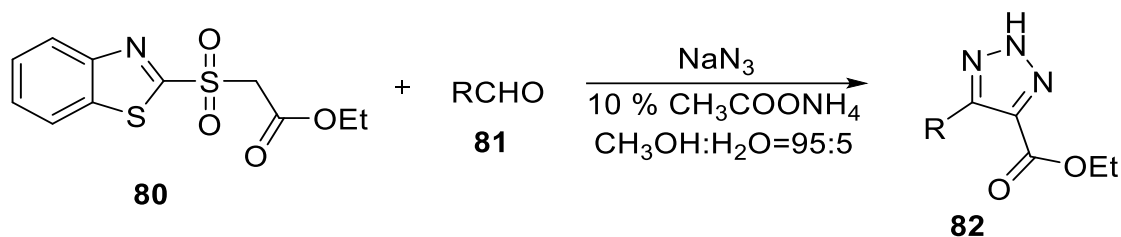
В реакции винилсульфонов с азидами не требуется использование оснований. Метод предоставляет универсальный подход к синтезу 1,4-замещённых 1,2,3-триазолов, что важно для разработки биологически активных соединений. Однако реакции с диазидами требуют дополнительных исследований для контроля региоселективности.

В работе [119] показана возможность одностадийного синтеза тризамещённых 1,2,3-триазолов (**79**) трехкомпонентной реакцией альдегидов (**76**), нитроалканов (**77**) и органических азидов (**78**). Результаты работы [118] представлены в таблице 7. Для протекания реакции используется катализатор – смесь *n*-толуолсульфоната, морфолина и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (Morph/TsOH, 5 мол.%/ВНТ; 5 мол.%).

Таблица 7 – Одностадийный синтез 1,4,5-замещенных 1,2,3-триазолов

| $  \begin{array}{c}  \text{R}_1-\text{C}(=\text{O})\text{H} + \text{R}_2-\text{CH}_2\text{NO}_2 + \text{R}_3\text{N}_3 \\  \text{76} \qquad \qquad \text{77} \qquad \qquad \text{78}  \end{array}  \xrightarrow[\text{Толуол, 100 }^\circ\text{C, 48 h}]{\text{Morph/TsOH (5 mol\%)} \\ \text{BHT (5 mol\%)}}  \begin{array}{c}  \text{R}_3-\text{N}-\text{N}=\text{N}-\text{C}(\text{R}_1)=\text{C}(\text{R}_2)-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_1 \\  \text{79}  \end{array}  $ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Выход 79, % |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | $\text{R}_1$<br>$\text{C}_6\text{H}_5$ , 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-CHOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-COOMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 58-85       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | $\text{R}_3$<br>$\text{C}_6\text{H}_5$ , 4-COOMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-COOEtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> , CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me                                                                                                               | 40-80       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | $\text{R}_3$<br>Bn, CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub> , тиофен-2-ил, COOEt, Bu                                                                                                                                                                                                                           | 50-76       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 46          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 37          |

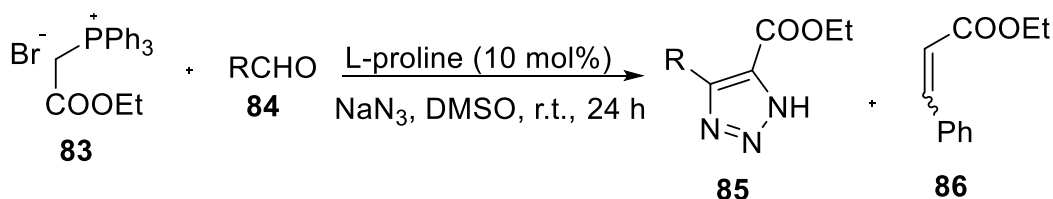
*N*-незамещённые 1,2,3-триазолы (**82**) могут быть получены при использовании реактива Джулии (**80**), альдегидов (**81**), азиды натрия и катализатора – солей аммония как показано на схеме (рисунок 41) [117].



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (98%), 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (93%), 2,3-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (90%), 2,4-(Cl)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (88%), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (94%), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (80%), 2,4-(F)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (99%), 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (99%), нафтален-1-ил (80%), тиофен-2-ил (74%), фуран-2-ил (91%), *i*-Pr (94%), Et (60%), C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (85%), C<sub>7</sub>H<sub>15</sub> (95%), C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (80%)

Рисунок 41 – Схема синтеза *N*-незамещённых 1,2,3-триазолов

Авторы работы [118], используя концепцию реакции Виттига, разработали метод получения 4,5-дизамещённых-1,2,3-триазолов (**85**) из коммерчески доступных солей фосфония (**83**), альдегидов (**84**) и азиды натрия (рисунок 42).



R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (79%), 4-(MeO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (78%), 2-(MeO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (75%), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (80%), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (63%), 4-(MeS)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (81%), 4-(Me<sub>2</sub>N)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%), 4-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (78%), 4-(HO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (28%), 4-(MeOOC)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (45%), 4-(CN)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (38%), 4-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (31%), Pr (71%), 2-тиенил (63%), пиридин-3-ил (35%)

Рисунок 42 – Способ получения 4,5-дизамещённых-1,2,3-триазолов из солей фосфония, альдегидов и азиды натрия

В данном исследовании авторы показывают, что селективность процесса – конкуренция между олефинированием Виттига (**86**) и формированием триазола – зависит от трёх факторов: температуры, типа растворителя и природы основания. Эксперимент с (этоксикарбонилметил)трифенилфосфонийбромидом, бензальдегидом и NaN<sub>3</sub>, катализируемый *L*-пролином показал, что увеличение температуры с 25 °C до 80 °C снижает выход триазола в пользу олефина. Аналогичный результат

был получен при использовании в качестве растворителя тетрагидрофурана или 1,4-диоксана. Кроме того, выбор основания также влиял на селективность реакции. Например, проведение реакции **83** с бензальдегидом в ДМСО в присутствии карбоната калия привело к образованию олефина **86** в качестве основного продукта [118].

5-Аминозамещённые-1,2,3-триазолы (**89**) могут быть получены, например, циклоконденсацией 2-цианоксусной кислоты или её производных (**87**) с азидами (**88**) (таблица 8).

Таблица 8 – Примеры получения 5-аминозамещённых 1,2,3-триазолов

| $  \begin{array}{c}  \text{NC}-\text{CH}_2-\text{R}_1 + \text{R}_2\text{N}_3 \longrightarrow \text{R}_2-\text{N}-\text{N}=\text{N}-\text{C}(\text{H}_2\text{N})=\text{C}(\text{R}_1) \\  \textbf{87} \qquad \qquad \textbf{88} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \textbf{89}  \end{array}  $ |                   |                     |                                      |        |      |          |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------------------|--------|------|----------|------------|
| №                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | R <sub>1</sub>    | R <sub>2</sub>      | Система                              | T, °C  | T, ч | Выход, % | Литература |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CONH <sub>2</sub> | Bn                  | EtONa/EtOH                           | Reflux | 1    | 80       | [120]      |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                     |                                      |        | 5    | 84       |            |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   | 3,5-ClPh            | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMSO | 40     | 1    | 94       | [96]       |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   | 4-MeOPh             |                                      |        | 60   | 75       |            |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   | 3,4,5-MeOPh         |                                      |        | 24   | 91       |            |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   | 3,5-Cl-4-(4-ClPhCO) |                                      |        | 2    | 90       |            |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   | Ph                  | MeONa/MeOH                           | 0-5    | 3    | 14       | [74]       |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMSO | 25     | 3    | 56       |            |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CN                | Bn                  |                                      | 40     | 18   | 48       | [96]       |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   | Ph                  | MeONa/MeOH                           | 25     | 3    | 35       | [74]       |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                     |                                      | 0-5    | 3    | 32       |            |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | COOH              | Bn                  | EtONa/EtOH                           | Reflux | 4    | 19,5     | [95]       |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | COOEt             | 4-iPrPh             |                                      |        | 3    | 55       | [121]      |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   | Bn                  | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMSO | 40     | 3    | 25       | [95]       |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                     |                                      |        | 48   | 0        | [96]       |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   | Ph                  | MeONa/MeOH                           | 0-5    | 3    | 22       | [74]       |
| 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMSO | 40     | 3    | 84       |            |

Как правило, система K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMSO повышает выход 1,2,3-триазола в реакции β-кетоэфиров с азидами, однако по неясным причинам реакция бензилазида с цианоксусным эфиром в системе K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMSO не проходит (№ 15 таблица 8). Хотя, как видно из таблицы 8 с другими азидами и цианопроизводными реакции идут с хорошими выходами. Следует отметить, что в системе EtONa/EtOH этил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат был получен с выходом 25 %

(№ 14, таблица 8) в виде полукристаллической массы (видимо, загрязнённой бензилазидом или продуктами его разложения). Очистка позволила выделить кристаллическую форму этил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата с выходом 16 % [74]. Взаимодействие азидов с цианопроизводными, на наш взгляд, остаётся значительно менее исследованным, чем аналогичные реакции с  $\beta$ -кетозфирами.

Развитие методов синтеза замещённых 1,2,3-триазолов с применением СН-кислот можно также проследить по обзорам, посвящённым как становлению 1,3-диполярного циклоприсоединения [57, 122-127], так и формированию отдельных видов 1,2,3-триазолов [128].

В отличие от *N*1-1,2,3-триазолов, методы синтеза *N*2-замещённых, являются менее доступными и в настоящей работе не рассматривались [129-136].

Представленные исследования демонстрируют широкие возможности синтеза 1,4-, 1,5-, 1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов с использованием разнообразных исходных соединений, что свидетельствует о значительном прогрессе в разработке подходов к получению различных гетероциклических структур. Однако, несмотря на достигнутое, исследования в этой области остаются актуальными как в совершенствовании методов их получения, так и поиске новых производных и их способов синтеза.

#### **1.4 Современные методы поиска биологически активных соединений и роль компьютерного прогнозирования**

На протяжении большей части XX века для разработки новых лекарственных средств применялся метод массового скрининга. Этот подход предполагает экспериментальное тестирование огромных библиотек химических соединений на наличие желаемой биологической активности. Именно так были обнаружены многие антибиотики, противоопухолевые и другие жизненно важные препараты [137]. Однако метод является ресурсоемким и медленным процессом. К настоя-

щему времени большое значение в проектировании лекарственных средств приобрело автоматизированное проектирование. Такой подход позволяет значительно ускорить исследования и минимизировать затраты, виртуально отсеивая миллионы неперспективных соединений до этапа сложных лабораторных испытаний [138].

В компьютерном анализе выделяют два фундаментальных подхода:

1. Дизайн на основе структуры мишени (Structure-Based Drug Design, SBDD)
2. Дизайн на основе структуры лиганда (Ligand-Based Drug Design, LBDD)

Для структурно-ориентированного дизайна лекарственных средств в настоящее время могут быть использованы AutoDock, Domainex, Discovery Studio и другие программы. Особенностью применяемых методов является знание структуры макромолекулы-мишени (например, белка). Зная структуру активного центра мишени, можно *in silico* разработать или подобрать молекулу лиганда, которая будет с ним связываться [138]. Применение SBDD, например, позволило разработать ингибиторы ВИЧ-протеазы, которые стали прорывом в терапии ВИЧ-инфекции [139]. Ограничениями метода являются: 1) не для всех белков известна информация о пространственной структуре макромолекулы-мишени; 2) сложности определения биологической активной конформации для конформационно-гибких лигандов; 3) неоднозначность выбора оценочной функции энергии связывания; 4) динамикой изменения пространственной структуры белков в ходе функционирования, и, в частности, преобразовании белок-белковых и белок-лигандных комплексов [140].

В связи с ограничениями SBDD, наиболее широко на практике применяются методы, основанные на знаниях о структурах известных активных соединений (лигандов). Эти подходы (LBDD) не требуют знания структуры мишени и базируются на принципе подобия: похожие молекулы обладают похожей активностью [141]. К таким инструментам относят BioAster, Derek Nexus, SeeSAR и другие.

Помимо целенаправленного дизайна, существует еще одна важная задача — оценка возможной биологической активности новой молекулы в широком смысле. Инструментом для этого является подход предсказания спектра биологической

активности (Prediction of Activity Spectra for Substances, PASS). В отличие от методов, ориентированных на одну конкретную мишень, PASS оценивает вероятность того, что данное соединение будет проявлять тот или иной вид биологической активности (как желательной, так и нежелательной).

Принцип работы PASS основан на анализе структурных формул соединений без требования знания трехмерной структуры или конкретной биомишени. Алгоритм использует обученные на огромном массиве данных MNA-дескрипторы. Эти дескрипторы кодируют информацию об атоме и его окружении на нескольких уровнях, что позволяет эффективно улавливать структурные особенности, отвечающие за активность [140].

Для заданной молекулы программа выдает два вероятностных показателя для каждого вида активности из своей базы данных:

1.  $P_a$  (Probability to be Active): Вероятность того, что соединение является активным.
2.  $P_i$  (Probability to be Inactive): Вероятность того, что соединение является неактивным.

Чем выше значение  $P_a$  и ниже  $P_i$ , тем более вероятно, что соединение проявит данную активность [140].

PASS позволяет провести быструю первичную оценку больших виртуальных библиотек соединений для выявления наиболее перспективных "хитов" с нужным профилем активности. Кроме того, с помощью данной программы для известного соединения можно предсказать ранее неизвестные виды биологической активности. Также PASS может предсказать потенциально нежелательные эффекты на ранних стадиях разработки, что позволяет отсеять токсичные соединения до начала дорогостоящих испытаний [140].

Таким образом, программа PASS позволяет всесторонне оценить потенциал новой молекулы и сделать осознанный выбор о направлении дальнейших исследований.

### 1.5 Обоснование выбора направления исследования

Разработка эффективных и безопасных фармакологических средств представляет собой одну из наиболее актуальных задач современной медицинской химии и фармакологии [1, 3, 7, 142, 143].

Из представленного выше материала видна возможность получения новых лекарственных веществ за счёт объединения полезных свойств *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов, которые не проявляют токсичности, и производных 1,2,3-триазола, обладающих широким спектром биологической активности.

Показано, что модификация ТАИВ и ПАИВ возможна благодаря наличию у них свободных аминогрупп. Среди методов образования связи N-C ключевыми являются реакции *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов с альдегидами, сильными карбоновыми кислотами, ангидридами карбоновых кислот и галогенангидридами.

Реакция с альдегидами протекает в мягких условиях при 0 °C или комнатной температуре, однако её практическая применимость для модификации ТАИВ и ПАИВ крайне ограничена низкими выходами продуктов. Высокий выход целевого соединения достигается лишь при использовании реакционноспособного формальдегида, тогда как с другими альдегидами выходы не превышают 45 % (раздел 1.2).

Другим методом модификации аминогрупп ТАИВ и ПАИВ является их конденсация с карбоновыми кислотами. Однако, данная реакция описана только для муравьиной кислоты в условиях её значительного избытка. Введение других ацильных остатков проводится с помощью соответствующих ангидридов карбоновых кислот. Можно предположить, что реакция, с уксусной или пропионовой кислотами может протекать в более жёстких условиях с постоянным удалением образующейся воды. Последнее может осуществляться с помощью азеотропной отгонки воды или применением водоотнимающих агентов (например, серная кислота, молекулярные сита). Следует отметить, что азеотропная отгонка воды возможна лишь с ограниченным набором растворителей, способных образовывать с

ней азеотропные смеси, таких как бензол, толуол, ксилол, лигроин и другие. Подобные растворители неполярны, в то время как используемые реагенты – в частности, 1,2,3-триазолы и гексаазаизовюрцитаны – в них плохо растворимы. Кроме того, высокотемпературный режим азеотропной отгонки может провоцировать побочные процессы. Использование серной кислоты может привести к протеканию побочных процессов, осмолению реакционной массы. Использование вместо карбоновых кислот 1,2,3-триазолов их ангидриды не является как экономически целесообразным, так и будет создавать сложности в выделении целевого продукта.

Эффективным методом модификации вторичных аминогрупп ТАИВ и ПАИВ является их ацилирование хлорангидридами карбоновых кислот. Эта реакция протекает в мягких условиях и характеризуется высокими выходами для обоих субстратов (раздел 1.2). Её недостаток заключается в необходимости предварительного синтеза соответствующих карбоновых кислот с последующим превращением их в хлорангидриды. Процесс получения хлорангидридов требует использования сухих растворителей и хлорирующих агентов, таких как тионилхлорид, оксалилхлорид, три- и пентахлорид фосфора, фосген и др. Работа с этими реагентами требует специальных навыков и строгого соблюдения правил техники безопасности. Высокая эффективность реакции ацилирования обусловлена выраженной электрофильностью карбонильного атома углерода в хлорангидридах, что обеспечивает селективное и легко контролируемое протекание процесса с высокими выходами продуктов в мягких условиях.

Таким образом, наиболее перспективным направлением модификации ТАИВ и ПАИВ является реакция ацилирования хлорангидридами карбоновых кислот, что объясняется высокой реакционной способностью последних и получением относительно чистых продуктов с высокими выходами.

Ключевым этапом разработки биологически активных соединений является их испытание на животных моделях, которое отличается высокой стоимостью и длительностью. Для оптимизации этого процесса и отсева заведомо неактивных соединений показано, что можно использовать методы компьютерного скрининга

(*in silico*) (раздел 1.4). Использование веб-платформы PASS Online позволит проанализировать предполагаемые структуры и отобрать среди них наиболее перспективные кандидаты.

Следующий этап работы — это выбор пути синтеза карбоновых кислот 1,2,3-триазолов. Проведённый обзор литературы показал, что нет универсального подхода ко всем возможным 1,2,3-триазолам. Велико структурное разнообразие этих гетероциклов (моно-, 1,4-ди-, 1,5-ди-, 1,4,5-тризамещенные, аннелированные и т.д.), функциональных групп и разные требования к их получению (доступность, селективность, масштабируемость). Катализируемое циклоприсоединение (особенно CuAAC) стало революцией благодаря своей высокой эффективности, селективности (1,4-дизамещенные продукты), доступности катализаторов на основе меди, мягким условиям, толерантности ко многим функциональным группам и отсутствию чувствительности к воде. Однако, данный метод не подходит для получения 1,5- и 1,4,5-замещенных триазолов. Для их синтеза были открыты катализаторы на основе рутения и других металлов, но при этом есть ограничения, кроме того, замещённые алкины не являются широкодоступными реактивами. Отсюда важно наличие альтернативных путей получения 1,2,3-триазолов, например, реакция СН-кислот с азидами. Следует отметить, что некоторые из этих методов позволяют безопасно использовать низкомолекулярные алкилазиды для синтеза 1,4,5-тризамещённых-1,2,3-триазолов. В общем, использование карбонильных соединений, нитроалканов, карбоновых кислот и их производных (эфиры, амиды) и прочих СН-кислот как источников углеродного фрагмента триазола может быть значительно доступнее и безопаснее, чем синтез требуемого алкина. Таким образом, литературный обзор показал, что богатый арсенал методов синтеза 1,2,3-триазолов даёт гибкость в их получении.

Выбор метода получения необходимого триазола необходимо провести на основании доступности и свойств прекурсоров, ограничения по функциональным группам, растворителю, температуре, безопасности и масштабу. Затем синтезировать хлорангидриды 1,2,3-триазол-4(5)-карбоновых кислот и разработать методики для их конденсации с *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанами. Завершающей стадии

ей исследования станет проведение биологического скрининга синтезированных соединений на животных моделях. Такой подход в оценке биологической активности учитывает все сложные взаимодействия в организме: метаболизм, выведение, иммунный ответ, влияние нервной и эндокринной систем, распределение препарата по органам и тканям. Можно обнаружить непредсказуемые эффекты, которые не проявятся на клеточной культуре. Например, токсическое воздействие на конкретный орган, который не был мишенью исследования, или развитие аллергической реакции. В результате можно одновременно увидеть, работает ли соединение и насколько оно безопасно для целого организма на разных уровнях дозирования [144].

## 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Поиск биологически активных молекул с помощью веб-ресурса PASS Online

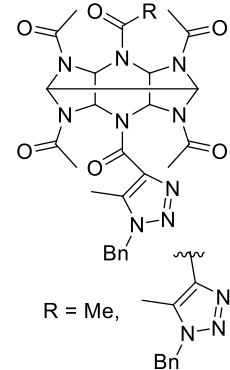
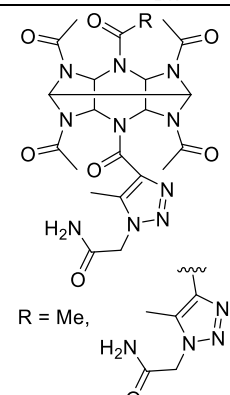
Для поиска соединений, обладающих биологической активностью, использовался веб-ресурс PASS Online. Программа PASS основана на анализе баз данных известных химических структур и их биологических активностей [145, 146]. При скрининге молекулярных дескрипторов новых соединений проводится поиск вероятной биологической активности путём сравнения с уже известными фармакологически активными веществами. На основе этого сравнения и статистических алгоритмов программа предсказывает спектр потенциальной биологической активности для исследуемого вещества. Оценка наличия активности выводится в виде вероятной активности ( $P_a$ ) и вероятной неактивности ( $P_i$ ), а их значения находятся в диапазоне от 0 до 1. Если значение  $P_a$  больше 0,7 ( $P_a > 0,7$ ), то вещество с большой долей вероятности проявит активность в экспериментах (*in vivo/in vitro*) и вероятно является структурным аналогом известных активных соединений. Если полученные значения находятся в диапазоне  $0,5 < P_a < 0,7$ , это означает, что вероятность проявления активности ниже. Вероятность проявления предсказанной активности низка, если  $P_a < 0,5$ , но, если в ходе экспериментального тестирования активность все же будет обнаружена, это с большой вероятностью может указывать на новый, оригинальный механизм действия или структуру [147], что является также интересным для фундаментальной науки.

Следует отметить, что значения  $P_a$  и  $P_i$  отражают вероятность принадлежности соединения к классу веществ, обладающих данной активностью, а не количественную меру этой активности. Соединение с низким  $P_a$  может оказаться более активным, чем соединение с высоким  $P_a$ . Например, в работе [148] большинство протестированных соединений, показавших высокую анксиолитическую активность в экспериментах на мышах, имели  $P_a < 0,7$  по прогнозу PASS.

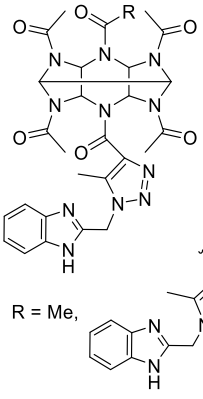
В настоящее время эта программа активно используется совместно химиками и фармакологами при разработке новых кандидатов в лекарственные средства, что значительно сокращает количество синтезированных и протестированных соединений и увеличивает вероятность обнаружения новых фармакологически активных молекул [149-151].

Расчёты молекул на основе N-ацетилгексаазаизовюрцитанов и производных 1,2,3-триазола с помощью PASS Online позволили выбрать наиболее перспективные соединения. Установлено, что при замещении триазольного кольца метильным радикалом в положении пять, а в положении один – различными алкилами (таблица 9) производные гексаазаизовюрцитанов являются потенциальными биологически активными веществами для лечения, атеросклероза, ожирения и заболеваний желчевыводящих путей (видимо холестерин-ассоциированных заболеваний).

Таблица 9 – Биологическая активность N-ацетилгексаазаизовюрцитанов, содержащих 5-метил-1,2,3-триазольный фрагмент

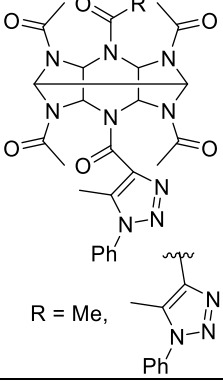
|  | <b>P<sub>a</sub></b> | <b>P<sub>i</sub></b> | <b>Активность</b>                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------|
|                                                                                     | 0,985                | 0,001                | Лечение заболеваний желчевыводящих путей |
|                                                                                     | 0,902                | 0,004                | Средства от ожирения                     |
|                                                                                     | 0,901                | 0,003                | Лечение атеросклероза                    |
|                                                                                     | 0,811                | 0,004                | Лечение заболеваний печени               |
|                                                                                     | 0,712                | 0,007                | Дерматологические средства               |
|                                                                                     | 0,684                | 0,007                | Противодиабетические средства            |
|  | 0,942                | 0,002                | Лечение заболеваний желчевыводящих путей |
|                                                                                     | 0,918                | 0,001                | Лечение заболеваний поджелудочной железы |
|                                                                                     | 0,699                | 0,005                | Лечение атеросклероза                    |
|                                                                                     | 0,625                | 0,010                | Лечение ожирения                         |
|                                                                                     | 0,620                | 0,005                | Лечение заболеваний печени               |
|                                                                                     | 0,520                | 0,028                | Дерматологические                        |

## Продолжение таблицы 9

|  | <b>P<sub>a</sub></b> | <b>P<sub>i</sub></b> | <b>Активность</b>                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------|
|                                                                                   | 0,966                | 0,002                | Лечение заболеваний желчевыводящих путей |
|                                                                                   | 0,810                | 0,005                | Средства от ожирения                     |
|                                                                                   | 0,791                | 0,004                | Лечение атеросклероза                    |
|                                                                                   | 0,714                | 0,004                | Лечение заболеваний печени               |
|                                                                                   | 0,633                | 0,010                | Противодиабетические средства            |

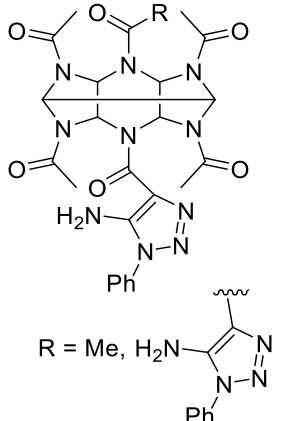
При замещении триазольного кольца метильным радикалом в пятом положении, а в положении один – фенилом новые соединения являются потенциальными ингибиторами 5-о-(4-кумароил)-d-хинат-3'-монооксигеназы (таблица 10). Следует отметить, что в PASS Online эти же свойства проявляет 1-фенил-3-метил-5-пиразолон (® Радикава), который применяется в медицинской практике для лечения бокового амиотрофического склероза и ишемического инсульта.

Таблица 10 – Биологическая активность N-ацетилгексаазаизовюрцитанов, содержащих 5-метил-1-фенил-1,2,3-триазольный фрагмент

|  | <b>P<sub>a</sub></b> | <b>P<sub>i</sub></b> | <b>Активность</b>                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                     | 0,732                | 0,017                | Ингибитор 3'-монооксигеназы 5-О-(4-кумароил)-D-квината |
|                                                                                     | 0,566                | 0,022                | Субстрат CYP2A8                                        |
|                                                                                     | 0,505                | 0,050                | Ингибитор 27-гидроксихолестерин-7-альфа-монооксигеназы |
|                                                                                     | 0,452                | 0,047                | Противосудорожное средство                             |

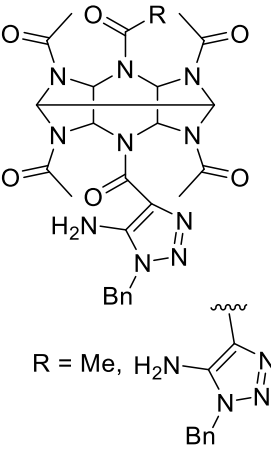
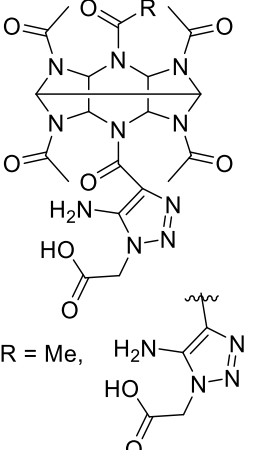
Противоартритную активность показали соединения с аминным радикалом в пятом положении триазольного кольца, а фенильным – в первом (таблица 11).

Таблица 11 – Биологическая активность *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов, содержащих 5-амино-1-фенил-1,2,3-триазольный фрагмент

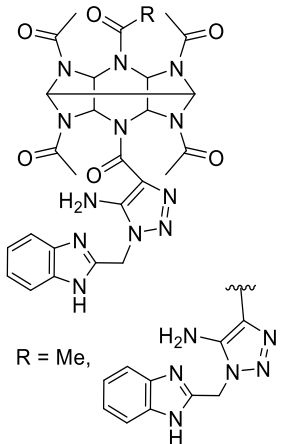
| <br>$R = \text{Me}, \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{N})-\text{N}=\text{N}-\text{Ph}$ | $P_a$ | $P_i$ | Активность                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                          | 0,669 | 0,020 | Противоартритное                                      |
|                                                                                                                                                                          | 0,643 | 0,035 | Ингибитор 3'-монооксигеназы 5-O-(4-кумароил)-D-хината |
|                                                                                                                                                                          | 0,486 | 0,034 | Лечение нейродегенеративных заболеваний               |
|                                                                                                                                                                          | 0,454 | 0,042 | Ингибитор АДФ-тимидинкиназы                           |
|                                                                                                                                                                          | 0,399 | 0,027 | Ингибитор таурин-2-оксоглутарат-трансаминазы          |

Противоопухолевую активность показали соединения с аминогруппой в пятом положении триазольного кольца и алкильным радикалом в первом (таблица 12).

Таблица 12 – Биологическая активность *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов, содержащих 5-амино-1,2,3-триазольный фрагмент

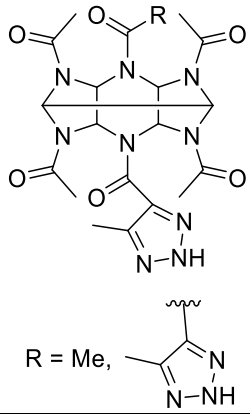
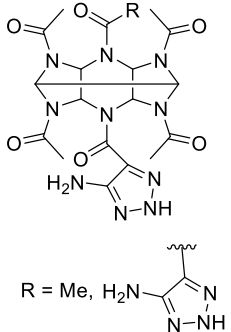
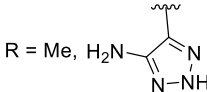
| <br>$R = \text{Me}, \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{N})-\text{N}=\text{N}-\text{Ph}$ | $P_a$ | $P_i$ | Активность                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                            | 0,765 | 0,003 | Лечение макулярной дегенерации                          |
|                                                                                                                                                                            | 0,697 | 0,003 | Противоопухолевое средство (мелкоклеточный рак легкого) |
|                                                                                                                                                                            | 0,678 | 0,005 | Противоопухолевое средство (солидные опухоли)           |
|                                                                                                                                                                            | 0,651 | 0,016 | Ингибитор сигнальных путей                              |
|                                                                                                                                                                            | 0,557 | 0,014 | Ингибитор ангиогенеза                                   |
|                                                                                                                                                                            | 0,540 | 0,008 | Противопроtoзойное средство                             |
|                                                                                                                                                                            | 0,523 | 0,007 | Противомитотическое средство                            |
| <br>$R = \text{Me}, \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{N})-\text{N}=\text{N}-\text{Ph}$ | 0,744 | 0,011 | Ингибитор АДФ-тимидинкиназы                             |
|                                                                                                                                                                            | 0,631 | 0,005 | Лечение заболеваний желчевыводящих путей                |
|                                                                                                                                                                            | 0,606 | 0,033 | Ингибитор протеасомной АТФ-азы                          |
|                                                                                                                                                                            | 0,586 | 0,032 | Ингибитор лизин-2,3-аминомутазы                         |
|                                                                                                                                                                            | 0,510 | 0,015 | Ингибитор глюконолактоназы                              |

## Продолжение таблицы 12

| <br>R = Me, | P <sub>a</sub> | P <sub>i</sub> | Активность                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                                              | 0,637          | 0,004          | Противоопухолевое средство (мелкоклеточный рак легкого)   |
|                                                                                              | 0,607          | 0,003          | Лечение макулярной дегенерации                            |
|                                                                                              | 0,608          | 0,006          | Противоопухолевое средство (солидные опухоли)             |
|                                                                                              | 0,521          | 0,027          | Ингибитор сигнальных путей                                |
|                                                                                              | 0,497          | 0,021          | Ингибитор ангиогенеза                                     |
|                                                                                              | 0,449          | 0,010          | Противомитотическое средство                              |
|                                                                                              | 0,434          | 0,009          | Противоопухолевое средство (немелкоклеточный рак легкого) |
|                                                                                              | 0,426          | 0,005          | Противоопухолевое средство (рак почки)                    |

Производные с 5-метил-*NH*-триазолом показали высокую вероятность ингибирования птериндезаминазы. Соединения с аналогичной активностью рассматриваются в качестве противоопухолевых агентов (таблица 13) [152, 153]. Антимитотическую активность показали соединения на основе ТАИВ и ПАИВ с 5-амино-*NH*-триазолом (таблица 13).

Таблица 13 – Биологическая активность *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов, содержащих *NH*-1,2,3-триазольный фрагмент

| <br>R = Me, | P <sub>a</sub> | P <sub>i</sub> | Активность                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                                                | 0,732          | 0,009          | Ингибитор птериндезаминазы                            |
|                                                                                                | 0,585          | 0,003          | Антагонист вещества Р                                 |
|                                                                                                | 0,564          | 0,058          | Ингибитор 5-О-(4-кумароил)-D-квинат 3'-монооксигеназы |
|                                                                                                | 0,542          | 0,046          | Ингибитор фосфолипид-транслоцирующей АТФазы           |
| <br>R = Me, | 0,529          | 0,047          | Ингибитор глюканэндо-1,6-бета-глюкозидазы             |
|                                                                                                | 0,872          | 0,002          | Ингибитор Aurora-B-киназы                             |
|                                                                                                | 0,822          | 0,003          | Антимитотическое средство                             |
|                                                                                                | 0,779          | 0,004          | Ингибитор протеинсерин-треониновой киназы             |
|                                                                                                | 0,776          | 0,004          | Лечение инсульта                                      |
| <br>R = Me, | 0,767          | 0,004          | Ингибитор Aurora-киназы                               |

Таким образом, расчёты в веб-ресурсе PASS Online позволили найти перспективные кандидаты в лекарственные средства и определиться с синтетами не-

обходимых производных 1,2,3-триазолов для модификации ТАИВ и ПАИВ.

## 2.2 Синтез 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот

По доступности реагентов и выходу продуктов более оптимальным методом синтеза выбранных замещённых 5-метил- и 5-амино-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот (раздел 2.1) является реакция СН-кислот с алкил- и арилазидами.

5-Метил замещённые 1,2,3-триазол-4-карбоксилаты (**92a**, **92c**, **92d**) были получены реакцией ацетоуксусного эфира (**33**) с соответствующими азидами (**91a**, **91c**, **91d**) в среде  $K_2CO_3$ /ДМСО по известным методикам из соответствующих галогенпроизводных (**90a**, **90c**, **90d**) (рисунок 43) [74, 97, 98, 101], за исключением реакции с фенилазидом (**91b**). В последнем случае фенилазид получали отдельно из солянокислого фенилгидразина по методике, описанной в работе [155].

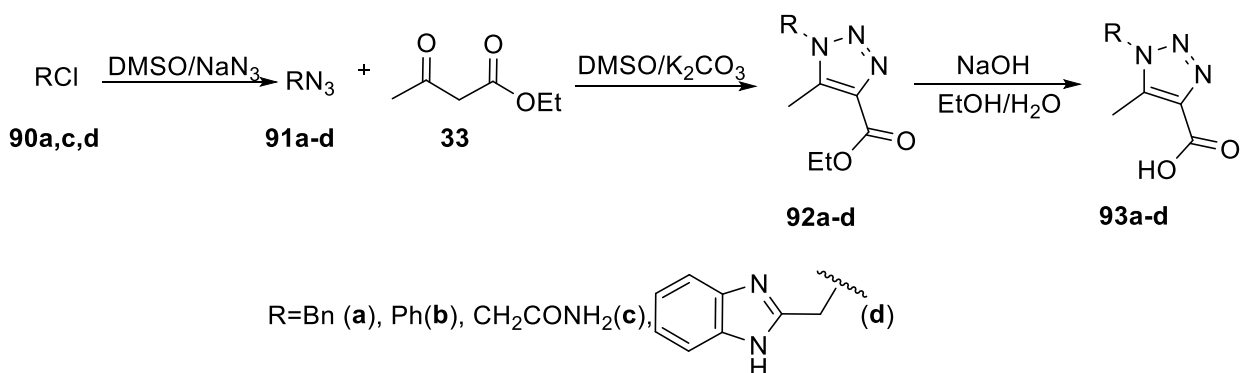


Рисунок 43 – Схема синтеза 5-метилзамещённых 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот

Этил-1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**92d**) получали по методике, описанной в работе [98]. Однако, вместо 0,4 эквивалентов карбоната калия использовали 4 эквивалента, так как 0,4 эквивалента не приводило к достижению указанного в работе выхода.

Получение 5-аминозамещённых 1,2,3-триазолов осуществлялось по схеме, представленной на рисунке 44, из цианоуксусного эфира (**94**).

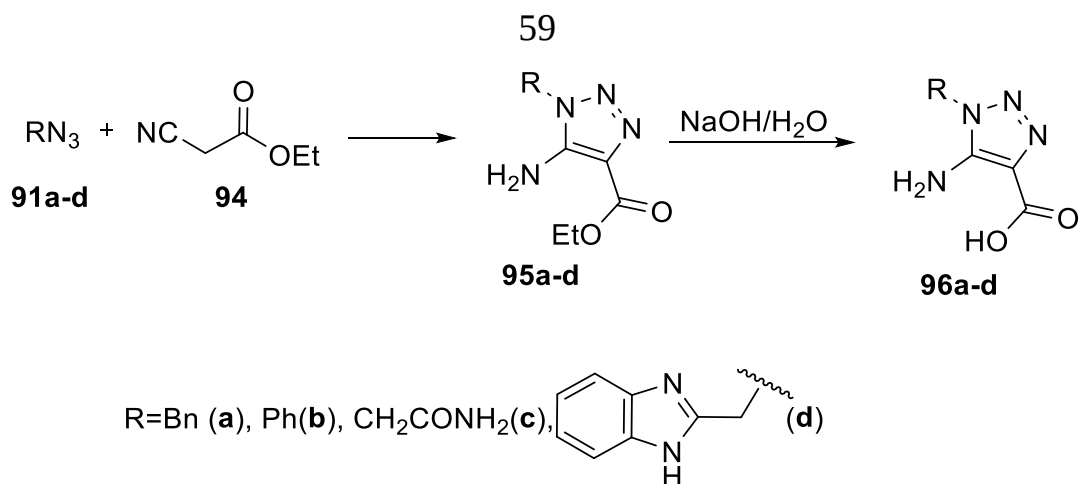


Рисунок 44 – Схема синтеза 5-амино замещённых  
1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот

Этил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**95a**) может быть получен путем реакции цианоуксусного эфира (**94**) с бензилазидом (**91a**) в этаноле в присутствии этилата натрия (1 экв.) при кипячении [95]. Выход целевого продукта в виде полукристаллической массы (видимо, загрязнённой бензилазидом, продуктами его разложения и цианоуксусного эфира) составил 25 % [95]. Очистка позволила выделить кристаллическую форму **95a** с выходом 16 % [95]. Проведение данной реакции в среде ДМФА/вода при 120 °C в течение 48 ч. позволяет выделить продукт с выходом 8 % методом колоночной хроматографии [155]. При использовании широко применяемой системы MeONa/MeOH за 3 часа было выделено 7,5 % переэтерифицированного в метиловый эфир **95a**. Таким образом, выход продукта выше в среде EtONa/EtOH. Данные результаты могут быть связаны как с различной основностью алкоксид-ионов, так и с температурой реакции.

Вместе с тем, проведенный литературный обзор (подраздел 1.3.2) показал, что система K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ДМСО является высокоэффективной для реакции β-кетозэфиров с арилазидами, позволяя получать целевые продукты с высокими выходами и без образования побочных диазосоединений. В отличие от нее, система на основе алкоголята натрия в спирте в отдельных случаях демонстрировала низкую селективность и неудовлетворительные выходы. Однако, реакция бензилазида с цианоуксусным эфиром в системе K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 экв)/ДМСО, как отмечено в литературе [96], не протекает. Следует отметить, что реакции цианопроизводных с алкил- и арилазидами слабо изучены в сравнении с аналогичными реакциями для

β-кетозэфиров, где кроме систем алкоголят натрия/спирт,  $K_2CO_3$ /ДМСО были применены и другие комбинации основание/растворитель. В работе [79] сообщается, что амины превращают СН-кислоту в енамин, по двойной связи которого присоединяется азид. Основываясь на этих данных, можно предположить, что амин будет более сильным активатором цианоуксусного эфира нежели карбонат калия или алкоголят ион. Таким образом, интерес представляет возможность проведения реакции цианоуксусного эфира с бензилазидом по методике, описанной в работе [79], с использованием триэтиламина и пирролидина в ДМСО. Как и в предыдущих использованных системах реакционная масса с течением времени изменяла окрашивание с прозрачного раствора в жёлтый, а затем в оранжевый. Однако, продукт в данных условиях не образовывался.

Отсутствие продукта в системах с аминами вероятно вызвано тем, что они являются более слабыми основаниями в сравнении с алкоголят-ионами и не способны депротонировать метиленовую группу в цианоуксусном эфире.

Известно, что в апротонных растворителях основность выше, поскольку в них отсутствует сольватация оснований через водородные связи. Поэтому было рассмотрено использование метилата натрия в среде ДМСО в реакции бензилазида с цианоуксусным эфиром при небольшой температуре 40-45 °С, для избегания побочных процессов при использовании сильного основания. В данных условиях наблюдалось интенсивное газовыделение и разогрев, что свидетельствует о смещении реакции в сторону образования побочных продуктов. Это также приводит к осмолению реакционной массы и осложнению выделения целевого продукта. Однако в этих условиях удалось выделить 22 % целевого метилового эфира 5-амино-1-бензил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (**95a**). Эти результаты показали, что в среде ДМСО основность слишком высока и метоксид ион вступает в другие побочные процессы, продукты которых не представлялось возможным выделить, так как по окончании реакции продукт высаживается водой, а примеси, которые дают оранжевое окрашивание, являются растворимыми в этой среде. Полученные результаты, которые представлены в таблице 14, позволили предполо-

жить, что оптимальная основность для этой реакции может быть достигнута в комбинированной среде из ДМСО и метанола с метоксидом натрия.

Таблица 14 – Выходы **95a** при использовании различных каталитических систем

| <div style="text-align: center;"> <p><b>91a</b> + <b>94</b> → <b>95a</b></p> <p>R = Et, Me, <i>i</i>-Pr</p> </div> |                                  |                         |              |          |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------|----------|----------------------|
| №                                                                                                                  | Растворитель, (мл/г)             | Катализатор, экв        | t, °C        | T, ч     | Выход <b>95a</b> , % |
| 1                                                                                                                  | MeOH (6)                         | MeONa (1,0)             | 65           | 3        | 7,5                  |
| 2                                                                                                                  | MeOH (6)                         | MeONa (1,0)             | 65           | 6        | 7,5                  |
| 1                                                                                                                  | ДМСО (6)                         | Et <sub>3</sub> N (0,2) | 70-75        | 18       | 0                    |
| 2                                                                                                                  |                                  | Пирролидин (0,2)        | 70-75        | 18       | 0                    |
| 3                                                                                                                  |                                  | MeONa (1,5)             | 45-50        | 2        | 22,0                 |
| 4                                                                                                                  |                                  | MeONa (3)               | 45-50        | 2        | 0                    |
| 5                                                                                                                  | ДМСО/MeOH (1:5)                  | MeONa (1,5)             | 60-65        | 2        | 28,3                 |
| 6                                                                                                                  |                                  | MeONa (3)               | 60-65        | 2        | 28,9                 |
| 7                                                                                                                  |                                  |                         | 60-65        | 6        | 28,9                 |
| 8                                                                                                                  | ДМСО/MeOH (2:4)                  | MeONa (1,5)             | 60-65        | 2        | 43,8                 |
| <b>9</b>                                                                                                           | ДМСО/MeOH (3:3)                  | <b>MeONa (1,5)</b>      | <b>60-65</b> | <b>2</b> | <b>49,4</b>          |
| 10                                                                                                                 |                                  | MeONa (1,5)             | 60-65        | 5        | 49,8                 |
| 11                                                                                                                 |                                  | MeONa (3)               | 60-65        | 2        | 46,0                 |
| 12                                                                                                                 |                                  | MeONa (1,5)             | 70-75        | 2        | 45,5                 |
| 13                                                                                                                 |                                  | MeONa (1,5)             | 40-45        | 2        | 28,5                 |
| 14                                                                                                                 |                                  |                         | 40-45        | 5        | 44,0                 |
| 15                                                                                                                 | ДМСО/MeOH (4:2)                  | MeONa (1,5)             | 60-65        | 2        | 43,8                 |
| 16                                                                                                                 | ДМСО/ <i>i</i> -PrOH (11,5:11,5) | <i>i</i> -PrONa (1,5)   | 60-65        | 2        | 47,3                 |

Подбор условий синтеза показал, что введение ДМСО в систему MeONa/MeOH позволяет повысить выход **95a**, максимальный выход (49 %) которого был достигнут при соотношении растворителей 1:1. Вероятно, такая комбинированная среда создаёт наиболее оптимальные условия, в частности, метанол, частично сольватируя нуклеофил, подавляет побочные процессы, а ДМСО обеспечивает достаточную реакционную способность.

С целью исследования влияния основности алкоголят иона на выход продукта, была исследована система *i*-PrONa/*i*-PrOH/ДМСО (таблица 14). Следует

отметить, что в данной системе было увеличено количество растворителей из-за низкой растворимости изопропилата натрия в спирте. Выход продукта в исследованных условиях составил 47 %, что является сопоставимым с результатами в системе MeONa/MeOH/ДМСО. Таким образом, в системе ДМСО/спирт выбор алколят-иона не является определяющим. Тем не менее, не исключено дальнейшее увеличение выхода целевого продукта за счёт использования других систем основание/растворитель.

Следует отметить, что помимо более высокого выхода, данная система позволяет выделять из реакционной массы продукт с высокой чистотой в виде белого (бежевого) порошка, в сравнении с полукристаллической коричневой массой из системы RONa/РОН. Кроме того, использование ДМСО позволяет получать **95a** однореакторно из бензилхлорида, по аналогии с получением **92a**, **92c**, **92d**. Такой подход освобождает от выделения токсичного бензилазида и уменьшает количество операций.

5-Амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**96b**) образуется в реакции цианоуксусного эфира (**94**) с фенилазидом (**91b**) с выходом 84 % в среде K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ДМСО с 1 эквивалентом основания [73]. Проверка методики получения **96b** показала, что искомый продукт образуется с выходом 85 %, но при использовании 4 эквивалентов карбоната калия (по отношению к ацетоуксусному эфиру) вместо 1 эквивалента. Кроме того, из реакционной массы вместо 5-амино-1-фенил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты был выделен сложный эфир **95b** (рисунк 45). Эфир **95b** высаживается из реакционной массы после её разбавления водой и устойчив к гидролизу в этих условиях. После выделения он легко превращается в **96b** гидролизом с гидроксидом натрия.

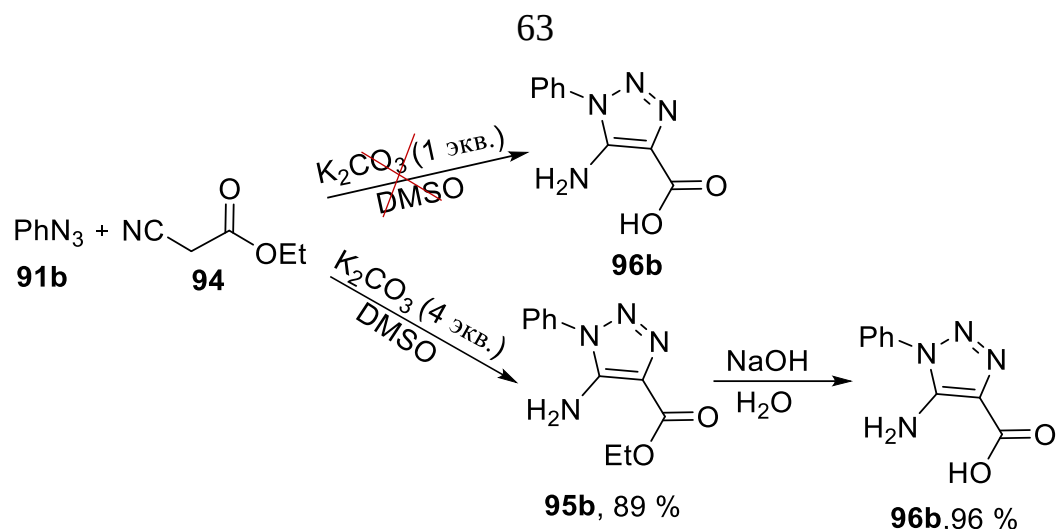


Рисунок 45 – Разработка методики получения

#### 5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

Наблюдаемое различие в реакционной способности, а именно более легкое протекание реакции с фенилазидом в мягких условиях по сравнению с бензилазидом, подтверждают литературные данные, согласно которым фенилазиды являются более активными субстратами в реакциях данного типа.

Этил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**95c**) и этил-5-амино-1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**95d**) (рисунок 44) ранее не были описаны в литературе, поэтому их получение исследовали в различных системах основание/растворитель. При использовании системы  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ДМСО}$  реакция 2-азидоацетамида (**91c**) с цианоуксусным эфиром (**94**) не привела к образованию целевого эфира **95c**. Предположительно, это связано с недостаточной основностью среды, необходимой для эффективной генерации карбаниона из цианоуксусного эфира. В альтернативной системе  $\text{MeONa}/\text{ДМСО}$  наблюдался сильный экзотермический эффект непосредственно после смешения реагентов. Температура реакционной смеси превысила  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , что вызвало осмоление исходных веществ. Контролируемое проведение реакции при охлаждении (поддержание температуры  $35\text{--}40\text{ }^\circ\text{C}$ ) в течение 2 часов позволило выделить 11,6 % продукта. Повышение температуры выше  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , вероятно, приводит к резкому возрастанию скорости реакции, сопровождающемуся значительным экзотермическим эффектом и росту числа побочных реакций, в том числе осмолению [156].

Анализ продукта реакции методом ЯМР спектроскопии выявил образование метилового эфира 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (**95c**) (Приложение А, Рисунок А.23). Это указывает на протекание конкурентной реакции переэтерификации цианоксусного эфира (**94**) метоксид-ионом параллельно с основным циклоприсоединением [156].

При проведении реакции в системе MeONa/MeOH целевой продукт выпадает в осадок из реакционной смеси, что существенно упрощает его выделение и очистку. Продукт также был выделен в виде метилового эфира. Максимальный выход целевого соединения (45 %) достигнут при перемешивании в течение 2 часов при температуре 35-40 °C [156].

Применение системы MeONa/MeOH/ДМСО позволило выделить лишь 16 % продукта, что ниже, чем в предыдущих условиях.

Реакция 2-(азидометил)-1*H*-бензимидазола (**91d**) с **94** была исследована в аналогичных системах. Результаты экспериментов представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты синтеза сложных эфиров 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и 5-амино-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

| <div style="text-align: center;"> <math display="block">R_1N_3 + EtO-C(=O)-CH_2-CN \rightarrow \begin{array}{c} R_1-N=N-N \\   \\ H_2N-C \\   \\ R_2O-C=O \end{array}</math> <p><b>91c,d</b>                      <b>94</b>                      <b>95c,d</b></p> <p><math>R_2 = Et, Me</math></p> <p> <math>R_1 = \begin{array}{c} O \\    \\ S-CH_2-C(=O)-NH_2 \end{array} \text{ (c), } \begin{array}{c} N \\   \\ \text{C} \\   \\ N \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \text{ (d)}</math> </p> </div> |              |                                        |       |      |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------|-------|------|-------------------|
| Азид                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Растворитель | Основание                              | t, °C | T, ч | Выход продукта, % |
| 2-азидоацетамид<br>( <b>91c</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ДМСО         | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (7 экв) | 35-40 | 10   | 0                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              | MeONa (1.1 экв)                        | 35-40 | 2    | 11,6              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MeOH         | MeONa (1.1 экв)                        | 25    | 2    | 36,0              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |                                        | 25    | 7    | 36,0              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |                                        | 35-40 | 2    | 45,0              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MeOH/ДМСО    | MeONa (1.1 экв)                        | 35-40 | 7    | 45,0              |
| 2-(азидометил)-1 <i>H</i> -бензимидазол ( <b>91d</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ДМСО         | MeONa (1.1 экв)                        | 35-40 | 2    | 16,0              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (7 экв) | 35-40 | 10   | 0                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              | MeONa (1.1 экв)                        | 35-40 | 7    | 2,2               |

## Продолжение таблицы 15

| <div style="text-align: center;"> <math display="block">R_1N_3 + EtO-C(=O)-CH_2-CN \rightarrow</math> <math display="block">\text{91c,d} \quad \text{94} \quad \text{95c,d}</math> <math display="block">R_2 = Et, Me</math> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <math>R_1 = \text{---CH}_2-C(=O)-NH_2 \text{ (c)}, \quad \text{---CH}_2-\text{indol-3-yl} \text{ (d)}</math> </div> |              |                 |                |      |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|----------------|------|-------------------|
| Азид                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Растворитель | Основание       | t, °C          | T, ч | Выход продукта, % |
| 2-(азидометил)-1H-бензимидазол (91d)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MeOH         | MeONa (1.1 экв) | 25             | 7    | 6,0               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                 | кипя-<br>чение | 2    | 12,5              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                 |                | 5    | 22,5              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                 |                | 10   | 22,2              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | MeOH/ДМСО    | MeONa (1.1 экв) | 35-40          | 5    | 0                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                 | 60-65          | 5    | 0                 |

Максимальный выход 22 % метил-5-амино-((1H-бензимидазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (95d) был достигнут в системе MeONa/MeOH (таблица 15) [156].

Результаты в системе MeONa/MeOH/ДМСО указывают на то, что для использованных азидов, содержащих электронодефицитные или гетероароматические фрагменты, система с ДМСО оказалась чрезмерно агрессивной, что привело к значительному увеличению доли побочных процессов. Это позволяет предположить, что её использование может быть ограничено субстратами определенного типа.

Щелочным гидролизом была получена соответствующая кислота – 5-амино-((1H-бензимидазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (96d) [156].

В соединении 95c для гидролиза доступны эфирная и амидная группы. Известно, что метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (92c) способен к селективному гидролизу эфирной группы (без гидролиза амидной группы) в спиртово-водном растворе NaOH выдерживанием при комнатной температуре в течение 12 часов [101]. Гидролиз 95c по этому методу не позволил селективно получить 96c. После нейтрализации была выделена смесь

продуктов, состоящая из исходного эфира **95с**, монокислоты (**96с**) и дикислоты (**97**) в соотношении 46:43:11 (рисунок 46). Таким образом, за селективность гидролиза в отмеченном случае отвечает метильная группа в пятом положении триазольного кольца. Следовательно, при замене этой метильной группы на аминную происходит повышение реакционной способности амидной группы **95с**, что связано с перераспределением электронной плотности в молекуле, и приводит к получению смеси трудноразделимых продуктов, как показано на рисунке 46 [156].

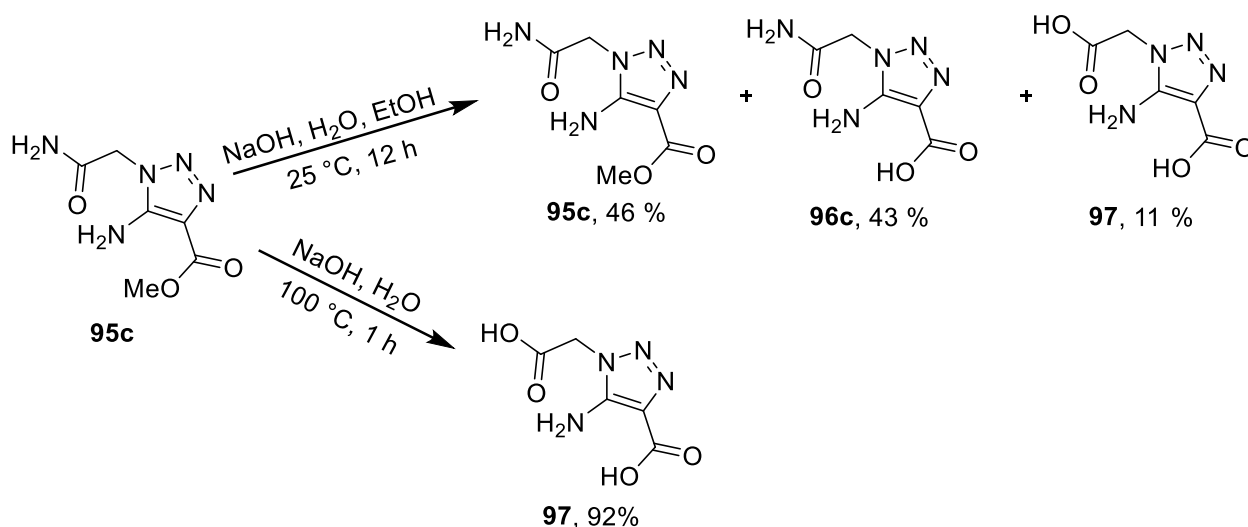


Рисунок 46 – Гидролиз метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата

Кипячение **95с** в водном растворе NaOH приводит к полному гидролизу по обеим группам и позволяет получить 5-амино-1-(карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (**97**) [156].

Способы получения 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (**98**) и 5-амино-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (**99**) напрямую из азид натрия с ацетоуксусным или цианоуксусным эфирами не описаны в литературе. С другой стороны, NH-1,2,3-триазолы могут быть синтезированы циклоприсоединением азид натрия к  $\alpha$ -галогенакрилатам [114]. Другими способами их синтеза являются трёхкомпонентные тандемные реакции: с использованием реактива Джулии [117], соответствующего альдегида и азид натрия; а также реакцией азид натрия с альдегидом и солью фосфония [118]. Кроме того, *N*-незамещённый цикл может быть получен снятием бензильной группы с соответствующего бензилзамещённо-

го 1,2,3-триазола [157-159], который получается из доступных СН-кислот и бензилазида.

В литературе описывается два подхода к синтезу 5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (**98**).

Относительно простым способом получения **98** является реакция тетроловой кислоты с 5 % раствором азотистоводородной кислоты в диэтиловом эфире [160] (рисунок 47). Недостатками описанного метода являются низкий выход продукта и труднодоступность реактивов.

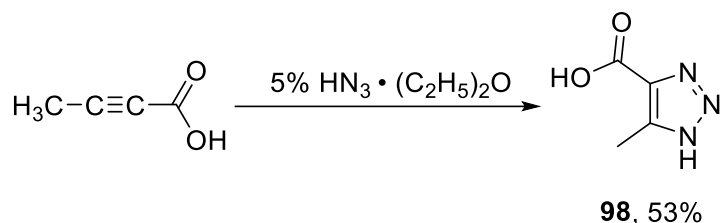


Рисунок 47 – Схема синтеза 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

Вторым способом является гидрогенолиз алкил-1-((2,4-динитрофенил)амино)-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоксилатов, позволяющий в несколько стадий получать сложные эфиры **100** с выходами 75-79 % (рисунок 48) [161].

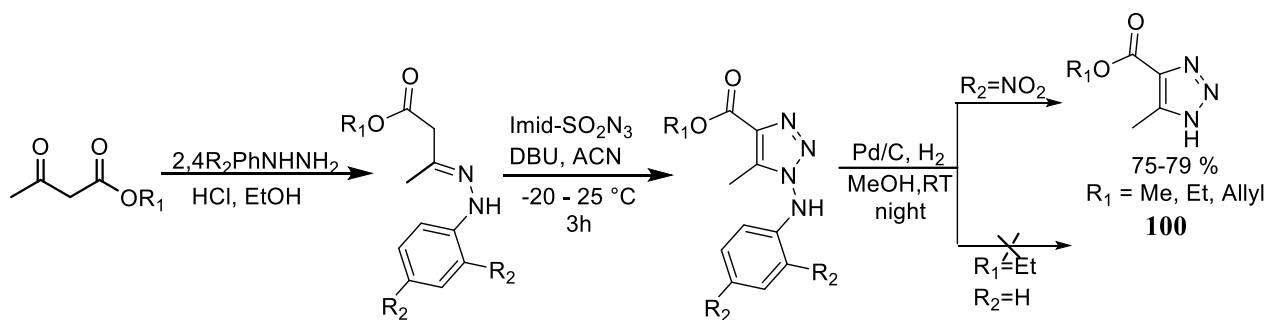


Рисунок 48 – Схема синтеза сложных эфиров 5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

Синтез алкил 1-((2,4-динитрофенил)амино)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатов, по сравнению с получением *N*-бензил-1,2,3-триазолов, сопряжён с большими трудностями, в частности, использование низких температур и труднодоступных катализаторов.

Рассмотренные описанные выше методы получения NH-1,2,3-триазолов указывают на удобство способа получения 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты через дебензилирование 1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. Вместе с тем, данный метод не описан в литературе. На наш взгляд, это может связано с тем, что ряд учёных указывает на то, что дебензилирование 1,2,3-триазолов представляет собой сложный процесс. Такой вывод объясняется тем, что в зависимости от функционального замещения триазола реакция может протекать как в относительно лёгких условиях, так и вовсе не проходить даже при высоких температуре и давлении. При этом имеющиеся данные не позволяют заведомо узнать способен ли тот или иной триазол к дебензилированию.

Для снятия бензильной защиты в ряду 1,2,3-триазолов применяются различные методы, включая сольволиз трифторуксусной кислотой, гидрирование на палладиевом катализаторе (Pd/C) и обработку растворами щелочных металлов в жидком аммиаке. Эффективность этих методов сильно зависит от природы заместителей в 1,2,3-триазоле.

Исследование [94] показало, что простые *N*-бензилзамещённые триазолы не подвергаются сольволизу. Протекание этой реакции становится возможным только при наличии электронодонорного заместителя, например, такого как *n*-метокси-группа в бензильном фрагменте. Обработкой раствором натрия в жидком аммиаке успешно проходит дебензилирование 1,4,5-замещённых 1,2,3-триазолов с выходами продуктов 50-86 % [95]. В работе [158] также сообщается об успешном дебензилировании 1-бензил-1,2,3-триазола и 1-бензил-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоновой кислоты с помощью натрия в аммиаке. Следует отметить, что каталитическое гидрирование дикарбоновой кислоты на Pd/C оказалось проблематичным. При высоком давлении (168 атм) выход целевого продукта не превысил 10 %, а основная часть массы превратилась в нерастворимую соль железа, покрывшую стенки автоклава. Фаррук и другие [162] сообщили, что дебензилирование 1,4- и 1,5-замещённых 1,2,3-триазолов гидрогенолизом на 10 % Pd/C значительно ускоряется в присутствии 1,1,2-трихлорэтана, выступающего источ-

ником хлороводорода, в метаноле при атмосферном давлении. В то же время, в литературе описаны случаи успешного дебензилирования в мягких условиях и без подобных добавок. Например, для этил-2-ацетамидо-3-(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пропаноата количественное снятие бензильной группы достигается гидрогенолизом на 10 % Pd/C в метаноле при комнатной температуре за 72 часа [157]. Аналогично, дебензилирование 1,4- и 1,4,5-замещённых рибозил-1,2,3-триазолов также эффективно протекает в мягких условиях [158].

Из описанных подходов восстановительное дебензилирование на Pd/C представляется наиболее простым и перспективным методом получения **98**, поскольку на других веществах аналогичной структуры показана принципиальная возможность «лёгкого» снятия бензильной защиты с получением чистых продуктов с количественными выходами [158].

Процесс гидрогенолиза на палладиевом катализаторе был реализован на примере 1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (**93a**) и её сложного эфира (**92a**). Сам процесс проводили в среде изопропилового спирта, так как исходные реагенты в нём хорошо растворимы и не взаимодействуют с ним. Было установлено, что гидрогенолиз **92a** или **93a** с использованием 6 % Pd/C (20 % масс.) не проходит при 50 °C. Повышение температуры до 65 °C приводит к дебензилированию обоих продуктов на 84 % за 6 часов, а при 75 °C – на 100 % уже за 2,5 часа (рисунок 49). При снижении количества катализатора до 10 % масс. время реакции увеличивалось до 5 часов [163,164].

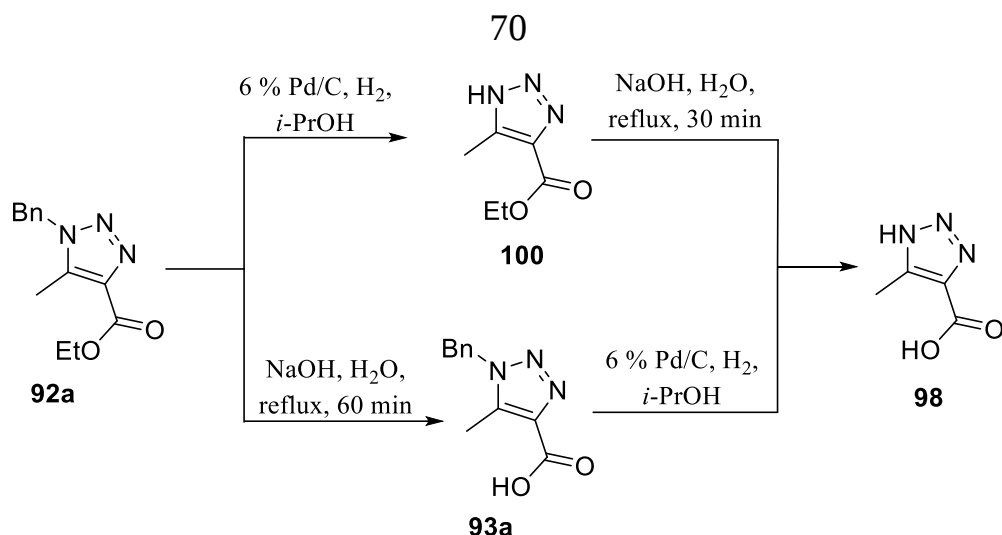


Рисунок 49 – Схема получения 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и её сложного эфира

Метил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**95a**) и 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**96a**) обладают худшей растворимостью в спиртах в сравнении с **92a** и **93a**. Например, 1 г **95a** растворяется в 20 мл изопропилового спирта при температуре его кипения, в то время как **92a** и **93a** растворимы в спиртах уже при комнатной температуре. В связи с чем, при дебензилировании использовались низкоконтцентрированные растворы **95a** и **96a**. В разработанных условиях для **92a** и **93a** дебензилирование **95a** и **96a** не проходило (рисунок 50).

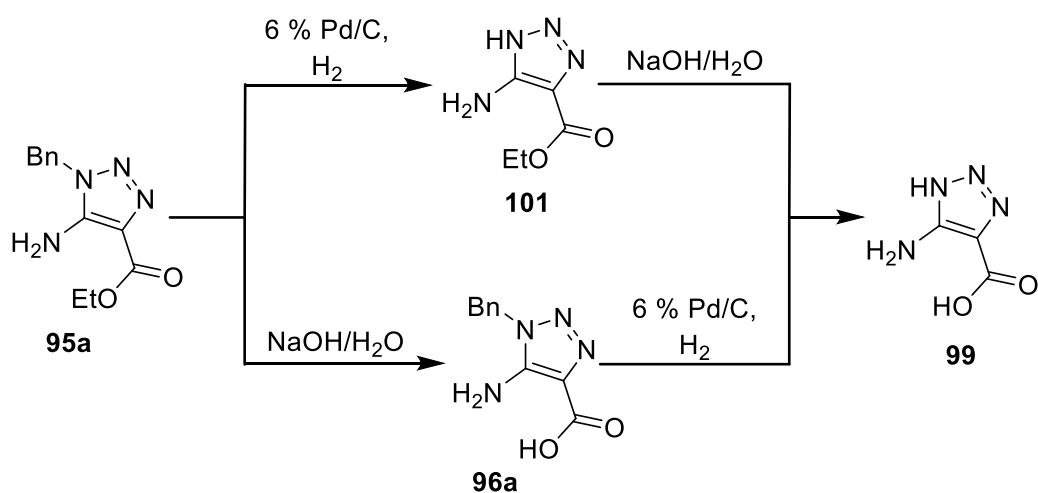


Рисунок 50 – Схема исследования дебензилирования метил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

Отсутствие реакции могло быть связано с низкой концентрацией вещества в растворе. Затем были исследованы, такие растворители, как смесь изопропилового спирта и уксусной кислоты, смесь этанола и уксусной кислоты, уксусная кислота, ДМФА и ДМСО в диапазоне температур 75-95 °С. Результаты экспериментов показали, что метил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат и 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота устойчивы к дебензилированию в исследованных условиях.

Проведённые эксперименты позволяют сделать вывод, что результат дебензилирования гидрогенолизом на Pd/C определяется заместителями при C4 и C5. В результате, доступ к некоторым NH-1,2,3-триазолам может быть открыт простым гидрогенолизом 1,2,3-триазолов, полученных из доступных β-кетозэфиров [97], что позволяет избежать использования труднодоступных СН-кислот [114, 117, 118].

По результатам проведённой работы для следующего этапа исследования были отобраны 1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**93a**), 5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**93b**), 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**93c**), 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**93d**), 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**96a**), 5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**96b**), 5-амино-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**96d**), 5-амино-1-(карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**97**) и 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**98**).

### 2.3 Синтез хлорангидридов 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот

Синтез хлорангидридов карбоновых кислот может быть осуществлён как в среде хлорирующих агентов [165], так и с применением растворителей [166]. Методики с использованием растворителя являются более предпочтительными, по-

сколькx позволяют снизить количество токсичного тионилхлорида, что является экономически выгодным и безопасным. В результате синтез хлорангидридов 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот **93a-d**, **96a**, **96b**, **96d**, **97** и **98** осуществляли по схеме, представленной на рисунке 51. В качестве хлорирующего агента использовали тионилхлорид, поскольку он является доступным и его избыток легко удаляется упариванием реакционной массы.

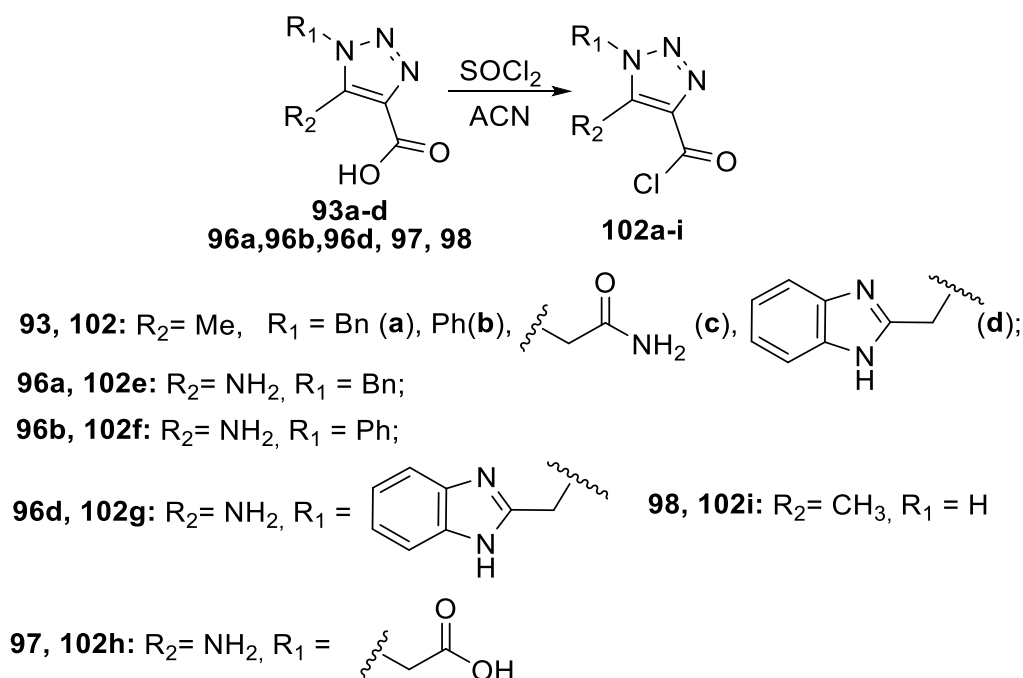


Рисунок 51 – Общая схема синтеза хлорангидридов  
1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот

Мониторинг полноты превращения кислот осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-анализ), с предварительным превращением образующегося хлорангидрида в его метиловый эфир.

В литературе описано получение 1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорида (**102a**) кипячением **93a** в среде тионилхлорида в течение 3 часов [165]. Исследование реакции **93a** с тионилхлоридом при комнатной температуре показало, что при выдерживании **93a** в течение 15 часов в среде ацетонитрила и тионилхлорида хлорангидрид образуется в количестве 20 %. При кипячении в аналогичных условиях **102a** был получен за 2 часа с выходом 99 % (ВЭЖХ). Каталитические количества ДМФА не уменьшили время реакции.

В аналогичных условиях были получены **102b**, **102c**, **102e** и **102i** за 2-4 часа. Синтез **102e** осуществляли при увеличенном модуле ацетонитрила с 5 до 20 ввиду сильного набухания **96a**, что делало невозможным эффективное перемешивание реакционной массы в небольшом количестве ацетонитрила.

Установлено, что при обработке 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (**93c**) тионилхлоридом в среде ацетонитрила в присутствии ДМФА образуются побочные продукты, которые снижают выход целевого соединения до 50 % (ВЭЖХ). Исключение ДМФА из реакционной смеси позволило подавить образование побочных продуктов. В результате **102c** был получен при кипячении в среде ацетонитрила и тионилхлорида за 2 часа с выходом 99 %.

5-Амино-1-(карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота, 5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота и 5-амино-1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота реагировали с тионилхлоридом и оксалилхлоридом с образованием большого количества побочных продуктов. При дальнейшем развитии работы возможно будут найдены оптимальные условия для получения их хлорангидридов

В отличие от других выше описанных кислот 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (**93d**) не реагировала с тионилхлоридом при кипячении в течение 8 часов, а также при выдерживании в оксалилхлориде в течение ночи. Катализ ДМФА позволил провести хлорирование **93d** как оксалилхлоридом при комнатной температуре, так и тионилхлоридом при температуре кипения растворителя. Тем не менее, в этих условиях реакционная масса подвергалась значительному осмолению с сопутствующим образованием многочисленных побочных продуктов, что фиксировалось при анализе методом ВЭЖХ. Для предотвращения осмоления была исследована возможность синтеза хлорангидрида **93d** при пониженной температуре (40 °C) в среде ацетонитрила с тионилхлоридом и ДМФА. После 2-часовой выдержки **102d** образовывался с количественным выходом, представляя собой бежевый порошок (в отличие от ко-

ричного продукта, получаемого при кипячении). Результаты экспериментов представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Оптимизация получения 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорида

| Условия реакции              | t, °C        | T, ч     | Выход продукта, % |
|------------------------------|--------------|----------|-------------------|
| ACN/Тионилхлорид             | кипение      | 2        | 0                 |
|                              |              | 8        | 0                 |
| ACN/Оксалилхлорид            | 25 °C        | 24       | 0                 |
| ACN/Оксалилхлорид/ДМФА       | 25 °C        | 0,5      | 76 (осмоление)    |
| ACN/Тионилхлорид/ДМФА        | кипение      | 2        | 80 (осмоление)    |
| <b>ACN/Тионилхлорид/ДМФА</b> | <b>40 °C</b> | <b>2</b> | <b>99</b>         |

Таким образом, были получены хлорангидриды замещённых 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот, которые в дальнейшем были использованы для ацилирования ПАИВ и ТАИВ.

## 2.4 Синтез соединений на основе 1,2,3-триазолов и *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов

Следующим этапом работы являлось ацилирование ТАИВ (**4b**) и ПАИВ (**5a**) хлорангидридами полученных 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот **102a-e** и **102i**. Ранее было установлено, что с наиболее высокими выходами ацилирование *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов проходит в среде ацетонитрила с избытком ацилирующего агента для более полного превращения каркаса [19]. Таким образом, синтез соединений на основе 1,2,3-триазолов и *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов **103a-e**, **103i** и **104a-e**, **104i** проводили по схеме, представленной на рисунке 52, путём кипячения реагентов в среде ацетонитрила с 10-30 % избытком соответствующего хлорангидрида.

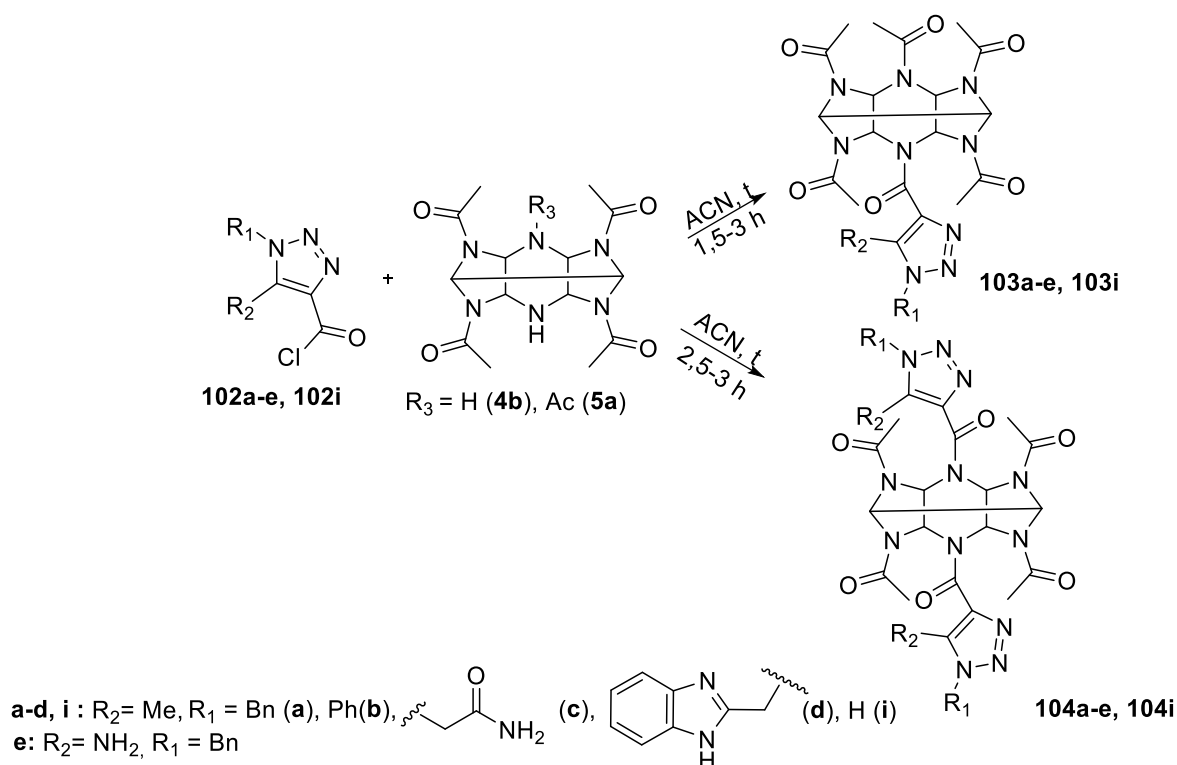


Рисунок 52 – Реакция замещённых 1,2,3-триазол-4-карбонилхлоридов с  
ПАИВ и ТАИВ

Контроль за реакцией осуществляли методом ВЭЖХ. Пробу растворяли в метиловом спирте для превращения непрореагировавшего хлорангидрида в его сложных эфир.

Исходя из строения ТАИВ, содержащего два реакционных центра, можно было бы ожидать образования промежуточных продуктов моноацилирования. Как показали эксперименты, селективное монозамещение ТАИВ оказалось возможным лишь для одного из исследуемых триазолов – 1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорида (**102d**) (рисунок 53).

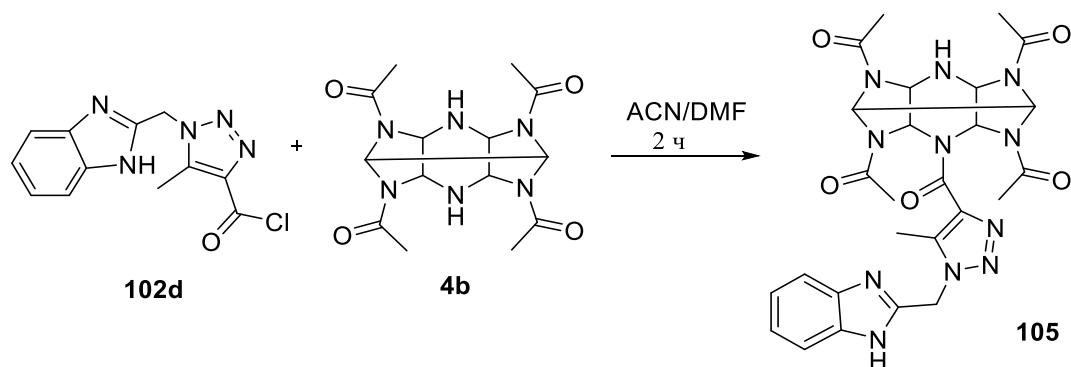


Рисунок 53 – Схема реакции 1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-  
1,2,3-триазол-4-карбонилхлорида с ТАИВ

Отсутствие второго ацилирования ТАИВ 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонилхлоридом (**102d**) при избытке ацилирующего агента в 2,2 раза, вероятно, обусловлено совокупностью стерических и электронных факторов. После введения объёмного триазол-бензимидазольного заместителя пространственное окружение оставшейся аминогруппы каркаса изменяется, что может затруднять подход второй молекулы хлорангидрида. Дополнительное влияние могут оказывать жёсткость гексаазаизовюрцитанового каркаса и внутримолекулярные взаимодействия, способные снижать нуклеофильность свободной аминогруппы.

Косвенным подтверждением роли стерических факторов является тот факт, что ацилирование аналогичным триазольным производным, содержащим бензильный заместитель, приводит к замещению обеих аминогрупп каркаса с образованием 4,10-ди(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**104a**). В отличие от бензильного фрагмента, триазол-бензимидазольный заместитель обладает существенно большим пространственным объёмом и содержит конденсированную гетероароматическую систему, способную участвовать во внутримолекулярных взаимодействиях.

Для оценки влияния пространственного строения заместителя на возможность дальнейшего ацилирования была выполнена оптимизация геометрии 4-((1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**105**). Расчёты проводили методом теории функционала плотности (DFT) в программном пакете ORCA 6.0.0 с использованием композитного метода r<sup>2</sup>SCAN-3c [167]. Оптимизация геометрии выполнялась с критериями сходимости TightOpt и TightSCF (рисунок 54).

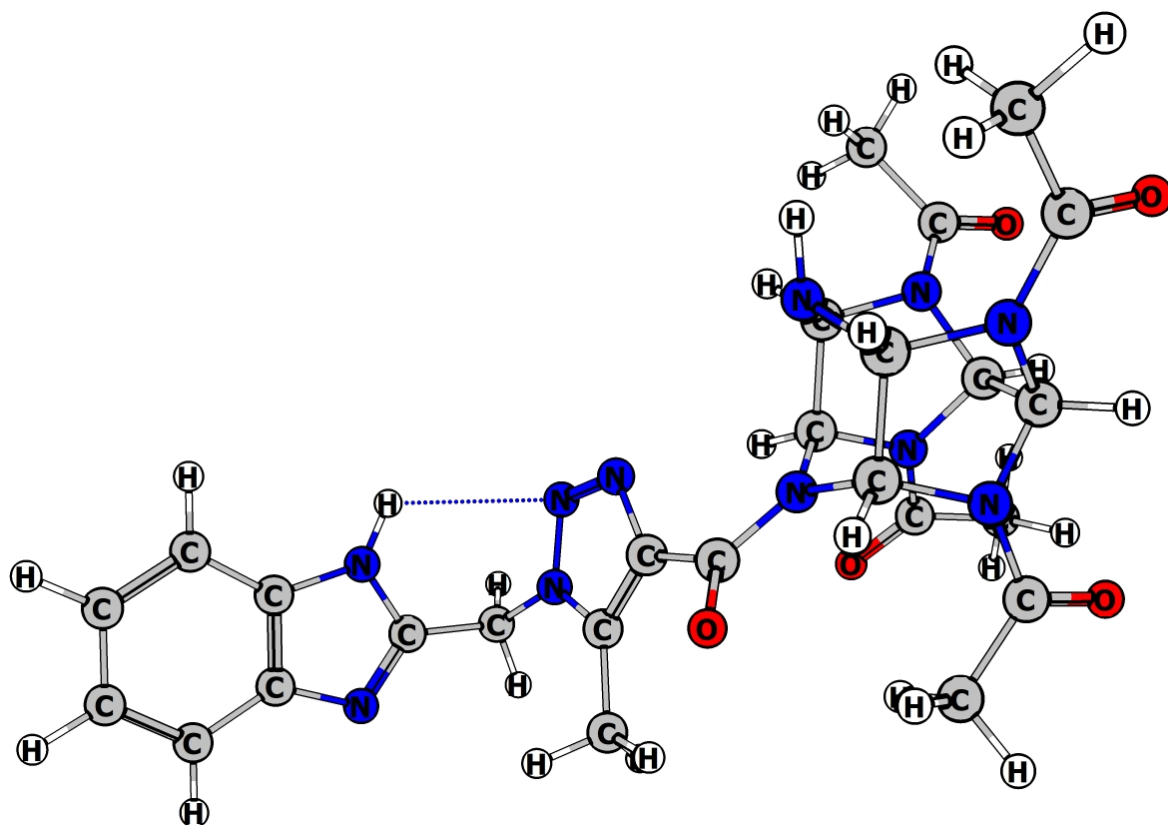


Рисунок 54 – Оптимизированная геометрия 4-((1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**105**)

Следует отметить, что представленная на рисунке 54 оптимизированная структура соответствует одной из возможных конформаций моноацилированного продукта. В данном случае свободная аминогруппа гексаазаизовюрцитанового каркаса остаётся пространственно доступной. Вместе с тем нельзя исключить существование альтернативных конформаций, в которых триазол-бензимидазольный заместитель ориентирован в сторону каркаса и частично экранирует аминогруппу.

В случае конформации, представленной на рисунке 54, второе ацилирование может быть затруднено на стадии сближения реагентов и формирования тетраэдрического интермедиата. Введение второго объёмного триазол-бензимидазольного фрагмента в непосредственной близости от жёсткого гексаазаизовюрцитанового каркаса требует дополнительных конформационных перестроек молекулы и может сопровождаться повышением энергии переходного состояния. Вследствие этого отсутствие второго ацилирования, также может быть

обусловлено кинетическими затруднениями, возникающими на стадии образования второй амидной связи. То есть энергии атакующей частицы недостаточно для эффективного столкновения с субстратом с последующим образованием  $\sigma$ -комплекса, при разложении которого, с выделением молекулы хлористого водорода, фиксируется амидная связь.

Также сравнение зарядов Лёвдина на атоме азота свободной аминогруппы до и после первого ацилирования показало лишь незначительно изменение электронной плотности (от -0,639 до -0,632e). Следовательно, отсутствие второго ацилирования вряд ли связано с уменьшением нуклеофильности аминогруппы и, вероятно, обусловлено стерическими затруднениями и особенностями переходного состояния.

Следует отметить, что **102d** в сравнении с другими триазолами хуже вступал в реакцию с ТАИВ при кипячении в среде ацетонитрила в течение 3 ч: выход продукта составил 75 % в пересчёте на ТАИВ (ВЭЖХ). Исследование реакции показало, что время выдержки и концентрация растворителя существенно не влияют на выход **105** (таблица 17). Было установлено, что в смеси ацетонитрила и ДМФА реакция протекает с высокими выходами за 2 ч, что, по-видимому, обусловлено лучшей растворимостью реагентов (таблица 17).

Таблица 17 – Оптимизация получения 4-((1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**105**)

| Растворитель (модуль по отношению к продукту) | Т, ч | Выход продукта, % <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------|------|--------------------------------|
| Ацетонитрил (15)                              | 2    | 75                             |
|                                               | 3    | 75                             |
|                                               | 8    | 77                             |
| Ацетонитрил (5)                               | 6    | 76                             |
| <b>Ацетонитрил/ДМФА (5/1)</b>                 | 2    | 96                             |

<sup>a</sup> – данные ВЭЖХ анализа

В аналогичных условиях **102d** прореагировал с ПАИВ с выходом **103d** близким к количественному (ВЭЖХ).

Следует отметить, что с хлорангидридами 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот **102a-c**, **102e**, **102i** диацилирование происходит независимо от условий: как при комнатной температуре или кипячении в среде ацетонитрила, так и при использовании недостатка ацилирующего агента. Полученные данные согласуются с литературными. Высокая активность хлорангидридов обуславливает быстрое ацилирование по двум доступным центрам, если этому не препятствуют стерические факторы. В отличие от хлорангидридов, менее активные ацилирующие агенты (такие как ангидриды карбоновых кислот или реагенты в реакции Манниха) позволяют осуществлять контролируемое моноацилирование (раздел 1.2).

В результате, взаимодействие хлорангидридов 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот с ПАИВ и ТАИВ проходит с превращением последних на 93-98 %. Из реакционной массы продукты выделены с хорошими выходами (75-97 %) и с чистотой выше 95-99 %.

Строение всех синтезированных в работе соединений установлено методами ИК, ЯМР спектроскопии и данными элементного анализа.

Особенностью ЯМР  $^1\text{H}$  спектров *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов является форма сигналов протонов СН- и ацетильных групп [168]. СН-группы в ядре гексаазаизовюрцитана и протоны ацетильных групп ( $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) формально изолированы, отсюда на спектре ЯМР  $^1\text{H}$  следовало бы ожидать два синглета для СН- и  $\text{CH}_3$  групп, соответственно. Однако в спектрах *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов наблюдаются широкие плохо разрешённые мультиплеты. Например, на  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (рисунок 55) ацетильные протоны представлены широким мультиплетом при 1,90-2,32 м.д., протоны аминогруппы широким мультиплетом при 4,68-4,88 м.д., а метиленовые протоны – при 5,52-5,63 м.д. и 6,21-6,77 м.д.

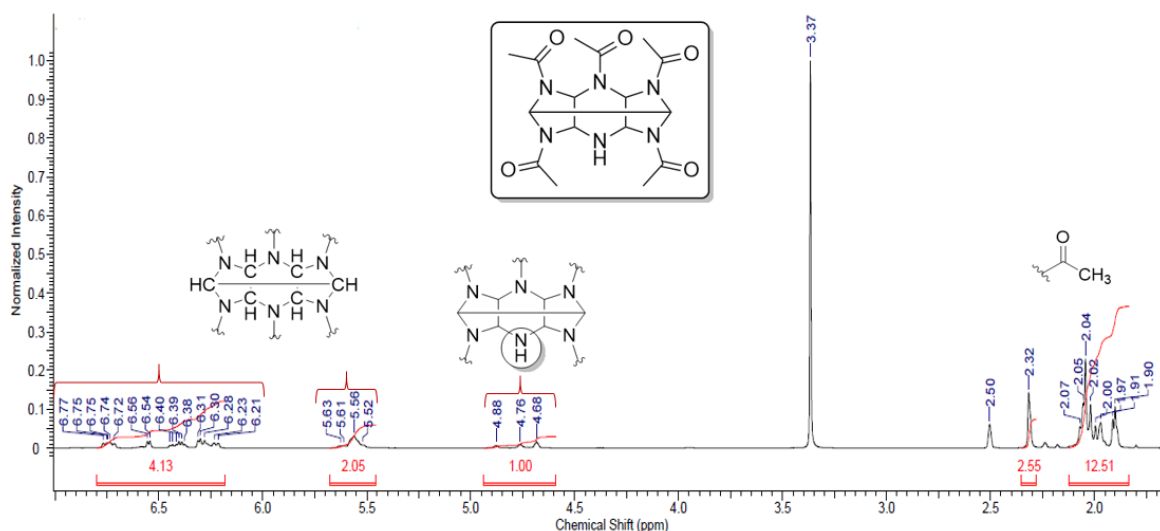


Рисунок 55 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в  $\text{DMSO}-d_6$

На наш взгляд, получение сигналов протонов в виде «сугробов» связано с тем, что в данной каркасной структуре динамические процессы в растворе могут протекать недостаточно быстро, что как известно приводит к уширению сигналов [169]. Вращение вокруг связи  $\text{C}-\text{CO}$  (между каркасом и карбонилем) и вокруг связи  $\text{CO}-\text{CH}_3$  в каркасе может быть заторможенным из-за стерических препятствий. Объемный и жесткий каркас гексаазаизовюрцитана создает тесное окружение для ацетильных групп. Чтобы повернуться, им нужно преодолеть энергетический барьер, "протиснувшись" мимо других атомов молекулы. Вместо быстрого усреднения мы наблюдаем "размазывание" сигнала. В растворе множество практически идентичных молекул, каждая из которых "застряла" в своей собственной слегка отличающейся конформации из-за описанной выше медленной динамики. В каждой такой конформации микроокружение протона немного разное. На  $\text{CH}$ -протон каркаса может по-разному влиять магнитная анизотропия соседнего карбонильного группы ( $\text{C}=\text{O}$ ). На протоны ацетильной группы ( $\text{CH}_3$ ) по-разному действует стерическое и электронное влияние каркаса. В результате, в каждом микросостоянии химический сдвиг для, скажем, протона  $\text{CH}$ -группы будет слегка отличаться. В спектре ЯМР мы видим не резкий синглет, а суперпозицию сотен или тысяч очень близко расположенных синглетов, соответствующих всем этим конформа-

циям. Это наложение и дает характерные "сугробы" со множественными нерезкими максимумами.

На рисунке 56, в качестве примера, представлен спектр продукта присоединения 1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорида к ПАИВ.

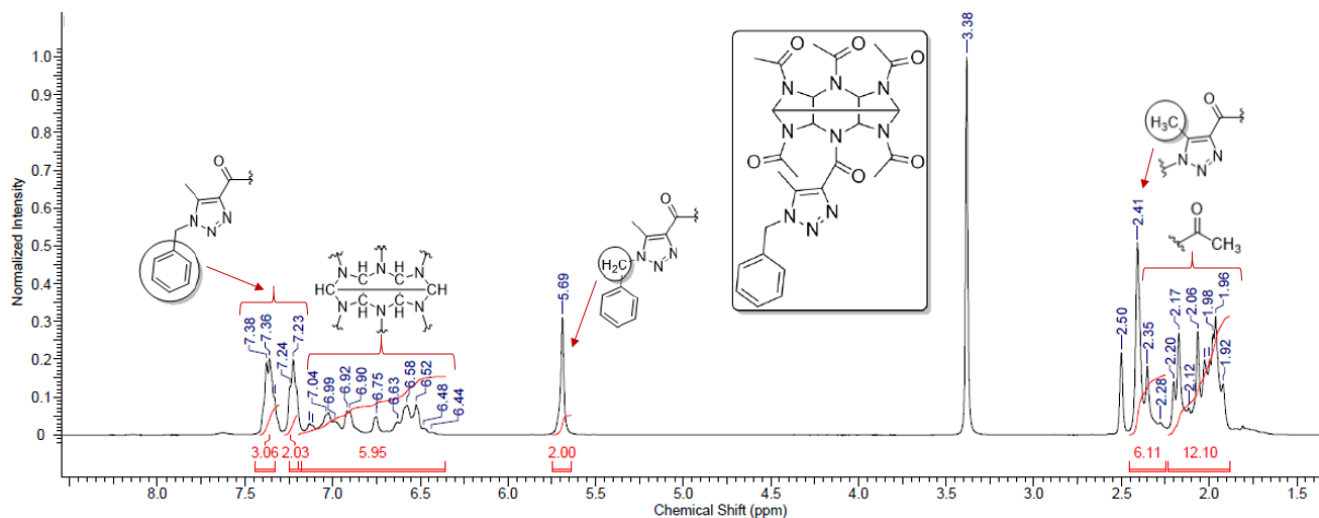


Рисунок 56 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в  $\text{DMSO-}d_6$

Таким образом, было разработано двенадцать новых производных ПАИВ и ТАИВ, содержащих 1,2,3-триазольные фрагменты.

## 2.5 Нарботка соединений на основе 1,2,3-триазолов и *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов для биологического скрининга

Установлено, что реакции хлорангидридов 1,2,3-триазолов с ПАИВ и ТАИВ стабильно проходят как при загрузке на 0,5 г продукта, так и при масштабировании до 10-15 г продукта.

Для биологического скрининга субстанции очищали до содержания основного вещества выше 99 %, что обеспечивает достоверность биологических эффектов и исключает риск ложной токсичности. Чистоту подтверждали методами ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии.

Ключевое требование к проведению реакций – полное расходование исходных ПАИВ и ТАИВ (контроль ВЭЖХ), поскольку их остатки увеличивают растворимость продуктов, затрудняя кристаллизацию. Не растворимые в реакционной массе целевые соединения по окончании процесса отфильтровывали в виде сырцов от бежевого до коричневого цвета. Окрашенные примеси удаляли перекристаллизацией с активированным углём. До требуемой чистоты субстанции доводили перекристаллизацией как из индивидуальных, так и смесевых растворителей.

4-(1-Бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**103a**), как и 4,10-ди(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**104a**) были выделены из реакционной массы в виде светло-коричневых порошков, которые плохо растворимы в общедоступных растворителях как при комнатной, так и при температуре их кипения. Проведение реакции в смесевом растворителе ацетонитрил/ДМФА позволило выделить **103a** и **104a** с высокими выходами и с содержанием основного вещества выше 99 %, путём отфильтровывания из реакционной массы и промывкой на фильтре ДМФА, ацетонитрилом, водой и спиртом. Таким образом, ДМФА сдерживал смолистые примеси, которые образуются при синтезе хлорангирида, в маточном растворе. Такой подход освободил от перекристаллизации **103a** и **104a** в смесях ацетонитрил/ДМСО или этанол/ДМСО.

Производные ПАИВ и ТАИВ, содержащие триазольные фрагменты, обладают низкой растворимостью в этаноле, ацетонитриле и других распространённых растворителях при комнатной температуре, но хорошо растворяются в ДМСО, ДМФА и уксусной кислоте. Исключение составляет 4-(1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (АТ-ПАИВ, **103c**), который хорошо растворим в воде при комнатной температуре (1 г/10 мл).

В результате были наработаны и подобраны методы очистки для производных ТАИВ и ПАИВ, позволяющие получать субстанции с чистотой более 99 %.

Следует отметить, что биологическая активность целевого соединения, согласно расчётам в веб-ресурсе PASS Online, определяется строением 1,2,3-триазолового цикла, а не типом *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанового фрагмента (раздел 2.1). Однако даже при сопоставимой расчётной биологической активности в ходе экспериментального скрининга могут проявиться уникальные эффекты для отдельных производных. Например, при изучении 4,10-ди(эток시아цетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**4l**) и 4-(2-эток시아цетил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**6b**) было обнаружено, что соединение **6b**, помимо аналгетической активности, обладает также ранозаживляющим действием [25-29]. Тем не менее, учитывая, что биологический скрининг на животных моделях является длительным и дорогостоящим этапом исследования, целесообразно сначала проверить принципиальную реализуемость расчётной биологической активности для одного из представителей. Для первого биологического скрининга на животных моделях были выбраны производные, более простые в очистке и обладающие лучшей растворимостью, представленные на рисунке 57.

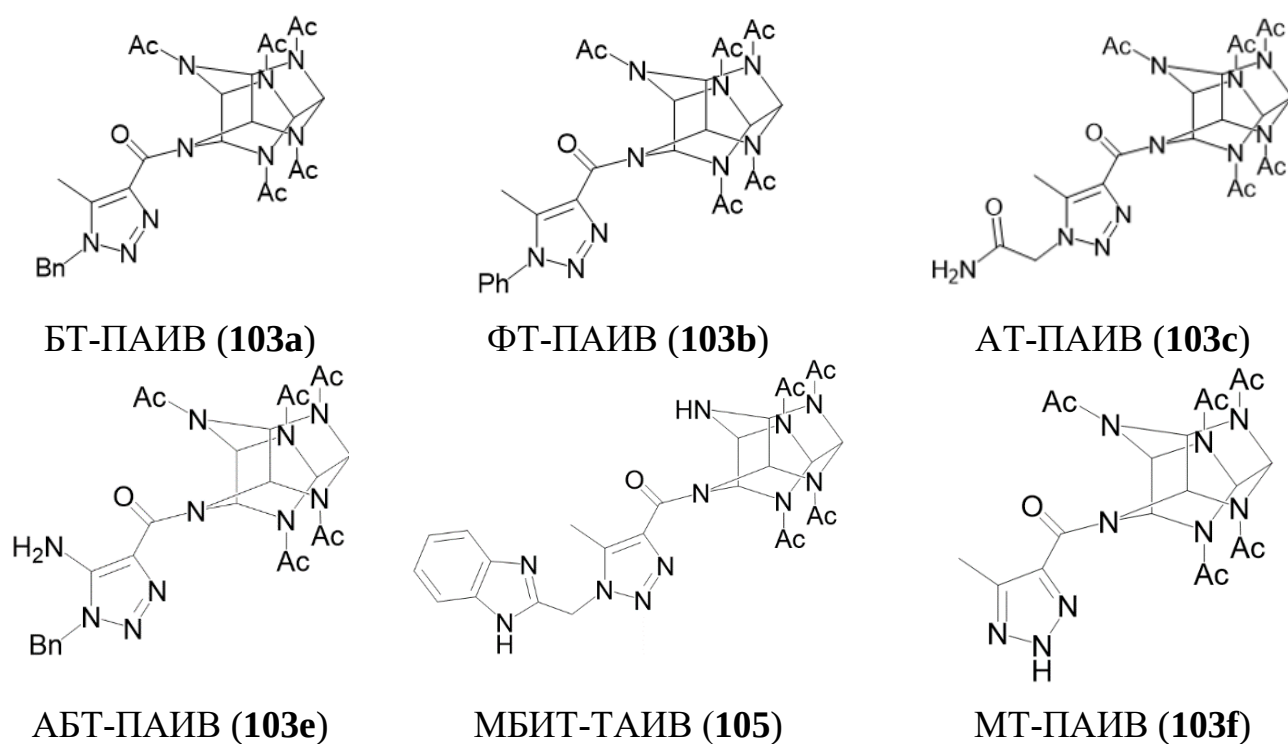


Рисунок 57 – Соединения, направленные на биологический скрининг на животных моделях

## **2.6 Исследование биологической активности соединений на основе 1,2,3-триазолов и *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов**

Исследования специфической фармакологической активности, синтезированных в работе новых производных *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов, проводились в рамках совместных работ с сотрудниками «Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН).

На животных моделях проверялось наличие высоковероятной активности синтезированных соединений, спрогнозированной с помощью веб-ресурса PASS Online.

### **2.6.1 Исследование гиполипидемической активности БТ-ПАИВ**

Дислипидемия является одним из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний [170-172].

Современная гиполипидемическая терапия включает использование статинов, фибратов, секвестрантов желчных кислот, ингибиторов всасывания холестерина (эзетимиб), моноклональных антител к PCSK9 и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [173-176].

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы) составляют основу гиполипидемической терапии, обладая наиболее убедительной доказательной базой в снижении сердечно-сосудистого риска. Однако значительная часть пациентов либо не достигает целевых уровней липопротеинов низкой плотности холестерина на максимально переносимых дозах [173], либо страдает от побочных эффектов, таких как миопатия, гепатотоксичность и нефротоксичность [174].

Фибраты наиболее эффективно снижают уровень триацилглицеридов и повышают липопротеинов высокой плотности холестерина. У пациентов со смешанными дислипидемиями фибраты часто применяются в комбинации со статинами [175].

Секвестранты желчных кислот связывают желчные кислоты в кишечнике, выводя их из организма, что заставляет печень использовать больше холестерина для синтеза новых желчных кислот. Их применение часто вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, что ограничивает их переносимость [175].

Ингибитор всасывания холестерина (эзетимиб) не рекомендуется назначать лицам, принимающим циклоспорин, колестирамин и имеющим повышенные уровни сывороточных ферментов АсАТ, АлАТ и креатинфосфокиназы [175].

Ингибиторы PCSK9 применяются преимущественно у пациентов с высоким риском, не достигших целевых значений на максимальной терапии статинами и эзетимибом, а также при непереносимости статинов [175].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты применяются для вторичной профилактики у пациентов высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также в дополнение к статинам [176].

Несмотря на разнообразие классов гиполипидемических препаратов, статины остаются препаратами первой линии. Однако проблема недостаточной эффективности и развития побочных эффектов сохраняется у значительного числа пациентов. Это подтверждает высокую актуальность разработки и доклинических исследований новых отечественных лекарственных средств, направленных на коррекцию нарушений липидного обмена.

Из разработанных соединений БТ-ПАИВ (**103a**) обладает наиболее высокой вероятной активностью в лечении атеросклероза (таблица 9, раздел 2.1). Соединение было исследовано в двух экспериментальных моделях гиперлипидемии на крысах-самцах Wistar.

Первая модель гиперлипидемии, индуцированной Твином-80, основана на ингибировании липопротеинлипазы, что подавляет гидролиз триглицеридов, при-

водя к резкому увеличению липопротеинов низкой плотности и триацилглицеридов, уменьшению липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови. Эксперименты показали, что применение фармакологической субстанции БТ-ПАИВ предотвращает развитие гиперлипидемии во всех исследуемых дозах (10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг). БТ-ПАИВ в дозе 50 мг/кг полностью нормализовал уровень триацилглицеридов, а при 100 мг/кг снижал уровень холестерина до значений, близких к интактному контролю.

Вторая модель гиперлипидемии основана на использовании глутамата натрия. Введение глутамата натрия в больших дозах часто используется для индукции ожирения или других метаболических расстройств у животных. Предполагается, что глутамат натрия приводит к поражению гипоталамуса, гиперлипидемии, окислительному стрессу и резистентности к лептину. В данной модели введение фармакологической субстанции БТ-ПАИВ в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг привело к статистически значимому снижению уровней триацилглицеридов и холестерина. В дозе 10 мг/кг БТ-ПАИВ снижал уровень триацилглицеридов на 55 % по сравнению с патологическим контролем, достигая значений ниже нормы. Для холестерина в аналогичном эксперименте наблюдалась нормализация.

В результате, введение фармакологической субстанции БТ-ПАИВ нормализовало липидный состав сыворотки крови крыс с гиперлипидемией, вызванной введением как Твина-80, так и глутамата натрия. Также следует отметить, что анализируемое соединение, в исследованном диапазоне доз, не проявило токсичности. Таким образом, тестируемая фармакологическая субстанция БТ-ПАИВ является перспективной для дальнейшего изучения ее активности в моделях с нарушением липидного обмена.

Полученные результаты представляют особую значимость, учитывая масштабы смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых, в большинстве случаев, лежит атеросклероз.

### 2.6.2 Исследование влияния АБТ-ПАИВ на карциному лёгких Льюис

Разработка новых противоопухолевых препаратов является одной из приоритетных задач медицинской химии. Особую актуальность в решении этой проблемы придает рак легкого, который сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической смертности во всем мире. Несмотря на последние достижения медицины, прогноз для пациентов остается неблагоприятным: при всех типах данного заболевания (пятилетняя выживаемость не превышает 22 %), что диктует необходимость поиска инновационных терапевтических стратегий. Радикальная резекция не обеспечивает полного излечения даже при начальных формах этого заболевания. Показатель послеоперационных рецидивов и метастазирования варьирует в пределах 30-55 %, а частота локальных рецидивов при стадии IA достигает 19 % [177].

Современные стратегии неоадьювантной терапии рака легких основаны не просто на применении иммунотерапии и таргетных препаратов, а диктуют персонализированный выбор между иммуно-химиотерапией (для большинства пациентов) и таргетной терапией (для EGFR/ALK-позитивных пациентов) на основе биомаркеров. На сегодняшний день стандартом лечения для определенной группы пациентов с раком легкого остается платиносодержащая химиотерапия [178]. Все вышеизложенное подчеркивает актуальность и обуславливает необходимость разработки новых, более эффективных и безопасных лекарственных препаратов, способных преодолеть недостатки существующей терапии.

В разделе 2.1 показано, что присоединение 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонильного фрагмента к ПАИВ и ТАИВ обуславливает высокую прогнозируемую вероятность проявления противоопухолевой активности в отношении солидных опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого, новых соединений.

Исследование противоопухолевого потенциала АБТ-ПАИВ проводили на экспериментальной модели немелкоклеточного рака лёгкого – карциноме Льюис у 63 мышей-самок линии C57BL/6. Субстанцию вводили однократно внутривенно

шинно в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг на 10 сут. после перевивки. В качестве препарата сравнения применялся алкилирующий агент циклофосфамид – N-ди-(2-хлорэтил)-N'-O-триметиленовый эфир диамида фосфорной кислоты, гидрат [179, 180], в дозе 200 мг/кг в аналогичном режиме введения.

Препарат сравнения циклофосфамид ожидаемо продемонстрировал выраженное противоопухолевое и антиметастатическое действие на данной модели. Субстанция АБТ-ПАИВ оказывает дозозависимый эффект в разных аспектах. Так, дозы 50 и 100 мг/кг были неэффективными по всем ключевым параметрам (рост опухоли, метастазы). Увеличение дозы АБТ-ПАИВ до 200 мг/кг привело к снижению массы первичного опухолевого узла в 1,2 раза (процент торможения роста опухоли (ТРО) = 17,8 %;  $p < 0,05$ ) относительно значения контроля. Субстанция в максимальной дозе 300 мг/кг, при отсутствии влияния на массу опухоли, статистически значительно уменьшала площадь метастазов в лёгочной ткани в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) относительно значения контроля. Необходимо подчеркнуть, что АБТ-ПАИВ во всех дозах приводит к статистически значимому снижению абсолютной массы легких по сравнению с контролем, что коррелирует с общей тенденцией к снижению метастазирования, причем самый высокий индекс ингибиции метастазирования (ИИМ = 41,7 %) зафиксирован в группе, получившей препарат в дозе 300 мг/кг.

Таким образом, впервые синтезированное соединение АБТ-ПАИВ проявляет противоопухолевое действие на модели карциномы легких Льюис, преимущественно направленное на снижение метастазирования (в дозе 300 мг/кг), но значительно уступает цитостатику циклофосфамиду как в торможении роста первичного узла, так и в подавлении диссеминации опухолевых клеток.

Проведенные биологические исследования АБТ-ПАИВ позволили экспериментально верифицировать результаты компьютерного прогноза: противоопухолевая активность соединения, предсказанная с использованием ресурса PASS Online, нашла свое подтверждение в ходе биологического скрининга. Вместе с тем, сравнительный анализ показал, что уровень активности АБТ-ПАИВ уступает

таковому у референтного препарата циклофосфида, что указывает на необходимость оптимизации структуры лидера.

Полученные результаты имеют огромное значение для дальнейшей разработки темы. Доказано, что молекулы на основе *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов действительно обладают цитотоксическим потенциалом и могут рассматриваться в качестве фармакофора для создания противоопухолевых агентов. Учитывая более низкую, по сравнению с циклофосфамидом, эффективность АБТ-ПАИВ, стратегия дальнейших исследований должна быть направлена на поиск структурных аналогов с улучшенными характеристиками. Модификация заместителей в ядре *N*-ацетилгексаазаизовюрцитана представляется перспективным путем для повышения биологической активности и создания соединений, способных конкурировать с существующими цитостатиками.

### **2.6.3 Результаты исследования биологической активности некоторых соединений на основе 1,2,3-триазолов и *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов**

Как было отмечено в разделе 2.5, биологический скрининг на животных моделях представляет собой длительный и дорогостоящий процесс. На первом этапе исследований протестированы два представителя нового класса соединений – *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов, содержащих 1,2,3-триазольные фрагменты, а именно БТ-ПАИВ и АБТ-ПАИВ. Результаты показали, что данный класс веществ является высокоперспективным для разработки эффективных и безопасных лекарственных средств.

Выраженная гипOLIПИдемическая активность соединения БТ-ПАИВ позволила его рекомендовать для дальнейших исследований влияния на ожирение и сахарный диабет. Выбор этих заболеваний в качестве мишеней обоснован тем, что оба они тесно связаны с нарушением липидного обмена. Таким образом, БТ-ПАИВ может рассматриваться как потенциальное средство для комплексной терапии метаболических нарушений.

Впервые в рамках данной работы показано, что производное на основе *N*-ацетилгексаазаизовюрцитана и 1,2,3-триазола обладает цитотоксическим потенциалом. Этот результат имеет большое значение для разработки новых эффективных противоопухолевых препаратов.

Помимо биологической активности, важным практическим преимуществом разработанных соединений является простота лабораторных операций на всех стадиях синтеза, выделения и очистки. Данная особенность открывает реальные возможности для масштабирования технологического процесса и последующего перехода к промышленному производству уникальных лекарственных средств, что существенно ускоряет их путь от лабораторного образца до клинического применения.

### 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1. Материалы и методы

Спектры ЯМР регистрировали при комнатной температуре на спектрометрах «Bruker» AV-400 (рабочие частоты 400,13 МГц ( $^1\text{H}$ ) и 100 МГц ( $^{13}\text{C}$ )) и AV-600 (рабочие частоты 600,30 МГц ( $^1\text{H}$ ) и 150,96 МГц ( $^{13}\text{C}$ )). Химический сдвиг указан в миллионных долях, спин-спиновое взаимодействие (J) указано в Гц. Элементный анализ выполнили на приборе Flash EA 1112. Инфракрасный спектр был получен на приборе Инфралюм ФТ-801. Температуры плавления соединений определялись с использованием прибора Stuart SMP30.

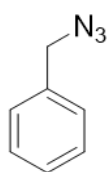
Контроль за ходом реакции осуществляли методами ТСХ на пластинках TLC Silica gel 60 F254 и ВЭЖХ на приборе «Agilent 1260» (предварительная колонка 2.1×12.5 мм, сорбент – «Zorbax Bonus RP», фр. 5  $\mu\text{m}$ ; колонка 3.0×150 мм, сорбент – «Zorbax Bonus RP», фр. 5  $\mu\text{m}$ ., УФ-детектор ( $\lambda=210$  нм). Анализ проводили с использованием градиентного элюирования. Скорость потока 0,35 мкл/мин. Проба 2 мкл). В таблице 18 представлены использованные в работе методики для ВЭЖХ анализа.

Таблица 18 – Методы анализа

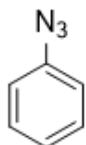
| Метод 1                                                                                             |      |      | Метод 2                                                              |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----------------------------------------------------------------------|------|------|
| Элюент А – 0,2 % раствор ортофосфорной кислоты, элюент Б – ацетонитрил. Общее время анализа 40 мин. |      |      | Элюент А – вода, элюент Б – ацетонитрил. Общее время анализа 30 мин. |      |      |
| Время, мин                                                                                          | А, % | Б, % | Время, мин                                                           | А, % | Б, % |
| 0                                                                                                   | 95   | 5    | 0                                                                    | 80   | 20   |
| 5                                                                                                   | 95   | 5    | 5                                                                    | 80   | 20   |
| 15                                                                                                  | 80   | 20   | 15                                                                   | 30   | 70   |
| 20                                                                                                  | 70   | 30   | 20                                                                   | 0    | 100  |
| 30                                                                                                  | 50   | 50   | 30                                                                   | 80   | 20   |
| 35                                                                                                  | 95   | 5    |                                                                      |      |      |

Диметилсульфоксид перед использованием в реакции с использованием метилата натрия перегоняли над NaOH, а затем над гидридом кальция.

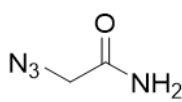
## 3.2 Синтез органических азидов



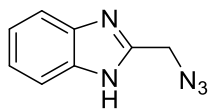
**Бензилазид (91a).** Получили по литературной методике из бензилхлорида в спиртоводном растворе [97]. Прозрачное масло. Выход 95 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 4.45 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.32-7.45 м (5H, Ph) (Рисунок A1).



**Фенилазид (91b).** К смеси 7,5 мл концентрированной соляной кислоты в 100 мл воды добавили 10 г (0,069 моль) солянокислого фенилгидразина и 25 мл диэтилового эфира. Реакционную массу охладили до 0 °С и постепенно по каплям добавили водный раствор 0,087 моль азотистокислого натрия (6 г в 25 мл воды) с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 0 °С. Затем содержимое отогнали с водяным паром до тех пор, пока перегоняемый раствор не стал прозрачным [154], затем эфирный слой промыли 4 % раствором NaOH до бесцветного водного слоя. Эфирный слой сушили над сульфатом магния, а затем отгоняли эфир. Жёлтое масло. Выход 4,3 г (52 %). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.09 с (2H, Ph), 7.18 с (1H, Ph), 7.39 с (2H, Ph) (Рисунок A2).

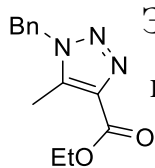


**2-Азидацетамид (91c).** Получили по литературной методике из 2-хлорацетамида [101]. Белые кристаллы. Выход 90 %. Температура плавления 52-53 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.78 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.28 с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.56 с (1H,  $\text{NH}_2$ ) (Рисунок A3).

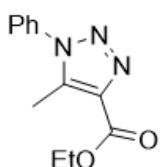


**2-(Азидометил)-1H-бензимидазол (91d).** К раствору 6,3 г (0,038 моль) 2-(хлорметил)бензимидазола в 80 мл этанола добавили 3 г (0,046 моль) азида натрия в 18 мл воды и перемешали при комнатной температуре в течение 72 часов. Затем вылили реакционную массу в 400 мл воды и отфильтровали осаждённый азид. Светло-коричневый порошок. Выход 6,4 г (98 %). Температура плавления 93-95 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.68 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.20 с (2H, Ph<sup>5,6</sup>), 7.56 д (2H, Ph<sup>4,7</sup>,  $J = 40$  Гц), 12.63 с (1H, NH) (Рисунок A4).

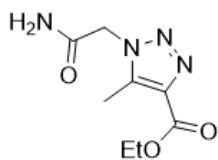
## 3.3 Синтез 1,2,3-триазолов



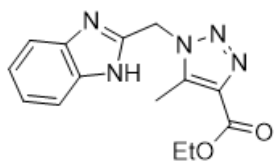
**Этил-1-бензил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (92a).** Азид натрия (7,2 г, 0,11 моль) добавили к раствору бензилхлорида (12,66 г, 0,1 моль) в 40 мл ДМСО. Суспензию перемешали при комнатной температуре в течение 24 ч. (ТСХ, гексан/этилацетат 2:3,  $R_f = 0,72$ ). Затем добавили ацетоуксусный эфир (13 г, 0,1 моль) и карбонат калия (96 г, 0,69 моль). Полученную суспензию перемешали при 45-50 °С в течение 10 ч. Далее охладили до 5 °С и вылили в 300 мл воды. Осаждённый эфир отфильтровали, промыли водой, высушили и получили светло-жёлтый кристаллический продукт с выходом 70 % (17,2 г.) [97]. Очистка перекристаллизацией из этилового спирта (модуль 1:5). Белый кристаллический продукт. Температура плавления 78-79 °С [183].



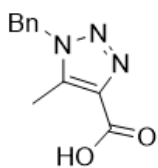
**Этил-5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (92b).** Фенилазид 11,5 г (0,097 моль) добавили к раствору ацетоуксусного эфира (12,6 г, 0,097 моль) и карбоната калия (13,34 г, 0,097 моль) в 110 мл ДМСО. При смешении наблюдался экзо-эффект до 50 °С. Реакционную массу выдержали при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем охладили до 5 °С и вылили в 270 мл воды. Осаждённый эфир отфильтровали, промыли водой и получали светло-розовый порошок с выходом 16 г (71,7 %) [74]. Очистка перекристаллизацией из спиртоводного раствора. Температура плавления 57-59 °С [74].



**Этил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (92c).** Азид натрия (7,2 г, 0,11 моль) добавили к раствору 2-хлорацетамида (9,4 г, 0,1 моль) в 40 мл ДМСО. Суспензию выдержали при перемешивании при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем добавили ацетоуксусный эфир (13 г, 0,1 моль) и карбонат калия (96 г, 0,69 моль). Полученную суспензию выдержали при перемешивании при 45-50 °С в течение 12 ч. Затем охладили до 5 °С и влили 300 мл воды. Осаждённый эфир отфильтровали, промыли водой, высушили и получили белый порошок с выходом 56 % (11,9 г) [101]. ВЭЖХ 13 мин. (метод 1). Температура плавления 171 °С [101].

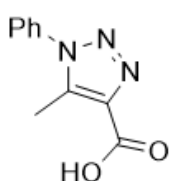


**Этил-1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (92d).** Азид натрия (4,1 г, 0,063 моль) добавили к раствору 2-(хлорметил)-1H-бензимидазола (9,62 г, 0,058 моль) в 52 мл ДМСО. Суспензию перемешали при комнатной температуре в течение 24 ч. (ТСХ, гексан/этилацетат 2:3,  $R_f = 0,45$ ). Затем добавили 7,4 мл ацетоуксусного эфира (7,51 г, 0,058 моль) и карбонат калия (31,85 г, 0,23 моль). Полученную суспензию перемешали при комнатной температуре в течение 72 ч. Затем охладили до 5 °С и влили 500 мл воды. Полученный раствор перемешали до выпадения хлопьевидного осадка, который затем отфильтровали. Выход сырца в виде светло коричневого порошка 12,50 г (76,2 %). Очищали промывкой в 40 мл этилацетата, с получением 8,67 г (52,87 %) светло-бежевого порошка. Температура плавления 212-214 °С [98]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.29 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6$  Гц), 4.32-4.37 кв (4H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8$  Гц), 5.89 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.28-7.31 м (2H, Ph), 7.50-7.53 м (2H, Ph), 7.75-7.79 м (2H, Ph), 11.19 с (1H, NH) (Рисунок А5).



**1-Бензил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (93a).**

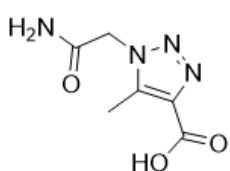
Этил-1-бензил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (16 г, 0,065 моль) растворили в 80 мл спирта и добавили 10,4 г (0,26 моль) NaOH в 25 мл воды. Смесь кипятили в течение 1 ч. Затем отогнали спирт, остаток растворили в воде и подкислили соляной кислотой до pH 1.0. Осаждённый продукт отфильтровали. Выход 15 г (94 %) белого порошка [97]. Температура плавления 163 °С (160-161 °С [97]). ВЭЖХ 26,5 минут (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 706, 727, 752, 1580, 1704 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{st}}$ ), 2870 (Рисунок А6). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.64 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.2 д (2H, Ph,  $J = 8$  Гц), 7.30-7.39 м (3H, Ph), 13.08 уш.с (1H, COOH) (Рисунок А7). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.21 ( $\text{CH}_3$ ), 51.18 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.82 ( $\text{C}^{\text{пара}}\text{Ph}$ ), 128.53 ( $\text{C}^{\text{орто}}\text{Ph}$ ), 129.34 ( $\text{C}^{\text{мета}}\text{Ph}$ ), 135.64 ( $\text{C}^{\text{ипсо}}\text{Ph}$ ), 137.02 ( $\text{C}^4$  триазола), 138.78 ( $\text{C}^5$  триазола), 163.05 (COOH) (Рисунок А8).



**5-Метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (93b).**

Этил-1-фенил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (11,5 г, 0,05 моль) растворили в 60 мл спирта, прибавили раствор 7,95 г (0,2 моль) NaOH в 19 мл воды и кипятили 1 час. Затем упарили эта-

нол, растворили остаток в воде и подкислили соляной кислотой до pH 1. Осадок отфильтровали с получением 10 г (99 %) кислоты в виде светло-жёлтого кристаллического вещества. Продукт очищали перекристаллизацией из 50 % этилового спирта (модуль 1 к 6) с получением белого кристаллического вещества. ВЭЖХ 25 мин. (метод 1). Температура плавления 148 °C [76]. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 691, 766, 1572, 1689 (C=O<sub>st</sub>), 3013 (O-H<sub>st</sub>) (Рисунок А.9). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.51 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.64 с (5H, Ph), 13.19 уш.с (1H, COOH) (Рисунок А.10). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 10.19 (CH<sub>3</sub>), 125.92 (C<sup>орто</sup>Ph), 130.16 (C<sup>пара</sup>Ph), 130.5 (C<sup>мета</sup>Ph), 135.74 (C<sup>ипсо</sup>Ph), 136.96 (C<sup>4</sup> триазола), 139.46 (C<sup>5</sup> триазола), 163.08 (COOH) (Рисунок А.11).

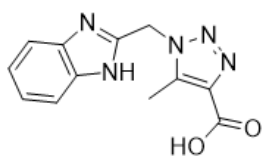


**1-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-**

**карбоновая кислота (93c).** Этил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-

метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (11,9 г, 0,056 моль) рас-

творили в 100 мл спирта и прибавили раствор 2,24 г (0,056 моль) NaOH в 20 мл воды. Смесь выдержали при комнатной температуре в течении 24 ч. Затем упарили спирт, остаток растворили в воде, экстрагировали дихлорметаном. Водный слой подкисляли соляной кислотой до pH 2.0. Осадок отфильтровали и получили 9,81 г (95 %) продукта [101]. ВЭЖХ 3,6 мин. (метод 1). Температура плавления 210 °C с разложением [101]. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1678 (C=O<sub>st</sub>), 1611 (N=N), 3206-3376 (NH<sub>2st</sub>) (Рисунок А.12). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.43 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.08 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.47 с (1 H, NH<sub>2</sub>), 7.82 с (1H, NH<sub>2</sub>), 13.01 уш.с (1H, COOH) (Рисунок А.13). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 9.17 (CH<sub>3</sub>), 50.09 (CH<sub>2</sub>), 136.53 (C<sup>4</sup> триазола), 140.04 (C<sup>5</sup> триазола), 163.15 (COOH), 167.27 (CONH<sub>2</sub>) (Рисунок А.14).



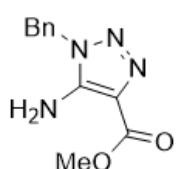
**1-(1H-Бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-**

**4-карбоновая кислота (93d).** К этил-1-(1H-бензимидазол-2-

ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (17 г,

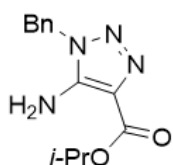
0,06 моль) добавили 85 мл спирта и 9,5 г (0,24 моль) NaOH в 22 мл воды. Смесь выдержали при перемешивании в течение 5 минут, а затем подкислили соляной кислотой до pH 3,0. Осаждённый осадок отфильтровали с получением 13,8 г (90 %) светло-коричневого порошка. ВЭЖХ 9 минут (метод 1). Температура

плавления 229 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 735, 753, 804, 820, 1184, 1626, 1715 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{st}}$ ), 2809, 2845, 2865, 2947 (рисунок А.15). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.65 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.23 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.57 с (2H,  $\text{Ph}^{5,6}$ ), 7.81 с (2H,  $\text{Ph}^{4,7}$ ), 14.87 с (2H, NH, COOH) (рисунок А.16). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.34 ( $\text{CH}_3$ ), 43.94 ( $\text{CH}_2$ ), 115.04 ( $\text{C}^{4,7}$ , аром.), 125.58 ( $\text{C}^{5,6}$ , аром.), 133.55 ( $\text{C}^4$  триазола), 136.93 ( $\text{C}^{\text{аром}}$ ), 140.43 ( $\text{C}^2$ , аром.), 147.52 ( $\text{C}^5$  триазола), 162.92 (COOH) (рисунок А.17).



**Метил-5-амино-1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (95a).** К

2,7 г (0,02 моль) бензилазида и 2,29 г (0,02 моль) цианоуксусного эфира в 15 мл ДМСО дозировали свежеприготовленный метилат натрия (0,03 моль) в метаноле (0,7 г натрия в 16 мл метанола) в течение 5-10 минут. Реакционную массу выдержали при 60-65 °С в течение 2 часов, затем охладили до 5 °С и залили 310 мл воды. Осаждённый твёрдый продукт промыли водой, с получением триазола в виде почти белого твёрдого вещества. Выход 2,32 г (49,36 %, содержание основного вещества выше 95 %). Перекристаллизация из этилового спирта (модуль 25). Температура плавления 186 °С. ВЭЖХ 25 мин (метод 1). ИК-спектр: 689,704, 734, 1633, 1688, 3125, 3176, 3239, 3286, 3457 (Рисунок А.18). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 3.77 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.44 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.67 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.20 д (2H,  $\text{Ph}$ ,  $J = 8$  Гц), 7.30 т (1H,  $\text{Ph}$ ,  $J = 8$  Гц), 7.36 т (2H,  $\text{Ph}$ ,  $J = 8$  Гц) (Рисунок А.19). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 48.32, 50.77, 118.97, 127.29, 127.72, 128.61, 135.72, 146.28, 162.00 (Рисунок А.20). Найдено, %: С, 59.07; Н, 5.56; N, 24.51; О, 10.86. Вычислено, %: С, 58.53; Н, 5.73; N, 22.75; О, 12.99.

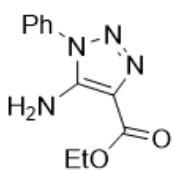


**Изопропил-5-амино-1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат**

**(95a).** К 2,66 г (0,02 моль) бензилазида и 2,29 г (0,02 моль) цианоуксусного

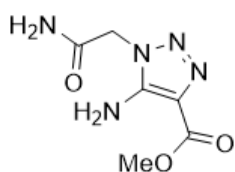
эфира в 50 мл ДМСО прикапали свежеприготовленный изопропилат натрия (0,03 моль) в ИПС/ДМСО (0,7 г натрия в 59 мл ИПС и 7 мл ДМСО) в течение 5-10 минут. Реакционную массу выдержали при 60-65 °С в течение 2 часов, затем охладили до 5 °С и залили 10-кратным количеством воды. Выпавший твёрдый продукт промыли водой, с получением триазола в виде светло-бежевого твёрдого вещества. Выход 2,46 г (47,31 %). Температура плавления

ния 172 °С (содержание основного вещества 93 %, ВЭЖХ). После перекристаллизации из ИПС температура плавления составила 176 °С (содержание основного вещества 96 % и 4 % этилового эфира 1-бензил-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (ВЭЖХ)). ВЭЖХ 31 минута. ИК-спектр: 700, 1623, 1706, 3148, 3178, 3231, 3276, 3456 (Рисунок А.21). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 1.28 д (6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.11 септет (1H, CH), 5.44 с (2H,  $\text{CH}_2$ ) 6.56 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.21 д (2H, Ph), 7.29 т (1H, Ph), 7.35 т (2H, Ph) (Рисунок А.22). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 21.77, 48.31, 66.80, 119.24, 127.30, 127.70, 128.58, 135.71, 146.31, 161.38 (Рисунок А.23).



**Этил-5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (95b).**

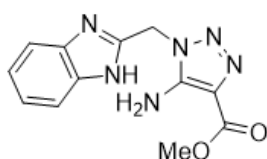
В трёхгорлую колбу, снабжённую верхнеприводной мешалкой, термометром и капельной воронкой загрузили 30 мл ДМСО, 12,3 г (0,089 моль) карбоната калия, 3,08 г (0,027 моль) цианоуксусного эфира. Затем сдозировали 3,24 г (0,027 моль) фенилазида в 20 мл ДМСО, с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 30 °С. По окончании дозировки реакционную массу выдержали при перемешивании в течение часа при комнатной температуре. Контроль ВЭЖХ 14 мин (метод 2) и 27 мин (метод 1). Затем реакционную массу охладили до 5 °С, залили водой и отфильтровали выпавший осадок. Выход светло-жёлтого порошка 11,5 г (89 %). Перекристаллизация из этилового спирта (модуль 7). Температура плавления 126-127 °С (125-126 °С [184]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 1.31 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.28-4.33 кв (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.56 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.54-7.58 м (3H, Ph), 7.61-7.64 м (2H, Ph) (Рисунок А.24). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 14.89 ( $\text{CH}_3$ ), 60.11 ( $\text{CH}_2$ ), 119.55 ( $\text{C}^4$  триазола), 125.01 ( $\text{C}^{\text{пара}}\text{Ph}$ ), 129.79 ( $\text{C}^{\text{мета}}\text{Ph}$ ), 130.28 ( $\text{C}^{\text{орто}}\text{Ph}$ ), 134.98 ( $\text{C}^{\text{ипсо}}\text{Ph}$ ), 146.64 ( $\text{C}^5$  триазола), 162.22 ( $\text{COO}$ ) (Рисунок А.25).



**Метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (95c).**

К раствору 2,97 г метоксида натрия (0,055 моль) в 60 мл метанола добавили 5,70 г цианоуксусного эфира (0,05 моль) и 5 г азидоацетамида (0,05 моль). Реакционную массу перемешивали в течение 2 часов при 35-40 °С. Затем суспензию охладили до комнатной

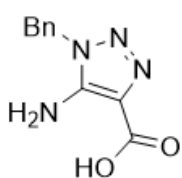
температуры и отфильтровали выпавший осадок. Твёрдый продукт промыли метанолом, а затем водой, с получением триазола в виде твёрдого светло-розового вещества. ТСХ (этанол),  $R_f = 0,77$ . Температура плавления 226-227 °С с разложением. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1633 ( $\text{CONH}_2$ ), 1683 ( $\text{COOMe}$ ), 3128-3294 ( $\text{CONH}_2$ ), 3438 ( $\text{NH}_2$ ), 3458 ( $\text{NH}_2$ ) (Рисунок А.26). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 3.76 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.82 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.54 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.38 с (1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7.65 с (1H,  $\text{CONH}_2$ ) (Рисунок А.27). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 48.18 ( $\text{CH}_2$ ), 51.21 ( $\text{CH}_3$ ), 119.13 ( $\text{C}^4$ ), 147.78 ( $\text{C}^5$ ), 162.62 ( $\text{COOMe}$ ), 167.66 ( $\text{CONH}_2$ ) (Рисунок А.28).



**Метил-5-амино-1-((1H-бензимидазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-**

**триазол-4-карбоксилат (95d).** К раствору 1,89 г (0,035 моль)

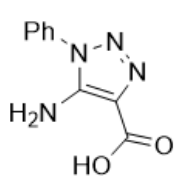
метоксида натрия в 60 мл метанола добавили 3,95 г (0,031 моль) цианоуксусного эфира и 6,05 г (0,035 моль) 2-(азидометил)бензимидазола. Смесь кипятили при перемешивании в течение 5 часов, затем охладили. Полученную осадок отфильтровали, промыли метанолом и водой, с получением триазола в виде твёрдого светло-коричневого вещества. Температура плавления 241-242 °С с разложением. ТСХ (этанол),  $R_f = 0,7$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 750 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 1632 ( $\text{C=O}$ ), 1690 ( $\text{C=O}$ ), 3390 ( $\text{NH}_2$ ) (Рисунок А.29). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 3.79 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.68 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.18 т (2H,  $\text{Ph}^{5,6}$ ,  $J = 4$ ), 7.53 т (2H,  $\text{Ph}^{4,7}$ ,  $J = 4$ ), 12.51 с (NH) (Рисунок А.30). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 44.15 ( $\text{CH}_2$ ), 51.28 ( $\text{CH}_3$ ), 115.60 ( $\text{CH}$ ,  $\text{Ph}^{4,7}$ ), 119.49 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 122.37 ( $\text{CH}$ ,  $\text{Ph}^{5,6}$ ), 139.12 ( $\text{C}$ ,  $\text{Ph}^2$ ), 147.39 ( $\text{C}^4$ ), 148.96 ( $\text{C}^5$ ), 162.46 ( $\text{COOMe}$ ) (Рисунок А.31).



**5-Амино-1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (96a).** К

метил-5-амино-1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (13,43 г, 0,058 моль) добавили 270 мл спирта и 2,7 г (0,068 моль) NaOH в 6,3 мл воды. Смесь кипятили в течение 1 ч, затем отогнали спирт. К остатку добавили 500 мл воды и нейтрализовали соляной кислотой до pH 2. Осаждённый осадок отфильтровали с получением 12,43 г (92,6 %) твёрдого белого порошка. Температура плавления 177 °С (179-180 °С, [95]). ВЭЖХ 22 мин. (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 689, 714, 732, 1518, 1568 1623 ( $\text{C=O}_{\text{st}}$ ) (рисунок А.32). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 5.43 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.54 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.21 д (2H,  $\text{Ph}$ ,  $J = 8$  Гц),

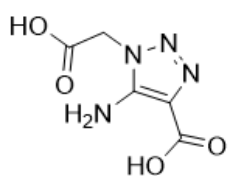
7.30 т (1H, Ph, J = 8 Гц), 7.36 т (2H, Ph, J = 8 Гц), 12.48 с (1H, COOH) (Рисунок А.33). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 48,76 ( $\text{CH}_2$ ), 127.83 ( $\text{C}^4$ , Ph), 128.19 ( $\text{C}^{2,6}$ , Ph), 129.08 ( $\text{C}^{3,5}$ , Ph), 136,29 ( $\text{C}^4$ , триазола), 146.78 ( $\text{C}^5$ , триазола), 163.81 (COOH) (Рисунок А.34).



**5-Амино-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (96b).**

Этил-5-амино-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (11,1 г, 0,048 моль) растворили в 55 мл этилового спирта и прибавили 2,3 г (0,058 моль) NaOH в 5,5 мл воды. Смесь кипятили в течение 1 часа,

затем охладили до комнатной температуры, упарили спирт. Остаток растворили в воде и подкислили соляной кислотой до pH 2. Осаждённый продукт отфильтровали, с получением 9 г (81 %) белого твёрдого вещества. ВЭЖХ 20 мин. (метод 1). Температура плавления 145-146 °С (155 °С, [74], 142 °С [185]) ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 689, 751, 786, 1139, 1261, 1140, 1512, 1621, 1664, 3276 (Рисунок А.35). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 6.48 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.58 д (5H, Ph), 12.72 с (1H, COOH) (Рисунок А.36). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 120.16 ( $\text{C}^4$  триазола), 124.81 ( $\text{C}^{\text{пара}}\text{Ph}$ ), 129.66 ( $\text{C}^{\text{мета}}\text{Ph}$ ), 130.25 ( $\text{C}^{\text{орто}}\text{Ph}$ ), 135.12 ( $\text{C}^{\text{ипсо}}\text{Ph}$ ), 146.66 ( $\text{C}^5$  триазола), 163.94 (COOH) (Рисунок А.37).

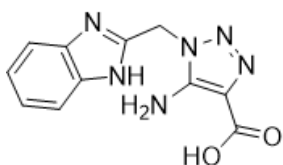


**5-Амино-1-(карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая**

**кислота (97).** К 1 г (0,005 моль) метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату добавили 0,8 г (0,02 моль)

NaOH в 15 мл воды и кипятили 1 час. Затем реакционную массу

охладили и подкисляли 10 % соляной кислотой до pH 2, полученный после охлаждения осадок отфильтровали. Выход 0,65 г (70 %). Затем маточник сконцентрировали под вакуумом и выделили ещё 0,2 г. Общий выход 0,85 г (92 %). Температура плавления 170 °С с разложением. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1213 (COOH), 1641 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1674 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3181 (COOH), 3333 ( $\text{NH}_2$ ), 3355 ( $\text{NH}_2$ ) (рисунок А.38). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.89 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.42 с (2H,  $\text{NH}_2$ ) (Рисунок А.39). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 48.22 ( $\text{CH}_2$ ), 119.98 ( $\text{C}^4$ ), 147.45 ( $\text{C}^5$ ), 163.91 (COOH), 168.78 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) (Рисунок А.40).

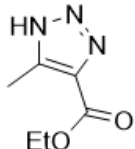


**5-Амино-((1H-бензимидазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (96d).** К 1,38 г (0,005 моль) метил-5-амино-((1H-бензимидазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-

карбоксилату добавили 0,8 г (0,02 моль) NaOH в 10 мл воды и кипятили 1 час. Затем реакционную массу охладили и подкислили соляной кислотой до pH 2. Выпавший осадок отфильтровали, с получением 1,28 г (98%) светло-коричневого порошка. Температура плавления 170-171 °С с разложением. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 754 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 1222 (COOH), 1659 (C=O), 2571-3000 (COOH), 3448 ( $\text{NH}_2$ ) (Рисунок А.41). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.68 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.61 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.20 с (2H, Ph $^{5,6}$ ), 7.54 с (2H, Ph $^{4,7}$ ), 12.96 уш.с. (2H, COOH, NH) (рисунок А.42). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 43.49 ( $\text{CH}_2$ ), 115.29 (CH, Ph), 120.17 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 123.69 (CH, Ph), 136.70 ( $\text{C}^2$ ), 147.54 ( $\text{C}^4$ ), 148.69 ( $\text{C}^5$ ), 163.75 (COOH) (рисунок А.43).

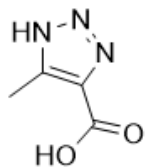
#### Основная процедура дебензилирования 1-бензил-5-метил-4,5-замещённых-1,2,3-триазолов.

В автоклав объемом 300 мл, снабженным магнитной мешалкой с подогревом и системой подачи газа, поместили 5 г триазола (**92a** или **93a**), 50 мл спирта и катализатор 6 % Pd/C (10 или 20 масс%). Загерметизировали автоклав, нагрели до 75 °С. Затем трижды продули азотом, трижды водородом и запустили водород до давления в автоклаве 0,5 МПа. Процесс закончили при отсутствии поглощения водорода (при использовании 0,5 г. 6 % Pd/C через 5 часов, а при – 1 г. 6 % Pd/C через 2,5 ч. По окончании реакции массу охладили до комнатной температуры, катализатор отфильтровали, промыли на фильтре растворителем и хранили под слоем воды. Фильтрат упарили с получением белого твёрдого вещества.



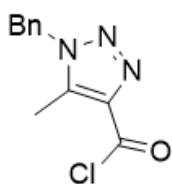
**Этил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (100).** Выход количественный (3,16 г), бесцветное твёрдое вещество. т. пл. 178 °С [159].  $R_f$  = 0,56 (гексан-EtOAc, 2:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3093 (N-H), 2997 (N-H), 2928 (N-H), 2814 (N-H), 1707 (C=O), 1591 (C=C), 1449, 1310, 1255, 1228, 1117, 1021 (рисунок А.44). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.30 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 8$  Гц), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.26-4.31 кв (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 4$  Гц), 15.40 уш.с. (1H, NH) (Рисунок А.45). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 10.10 ( $\text{CH}_3$ ), 14.60 ( $\text{CH}_3$ ), 60.66 ( $\text{CH}_2$ ), 135.11

(C<sub>аром</sub>), 141.73 (C<sub>аром</sub>), 161.74 (C=O) (рисунок А.46). Найдено, %: С 46.13; Н 6.02; N 26.96. C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 46.45; Н 5.85; N 27.08.

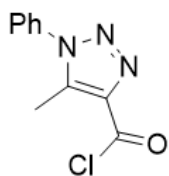


**5-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (98).** Выход количественный (2,92 г), бесцветное твёрдое вещество. Температура плавления 211 °С (разложение), 210 °С (разложение) [161], R<sub>f</sub> = 0 (гексан-EtOAc, 2:3). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3006 (N-H), 2874 (N-H), 2796 (N-H), 2686 (O-H), 2648 (O-H), 2599 (O-H), 2557 (O-H), 1685 (C=O), 1591 (C=C), 1497, 1409, 1303, 1251 (Рисунок А.47). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>), 12.99 уш.с (1H, COOH), 15.30 уш.с (1H, NH) (рисунок А.48). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O), δ, м.д.: 8.09 (CH<sub>3</sub>), 134.58 (C<sub>аром</sub>), 140.74 (C<sub>аром</sub>), 164.00 (C=O) (Рисунок А.49). Найдено, %: С 37.56; Н 4.09; N 32.89. C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 37.80; Н 3.97; N 33.06.

### 3.4 Синтез хлорангидридов 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот

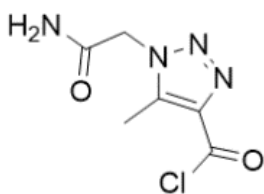


**1-Бензил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорид (102a).** К раствору 1 экв. 1-бензил-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ацетонитриле (5 мл на 1 г кислоты) добавили 3 экв. тионилхлорида и кипятили в течение 2 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью метода ВЭЖХ с предварительным превращением образующегося хлорангидрида в его метиловый эфир. По окончании реакции отгоняли растворитель и избыток тионилхлорида при пониженном давлении с получением продукта с содержанием основного вещества 99 % (ВЭЖХ). Время удерживания эфирного производного на колонке по методу 1 ВЭЖХ составило 29 минут. Хлорангидрид использовали без очистки.



**5-Метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорид (102b).** К раствору 1 экв. 5-метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ацетонитриле (5 мл на 1 г кислоты) добавили 1,3 экв. тионилхлорида и кипятили в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью метода ВЭЖХ с предварительным превращением образующегося хлоран-

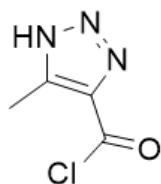
гидрида в его метиловый эфир. По окончании реакции отгоняли растворитель и избыток тионилхлорида при пониженном давлении с получением продукта с содержанием основного вещества 98 % (ВЭЖХ). Время удерживания эфирного производного на колонке по методу 1 ВЭЖХ составило 28 минут. Хлорангидрид использовали без очистки.



**1-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-**

**карбонилхлорид (102с).** К раствору 1 экв. 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ацетонитриле (5 мл на 1 г кислоты) добавили 1,3 экв. тионил-

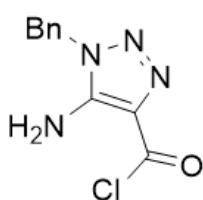
хлорида и кипятили в течение 2 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью метода ВЭЖХ с предварительным превращением образующегося хлорангидрида в его метиловый эфир. По окончании реакции отгоняли растворитель и избыток тионилхлорида при пониженном давлении с получением продукта с содержанием основного вещества 99 % (ВЭЖХ). Время удерживания эфирного производного на колонке по методу 1 ВЭЖХ составило 6 минут. Хлорангидрид использовали без очистки.



**5-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорид (102f).** К раствору 1

экв. 5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ацетонитриле (5 мл на 1 г кислоты) добавили 1,3 экв. тионилхлорида и кипятили в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью

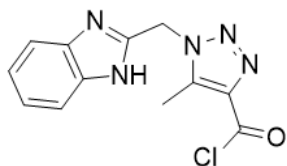
метода ВЭЖХ с предварительным превращением образующегося хлорангидрида в его метиловый эфир. По окончании реакции отгоняли растворитель и избыток тионилхлорида при пониженном давлении с получением продукта с содержанием основного вещества 94 % (ВЭЖХ). Время удерживания эфирного производного на колонке по методу 1 ВЭЖХ составило 12 минут. Хлорангидрид использовали без очистки.



**5-Амино-1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонилхлорид (102е).** К

раствору 1 экв. 5-амино-1-бензил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ацетонитриле (20 мл на 1 г кислоты) добавили 2 экв. тионилхлорида и кипятили 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществ-

ляли с помощью ВЭЖХ с предварительным превращением образующегося хлорангидрида в его метиловый эфир. Затем отгоняли растворитель, избыток тионилхлорида и использовали полученный хлорангидрид, с содержанием основного вещества 98 % (ВЭЖХ), без дополнительной очистки. Время удерживания эфирного производного на колонке по методу 1 ВЭЖХ составило 26 минут.



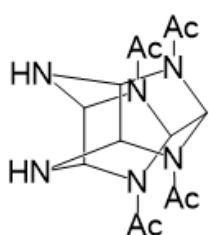
### 1-(1H-Бензимидазол-2-ил)-метил)-5-метил-1H-1,2,3-

триазол-4-карбонилхлорид (102d). К раствору соответствующей кислоты (1 экв) в ацетонитриле (10 мл на 1 г кислоты)

добавили 3 экв. тионилхлорида, ДМФА (0,2 мл на 1 г кислоты) и перемешали при 40 °С в течение 2 часов. Контроль за ходом реакции осу-

ществляли с помощью ВЭЖХ с предварительным переводом образующегося хлорангидрида в его метиловый эфир. Затем отгоняли растворитель и избыток тионилхлорида, а после использовали полученный хлорангидрид без дополнительной очистки. Выход 99 % (ВЭЖХ). Время удерживания эфирного производного на колонке по методу 1 ВЭЖХ составило 15 минут.

## 3.5 Синтез N-ацетилгексаазаизовюрцитанов



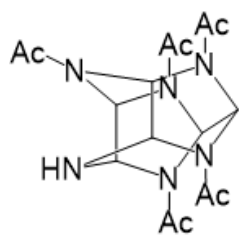
2,6,8,12-Тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (4b).

Получили по методу, описанному в работе [187]. Выход 92 %.

ВЭЖХ 3 минуты (метод 1). Очищали перекристаллизацией из во-

ды (модуль 12). Т пл. 360 °С (с разложением). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :

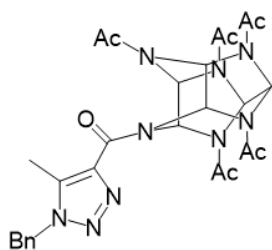
1358, 1392 ( $\text{CH}_{3\delta}$ ), 1640, 1655 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{st}}$ ), 3328, 3368 ( $\text{NH}_{\text{st}}$ ) (Рисунок А.53). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.82-2.06 уш. м (12H,  $4 \times \text{COCH}_3$ ), 5.44-5.57 уш. м (4H,  $4 \times \text{CH}$ ), 6.20-6.56 уш. м (2H,  $2 \times \text{CH}$ ) (Рисунок А.54). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.66, 19.77, 21.36, 21.47, 64.12, 65.53, 66.71, 68.08, 70.64, 72.73, 170.15, 170.17, 170.57, 170.68 (Рисунок А.55).



### 2,6,8,10,12-Пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (5a).

Получили по методу, описанному в работе [186]. Выход 85 %. ВЭЖХ 5 минут (метод 1). Очищали перекристаллизацией из этанола (модуль 33). Температура плавления 302-304 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1354, 1391 ( $\text{CH}_{3\delta}$ ), 1644, 1658 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{st}}$ ), 3310 ( $\text{NH}_{\text{st}}$ ) (Рисунок А.50). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.90-2.32 уш. м (15H, 5· $\text{COCH}_3$ ), 4.68-4.88 уш. м (1H, NH), 5.52-5.63 уш. м (2H, 2×CH), 6.21-6.77 уш. м (4H, 4×CH) (Рисунок А.51). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.16, 21.27, 22.42, 22.83, 23.18, 61.64, 63.04, 64.57, 64.92, 66.48, 68.66, 68.97, 73.30, 166.68, 167.12, 167.39, 167.55, 167.64, 167.76, 169.81, 170.01 (Рисунок А.52).

## 3.6 Синтез N-ацетилгексаазаизовюрцитанов, содержащих 1,2,3-триазольные фрагменты



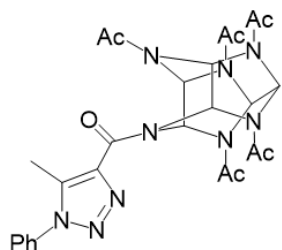
### 4-(1-Бензил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-

### 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан

(103a). К раствору 7,97 г (0,034 моль) хлорангидрида 1-бензил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 55 мл сухого ацетонитрила и 5,5 мл ДМФА при перемешивании добавили

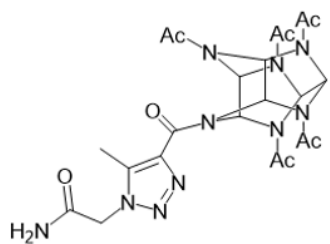
9,83 г (0,026 моль) 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем охладили и отфильтровали осадок, который промыли диметилформамидом (3 x 5 мл), ацетонитрилом (3 x 10 мл), водой (3 x 10 мл) и этанолом (2 x 5 мл), высушили на воздухе. Выход продукта с температурой плавления 301-302 °С составил 13,92 г (92,8 %), с содержанием основного вещества выше 99 % (ВЭЖХ). ВЭЖХ (метод 1) 26,9 минут. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 712, 734, 765, 1275, 1301, 1354, 1390, 1571, 1642, 1661 (Рисунок А.56). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.92-2.20 уш. м (12H, 4× $\text{COCH}_3$ ), 2.28-2.41 уш. м (6H,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 5.69 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 6.44-7.04 уш. м (6H, 6×CH), 7.24 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.36 т (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ) (рисунок А.57). ЯМР  $^{13}\text{C}$

(ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8.96, 9.13, 21.21, 21.32, 21.53, 22.33, 22.47, 51.23, 51.35, 62.03, 63.55, 64.10, 65.18, 65.72, 66.71, 67.44, 67.59, 67.92, 69.88, 71.63, 71.99, 73.73, 127.82, 127.98, 128.65, 129.38, 135.40, 135.51, 138.45, 138.53, 138.81, 138.94, 162.77, 167.69, 167.99, 168.13, 168.26, 169.82, 170.04 (Рисунок А.58). Найдено, %: С 53.24, Н 5.01, N 21.01.  $C_{27}H_{31}N_9O_6$ . Вычислено, %: С 56.15, Н 5.41, N 21.83.



**4-(5-Метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (103b).** К раствору 4,7 г (0,021 моль) хлорангидрида 5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 100 мл сухого ацетонитрила при перемешивании добавили 6,71 г (0,018 моль)

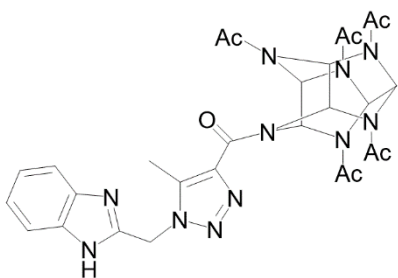
2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. К концу реакции получили прозрачный коричневый раствор, при охлаждении которого до комнатной температуры выпал бежевый порошок. Через сутки осаждённый продукт отфильтровывали промыли ацетонитрилом (3 x 5 мл) и высушили на воздухе. Выход сырца 10,19 г. Полученный продукт перекристаллизовали из смеси спирт/вода с получением 8,7 г (87 %) продукта с чистотой выше 97 %. Для достижения чистоты выше 99 % продукт очищали путём последовательных перекристаллизаций из смеси этанол/вода с активированным углём, а затем из этанола (модуль 1:20). ВЭЖХ 26 минут (метод 1). Температура плавления 254-255 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 709, 763, 1285, 1358, 1385, 1550, 1650 (Рисунок А.59). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.95-2.24 уш. м (12H,  $4 \times \text{COCH}_3$ ), 2.37-2.44 уш. м (3H,  $\text{COCH}_3$ ), 6.50-6.79 уш. м (3 H,  $3 \times \text{CH}$ ), 6.96-7.31 уш. м (3H,  $3 \times \text{CH}$ ), 7.67 с (5H, Ph) (Рисунок А.60). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 10.05, 10.23, 21.23, 21.33, 22.50, 62.09, 64.14, 65.32, 65.79, 66.80, 67.47, 67.64, 67.99, 69.90, 71.71, 72.05, 73.78, 125.75, 130.30, 130.66, 135.55, 138.45, 139.49, 162.51, 162.63, 166.67, 167.60, 167.68, 167.91, 168.00, 168.15, 168.24, 169.82, 170.05 (Рисунок А.61). Найдено, %: С 48.96, Н 5.01, N 24.98.  $C_{26}H_{29}N_9O_6$ . Вычислено, %: С 50.29, Н 5.43, N 25.14.



**4-(1-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-**

**2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (103с).** К раствору

4,63 г (0,023 моль) хлорангидрида 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 105 мл сухого ацетонитрила добавили 7,2 г (0,019 моль) 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. К концу реакции получили прозрачный коричневый раствор, а при охлаждении в течение ночи выпал продукт в виде бежевого порошка, который отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 5 мл), этиловым спиртом (3 x 5 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта-сырца составил 10,1 г (97,5 %), с содержанием основного вещества выше 95 %. Для достижения чистоты выше 99 % продукт перекристаллизовали из смеси этанол/вода и из ацетонитрила. ВЭЖХ 13 минут (метод 1). Температура плавления 239-240 °С. Растворимость в воде 1 г в 10 мл. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1359, 1386 ( $\text{CH}_3\delta$ ), 1639 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{st}}$ ), 1577 ( $\text{N}=\text{N}$ ) (рисунок А.62). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,80-2,41 уш. м (18H,  $5 \times \text{COCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 5,15 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,48-7,13 м (6 H,  $6 \times \text{CH}$ ), 7,49 с (H,  $\text{NH}_2$ ), 7,83 с (H,  $\text{NH}_2$ ) (Рисунок А.63). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.09, 9.34 ( $\text{CH}_3$ ), 21.22, 21.28, 21.54, 22.37, 22.50, 50.26 ( $\text{CH}_2$ ), 62.07, 64.11, 65.36, 65.80, 66.72, 67.88, 69.87, 137.82 ( $\text{C}_4$  триазола), 137.89 ( $\text{C}_4$  триазола), 140.54 ( $\text{C}_5$  триазола), 140.67 ( $\text{C}_5$  триазола), 162.47 ( $\text{COOH}$ ), 162.61 ( $\text{COOH}$ ), 167.04, 167.10, 167.57, 167.67, 167.99, 168.12, 168.21, 169.75 ( $\text{CONH}_2$ ), 170.01 ( $\text{CONH}_2$ ) (Рисунок А.64). Найдено, %: C 47.32, H 5.01, N 25.43.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_7$ . Вычислено, %: C 48.53, H 5.18, N 25.72.

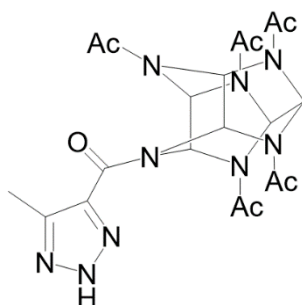


**4-((1-(1H-Бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-**

**2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (103d).** К раствору

1,08 г (0,004 моль) хлорангидрида 1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 20 мл сухого ацетонитрила и 2 мл ДМФА добавили 1,23 г (0,003 моль) 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-

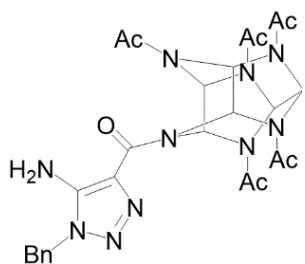
гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часов, затем отфильтровали полученный осадок, промыли ацетонитрилом (3 x 5 мл), этиловым спиртом (3 x 5 мл), высушили на воздухе. Затем покипятили в 10 мл этилового спирта для извлечения избытка триазола и отфильтровали осадок, с получением продукта с выходом 1,76 г (88 %), с содержанием основного вещества выше 97 %. Для достижения чистоты выше 99 % продукт перекристаллизовали из этанола и смеси этанол/вода. Температура плавления 255-256 °С. ВЭЖХ 19 минут (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 711-769, 1356-1403, 1572, 1646, 1686 (Рисунок А.65). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.88-2.38 м (15H,  $5 \times \text{COCH}_3$ ), 2.54-2.62 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.18-6.24 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.43-7.38 м (6H,  $6 \times \text{CH}$ ), 7.50 с (2H, Ph), 7.78 с (2H, Ph) (рисунок А.66). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8.72, 8.92, 21.21, 21.30, 21.54, 22.48, 22.51, 44.35, 44.59, 62.03, 64.14, 64.10, 65.34, 65.76, 66.78, 69.85, 73.76, 115.30, 124.85, 125.09, 135.19, 136.94, 138.20, 140.32, 140.57, 147.56, 147.55, 147.76, 162.54, 162.96, 167.65, 168.02, 168.12, 168.24, 169.75, 170.00 (рисунок А.67). Найдено, %: С 51.36, Н 4.97, N 24.42.  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_{11}\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 54.45, Н 5.06, N 24.95.



**4-(5-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (103f).**

К раствору 0,72 г (0,005 моль) хлорангида 5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 20 мл сухого ацетонитрила добавили 1,55 г (0,004 моль) 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем отогнали растворитель, залили полученный продукт 15 мл воды и отфильтровали, образовавшийся коричневый порошок. Массой 1,85 г (92,5 %) с чистотой выше 95 %. Для достижения чистоты выше 99 % продукт перекристаллизовали из этилового спирта и смеси ацетон/вода. Температура плавления 233-236 °С. ВЭЖХ 17 минут (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1156, 1409, 1643, 3441, 3513 (Рисунок А.68). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.72-2.44 уш. м. (18H,  $5 \times \text{COCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 6.52-7.75 уш. м (6 H,  $6 \times \text{CH}$ ), 15.13-15.72 уш. м. (H, NH) (Рисунок А.69). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ ,

м.д.: 20.56, 20.88, 21.84, 22.15, 23.11, 63.25, 64.87, 65.77, 67.49, 69.06, 70.66, 167.62, 167.70, 168.00, 168.10, 168.24, 169.79, 169.99 (Рисунок А.70). Найдено, %: С 48.96, Н 5.02, N 25.03.  $C_{20}H_{25}N_9O_6$ . Вычислено, %: С 49.28, Н 5.17, N 25.86.

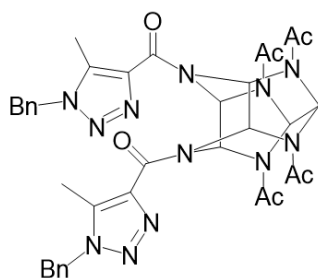


**4-(5-Амино-1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-**

**2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан**

**(103e).** К раствору 0,94 г (0,004 моль) хлорангидрида 5-амино-

1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 20 мл сухого ацетонитрила добавили 1,31 г (0,0035 моль) 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем отфильтровали полученный осадок, промыли ацетонитрилом (3 x 5 мл), этиловым спиртом (3 x 5 мл), высушили на воздухе. Выход продукта в виде коричневого порошка массой составил 2,08 г (104 %). Затем, чтобы удалить остатки 1,2,3-триазола, продукт промыли горячим этанолом, путём его перемешивания в 20 мл кипящего спирта с последующей фильтрацией. Полученный полупродукт перекристаллизовали из смеси ацетонитрил/ДМСО с получением целевого соединения в виде белого порошка с выходом 1,7 г (85 %) и с содержанием основного вещества выше 99 %. Температура плавления 312-313 °С с разложением. ВЭЖХ 26 минут (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 691, 716, 767 ( $CH_{аром}$ ), 1158, 1300, 1361, 1392, 1629, 1660, 3335, 3432 (Рисунок А.71). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.95-2.27 уш. м. (15H,  $5 \times COCH_3$ ), 5.47 с (2H,  $CH_2$ ), 6.47-7.00 уш. м. (6 H,  $6 \times CH$ ), 7.25-7.39 уш. м. (5H, Ph), 7.87 д (1H,  $NH_2$ ), 8.25 д (1H,  $NH_2$ ) (рисунок А.72). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.24, 21.30, 21.63, 22.29, 22.56, 48.84, 64.01, 65.69, 67.38, 73.86, 128.02, 128.34, 129.15, 135.98, 167.59, 167.72, 168.03, 168.11, 168.45, 169.78, 169.98 (Рисунок А.73). Найдено, %: С 50.78, Н 5.10, N 24.15.  $C_{26}H_{30}N_{10}O_6$ . Вычислено, %: С 53.97, Н 5.23, N 24.21.

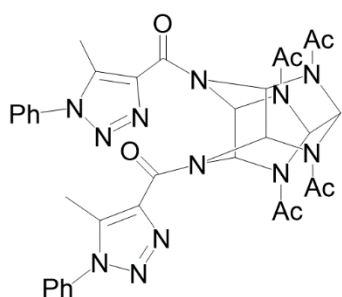


**4,10-Ди(1-бензил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-**

**2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан**

**(104a).** К раствору 1,41 г (0,006 моль) хлорангидрида 1-бензил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 20 мл сухого ацетонитрила и 2 мл ДМФА при перемешива-

нии добавили 0,91 г (0,0027 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 часов. При охлаждении в течение ночи выпал продукт в виде бежевого порошка, который отфильтровали, промыли ДМФА (3 x 5 мл), водой (3 x 5 мл) и ацетонитрилом (3 x 5 мл), затем сушили на воздухе. Выход продукта с температурой плавления 257-258 °С составил 1,8 г (90 %), с содержанием основного вещества выше 99 %. ВЭЖХ 34 минуты (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 708, 728, 750, 1361, 1381, 1407, 1571, 1653 (рисунок А.74). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.69-2.41 уш. м. (18H,  $4 \times \text{COCH}_3$ ,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 5.67 с. (2H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 6.46-7.85 уш. м. (16H,  $6 \times \text{CH}$ ,  $2 \times \text{Ph}$ ) (Рисунок А.75). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.08, 21.30, 21.67, 22.35, 22.62, 51.23, 63.61, 68.51, 71.78, 127.84, 128.56, 129.35, 162.52, 167.63, 168.24, 168.56 (Рисунок А.76). Найдено, %: C 57.39, H 5.17, N 22.28.  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_{12}\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 58.85, H 5.21, N 22.88.

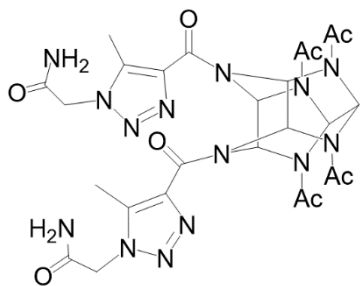


**4,10-Ди(5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-**

**гексаазаизовюрцитан (104b).** К раствору 4,87 г (0,022 моль) хлорангидрида 5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 71 мл сухого ацетонитрила добави-

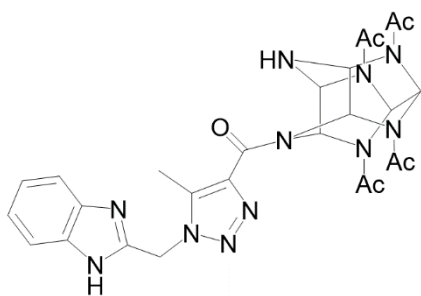
ли 3,38 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем отфильтровали полученный осадок, промыли ацетонитрилом (3 x 5 мл), этиловым спиртом (3 x 5 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта-сырца составил 5,38 г (75,8 %), с содержанием основного вещества выше 98 %. Для достижения чистоты выше 99 % продукт очищали путём последовательных перекристаллизаций из смеси этанол/вода с активированным углём. Температура плавления 299-300 °С. ВЭЖХ 33 минуты (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 707, 725, 749, 950, 1280, 1362, 1381, 1410, 1639, 1657 (Рисунок А.77). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.85-2.28 уш. м (12H,  $4 \times \text{COCH}_3$ ), 6.52-7.92 уш. м (16 H,  $6 \times \text{CH}$ , 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ) (Рисунок А.78). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 10.18, 21.62, 22.39, 63.79, 68.66, 71.86, 125.72, 125.94, 130.31, 130.64, 135.58, 138.54, 139.47, 162.34, 162.42, 167.78,

168.30, 168.60 (Рисунок А.79). Найдено, %: С 56.69, Н 4.74, N 23.56.  $C_{34}H_{34}N_{12}O_6$ .  
Вычислено, %: С 57.78, Н 4.85, N 23.78.



**4,10-Ди(1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (104с).** К раствору 4,4 г (0,02 моль) хлорангидрида 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 60 мл сухого ацетонитрила добавили 3,05 г (0,009 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 5 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта-сырца составил 7,07 г (116 %).

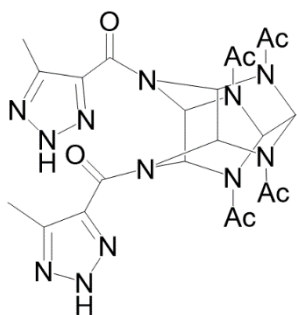
Перекристаллизация из воды дважды (модуль 55), выход бежевого порошка 5,27 г (87 %), с содержанием основного вещества выше 97 %. Для достижения чистоты выше 99 % продукт очищали путём последовательных перекристаллизаций из воды. Температура плавления 244-245 °С. ВЭЖХ 15 минут (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 940, 1356, 1398, 1656, 1701, 3190, 3357, 3569 (рисунок А.80). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,74-2,41 уш. м (18H,  $4 \times COCH_3$ ,  $2 \times CH_3$ ), 5,11 с (2H,  $CH_2$ ), 6,46-8,08 уш. м (10 H,  $6 \times CH$ , 4H,  $2 \times NH_2$ ) (рисунок А.81). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.27, 21.62, 22.39, 50.19, 63.84, 68.53, 71.93, 137.83, 140.58, 162.24, 166.96, 167.07, 167.53, 167.70, 168.54 (Рисунок А.82). Найдено, %: С 44.84, Н 4.77, N 29.03.  $C_{26}H_{32}N_{14}O_8$ . Вычислено, %: С 46.71, Н 4.82, N 29.33.



**4-((1-(1H-Бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (105).** К раствору 1,16 г (0,004 моль) хлорангидрида 1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-

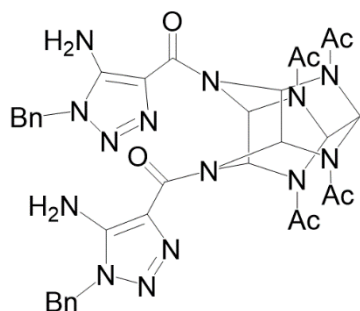
триазол-4-карбоновой кислоты в 20 мл сухого ацетонитрила и 2 мл ДМФА добавили 1,17 г (0,003 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, затем отфильтровали полученный осадок, промыли ацетонитрилом (3 x 5 мл),

этиловым спиртом (3 х 5 мл), высушили на воздухе. Затем покипятили в 10 мл этилового спирта для извлечения избытка триазола и отфильтровали осадок, с получением продукта с выходом 1,8 г (90 %), с содержанием основного вещества выше 98 %. Температура плавления 268 °С с разложением. Для достижения чистоты выше 99 % продукт очищали путём последовательных перекристаллизаций из смеси этанол/вода с активированным углём. ВЭЖХ 22 минуты (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 707, 750, 949, 1364, 1410, 1637, 1657 (Рисунок А.83). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.76-2.50 м (12Н,  $4 \times \text{COCH}_3$ ), 2.55 с (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 5.92-6.05 м (2Н,  $\text{CH}_2$ , Н, NH), 6.47-7.97 м (10Н,  $6 \times \text{CH}$ , 4Н, Ph) (Рисунок А.84). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8.84, 21.12, 21.17, 21.88, 44.68, 63.38, 68.14, 71.49, 114.97, 123.38, 137.75, 139.87, 147.32, 161.74, 167.13, 168.05 (Рисунок А.85). Найдено, %: С 53.08, Н 4.97, N 26.62.  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_{11}\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 54.25, Н 5.08, N 26.77.



**4,10-Ди(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (104f).** К раствору 1,26 г (0,009 моль) хлорангидрида 5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 20 мл сухого ацетонитрила добавили 1,21 г (0,004 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-

2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем отфильтровали полученный осадок, промыли ацетонитрилом (3 х 5 мл), этиловым спиртом (3 х 5 мл), высушили на воздухе. Продукт представляет собой коричневый порошок с выходом 1,8 г (95 %), с содержанием основного вещества выше 95 %. Для достижения чистоты выше 99 % продукт перекристаллизовали из смеси ацетон/вода. Температура плавления 242-243 °С с разложением. ВЭЖХ 19 минут (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 946, 1148, 1391, 1643, 1691, 3046, 3136, 3193, 3286 (Рисунок А.86). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.74-2.41 уш. м (18Н,  $4 \times \text{COCH}_3$ ,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 6.46-7.38 уш. м (6 Н,  $6 \times \text{CH}$ ), 15.59 д (2Н,  $2 \times \text{NH}$ ) (Рисунок А.87). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.64, 22.33, 63.55, 68.45, 71.82, 162.79, 167.56, 168.52 (Рисунок А.88). Найдено, %: С 46.36, Н 4.63, N 30.21.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_{12}\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 47.65, Н 4.73, N 30.31.



**4,10-Ди(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-**

**гексаазаизовюрцитан (104е).** К раствору 1,54 г (0,007 моль) хлорангидрида 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в 20 мл сухого ацетонитрила доба-

вили 0,91 г (0,003 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 5 мл), этиловым спиртом (3 x 5 мл), высушили на воздухе. Выход продукта-сырца составил 2,14 г (107 %). Очистка перекристаллизацией из этилового спирта (модуль 20), а затем из смеси ацетонитрил и диметилсульфоксид с выходом продукта 1,8 г (90 %), с содержанием основного вещества выше 99 %. Температура плавления 225-226 °С с разложением. ВЭЖХ 31 минута (метод 1). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 694, 725, 759, 945, 1388, 1415, 1625, 3323, 3436 (Рисунок А.89). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.97-2.19 уш. м (12H, 4×COCH<sub>3</sub>), 5.43 с (4H, 2×CH<sub>2</sub>), 6.44-7.32 уш. м (18 H, 6×CH, 2×Ph, NH<sub>2</sub>), 8.26-8.54 м (2H, NH<sub>2</sub>) (Рисунок А.90). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21.64, 21.42, 48.74, 63.47, 65.05, 67.60, 71.92, 73.81, 120.23, 121.07, 127.93, 128.25, 129.10, 135.96, 147.89, 148.38, 160.94, 161.99, 167.04, 167.46, 168.21, 168.50 (рисунок А.91). Найдено, %: С 54.05, Н 4.85, N 26.52. С<sub>34</sub>Н<sub>36</sub>Н<sub>14</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 55.43, Н 4.93, N 26.62.

### 3.7 Оценка специфической фармакологической активности

Эксперименты были выполнены сотрудниками НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, на мышах или крысах, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга и Томского НИМЦ. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Биоэти-

ческим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUS № 249022025) и соответствовали директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

### **3.7.1 Оценка специфической гиполипидемической активности БТ-ПАИВ**

Для исследования гиполипидемической активности БТ-ПАИВ крысы были разделены на группы по сериям, проводимых исследований. Первая серия экспериментов ( $n=5$  в каждой): 1 группа – интактные животные; 2 группа – патологический контроль (Твин-80); 3 группа – БТ-ПАИВ в дозе 10 мг/кг + Твин-80; 4 группа – БТ-ПАИВ в дозе 50 мг/кг + Твин-80; 5 группа – БТ-ПАИВ в дозе 100 мг/кг + Твин-80. Вторая серия экспериментов ( $n=7$  в каждой): 1 группа – интактные животные; 2 группа – патологический контроль (глутамат); 3 группа – глутамат + БТ-ПАИВ в дозе 10 мг/кг; 4 группа – глутамат + БТ-ПАИВ в дозе 50 мг/кг.

Оценка гиполипидемической активности проводилась на моделях гиперлипидемии, вызванных Твина-80 и Глутаматом натрия.

#### **а) Модель гиперлипидемии, вызванной Твином-80**

С целью скрининга гиполипидемической активности БТ-ПАИВ применяли внутрибрюшинное введение Твина-80 в дозе 200 мг/100 г веса. Исследуемое вещество вводили перорально в течение 14 дней до введения твина. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ХС) и триациглицеридов (ТГ) [188].

#### **б) Модель гиперлипидемии, вызванной Глутаматом натрия**

Гиперлипидемию вызывали введением глутамата натрия (патологический контроль). Раствор глутамата натрия, приготовленный на дистиллированной воде, вводился крысам в дозе 120 мг/кг перорально в течение 28 дней [189]. Исследуемый БТ-ПАИВ вводили перорально животным с 22 по 28 сутки эксперимента в двух дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг в 0,5 % – растворе карбоксиметилцеллюлозы. На 29

сутки животных выводили их эксперимента. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ХС) и триациглицеридов (ТГ).

Гиполипидемическое действие БТ-ПАИВ оценивали по биохимическому анализу сыворотки крови. Образцы крови, взятые из сердца, хранились в сухой вакуумной пробирке в течение 30 минут при комнатной температуре и центрифугировались при 1500 об/мин в течение 15 минут. Уровни триациглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) в сыворотке крови определялись с помощью автоматического биохимического анализатора XL-100 Erba Mannheim (Чехия), с использованием коммерчески доступных стандартных наборов для биохимического анализа. Для исследования использовались стандартные методики согласно приложенным к наборам инструкциям.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики с использованием пакета статистической обработки данных SPSS (версия 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ), ошибку среднего арифметического ( $m$ ), значение вероятности ( $P$ ). Различие двух сравниваемых величин считали достоверным в том случае, если вероятность их тождества была меньше 5 % ( $P < 0,05$ ). Используя выборочные коэффициенты асимметрии и эксцесса, оценивали степень приближения закона распределения исследуемого признака к нормальному. В случаях нормального распределения признаков для статистической оценки применяли параметрический  $t$ -критерий Стьюдента. При больших отклонениях распределений признака от нормального вида для независимых выборок использовали непараметрический критерий  $U$ -критерий Манна-Уитни.

### **3.7.2 Изучение влияния АБТ-ПАИВ на развитие карциномы легких Льюис у мышей**

Эксперименты были выполнены на 63 мышах-самках линии C57BL/6 (масса 20-22 г) конвенциональных 1 категории. Распределение на группы осуществляли

рандомизированно, используя в качестве критерия массу тела ( $\pm 10\%$ ), в группах было по 7-9 животных.

*Экспериментальная модель.* Карцинома лёгких Льюис (LLC) характеризуется основными патологическими чертами немелкоклеточного рака легкого, а именно: агрессивной пролиферацией, выраженным метастазированием и резистентностью к иммунному ответу [190, 191]. Перевивается на 12-14 сут. роста, средняя продолжительность жизни животных – 24 дня. Метастазирует гематогенно в лёгкие практически в 100 % случаев [187]. Считается, что эта опухоль по чувствительности к противоопухолевым препаратам аналогична солидным опухолям человека: адекватный экспериментальный поиск антиметастатических средств стал возможен лишь после введения в практику метастазирующего рака мышей Льюис [192].

*Методы перевивки опухоли.* Трансплантацию LLC проводили гомогенатом опухолевой ткани (от животных-доноров) в стерильном физиологическом растворе по  $5-6 \times 10^6$  опухолевых клеток в объеме 0,1 мл физиологического раствора в мышцу левой задней лапы животного-реципиента.

*Характеристика препарата сравнения.* LD<sub>50</sub> циклофосфамид для мышей при однократном внутрибрюшинном введении составляет 400 мг/кг, для крыс – 100 мг/кг [192]. Противоопухолевый эффект циклофосфамида носит дозозависимый характер [179].

*Дозы и режим введения.* Соединение АБТ-ПАИВ вводили внутрибрюшинно однократно в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг на 10 сут. после перевивки опухоли. В качестве растворителя для АБТ-ПАИВ использовали физиологический раствор с добавлением диметилсульфоксида (ДМСО). Циклофосфамид (ЦФ, под торговым наименованием Endoxan 200 MG, производства Baxter, Германия) растворяли стерильным физиологическим раствором из ампул заводской фасовки и вводили внутрибрюшинно однократно в дозе 200 мг/кг на 10 сут после перевивки опухоли. Животным негативного контроля (1) вводили физиологический раствор, мышам негативного контроля (2) – физиологический раствор + ДМСО.

*Основные критерии оценки противоопухолевого и антиметастатического действия.* Процент торможения роста опухоли (ТРО) вычисляли по формуле:

$$TPO = \frac{A - B}{A} \cdot 100 \%,$$

где А – средняя масса опухоли в контрольной группе; В – средняя масса опухоли в опытной группе.

При оценке интенсивности процесса метастазирования использовали несколько критериев: частоту метастазирования опухолей вычисляли в процентах (по отношению числа животных с метастазами к общему количеству животных в группе); определяли среднее количество метастазов у одного животного в группе. Среднюю площадь метастатического поражения высчитывали по формуле  $\pi r^2$ , определяя при этом диаметр метастазов. Учитывалось то, что при использовании карциномы лёгких Льюис метастазы располагались преимущественно субплеврально [194]. Величину различия в метастазировании опухоли между контролем и опытом оценивали по индексу ингибции метастазирования (ИИМ):

$$ИИМ = \frac{(A_k \cdot B_k) - (A \cdot B)}{A_k \cdot B_k} \cdot 100 \%,$$

где  $A_k$  – частота метастазирования в контрольной группе, А – частота метастазирования в опытной группе,  $B_k$  – среднее количество метастазов у животных контрольной группы, В – среднее количество метастазов у животных опытной группы [195].

По окончании экспериментов (21 сут после перевивки) животных умерщвляли краниоцервикальной дислокацией, проводили вскрытие животных, ревизию внутренних органов, выделение опухоли, подсчет метастазов.

*Статистическая обработка* полученных результатов проводили после проверки распределения на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка с использованием программы GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software Inc., США). В случае нормального распределения вариант в выборке использовали t-критерий Стьюдента. При отклонении распределения от нормального применяли непараметрические критерии Краскела-Уоллиса (H) и Вилкоксона-Манна-Уитни (U). Достоверность различий между качественными признаками проверяли при помо-

щи точного теста Фишера. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты выражали как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) [196, 197].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследований спроектированы, синтезированы и изучены новые кандидаты в лекарственные средства на основе *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов и 1,2,3-триазолов для лечения социально-значимых заболеваний. Показана эффективность применения веб-ресурса PASS Online для проведения биологического скрининга методом *in silico* новых веществ на основе каркасных аминов. Расширены синтетические возможности производных 1,2,3-триазолов.

1. Установлено, что прогнозируемая биологическая активность производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в веб-ресурсе PASS Online определяется видом заместителей в положениях 1 и 5 триазольного кольца. Найдены и синтезированы вещества, обладающие противоопухолевой и гипополипидемической активностями на животных моделях.

2. Синтезированы производные 1,2,3-триазолов.

- В результате исследования циклоприсоединения бензилазида к цианоуксусному эфиру в различных системах основание/растворитель, впервые предложена система R<sub>ONa</sub>/ROH/DMCO для получения сложных эфиров 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты, что приводит к увеличению выхода целевого продукта с 16 до 49 % от теоретически возможного.

- Установлено, что 5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота и этил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат могут быть получены из соответствующих бензильных производных гидрогенолизом на палладиевом катализаторе в среде изопропилового спирта при 75 °C за 2,5 часа с количественными выходами.

- Впервые показано, что взаимодействие цианоуксусного эфира с 2-азидоацетамидом и 2-(азидометил)-1*H*-бензимидазолом приводит к метил-5-амино-1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату и метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату в системе метилат натрия/метанол. Гидролизом этих соединений были получены ранее

неописанные в литературе 5-амино-1-(карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота и 5-амино-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

3. Получены и исследованы двенадцать новых производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана, установлена их структура, свойства и биологическая активность некоторых представителей.

4. Испытания на животных моделях показали, что 4-(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан обладает гипOLIпидемической активностью и, в исследованном диапазоне доз, не проявляет токсичности. На модели карциномы легких Льюис установлена противоопухолевая активность 4-(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана преимущественно направленная на снижение метастазирования.

Полученные на данном этапе биологического скрининга данные свидетельствуют о высоком потенциале нового класса молекул – производных *N*-ацетилгексаазаизовюрцитана, несущих 1,2,3-триазольные заместители. Это обосновывает целесообразность систематического расширения библиотеки данных соединений с привлечением веб-ресурса PASS Online с акцентом на поиск структур-лидеров. Дальнейшее развитие работы также видится в использовании *N*2-замещённых 1,2,3-триазолов для модификации *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов. В связи со значительным терапевтическим потенциалом *N*2-замещённых изомеров большой интерес представляет изучение и развитие способов их синтеза для поиска более эффективных подходов не только к самим молекулам, но и к вопросам модификации *N*-ацетилгексаазаизовюрцитанов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АБТ-ПАИВ – 4-(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан;

АТ-ПАИВ – 4-(1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан;

БТ-ПАИВ – 4-(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ГАИВ – 2,4,6,8,10,12-гексаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан;

ДБ – 4,10-дибензил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан;

ДМФА, DMF – *N,N*-диметилформамид;

ИК – инфракрасная спектроскопия;

МБИТ-ТАИВ – 4-((1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан;

МТ-ПАИВ – 4-(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан;

ПАИВ – 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан, пентаацетилгексаазаизовюрцитан;

СВЧ – сверхвысокие частоты;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

ТАИВ – 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан, тетраацетилгексаазаизовюрцитан;

ФТ-ПАИВ – 4-(5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс;

All – аллил;

Ac – ацетил;

AcN – ацетонитрил;

Bu – бутил;

Bn – бензил;

BHT – 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол;

DBU – диазабициклоундецен;

DMF, ДМФА – *N,N*-диметилформамид;

DMSO, ДМСО – диметилсульфоксид;

CuAAC – медь-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение;

$\text{Cr}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  – хлор(циклопентадиенил)бис(трифенилфосфин)рутений;

$\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{COD})$  – пентаметилциклопентадиенилрутений дихлорид;

$\text{Cr}^*[\text{RuCl}_4]$  – хлоро(пентаметилциклопентадиенил)рутений(II)тетрамер;

$\text{Cr}_2\text{Ni}$  – бис(циклопентадиенил)никель;

Et – этил;

Fo – формил;

Me – метил;

Morph – морфолин;

Nh – нафтил;

NiAAC – никель-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение;

Pe – пентил;

Pu – пиридил;

Ph – фенил;

Pr – пропил;

ROH – спирты;

RONa – алкоголяты натрия;

RuAAC – рутений-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение;

TBD – 1,5,7-триазобицикло[4.4.0]децен-5;

TsOH – *p*-толуолсульфонат;

Xantphos – (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Kulagina, D. A. Biological Activity of Hexaazaisowurtzitane Derivatives / D. A. Kulagina; S. V. Sysolyatin; S. G. Krylova et al. // *Molecules*. – 2023. – № 28. – P. 8084. DOI: 10.3390/molecules28248084
2. Bozorov, K. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview / K. Bozorov, J. Zhao, H. A. Aisa // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 27. – № 16. – P. 3511-3531. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.07.005
3. Khan, J. Exploring triazole-based drugs: Synthesis, application, FDA approvals, and clinical trial updates—A comprehensive review / J. Khan, A. Rani, M. Aslam et al. // *Tetrahedron*. – 2024. – Vol. 162. – P. 134122. DOI: 10.1016/j.tet.2024.134122
4. Othman, E. M. Rationale design, synthesis, cytotoxicity evaluation, and in silico mechanistic studies of novel 1,2,3-triazoles with potential anticancer activity / E. M. Othman, E. A. Fayed, E. M. Hussein, H. S. Abulkhair // *New Journal of Chemistry*. – 2022. – Vol. 46. – № 25. – P. 12206-12216. DOI: 10.1039/D2NJ02061K
5. Saroha, B. A minireview of 1,2,3-triazole hybrids with O-heterocycles as leads in medicinal chemistry / B. Saroha, G. Kumar, R. Kumar, M. Kumari, S. Kumar // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2022. – Vol. 100. – № 6. – P. 843-869. DOI: 10.1111/cbdd.13966
6. Schulze, B. Beyond click chemistry—supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles / B. Schulze, U. S. Schubert // *Chemical Society Reviews*. – 2014. – Vol. 43. – № 8. – P. 2522-2571. DOI: 10.1039/c3cs60386e
7. Vaishnani, M. J. Biological importance and synthesis of 1,2,3-triazole derivatives: a review / M. J. Vaishnani, S. Bijani, M. Rahamathulla et al. // *Green Chemistry Letters and Reviews*. – 2024. – Vol. 17. – № 1. – P. 2307989. DOI: 10.1080/17518253.2024.2307989
8. Xu, M. Triazole derivatives as potential therapeutic agents in the treatment of cancer / M. Xu, Y. Peng, L. Zhu et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 180. – P. 656-672. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.07.059

9. Скворцов, Ю. И. Актуальные вопросы диагностики и медикаментозной терапии стабильной стенокардии напряжения / Ю. И. Скворцов, В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко и др. // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – № 18. – С. 1101-1106.
10. Аляутдин, Р. Н. Антиангинальные лекарственные средства / Р. Н. Аляутдин, Т. А. Зацепилова, Б. К. Романов // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 35-40.
11. Королева, Д. А. Кармустин в терапии В-клеточных лимфом / Д. А. Королева, Е. Е. Звонков // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14. – №. 4. – С. 496-502.
12. Тягунова, Е. Е. Особенности химио- и радиотерапии пациентов с глиобластомой / Е. Е. Тягунова, А. С. Захаров, Р. К. Костин и др. // Медицинский альманах. – 2022. – №. 1 (70). – С. 49-56.
13. Balakrishnan, V. K. Decomposition of the Polycyclic Nitramine Explosive, CL-20, by  $\text{Fe}^0$  / V. K. Balakrishnan, F. Monteil-Rivera, A. Halasz, A. Corbeanu, J. Hawari // Environmental Science & Technology. – 2004. – Vol. 38. – № 24. – P. 6861-6866. DOI: 10.1021/es049423h
14. Trott, S. Biodegradation of the Nitramine Explosive CL-20 / S. Trott, S. F. Nishino, J. Hawari, J. C. Spain // Applied and Environmental Microbiology. – 2003. – Vol. 69. – № 3. – P. 1871-1874. DOI: 10.1128/AEM.69.3.1871-1874.2003.
15. Bardai, G. Effects of dietary administration of CL-20 on Japanese quail *Coturnix coturnix japonica* / G. Bardai, G. Leduc, P. Brousseau, M. Fournier et al. // Archives of Environmental Contamination and Toxicology. – 2005. – Vol. 49. – P. 215-222. DOI: 10.1007/s00244-004-0231-9
16. Karakaya, P. Biodegradation of the High Explosive Hexanitrohexaazaisowurtzitane (CL-20) / P. Karakaya, C. Christodoulatos, A. Koutsospyros et al. // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2009. – Vol. 6. – № 4. – P. 1371-1392. DOI:10.3390/ijerph6041371
17. Lin, G. Cage amines as the stopper inhibitors of cholinesterases / G. Lin, H.-J. Tsai, Y.-H. Tsai // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2003. – Vol. 13. – № 17. – P. 2887-2890. DOI: 10.1016/s0960-894x(03)00599-7

18. Толстикова, Т. Г. Синтез и биологическая активность производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0<sup>3,11</sup>,0<sup>5,9</sup>] додекана / Т. Г. Толстикова, Е. А. Морозова, С. В. Сысолятин и др. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – № 4. – С. 511-516.

19. Кулагина, Д. А. Разработка методов синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Кулагина Дарья Александровна – Томск, 2018. – 126 с.

20. Балахнин, Ю. А. Исследование 4,10-диморфолинацетил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в поведенческих тестах на мышах линии CDI / Ю. А. Балахнин, Д. А. Кулагина, С. В. Сысолятин и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2026. – Т. 60. – №. 2. – С. 18-24.

21. Krylova, S. G. Analgesic action of hexaazaisowurtzitane derivative in somatic pain models caused by TRPA1 and TRPV1 Ion channels activation / S. G. Krylova, K. A. Lopatina, E. P. Zueva et al. // Bulletin of Siberian Medicine. – 2020. – Vol. 19. – № 4. – P. 110-118. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-110-118

22. Лопатина К. А. Некоторые аспекты фармакокинетики нового анальгетика из класса гексаазаизовюрцитана у крыс / К. А. Лопатина, О. С. Брюшнина, Р. В. Гурто и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 51-56. DOI: 10.7816/RCF17451-56

23. Крылова, С. Г. Риск развития лекарственной зависимости при применении нового анальгетика на основе производного гексаазаизовюрцитана (экспериментальное исследование) / С. Г. Крылова, Т. Н. Поветьева, К. А. Лопатина и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 54-62. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-54-62

24. Лопатина, К. А. Новый анальгетик на основе гексаазаизовюрцитана: возможность использования в онкологической практике / К. А. Лопатина, С. Г. Крылова, Е. А. Сафонова и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19. – № 2. – Р. 76-81. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-76-81

25. Крылова, С. Г. Анальгетическая активность впервые синтезированного соединения из класса гексаазаизовюрцитанов: исследование in vivo в тестах

ноцицепции / С. Г. Крылова, Е. А. Киселева, Д. А. Кулагина и др. // Российский журнал боли. – 2025. – Т. 23. – № 3. – С. 5-10. DOI: 10.17116/pain2025230315

26. Крылова, С. Г. Противовоспалительный эффект и возможный механизм действия анальгетика этовюрцина из класса гексаазаизовюрцитанов / С. Г. Крылова, Е. А. Киселева, Д. А. Кулагина и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 66-73. – DOI: 10.20538/1682-0363-2025-2-66-73

27. Крылова С. Г., Киселева Е. А., Поветьева Т. Н., Соколова Л., Зуева Е. П., Жданов В. В., Кулагина Д. А., Еремина В. В., Алексеева Н. А., Сысолятин С. В. 4-(2-Этоксияцетил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло-[5,5,0,0<sup>3,11</sup>,0<sup>5,9</sup>]додекан в качестве ранозаживляющего средства при плоскостной кожной ране // Патент Российской Федерации – 2025. – № 2 837 202. – МПК A61K 31/55, A61P 17/02. Заявл. 05.08.2024, № 2024122404, опубл. 26.03.2025. Бюл. № 9.

28. Eremina, V. V. Modernization of the Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of 4,10-di(2-Ethoxyacetyl)-2,6,8,12-Tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-Hexaazaisowurtzitane – An Innovative Non-Narcotic Analgesic / V. V. Eremina, D. A. Kulagina, S. G. Krylova et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2024. – Vol. 57. – № 11. – P. 1703-1708. DOI: 10.1007/s11094-024-03068-3.

29. Крылова С. Г., Киселева Е. А., Поветьева Т. Н., Суслов Н. И., Зуева Е. П., Амосова Е. Н., Жданов В. В., Байбакова О. В., Еремина В. В., Кулагина Д. А., Сысолятин С. В. 4,10-ди(этоксияцетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло [5,5,0,0<sup>3,11</sup>,0<sup>5,9</sup>]додекан в качестве противовоспалительного средства // Патент Российской Федерации. – 2023. – № 2798994 С1 МПК A61K 31/4985, A61P 29/00. Заявл. 11.11.2022, № 2022129427. опубл. 30.06.2023.

30. Nielsen, A. T. Polyazapolycyclics by condensation of aldehydes with amines. 2. Formation of 2,4,6,8,10,12-hexabenzyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo-[5.5.0.0<sup>5,9</sup>.0<sup>3,11</sup>]dodecanes from glyoxal and benzylamines / A. T. Nielsen, R. A. Nissan, D. J. Vanderah et al. // The Journal of Organic Chemistry. – 1990. – Vol. 55. – № 5. – P. 1459-1466. DOI: 10.1021/jo00292a015

31. Edwards, J. M. Formation of Heterocyclic Cage Compound from Ethylenediamine and Glyoxal / J. M. Edwards, U. Weiss, R. D. Gilardi, I. L. Karle // *Chemical Communications*. – 1968. – № 24. – P. 1649-1650. DOI: 10.1039/C19680001649

32. Klapötke, T. M. Synthesis and Structures of Trifluoromethyl-, Fluoro-, and Azido-Substituted Hexabenzylhexaazaisowurtzitane and Isolation of a Novel Hexaazaisowurtzitane-Based Polycycle / T. M. Klapötke, B. Krumm, K. Polborn // *Chemistry – A European Journal*. – 2003. – Vol. 9. – № 3. – P. 687-694. DOI: 10.1002/chem.200390077

33. Jin, J. An overview on CL-20 synthesis and key issues with the TAIW route, along with improvement strategies / J. Jin, S. Lou, Q. Wang, X. Xu, Q. Zhang, X. Li // *Journal of Energetic Materials*. – 2024. – P. 1-36. DOI: 10.1080/07370652.2024.2330968

34. Kerscher, T. Polyfluorinated hexabenzyl hexaazaisowurtzitane / T. Kerscher, T. M. Klapötke, B. Krumm, M. Wierzejewska // *Journal of fluorine chemistry*. – 2006. – Vol. 127. – № 8. – P. 1030-1035. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2006.03.019

35. Herve, G. Preparation and Structure of Novel Hexaazaisowurtzitane Cages / G. Herve, G. Jacob, R. Gallo // *Chemistry - A European Journal*. – 2006. – Vol. 12. – № 12. – P. 3339-3344. DOI: 10.1002/chem.200501032

36. Kulagina, D. A. Effect of pH on the reaction outcome between tetraacetyl hexaazaisowurtzitane and aldehydes / D. A. Kulagina, S. V. Sysolyatin // *Mendeleev Communications*. – 2022. – Vol. 32. – № 3. – P. 347-348. DOI: 10.1016/j.mencom.2022.05.018

37. Chung, K.-H. New precursors for hexanitrohexaazaisowurtzitane (HNIW, CL-20) / K.-H. Chung, H.-S. Kil, I.-Y. Choi, C.-K. Chu, I.-M. Lee // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2000. – Vol. 37. – № 6. – P. 1647-1649. DOI: 10.1002/jhet.5570370640

38. Кулагина, Д. А. Ацилирование 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0<sup>3,11</sup>,0<sup>5,9</sup>]додекана никотиновыми кислотами / Д. А. Кулагина, В. В. Малыхин, С. В. Сысолятин // *Ползуновский вестник*. – 2015. – Т. 1. – № 4. – С. 119-122.

39. Kulagina, D. A. Acylation of 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo[5.5.0.0<sup>3,11</sup>.0<sup>5,9</sup>]dodecane / D. A. Kulagina, S. V. Sysolyatin, V. V. Malykhin, A. I. Kalashnikov // *Mendeleev Communications*. – 2016. – Vol. 26. – № 2. – P. 139-140. DOI: 10.1016/j.mencom.2016.03.019
40. Кулагина, Д. А. Селективное введение одной ацильной группы в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0<sup>3,11</sup>,0<sup>5,9</sup>]додекана / Д. А. Кулагина, С. В. Сысолятин, А. В. Шевченко // *Ползуновский вестник*. – 2016. – Т. 1. – № 4. – С. 80-83.
41. Kumari, S. Pivotal role of nitrogen heterocycles in Alzheimer's disease drug discovery / S. Kumari, K. Maddeboina, R. D. Bachu et al. // *Drug Discovery Today*. – 2022. – Vol. 27. – № 10. – P. 103322. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.07.007
42. Heravi, M. M. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview / M. M. Heravi, V. Zadsirjan // *RSC advances*. – 2020. – Vol. 10. – №. 72. – С. 44247-44311.
43. Obaid, R. J. Pharmacological significance of nitrogen-containing five and six-membered heterocyclic scaffolds as potent cholinesterase inhibitors for drug discovery / J. R. Obaid, E. U. Mughal, N. Naeem et al. // *Process Biochemistry*. – 2022. – Vol. 120. – P. 250-259.
44. Biswas, T. Nitrogen-fused heterocycles: empowering anticancer drug discovery / T. Biswas, R. K. Mittal, V. Sharma, Kanupriya, I. Mishra // *Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 20. – №. 4. – P. 369-384.
45. Lang, D. K. Nitrogen-containing heterocycles as anticancer agents: An overview / D. K. Lang, R. Kaur, R. Arora, B. Saini, S. Arora // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. – 2020. – Vol. 20. – №. 18. – P. 2150-2168.
46. Joule, J. A. Natural products containing nitrogen heterocycles—some highlights 1990–2015 / J. A. Joule // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. – 2016. – Vol. 119. – P. 81-106.
47. Walsh, C. T. Nature loves nitrogen heterocycles / C. T. Walsh // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – №. 23. – P. 3075-3081.

48. Michael, A. Acetylendicarbonsäuremethylester / A. Michael // Journal für praktische Chemie. – 1893. – Vol. 48. – P. 94-95.

49. Dimroth, O. Triazol und Tetrazol aus Stickstoffwasserstoffsäure / O. Dimroth, G. Fester // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1910. – Vol. 43. – P. 2219-2223.

50. Huisgen R. 1,3-dipolar cycloadditions. Past and future / R. Huisgen // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1963. – Vol. 2. – № 10. – P. 565-598. DOI: 10.1002/anie.196305651

51. Hein, J. E. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(i) acetylides / J.E. Hein, V.V. Fokin // Chemical Society Reviews. – 2010. – Vol. 39. – № 4. – P. 1302. DOI: 10.1039/b904091a

52. Акимова, Г. С. Реакции алифатических и ароматических азидов с комплексами ионича, полученными из ацетилен, диацетилен и их гомологов / Г. С. Акимова, В. Н. Чистоклетов, А. А. Петров // Журнал органической химии. – 1967. – Т. 3. – № 12 – С. 2241-2247.

53. Акимова, Г. С. Реакции азидов с комплексами ионича, полученными из фенил- и алкенилацетиленов / Г. С. Акимова, В. Н. Чистоклетов, А. А. Петров // Журнал органической химии. – 1967. – Т. 3. – № 6. – С. 968-974.

54. Акимова, Г. С. Реакции органических азидов с литийацетиленидами / Г. С. Акимова, В. Н. Чистоклетов, А. А. Петров // Журнал органической химии. – 1967. – Т. 4. – № 3. – С. 389-394.

55. Tornøe, C. W. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regio-specific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides / C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal // The Journal of Organic Chemistry. – 2002. – Vol. 67. – № 9. – P. 3057-3062. DOI: 10.1021/jo011148j

56. Rostovtsev, V. V. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes / V. V. Rostovtsev, L. G. Green, K. B. Sharpless, V. V. Fokin // Angewandte Chemie International Edition. – 2002. – Vol. 41. – № 14. – P. 2596–2599. DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4

57. Meldal, M. Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition / M. Meldal, C. W. Tornøe // *Chemical Reviews*. – 2008. – Vol. 108. – № 8. – P. 2952-3015. DOI: 10.1021/cr0783479

58. Zhu, L. On the Mechanism of Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition / L. Zhu, C. J. Brassard, X. Zhang, P. M. Guha, R. J. Clark // *The Chemical Record*. – 2016. – Vol. 16. – № 3. – P. 1501-1517. DOI: 10.1002/tcr.201600013

59. Sokolova, N. V. Recent Advances in the Cu(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: Focus on Functionally Substituted Azides and Alkynes / N. V. Sokolova, V. G. Nenajdenko // *RSC Advances*. – 2013. – Vol. 3. – № 37. – P. 16212-16242. DOI: 10.1039/C3RA42482K

60. Jin, L. Isolation of bis (copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne “click reaction” / L. Jin, D. R. Tolentino, M. Melaimi, G. Bertrand // *Science advances*. – 2015. – Vol. 1. – № 5. – C. e1500304.

61. Krasinski, A. Direct Synthesis of 1,5-Disubstituted-4-magnesio-1,2,3-Triazoles, Revisited / A. Krasinski, V. V. Fokin, K. B. Sharpless // *Organic Letters*. – 2004. – Vol. 6. – № 8. – P. 1237-1240. DOI: 10.1021/ol0499203

62. Zhang, L. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides / L. Zhang, X. Chen, P. Xue et al. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – Vol. 127. – № 46. – P. 15998-15999. DOI: 10.1021/ja054114s

63. Boren, B. C. Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism / B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen et al. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130. – № 28. – P. 8923-8930. <https://doi.org/10.1021/ja0749993>

64. Kwok, S. W. Transition-Metal-Free Catalytic Synthesis of 1,5-Diaryl-1,2,3-triazoles / S. W. Kwok, J. R. Fotsing, R. J. Fraser, V. O. Rodionov, V. V. Fokin // *Organic Letters*. – 2010. – Vol. 12. – № 19. – P. 4217-4219. DOI:10.1021/ol101568d

65. Smith, C. D. Zinc Mediated Azide–Alkyne Ligation to 1,5- and 1,4,5-Substituted 1,2,3-Triazoles / C. D. Smith, M. F. Greaney // *Organic Letters*. – 2013. – Vol. 15. – № 18. – P. 4826-4829. DOI:10.1021/ol402225d

66. Неорганическая химия. Химия металлов. / Р. Рипан, И. Четяну // М.: Мир, 1972. – Т. 2. – 871 с.
67. Morozova, M. A. Regioselective Zn (OAc) 2-catalyzed azide–alkyne cycloaddition in water: the green click-chemistry / M. A. Morozova, M. S. Yusubov, B. Kratochvil et al. // Organic Chemistry Frontiers. – 2017. – Т. 4. – №. 6. – С. 978-985.
68. Kim, W. G. Nickel-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition to Access 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles in Air and Water / W. G. Kim, M. E. Kang, J. B. Lee et al. // Journal of the American Chemical Society. – 2017. – Vol. 39. – № 35. – P. 12121-12124. DOI:10.1021/jacs.7b06338
69. Camberlein, V. Multi-component reaction for the preparation of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles by in-situ generation of azides and nickel-catalyzed azide-alkyne cycloaddition / V. Camberlein, N. Kraupner, N. B. Karroum et al. // Tetrahedron Letters. – 2021. – Vol. 73. – P. 153131. DOI: 10.1016/j.tetlet.2021.153131
70. Baskin, J. M. Copper-free click chemistry for dynamic in vivo imaging / J. M. Baskin, J. A. Prescher, S. T. Laughlin et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2007. – Vol. 104. – P. 16793-16797. DOI: 10.1073/pnas.0707090104
71. Parte, L. G. Transition-metal-catalyzed transformations for the synthesis of marine drugs / L. G. Parte, S. Fernández, E. Sardonís, J. Guerra, E. López // Marine Drugs. – 2024. – Т. 22. – №. 6. – С. 253. DOI:10.3390/md22060253
72. Dimroth, O. Ueber eine Synthese von Derivaten des 1.2.3-Triazols / O. Dimroth // Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft. – 1902. – Vol. 35. – № 1. – P. 1029-1038. DOI: 10.1002/cber.190203501171
73. **Strokova, S. V.** Cycloaddition of Organic Azides to CH-activated substrates as a Versatile Synthetic Approach to Various Functionalized 1,2,3-Triazoles / **S. V. Strokova**, M. A. Lenskiy, E. E. Shults et al. // Chemical Papers. – 2026. DOI: 10.1007/s11696-026-04945-9
74. Golobokova, T. V. Selective Synthesis of Functionally Substituted 1,2,3-Triazoles / T. V. Golobokova, A. G. Proidakov, V. N. Kizhnyayev // Russian Jour-

nal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 56. – № 3. – P. 446-453. DOI: 10.1134/S1070428020030136

75. Ramachary, D. B. Triazabicyclodecene as an Organocatalyst for the Regio-specific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted N-Vinyl-1,2,3-triazoles / D. B. Ramachary, J. Gujral, S. Peraka, G. S. Reddy // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 2017. – № 3. – P. 459-464. DOI: 10.1002/ejoc.201601497

76. Khadem, E. H. Some 1-aryl 1,2,3-triazoles / E. H. Khadem, H. A. R. Mansour, M. H. Meshreki // Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1968. – P. 1329-1331. DOI: 10.1039/j39680001329

77. Danence, L. J. T. Organocatalytic Enamide–Azide Cycloaddition Reactions: Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-Triazoles / L. J. T. Danence, Y. Gao, M. Li, Y. Huang, J. Wang // Chemistry – A European Journal. – 2011. – Vol. 17. – № 13. – P. 3584-3587. DOI: 10.1002/chem.201002775

78. Yeung, D. K. J. Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reactions of ketones and azides with water as a solvent / D. K. J. Yeung, T. Gao, J. Huang et al. // Green Chemistry. – 2013. – Vol. 15. – № 9. – P. 2384-2388. DOI: 10.1039/c3gc41126e

79. Sokolnikova, T. V. Organocatalytic Enamine–Azide Addition Reaction in the Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles / T. V. Sokolnikova, A. G. Proidakov, V. N. Kizhnyaev // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57. – № 3. – P. 376-382. DOI: 10.1134/S1070428021030088

80. Pacifico, R. Preparation of Acidic 5-Hydroxy-1,2,3-triazoles via the Cycloaddition of Aryl Azides with  $\beta$ -Ketoesters / R. Pacifico, D. Destro, M. W. Gillick-Healy, B. G. Kelly, M. F. A. Adamo // The Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 86. – № 17. – P. 11354-11360. DOI: 10.1021/acs.joc.1c00778

81. Pokhodylo, N. T. A Novel Base-Solvent Controlled Chemoselective Azide Attack on an Ester Group versus Keto in Alkyl 3-Substituted 3-Oxopropanoates: Mechanistic Insights / N. T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka, V. S. Matychuk, M. D. Obushak, V. V. Pavlyuk // ChemistrySelect. – 2017. – Vol. 2. – № 21. – P. 5871-5876. DOI: 10.1002/slct.201700577

82. Sun, X. W. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy of substituted 1,2,3-triazoles / X. W. Sun, P. F. Xu, Z. Y. Zhang // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 1998. – Vol. 36. – № 6. – P. 459-460. DOI: 10.1002/(SICI)1097-458X(199806)36:6<459::AID-OMR297>3.0.CO;2-H

83. Stazi, F. ChemInform Abstract: Highly Efficient and Safe Procedure for the Synthesis of Aryl 1,2,3-Triazoles from Aromatic Amine in a Continuous Flow Reactor / F. Stazi, D. Cancogni, L. Turco, P. Westerduin, S. Bacchi // *ChemInform*. – 2011. – Vol. 42. – № 4. DOI: 10.1002/chin.201104135

84. Wang, L. Amine-Catalyzed [3+2] Huisgen Cycloaddition Strategy for the Efficient Assembly of Highly Substituted 1,2,3-Triazoles / L. Wang, S. Peng, L. J. T. Danence, Y. Gao, J. Wang // *Chemistry – A European Journal*. – 2012. – Vol. 18. – № 19. – P. 6088-6093. DOI: 10.1002/chem.201103393

85. Yeung, D. K. J. Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reactions of ketones and azides with water as a solvent / D. K. J. Yeung, T. Gao, J. Huang et al. // *Green Chemistry*. – 2013. – Vol. 15. – № 9. – P. 2384-2388. DOI: 10.1039/c3gc41126e

86. Seus, N. Synthesis of arylselenanyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylates by organocatalytic cycloaddition of azidophenyl arylselenenides with  $\beta$ -keto-esters / N. Seus, L. C. Gonçalves, A. M. Deobald et al. // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – № 51. – P. 10456-10463. DOI: 10.1016/j.tet.2012.10.007

87. Pokhodylo, N. T. Synthesis of 1-(R-Phenyl)-5-(R-Methyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic Acids by One-Pot Tandem Reaction / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, M. D. Obushak // *Synthetic Communications*. – 2010. – Vol. 40. – № 13. – P. 1932-1938. DOI: 10.1080/00397910903174408

88. Pokhodylo, N. T. Synthesis of 6-(5-sulfanyl-1H-tetrazol-1-yl)-2H-chromen-2-one and 5-methyl-1-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid / N. T. Pokhodylo, N. D. Obushak // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 46. – № 11. – P. 1748-1749. DOI: 10.1134/S1070428010110242

89. Pokhodylo, N. T. Convenient synthetic path to ethyl 1-aryl-5-formyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylates and 1-aryl-1,5-dihydro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyridazin-

4-ones / N. T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka, M. D. Obushak // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018. – Vol. 54. – № 8. – P. 773-779. DOI: 10.1007/s10593-018-2348-1

90. Pokhodylo, N. T. 2-Azido-1,3,4-thiadiazoles, 2-Azido-1,3-thiazoles, and Aryl Azides in the Synthesis of 1,2,3-Triazole-4-carboxylic Acids and Their Derivatives / N. T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka, R. D. Savka, M. D. Obushak // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 54. – № 7. – P. 1090-1099. DOI: 10.1134/S1070428018070205

91. Pokhodylo, N. T. A Convenient Synthesis of [1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinoline / N. T. Pokhodylo, M. D. Obushak // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Vol. 55. – № 8. – P. 1241-1243. DOI: 10.1134/S107042801908027X

92. Batog, L. V. Azido-1,2,5-oxadiazoles in reactions with 1,3-dicarbonyl compounds / L. V. Batog, V. Yu. Rozhkov, M. I. Struchkova // Mendeleev Communications. – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 159-161. DOI: 10.1070/MC2002v012n04ABEH001589

93. Kulikov, A. S. Synthesis and antineoplastic properties of (1H-1,2,3-triazol-1-yl)furazans / A. S. Kulikov, M. A. Epishina, L. V. Batog et al. // Russian Chemical Bulletin. – 2013. – Vol. 62. – № 3. – P. 836-843. DOI: 10.1007/s11172-013-0113-2

94. Buckle, D. R. Studies on v-Triazoles. Part 4. The 4-Methoxybenzyl Group, a Versatile N-Protecting Group for the Synthesis of N-Unsubstituted v-Triazoles / D. R. Buckle, C. J. M. Rockell // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1982. – P. 627-630. DOI: 10.1039/P19820000627

95. Hoover, J. Metabolite Analogs. VI. Preparation of Some Analogs of 4-Amino-5-imidazole-carboxamide / J. Hoover, A. Day // Journal of the American Chemical Society. – 1956. – Vol. 78. – № 22. – P. 5832-5836. DOI: 10.1021/ja01603a033

96. Cottrell, I. F. An improved procedure for the preparation of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazoles from benzyl azides / I. F. Cottrell, D. Hands, P. G. Houghton et al. // Journal of heterocyclic chemistry. – 1991. – Vol. 28. – № 2. – P. 301-304. DOI: 10.1002/jhet.5570280216

97. Pokhodylo, N. T. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives by cyclocondensation of alkyl azides with active methylene ketones in the system  $K_2CO_3/DMSO$  / N. T. Pokhodylo, R. D. Savka, M. D. Obushak // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57. – Issue 6. – P. 914-921.

98. Othman, D. I. A. Identification of new benzimidazole-triazole hybrids as anti-cancer agents: multi-target recognition, in vitro and in silico studies / D. I. A. Othman, A. Hamdi, S.S. Tawfik et al. // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2023. – Vol. 38, № 1. – P. 2166037. <https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2166037>

99. Pokhodylo, N. T. Convenient synthesis of 1-norbornyl-5-R-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiichuk, M. D. Obushak // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 53, № 3. – P. 481-483. DOI: 10.1134/S1070428017030332

100. Slyvka, Yu. I. Synthesis and crystal structure of Cu(I)  $\pi$ -complexes with N-allyl-5-amino-1-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide  $[Cu(C_{12}H_{13}N_5O)(NO_3)]0.5H_2O$  and  $[Cu(C_{12}H_{13}N_5O)(CF_3COOH)]$  / Yu. I. Slyvka, A. V. Pavlyuk, B. R. Ardan et al. // Russian Journal of Inorganic Chemistry. – 2012. – Vol. 57. – № 6. – P. 815-821. DOI: 10.1134/S0036023612060216

101. Pokhodylo, N. T. Synthesis of (1H-1,2,3-Triazol-1-yl)acetic Acid Derivatives / N. T. Pokhodylo, R. D. Savka, M. D. Obushak // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 56. – № 8. – P. 1421-1431. DOI: 10.1134/S1070428020080138

102. Blastik, Z. E. Enamine-Mediated Azide-Ketone [3 + 2] Cycloaddition of Azidoperfluoroalkanes / Z. E. Blastik, B. Klepetářová, P. Beier // ChemistrySelect. – 2018. – Vol. 3. – № 25. – P. 7045-7048. DOI: 10.1002/slct.201801344

103. Ramachary, D. B. Triazabicyclodecene as an Organocatalyst for the Regio-specific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted N-Vinyl-1,2,3-triazoles / D. B. Ramachary, J. Gujral, S. Peraka, G. S. Reddy // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 2017. – № 3. – P. 459-464. DOI: 10.1002/ejoc.201601497

104. Rajasekar, S. A General Proline-Catalyzed Synthesis of 4,5-Disubstituted N-Sulfonyl-1,2,3-Triazoles from 1,3-Dicarbonyl Compounds and Sulfonyl Azide /

S. Rajasekar, P. Anbarasan // Chemistry – An Asian Journal. – 2019. – Vol. 14. – № 24. – P. 4563-4567. DOI: 10.1002/asia.201901015

105. Pacifico, R. Preparation of Acidic 5-Hydroxy-1,2,3-triazoles via the Cycloaddition of Aryl Azides with  $\beta$ -Ketoesters / R. Pacifico, D. Destro, M. W. Gillick-Healy, B. G. Kelly, M. F. A. Adamo // The Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 86. – № 17. – P. 11354-11360. DOI: 10.1021/acs.joc.1c00778

106. Pan, K. Enolate-Azide [3 + 2]-Cycloaddition Reaction Suitable for DNA-Encoded Library Synthesis / K. Pan, Y. Yao, Y. Zhang et al. // Bioconjugate Chemistry. – 2023. – Vol. 34. – № 8. – P. 1459-1466. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.3c00235

107. Rad, M. N. S. A simple one-pot procedure for the direct conversion of alcohols into azides using TsIm / M. N. S. Rad, S. Behrouz, A. Khalafi-Nezhad // Tetrahedron Letters. – 2007. – Vol. 48. – № 19. – P. 3445-3449. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.03.049

108. Jin, G. One-pot, three-component synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles starting from primary alcohols / G. Jin, J. Zhang, D. Fu, J. Wu, S. Cao // European Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 2012. – № 28. – P. 5446-5449. DOI: 10.1002/ejoc.201200830

109. Li, W. Lewis Base Catalyzed Aerobic Oxidative Intermolecular Azide–Zwitterion Cycloaddition / W. Li, J. Wang // Angewandte Chemie International Edition. – 2014. – Vol. 53. – № 51. – P. 14186-14190. DOI: 10.1002/anie.201408265

110. Yuan, H. Cycloadduct formation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters with azides catalyzed by NHC systems / H. Yuan, H. Gao, K. Liu et al. // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2017. – Vol. 15. – № 43. – P. 9066-9070. DOI: 10.1039/C7OB02469J

111. Li, W. Catalytic Intermolecular Cross-Couplings of Azides and LUMO-Activated Unsaturated Acyl Azoliums / W. Li, M. J. Ajitha, M. Lang, K. W. Huang, J. Wang // ACS Catalysis. – 2017. – Vol. 7. – № 3. – P. 2139-2144. DOI: 10.1021/acscatal.6b03674

112. Li, W. Direct access to 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles through organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters with azides / W. Li, X.

Zhou, Y. Luan, J. Wang // RSC Advances. – 2015. – Vol. 5. – № 108. – P. 88816-88820. DOI: 10.1039/C5RA19038J

113. Kumar, B. S. “Metal-free” synthesis of 1,2,3-triazoles via tandem azidation, intramolecular [3+2]-cycloaddition and aromatization of ethyl acrylate derivatives / B. S. Kumar, S. Gadakh, A. Sudalai // Tetrahedron Letters. – 2018. – Vol. 59. – № 24. – P. 2365-2367. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.05.020

114. Augustine, J. K.  $\alpha$ -Haloacrylates as acceptors in the [3 + 2] cycloaddition reaction with  $\text{NaN}_3$ : an expedient approach to N-unsubstituted 1,2,3-triazole-4-carboxylates / J. K. Augustine, C. Boodappa, S. Venkatachaliah // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2014. – Vol. 12. – P. 2280-2288. DOI: 10.1039/c3ob42276c

115. Sahu, D. Regioselectivity of Vinyl Sulfone Based 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions with Sugar Azides by Computational and Experimental Studies / D. Sahu, S. Dey, T. Pathak, B. Ganguly // Organic Letters. – 2014. – Vol. 16. – № 8. – P. 2100-2103. DOI: 10.1021/ol500461s

116. Das, J. Metal-Free Route to Carboxylated 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles from Methoxycarbonyl-Modified Vinyl Sulfone / J. Das, S. Dey, T. Pathak // The Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Vol. 84. – № 23. – P. 15437-15447. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02443

117. Chai, H. One-Pot, Three-Component Reaction Using Modified Julia Reagents: A Facile Synthesis of 4,5-Disubstituted 1,2,3-(NH)-Triazoles in a Wet Organic Solvent / H. Chai, R. Guo, W. Yin et al. // ACS Combinatorial Science. – 2015. – Vol. 17. – № 3. – P. 147-151. DOI: 10.1021/co5001597

118. Wu, G. L. A Mild Multi-Component Reaction for the Synthesis of 4,5-Disubstituted 1H-1,2,3-Triazoles from Phosphonium Salts, Aldehydes, and Sodium Azide / G. L. Wu, Q. P. Wu // Synthesis. – 2018. – Vol. 50. – № 14. – P. 2768-2774. DOI: 10.1055/s-0037-1609720

119. Thomas, J. A Metal-Free Three-Component Reaction for the Regioselective Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles / J. Thomas, J. John, N. Parekh, W. Dehaen // Angewandte Chemie International Edition. – 2014. – Vol. 53. – № 38. – P. 10199-10203. DOI: 10.1002/anie.201403453

120. Izsák, D. Energetic derivatives of 5-(5-amino-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-tetrazole / D. Izsák, T. M. Klapötke, C. Pflüger // Dalton Transactions. – 2015. – Vol. 44. – № 39. – P. 17054-17063. DOI: 10.1039/C5DT03044G
121. Brand, S. Discovery and Optimization of 5-Amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide Series against *Trypanosoma cruzi* / S. Brand, J. A. Cleghorn, C. S. McElroy et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 60. – № 17. – P. 7284-7299. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00462
122. Benson, F. R. The Chemistry of the Vicinal Triazoles / F.R. Benson, W.L. Savell // Chemical Reviews. – 1950. – Vol. 46. – № 1. – P. 1-68. DOI: 10.1021/cr60143a001
123. Кривопалов, В. П. 1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца / В. П. Кривопалов, О. П. Шурко // Успехи химии. – 2005. – Т. 74. – №. 4. – С. 369-410.
124. Wu, P. Catalytic azide-alkyne cycloaddition: Reactivity and applications / P. Wu, V.V. Fokin // Aldrichimica Acta. – 2007. – Vol. 40. – № 1. – P. 7-17. DOI: 10.1002/chin.200736242
125. Верещагин, Л. И. Синтез и свойства нитро-1,2,3-триазолов / Л. И. Верещагин, Ф. А. Покатилов, В. Н. Кижняев // Химия гетероциклических соединений. – 2008. – № 1. – С. 3-25
126. Usachev, B. I. Chemistry of fluoroalkyl-substituted 1,2,3-triazoles / B.I. Usachev // Journal of Fluorine Chemistry. – 2018. – Vol. 210. – P. 6-45. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2018.02.012
127. Ullah, A. Advancements in transition metal-catalyzed 1,2,3-triazole synthesis via azide-alkyne cycloaddition / A. Ullah, A. Wahab, S. Ahmad et al. // Reviews in Inorganic Chemistry. – 2024. – № 0.
128. Zhao, Y. Overview of 1,5-Selective Click Reaction of Azides with Alkynes or Their Synthetic Equivalents / Y. Zhao, Z. Chai, Q. Zeng, W.-X. Zhang // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – № 3. – P. 1400. DOI: 10.3390/molecules28031400
129. Guo, Y. Amine-catalyzed synthesis of N2-sulfonyl 1,2,3-triazole in water and the tunable N2-H 1,2,3-triazole synthesis in DMSO via metal-free enamine annula-

tion / Y. Guo, Y. Liu, J.-P. Wan // Chinese Chemical Letters. – 2021. – Vol. 33. – № 2. – P. 855-858. DOI: 10.1016/j.cclet.2021.08.003

130. Liu, H.-N. Cu-Mediated Expeditious Annulation of Alkyl 3-Aminoacrylates with Aryldiazonium Salts: Access to Alkyl N2-Aryl 1,2,3-Triazole-carboxylates for Druglike Molecular Synthesis / H.-N. Liu, H.-Q. Cao, C. W. Cheung, J.-A. Ma // Organic Letters. – 2020. – Vol. 22. – № 4. – P. 1396-1401. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00006

131. Zheng, Y. Recent Developments in N2-Selective Functionalizations of 1,2,3-Triazoles / Y. Zheng, L. Tian, V. Ramadoss et al. // Synthesis. – 2022. – Vol. 54. – № 11. – P. 2548-2560.

132. Sarkar, S. Rh (ii)-catalysed N2-selective arylation of benzotriazoles and indazoles using quinoid carbenes via 1, 5-H shift / S. Sarkar, S. Bhunya, S. Pan et al. // Chemical Communications. – 2024. – Vol. 60. – №. 35. – P. 4727-4730.

133. Kunz, K. A. Synthesis of N2-Substituted 1,2,3-Triazoles / K. A. Kunz, B. L. Springer, P. Klahn et al. // Organic Letters. – 2024. – Vol. 26. – №. 41. – P. 8816-8820.

134. Zhu, L. L. N2-selective  $\beta$ -thioalkylation of benzotriazoles with alkenes / L. L. Zhu, L. Tian, K. Sun et al. // The Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 87. – №. 19. – P. 12963-12974.

135. Zhang, H. N2-Alkylation of 1, 2, 3-Triazoles with Ethers under Thermodynamical Control / H. Zhang, Z. Zhang, L. Tian et al. // Organic Letters. – 2025. – Vol. 27. – №. 6. – P. 1428-1433.

136. Sakharov, P. A. Synthesis of 2-Aryl-2H-1,2,3-triazoles via P (OMe) 3-Promoted Intramolecular Transannulation of 4-Diazenylisoxazol-5(4H)-ones / P. A. Sakharov, A. N. Koronotov et al. // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2024. – Vol. 366. – №. 24. – P. 5073-5081.

137. Drews J. Drug discovery: a historical perspective / J. Drews // Science. – 2000. – Vol. 287. – №. 5460. – P. 1960-1964.

138. Sliwoski, G. Computational methods in drug discovery / G. Sliwoski, S. Kothiwale, J. Meiler, E. W. Lowe // Pharmacological reviews. – 2014. – Vol. 66. – №. 1. – P. 334-395. DOI: 10.1124/pr.112.007336

139. Wlodawer, A. Inhibitors of HIV-1 protease: a major success of structure-assisted drug design / A. Wlodawer, J. Vondrasek // Annual review of biophysics and biomolecular structure. – 1998. – Vol. 27. – №. 1. – P. 249-284. DOI: 10.1146/annurev.biophys.27.1.249

140. Филимонов, Д. А. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE / Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориозова и др. // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – №. 3. – С. 483-499.

141. Sharma, V. Structure-and ligand-based drug design: Concepts, approaches, and challenges / V. Sharma, S. Wakode, H. Kumar // Chemoinformatics and bioinformatics in the pharmaceutical sciences. – 2021. – P. 27-53. DOI: 10.1016/B978-0-12-821748-1.00004-X

142. Mullard, A. 2021 FDA approvals/ A. Mullard // Nat. Rev. Drug Discov. – 2022. – Vol. 21. – №. 2. – P. 83-88. DOI: 10.1038/d41573-023-00001-3

143. Рыбалкина О. Ю. Производные гексаазаизовюрцитана в качестве потенциальных источников новых лекарственных средств / С. Г. Крылова, Т. Н. Поветьева, Е. П. Зуева и др. // Высокоэнергетические материалы: демилитаризация, антитерроризм и гражданское применение. Тезисы XII Международной конференции «HEMs-2016. – С. 25-30. DOI: 10.17223/9785946215596/11

144. Worp, H. B. Can animal models of disease reliably inform human studies? / H. B. Worp, D. W. Howells, E. S. Sena et al. // PLoS medicine. – 2010. – Vol. 7. – №. 3.

145. Sukhachev, V. S. Assessment of the Efficiency of Selecting Promising Compounds During Virtual Screening Based on Various Estimations of Drug-Likeness / V. S. Sukhachev, A. V. Dmitriev, S. M. Ivanov et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2024. – Vol. 58. – P. 1388-1396. DOI: 10.1007/s11094-025-03286-3

146. Poroikov, V. V. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: The possibilities and limitations / V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, A. A. Lagunin et al. // Russian Chemical Bulletin. – 2019. – Vol. 68. – № 12. – P. 2143-2154. DOI: 10.1007/s11172-019-2683-0

147. Lagunin, A. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // Bioinformatics. – 2000. – Vol. 16. – № 8. – P. 747-748. DOI: 10.1093/bioinformatics/16.8.747

148. Geronikaki, A. Design, synthesis, computational and biological evaluation of new anxiolytics / A. Geronikaki, E. Babaev, J. Dearden, W. Dehaen et al. // Bioorganic medicinal chemistry. – 2004. – Vol. 12. – № 24. – P. 6559-6568. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.09.016

149. Газизова, А. Ф. Поиск биологически активных соединений в ряду гидразонов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова, Е. Р. Курбатов, И. П. Рудакова и др. // Биомедицина. – 2018. – № 3. – С. 35-45.

150. Курбатов, Е. Р. Поиск веществ с противомикробной активностью среди продуктов конденсации 3-амино-2-дихлорметил-6 йод-хиназолин-4(3H)-она с ароматическими альдегидами / Е. Р. Курбатов, А. Ф. Газизова, А. А. Курбатова, А. А. Бобылева // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18. – № 4(92). – С. 151-154.

151. Адамов, Г. В. Прогнозирование механизмов фармакологического действия многокомпонентного растительного экстракта с помощью веб-ресурса Pass Online на примере травы цикория обыкновенного / Г. В. Адамов, О. Л. Сайбель, П. Г. Мизина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24. – №. 12. – С. 36-40.

152. Jayaraman, A. Characterization of unexplored amidohydrolase enzyme—pterin deaminase / A. Jayaraman, M. Thandeeswaran, U. Priyadarsini et al. // Applied microbiology and biotechnology. – 2016. – Vol. 11. – P. 4779-4789. DOI: 10.1007/s00253-016-7513-9

153. Rembold, H. Catabolism of pteridine cofactors II. A specific pterin deaminase in rat liver / H. Rembold, F. Simmersbach // Biochimica et Biophysica Acta

(BBA)-General Subjects. – 1969. – Vol. 184. – №. 3. – С. 589-596. DOI: 10.1016/0304-4165(69)90273-6

154. Реагенты для органического синтеза. Том 4. / Л. Физер, М. Физер // Издательство «Мир». Москва. – 1971. – 288 с.

155. Röder, L. Flow hydrodediazonation of aromatic heterocycles / L. Röder, A. J. Nicholls, I. R. Baxendale // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – № 10. – P. 1996.

156. **Строкова, С. В.** Синтез и исследование новых 5-амино-1,2,3-триазолов как потенциальных противоопухолевых агентов / С. В. Строкова, М. А. Ленский, Д. Н. Вилюсова, С. В. Сысолятин, М. В. Гулькикова // *Известия высших учебных заведений. Серия «Химия и Химическая технология»*. – 2026. – Т 69 – Вып. 3. – С. 96-104. DOI: 10.6060/ivkkt.20266903.7257

157. Roux, S. Synthesis of orthogonally protected azahistidine: application to the synthesis of a GHK analogue / M. Ligeti, D. A. Buisson, B. Rousseau, J. C. Cintrat / *Amino Acids*. – 2009. – Vol. 38. – № 1. – P. 279-286. DOI: 10.1007/s00726-009-0248-5

158. Youcef, R. A. Huisgen Cycloaddition Reaction of C-Alkynyl Ribosides under Micellar Catalysis: Synthesis of Ribavirin Analogues / R.A. Youcef, M. D. Santos, S. Roussel, J. P. Baltaze, N. Lubin-Germain, J. Uziel // *J. Org Chem*. – 2009. – Vol. 74. – № 11. – P. 4318. DOI: 10.1021/jo900594x

159. Wiley, R. H. The Preparation of 1,2,3-Triazole / R.H. Wiley, K. F. Hussung, J. Moffat // *J Org Chem*. – 1956. – Vol. 21. – № 2. – P. 190-192. DOI: 10.1021/jo01108a010

160. Huttel, R. Die Halogenierung der 1,2,3-Triazole / R. Huttel, G. Welzel // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1955. – Vol. 593. – P. 207-218.

161. Nagarajan, R. Unusual Cleavage of N-N Bond of 1-Arylamino-1,2,3-triazole Derivatives: A Simple and Alternate Approach to 4,5-Disubstituted-1H-1,2,3-triazoles / R. Nagarajan, L. Emmanuvel // *Asian Journal of Chemistry*. – 2019. – Vol. 31. – № 5. – P. 1057-1061. DOI: 10.14233/ajchem.2019.21857

162. Farooq, T. Debenzylation of functionalized 4-and 5-substituted 1,2,3-triazoles / T. Farooq, L. Sydnese, K. Törnroos, B. Haug // *Synthesis (Stuttg)*. – 2012. – Vol. 44. № 13. – P. 2070-2078. DOI: 10.1055/s-0031-1291160

163. **Строкова С. В.**, Алексеева Н. А., Колено Д. И., Кулагина Д. А., Балахнин Ю. А., Шумилова Е. Ю., Еремина В. В., Гулькикова М. В. Способ получения 5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты // Патент Российской Федерации – 2025. – № 2 851 420. – МПК C07D 249/04. Заявл. 28.12.2024, № 2024140195. – Оpubл. 24.11.2025.

164. **Stroková, S. V.** Efficient Synthesis of 5-Methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic Acid / S. V. Stroková, N. A. Alekseeva, M. A. Lenskii et al. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2026. – Vol. 62:56. (Строкова С. В. Эффективный способ получения 5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты / С. В. Строкова, Н. А. Алексеева, М. А. Ленский и др. // Южно-Сибирский научный вестник. – 2025. – № 1(59) – С. 14-17.

165. Biagi, G. N6-Cycloalkyl-2-phenyl-3-deaza-8-azaadenines: a new class of A1 adenosine receptor ligands. A comparison with the corresponding adenines and 8-azaadenines / G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi et al. // *European journal of medicinal chemistry*. – 2003. – Vol. 38. – №. 11-12. – P. 983-990. DOI: 10.1016/j.ejmech.2003.09.003

166. Obushak, N. D. Synthesis of 1,2,4-and 1,3,4-oxadiazoles from 1-aryl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl chlorides / N. D. Obushak, N. T. Pokhodylo, N. I. Pidlypnyi, V. S. Matiichuk // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 44. – №. 10. – P. 1522-1527.

167. Grimme, S. r<sup>2</sup>SCAN-3c: A “Swiss army knife” composite electronic-structure method / S. Grimme, A. Hansen, S. Ehlert, J.-M. Mewes // *J. Chem. Phys.* – 2021. – T. 154, № 6. – C. 064103. DOI: 10.1063/5.0040021

168. Bellamy, A. J. Reductive debenzylation of hexabenzylhexaazaisowurtzitane / A. J. Bellamy // *Tetrahedron*. – 1995. – Vol. 51. – № 16. – P. 4711-4722. DOI: 10.1016/0040-4020(95)00155-2

169. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2011. – 520 с.
170. Десять основных причин смерти. // Всемирная организация здравоохранения. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения 12.11.2025).
171. Дербенева, С. А. Нутриметаболометрия дислипидемий. Современный взгляд на проблему: монография / С. А. Дербенева // СПб.: Научные технологии. – 2024. – 190 с.
172. Хушпульян, Д. М., Высокопроизводительный скрининг при поиске лекарств: проблемы и решения. / Д. М. Хушпульян, И. Н. Гайсина, С. В. Никулин и др. // Вестник Московского университета. – 2024. – Т. 65. – № 2. – С. 96-112.
173. Карпов, Ю. А. Коррекция дислипидемии: расширение спектра и возможностей гиполипидемической терапии / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии – 2024. – №. 2. – С. 3-14. DOI: 10.24412/2076-4189-2024-13132
174. Чаулин, А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике / А. М. Чаулин // Клиническая практика. – 2022. – Т 13. – № 2. – С. 98-107.
175. Сергиенко, И. В. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты / И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16. – № 1. – С. 64-72.
176. Сусеков, А. В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом / А.В. Сусеков // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 6. – С. 88-96. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1578
177. Zhang, L. A novel neoadjuvant therapy for early-stage non-small cell lung cancer in a mouse model / L. Zhang, J. Du, X. Wu // Journal of Thoracic Disease. – 2024. – Vol. 16. – №. 2. – P. 1108-1117.
178. Asano, Y. Recombinant methioninase and cisplatin act synergistically to inhibit lewis lung carcinoma cells but not normal fibroblasts / Y. Asano, Q. Han, K. Mizuta // Anticancer Research. – 2025. – Vol. 45. – №. 5. – P. 1871-1876.

179. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова // М.: Практическая медицина. 2005. – 688 с.
180. Химиотерапия злокачественных новообразований / Э. Чу Э., В. Де Вит // Москва: Практика, 2009. – 460 с.
181. Синтезы органических препаратов. Сб. 1. / Казанский Б.А. // М.: Гос. изд-во иностр. лит, 1949. – 605 с.
182. Lopes, A. B. // Synthesis of Benzimidazole-Fused Medium-Sized N,S-Heterocycles via Palladium-Catalyzed Cyclizations / A. B. Lopes, P. Wagner, M. Gulea // European Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Vol. 6. – P. 1361-1370.
183. Wang, Z. J. Design, synthesis, and fungicidal evaluation of a series of novel 5-methyl-1H-1, 2, 3-triazole-4-carboxyl amide and ester analogues / Z. J. Wang, Y. Gao, Y. L. Hou, C. Zhang et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 86. – P. 87-94.
184. Dong, H. R. Novel reactions and mechanism of-HN-N= azole derivatives with DMSO / H. R. Dong // Indian Journal of Chemistry (IJC). – 2023. – Vol. 62. – №. 1. – P. 53-59. DOI: 10.56042/ijc.v62i1.70393
185. Bravo, P. A new synthesis of 3-chloroisoxazoles / P. Bravo, G. Gaudiano, A. Quilico, A. Ricca // Gazzetta Chimica Italiana. – 1961. – Vol. 91. – P. 47–64.
186. Bellamy, A. J. The Use of Trifluoroacetyl as an N-and O-Protecting Group during the Synthesis of Energetic Compounds containing Nitramine and/or Nitrate Ester Groups /A. J. Bellamy, A. MacCuish, P. Golding, M. F. Mahon // Propellants, Explosives, Pyrotechnics: An International Journal Dealing with Scientific and Technological Aspects of Energetic Materials. – 2007. – Vol. 32. – №. 1. – P. 20-31. DOI: 10.1002/prop.200700004
187. Сысолятин, С. В. Оптимизация получения тетраацетилгексаазаизовюрцитана / С. В. Сысолятин, В. В. Малыхин // Ползуновский вестник. – 2013. – № 3. – С. 40-42.
188. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

189. Sahin, B. The Effects of Apocynin on Monosodium Glutamate Induced Liver Damage of Rats / B. Sahin, M. A. Elmas, O. B. Ozakpinar, S. Arbak // *Heliyon* – 2023. – Vol. 9. – № 7. – P. e17327. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e17327

190. Zhang, L. A novel neoadjuvant therapy for early-stage non-small cell lung cancer in a mouse model / L. Zhang, J. Du, X. Wu // *J Thorac Dis.* – 2024 – Vol. 16. – № 2. – P. 1108-1117.

191. Horak, I. Antimetastatic lung cancer therapy using alkaloid Piperlongumine noncovalently bound to C60 fullerene / I. Horak, T. Skaterna, S. Lugovskyi et al. // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* – 2024 – Vol. 92. – P. 105275.

192. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / З. П. Софьина, А. Б. Сыркин, А. Голдин, А. Кляйн // М.: Медицина, 1980. – 296 с.

193. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. Справочник / Л. Д. Проценко, З. П. Булкина // Киев: Наукова думка, 1985. – 268 с.

194. Pal, K. Invasion & Metastasis / K. Pal, L. Kopper, J. Timar et.al. // *Curr Opin Oncol* – 1985. – Vol. 5. – № 3. – P. 159-169.

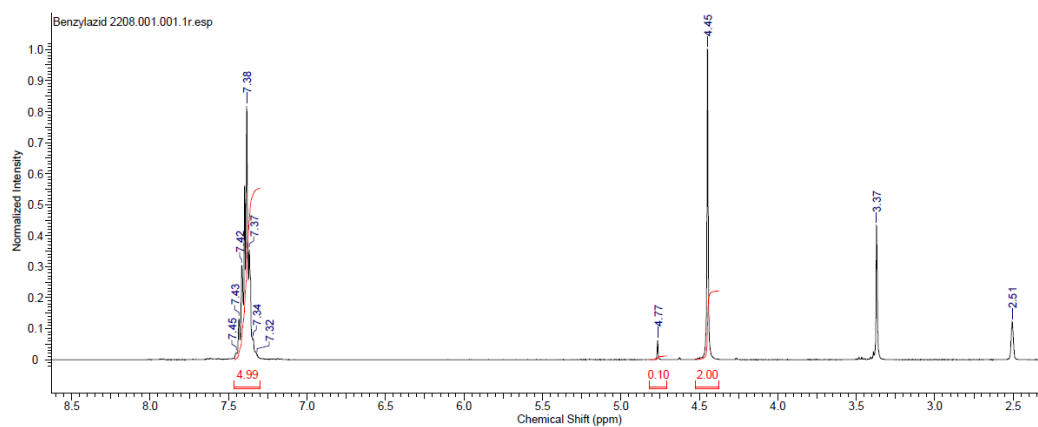
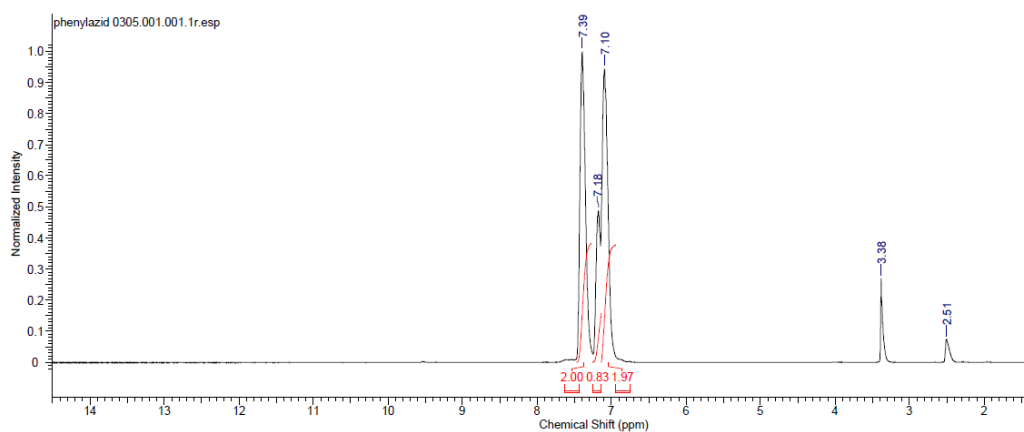
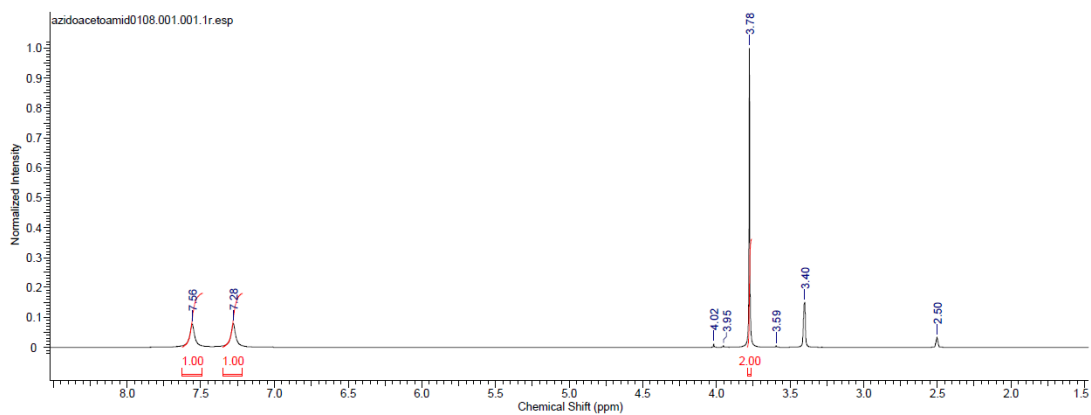
195. С. А. Архипов, В. М. Юнкер, Е. В. Грунтенко, Исследование по индукции и метастазированию опухолей у экспериментальных животных, Новосибирск (1984).

196. Баврина, А. П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях / А. П. Баврина // *Медицинский альманах.* – 2020. – Т. 2. – № 63. – С. 95-105.

197. Баврина, А. П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных / А. П. Баврина // *Медицинский альманах.* – 2021. – Т. 1. – № 66. – С. 64-73.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

## Спектры синтезированных в работе соединений

Рисунок А.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр бензилазида в  $\text{DMSO-}d_6$ Рисунок А.2 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр фенилазида в  $\text{DMSO-}d_6$ Рисунок А.3 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-азидоацетамида в  $\text{DMSO-}d_6$

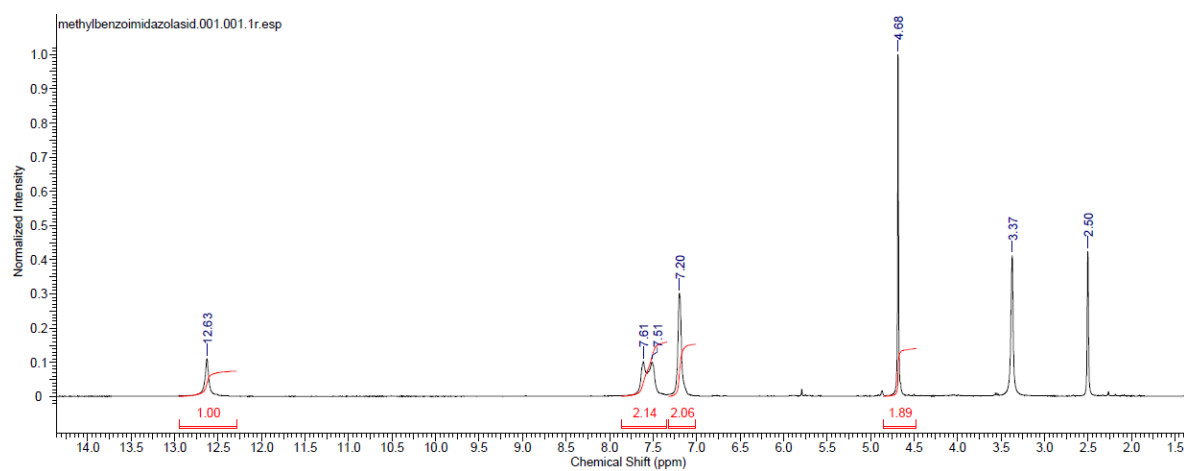


Рисунок А.4 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-(азидометил)-1H-бензимидазола в  $\text{DMSO}-d_6$

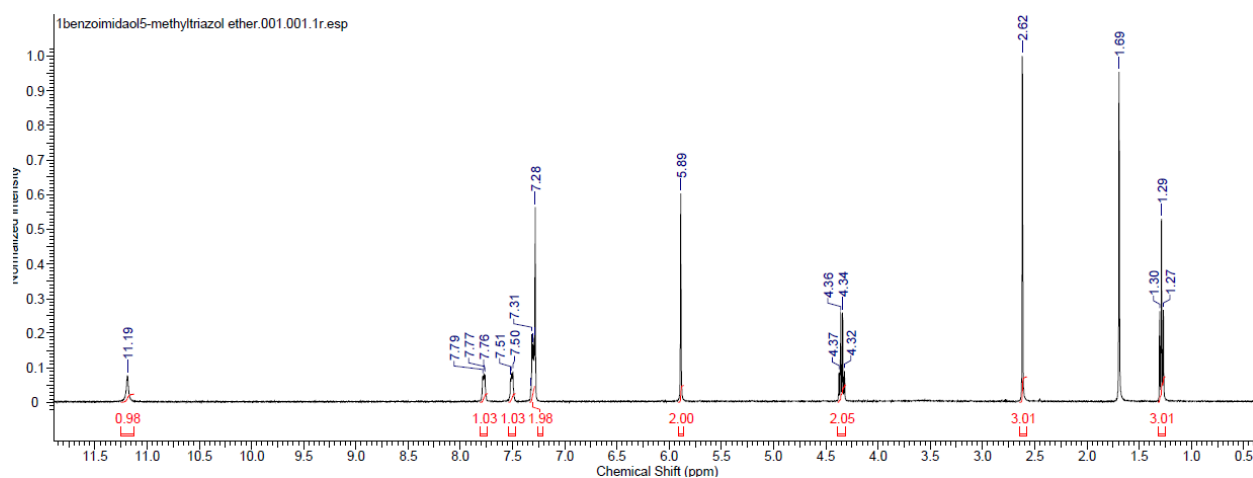


Рисунок А5 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр этил-1-(1H-бензимидазол-2-ил)-метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в  $\text{CDCl}_3$



Рисунок А.6 – ИК спектр 1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой  
КИСЛОТЫ

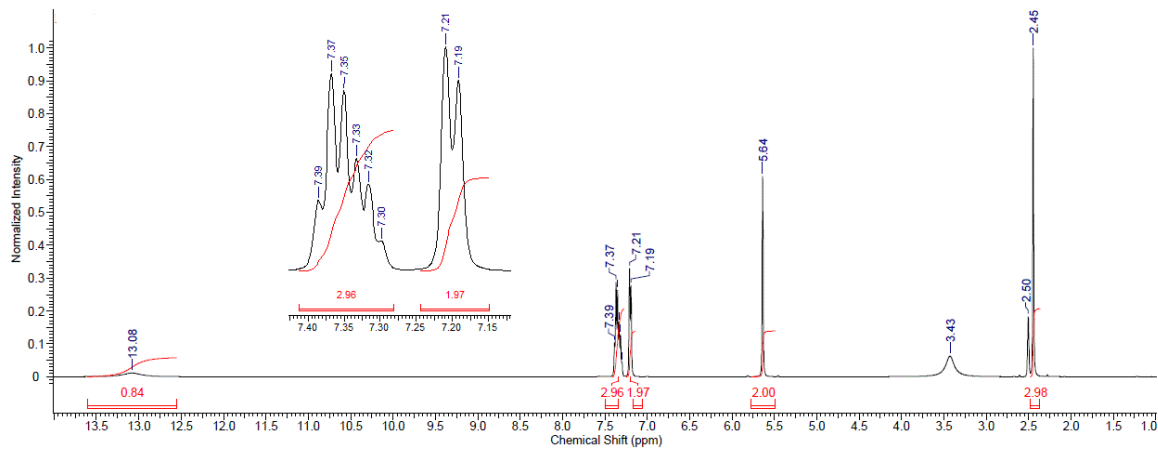


Рисунок А.7 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр 1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-  
карбоновой кислоты в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

The infrared spectrum shows the following labeled peaks (Wavenumber,  $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3550.503, 1.181
- 3395.380, 0.071
- 3063.208, -0.024
- 3013.387, 0.330
- 2990.256, 0.015
- 2785.718, 0.244
- 2668.027, 0.366
- 2571.177, 0.418
- 2537.621, 0.218
- 1900.435, 0.017
- 1744.744, 1.640
- 1699.781, 4.476
- 1672.227, 5.474
- 1498.149, 7.373
- 1445.067, 3.241
- 1382.436, 2.425
- 1282.651, 4.235
- 1237.641, 6.383
- 1205.252, 8.721
- 1106.349, 9.405
- 992.044, 1.110
- 919.097, 1.304
- 1006.565, 2.413
- 891.899, 0.104
- 891.701, 7.807
- 786.537, 4.598

Рисунок А.9 – ИК спектр 5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой  
кислоты

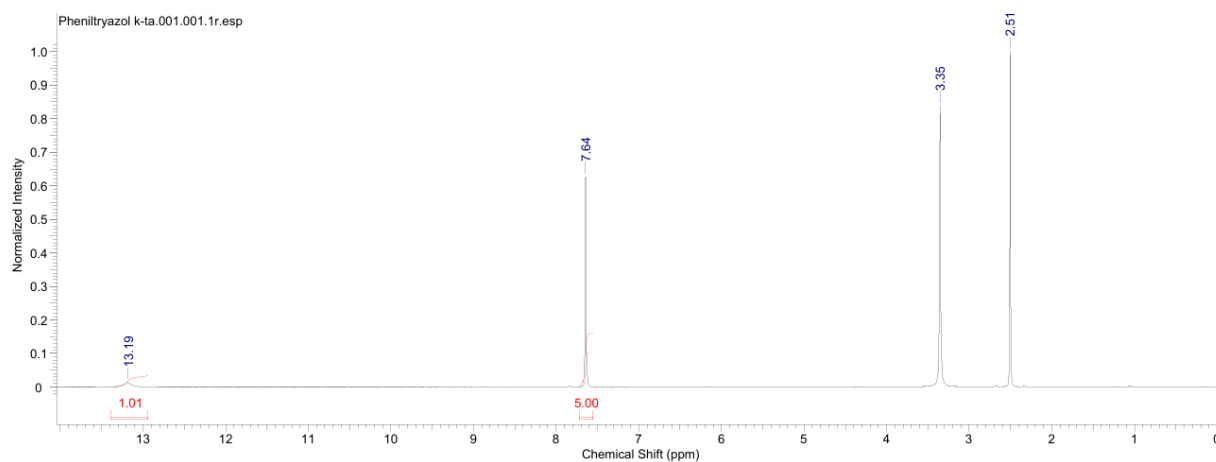


Рисунок А.10 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{DMSO-}d_6$

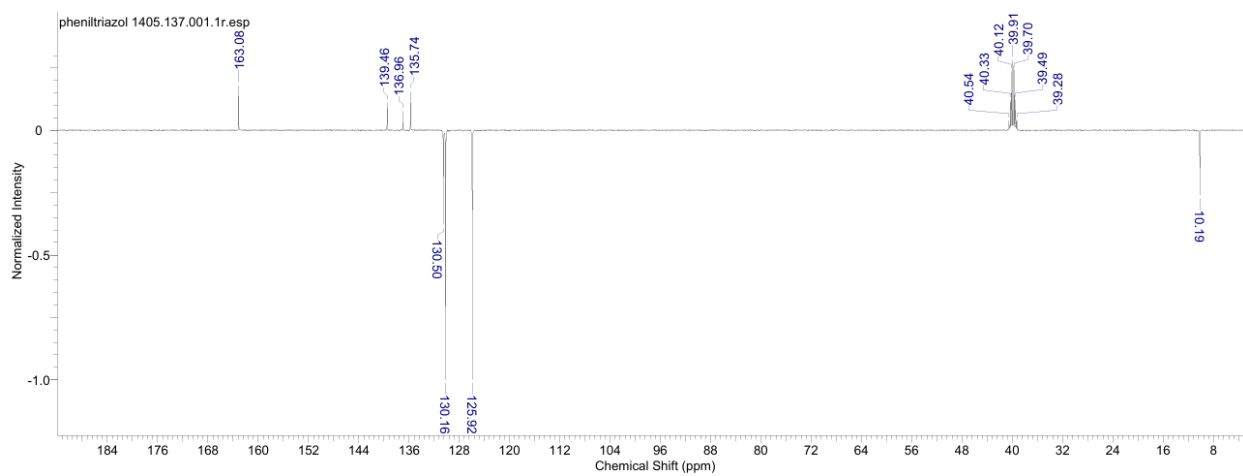


Рисунок А.11 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{DMSO-}d_6$

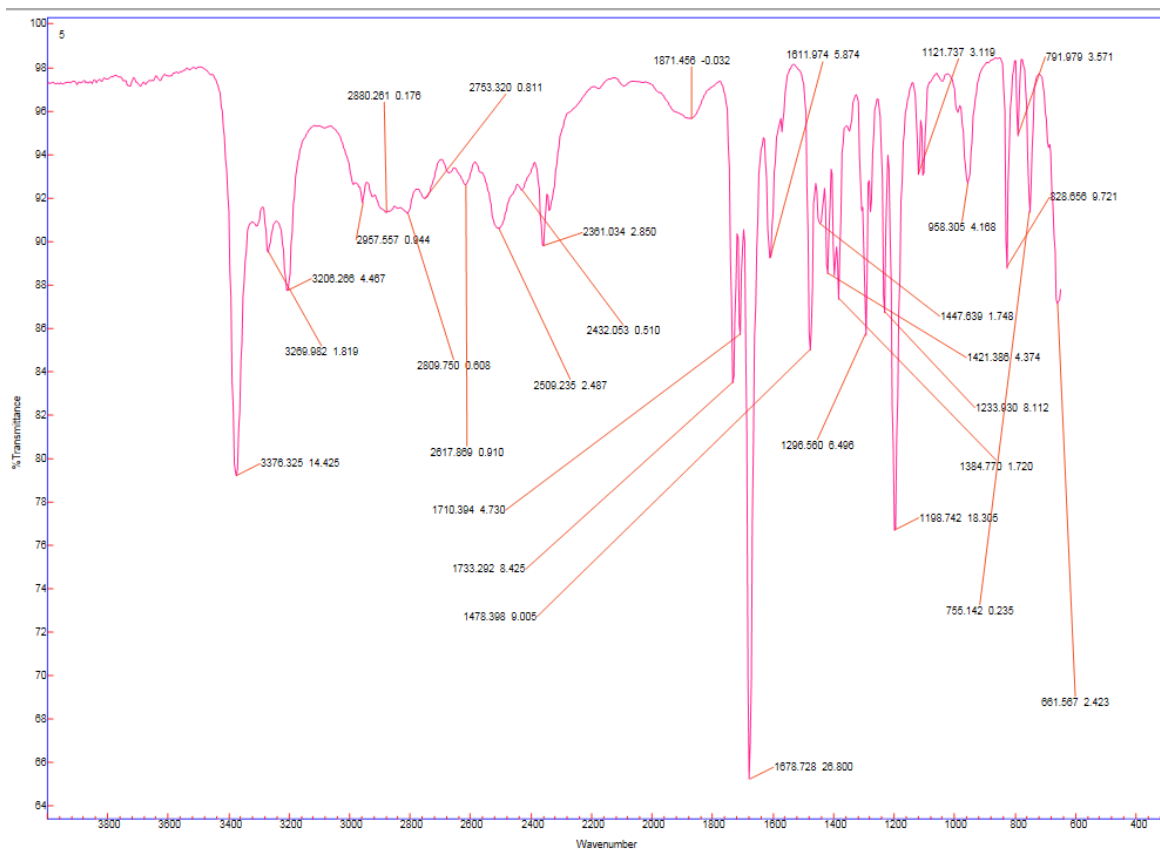


Рисунок А.12 – ИК спектр 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

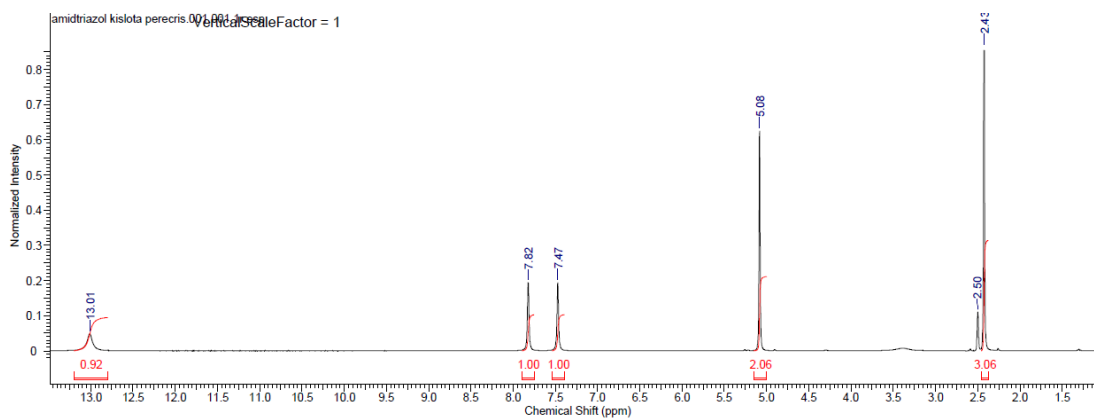


Рисунок А.13 – <sup>1</sup>H ЯМР 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

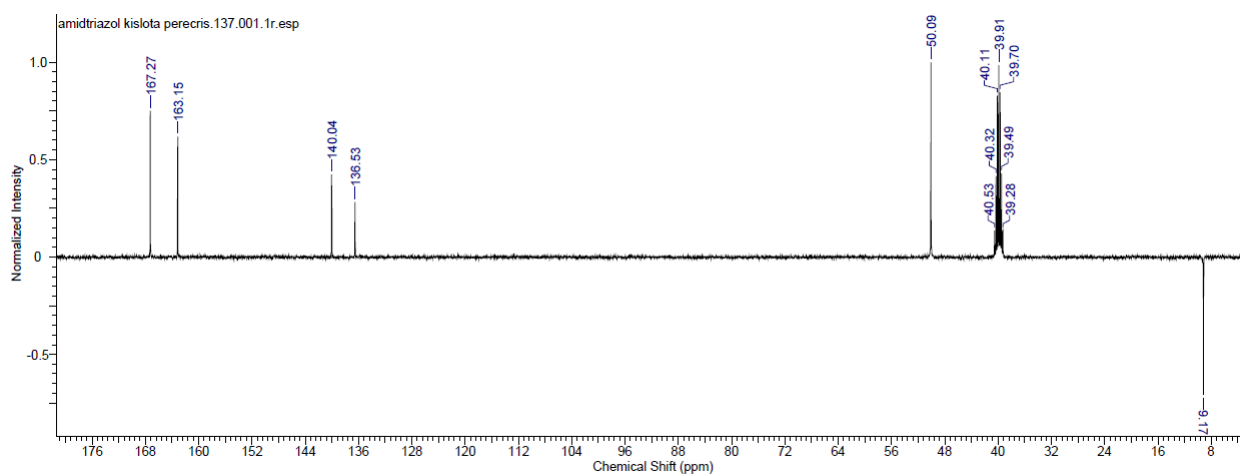


Рисунок А.14 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{DMSO}-d_6$

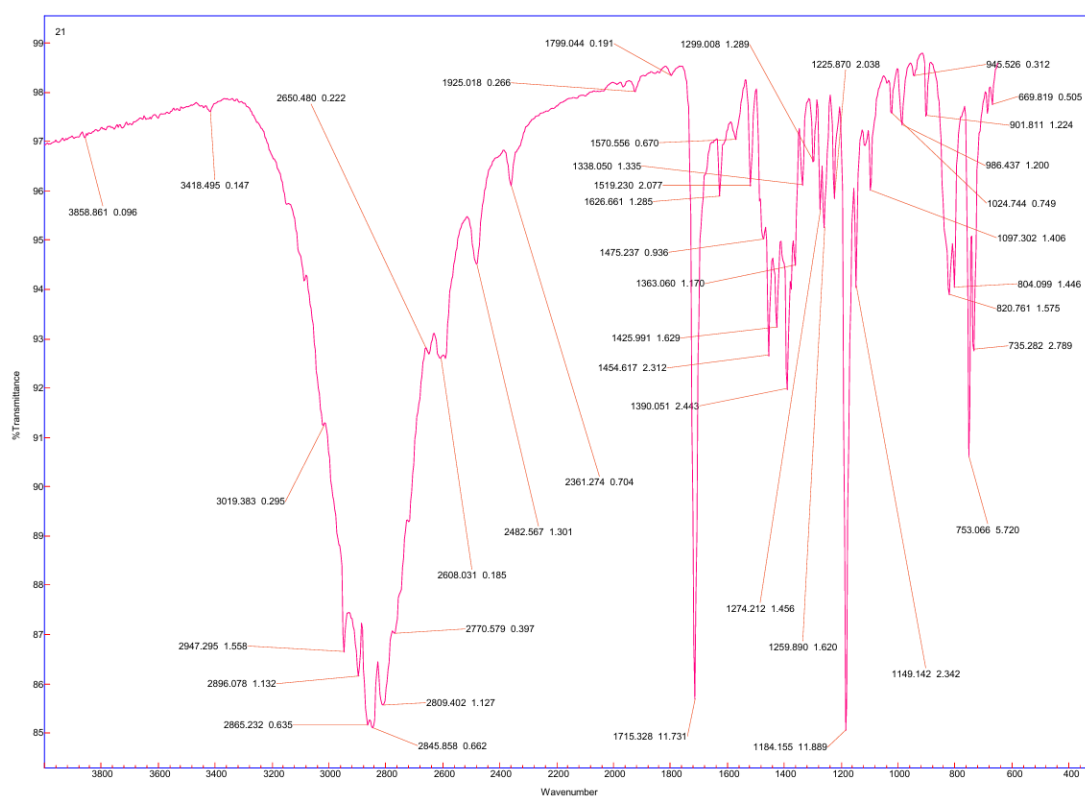


Рисунок А.15 – ИК спектр 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

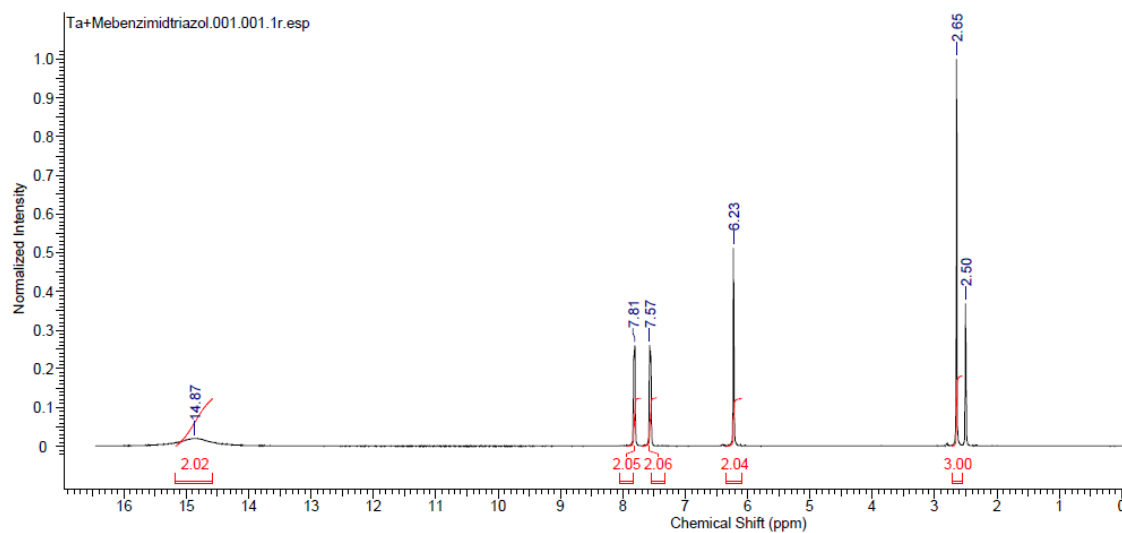


Рисунок А.16 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{DMSO}-d_6$

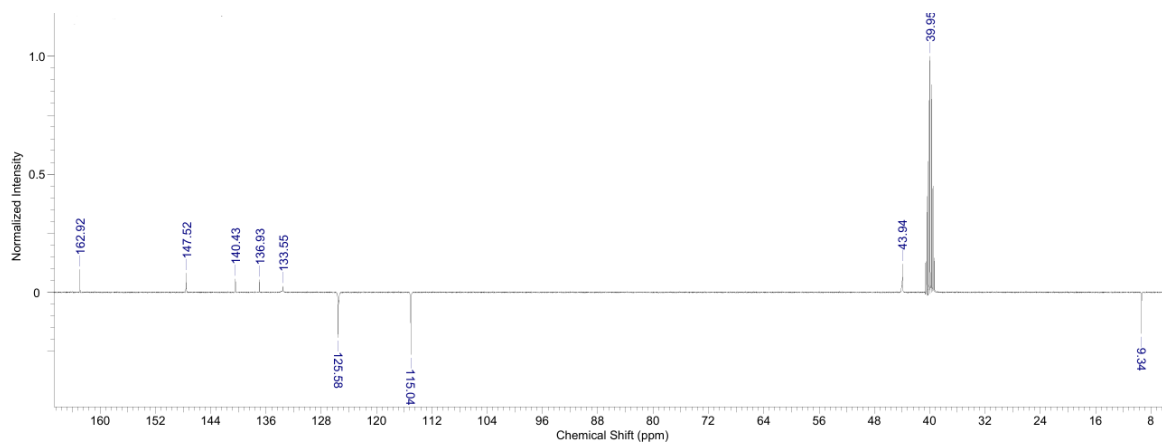


Рисунок А.17 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{DMSO}-d_6$

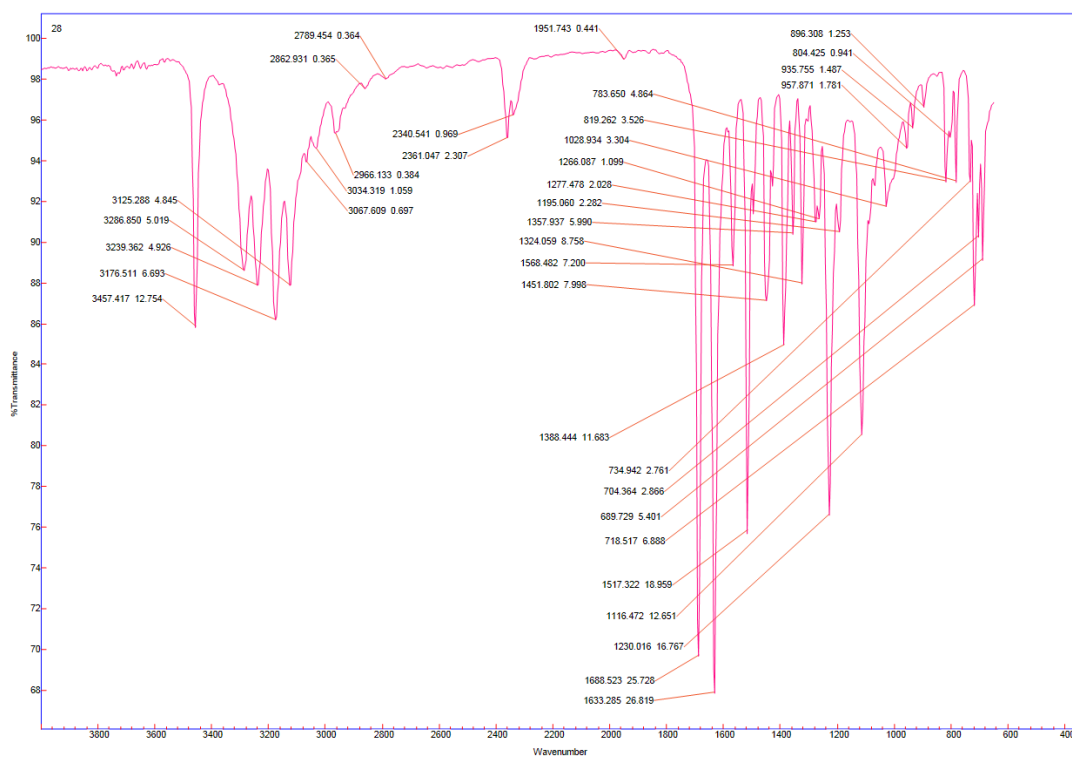


Рисунок А.18 – ИК спектр метил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

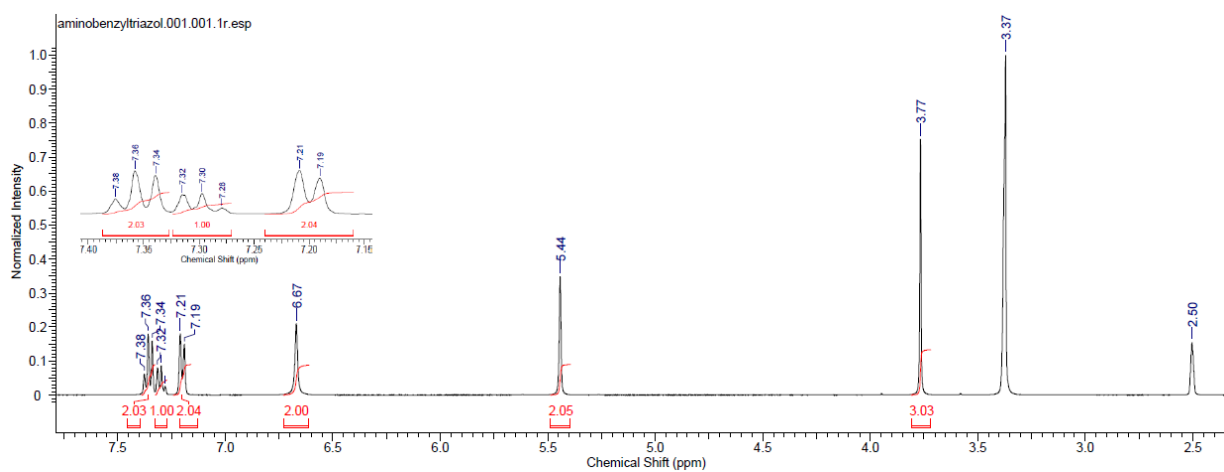


Рисунок А.19 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр метил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

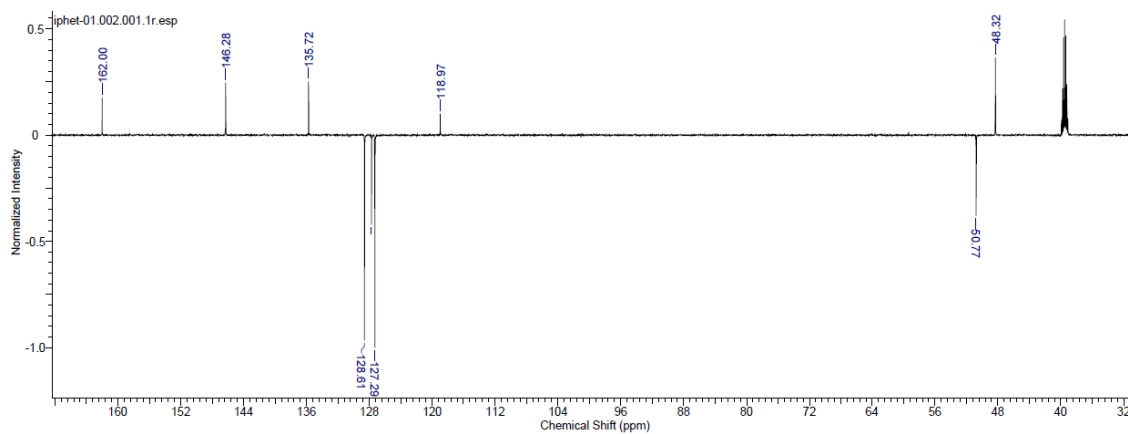


Рисунок А.20 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр метил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в  $\text{DMSO-}d_6$

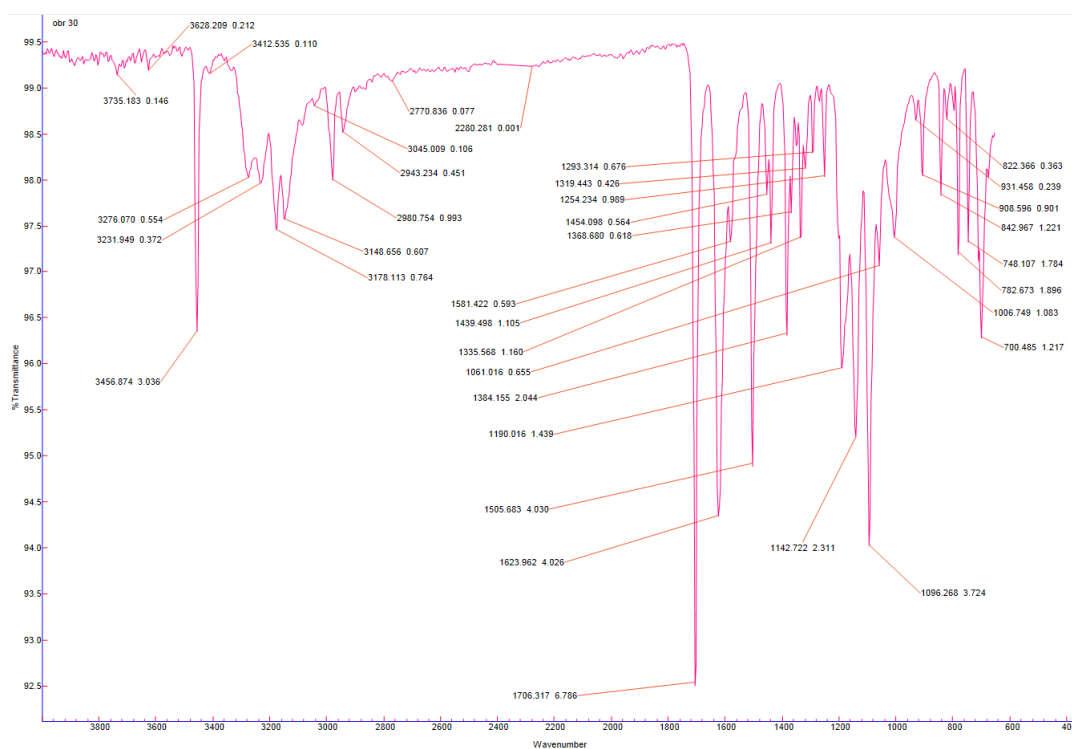


Рисунок А.21 – ИК спектр изопропил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в  $\text{DMSO-}d_6$

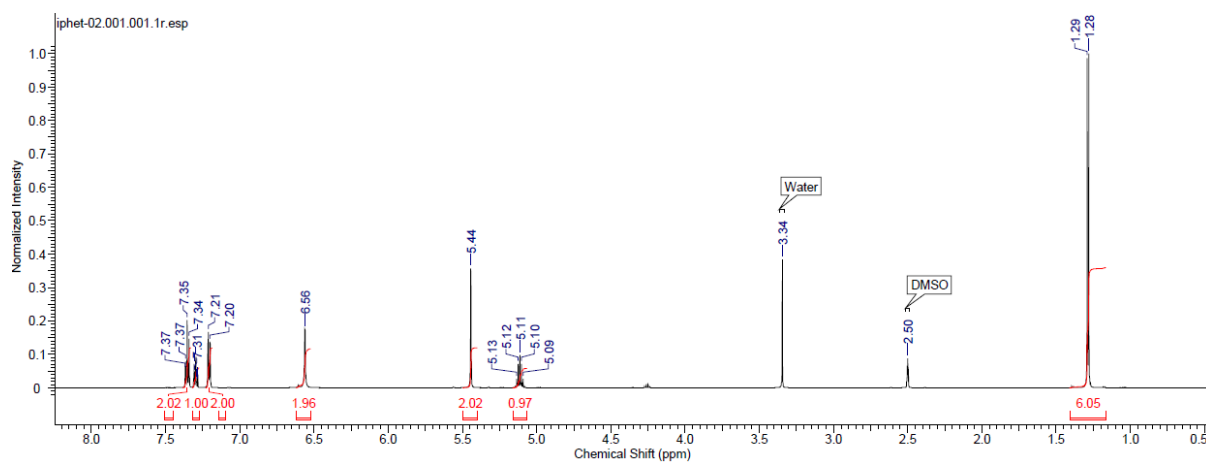


Рисунок А.22 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр изопропил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в  $\text{DMSO-}d_6$

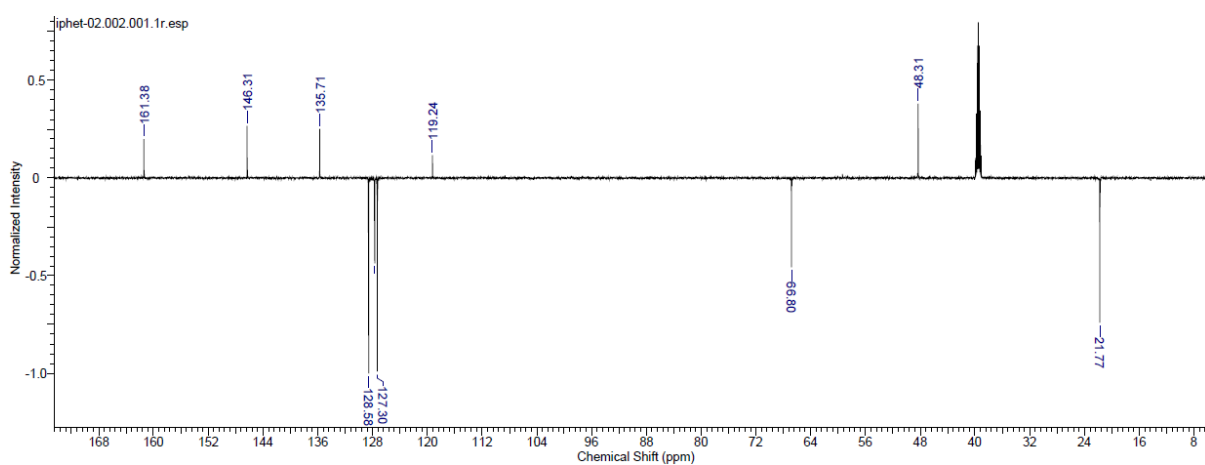


Рисунок А.23 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр изопропил-5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в  $\text{DMSO-}d_6$

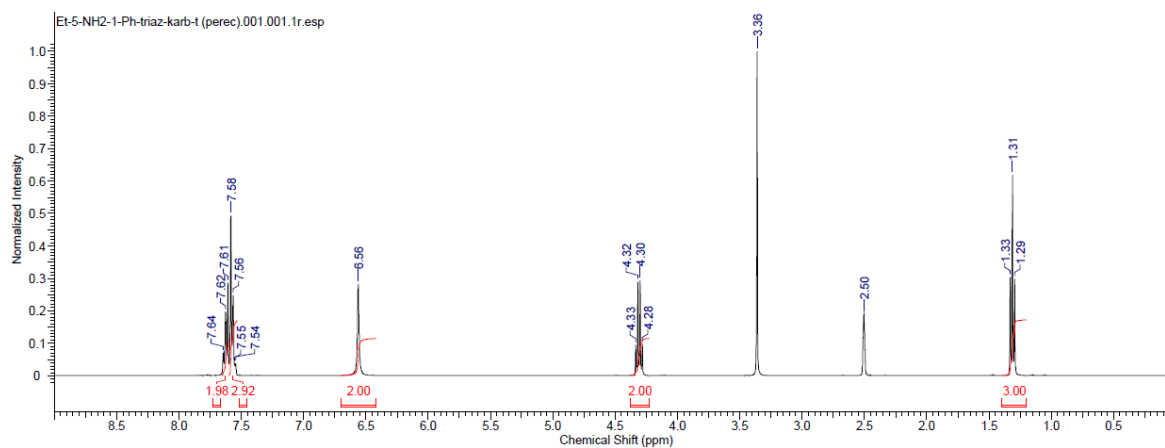


Рисунок А.24 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр этил-5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в  $\text{DMSO-}d_6$

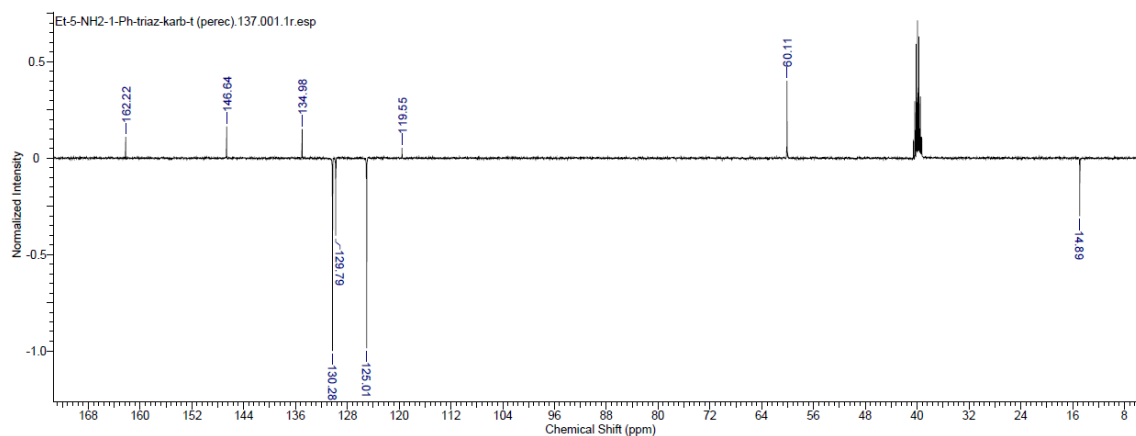


Рисунок А.25 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр этил-5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в ДМСО- $d_6$

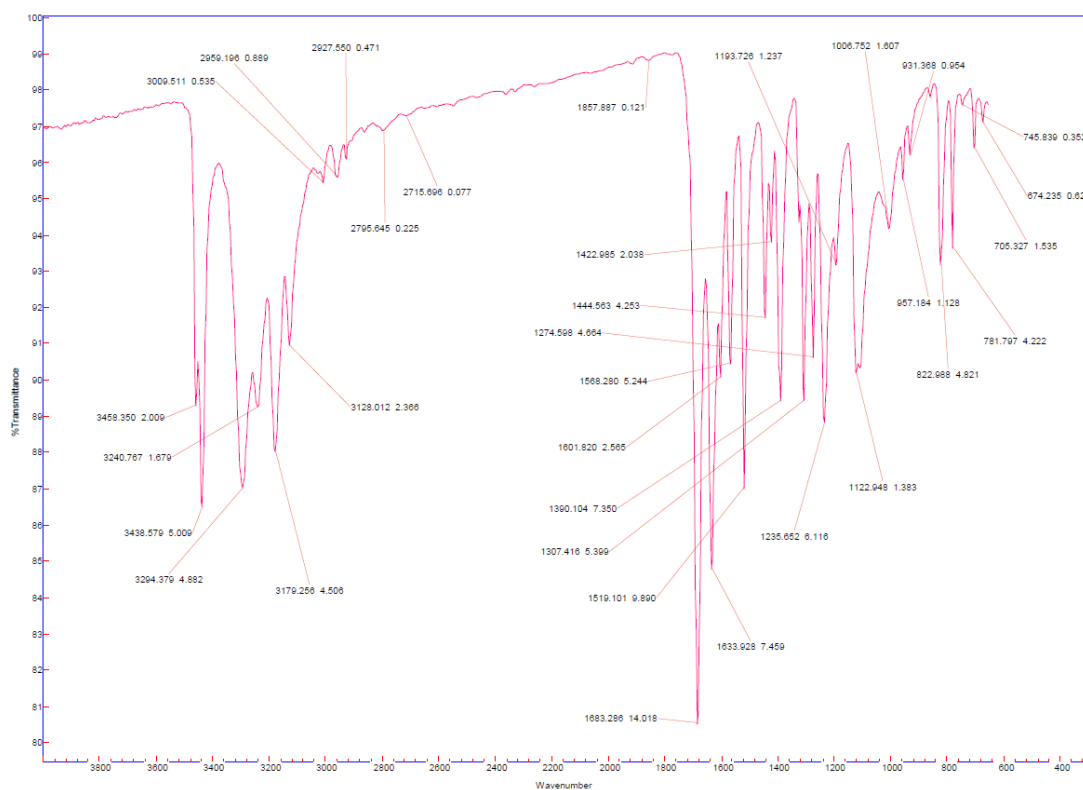


Рисунок А.26 – ИК-спектр метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в ДМСО- $d_6$

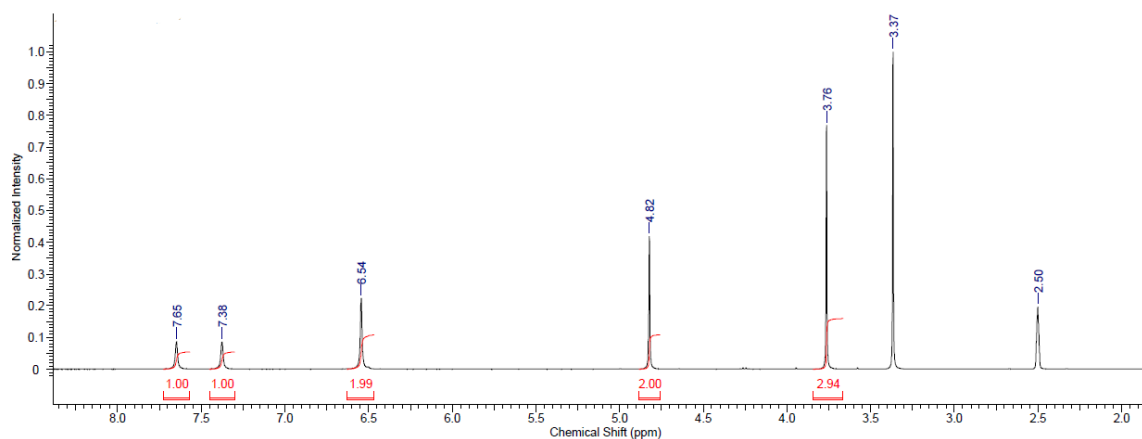


Рисунок А.27 – <sup>1</sup>H ЯМР-спектр метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

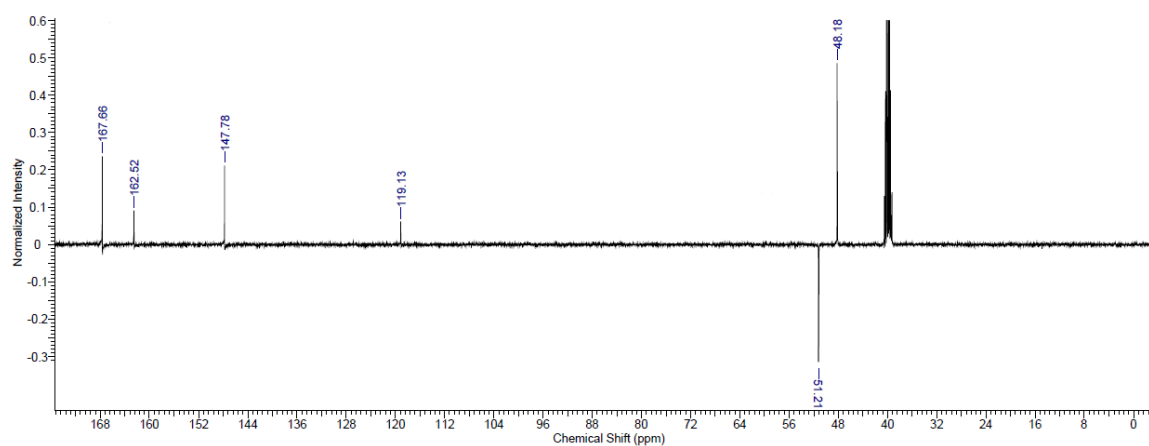


Рисунок А.28 – <sup>13</sup>C ЯМР-спектр метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-амино-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

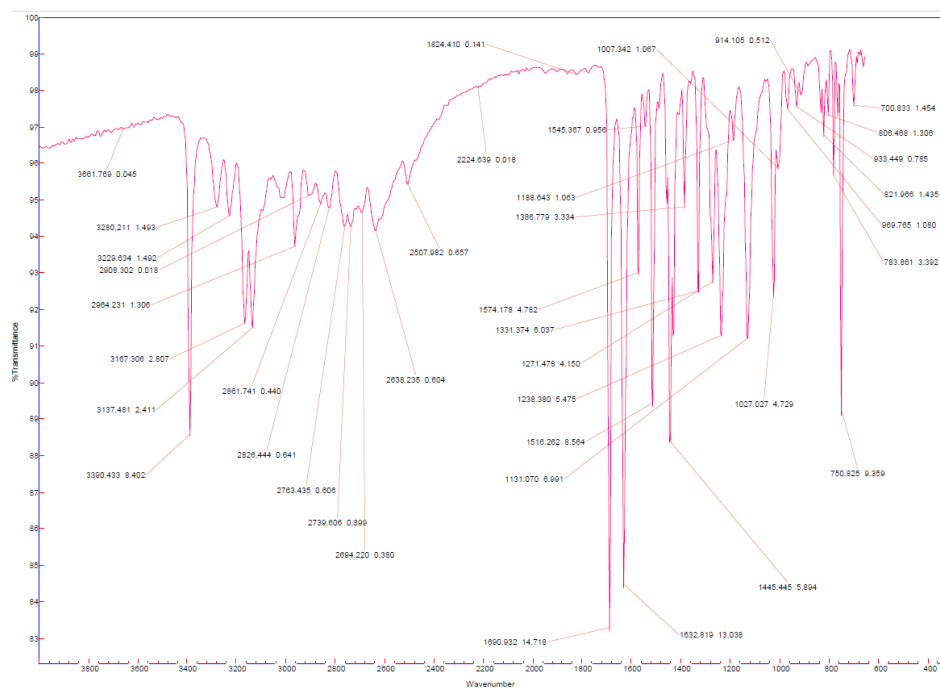


Рисунок А.29 – ИК-спектр метил-5-амино1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата

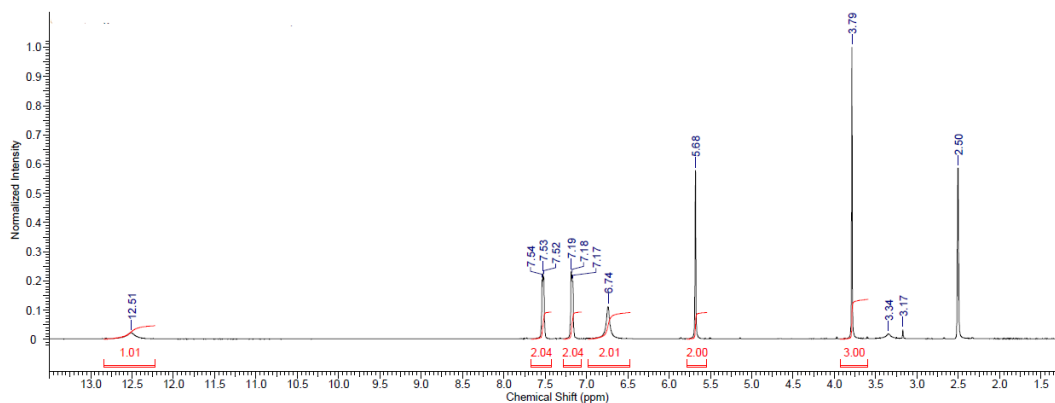


Рисунок А.30 – <sup>1</sup>H ЯМР-спектр метил-5-амино1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

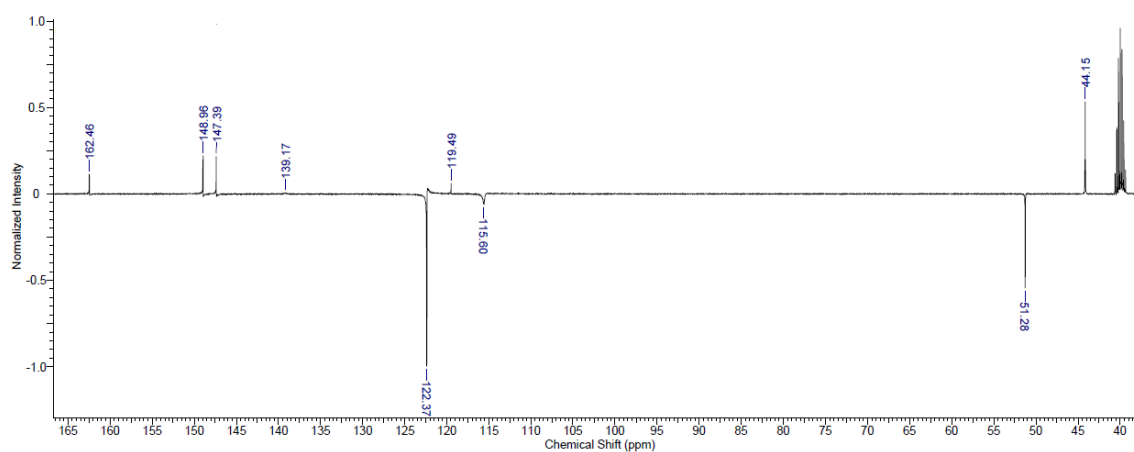


Рисунок А.31 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр метил-5-амино-1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в  $\text{DMSO-}d_6$

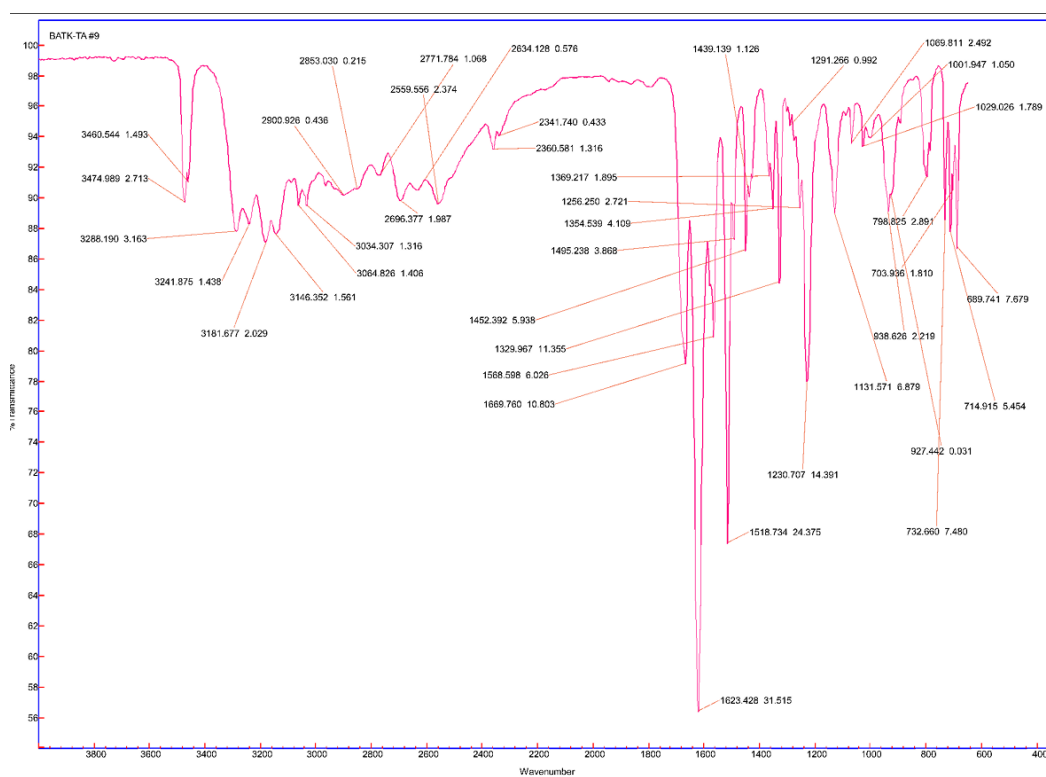


Рисунок А.32 – ИК спектр 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой  
кислоты

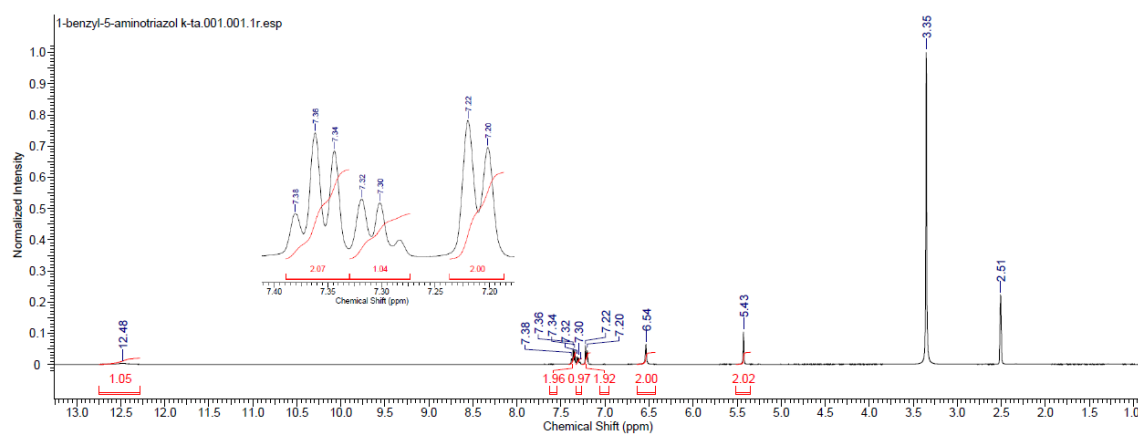


Рисунок А.33 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{DMSO-}d_6$

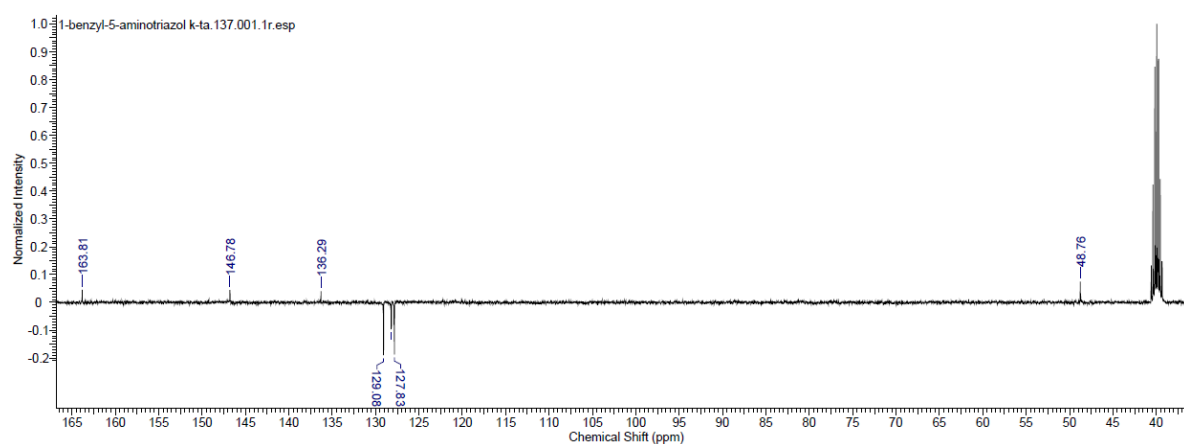


Рисунок А.34 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{DMSO-}d_6$

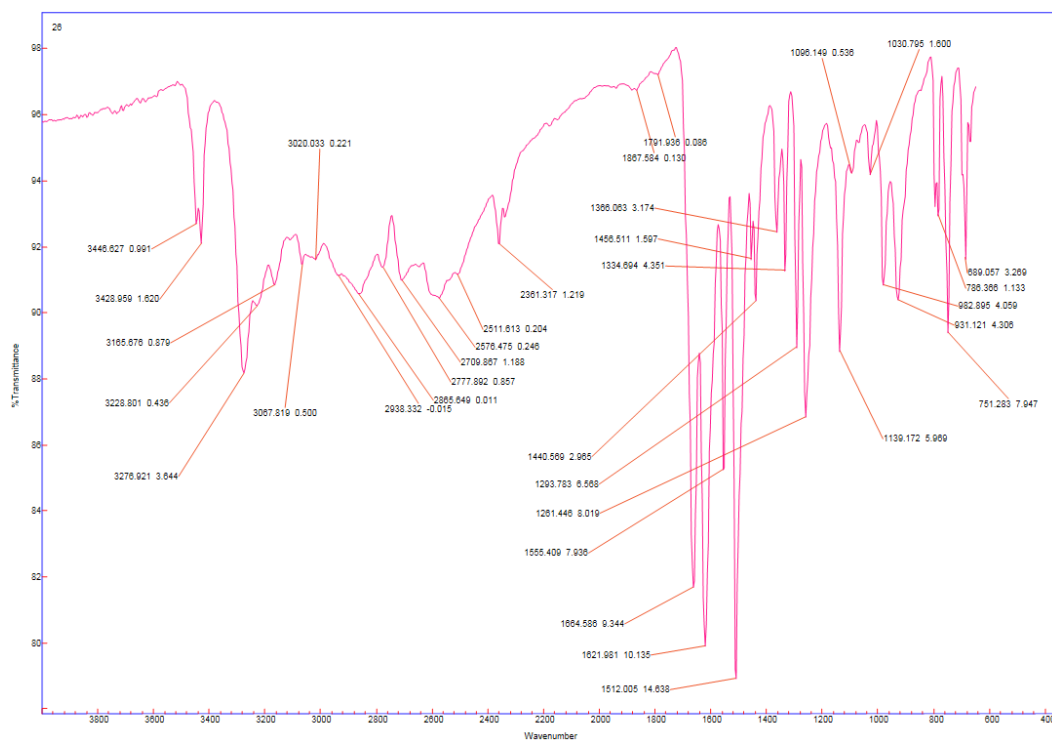


Рисунок А.35 – ИК спектр 5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой  
КИСЛОТЫ

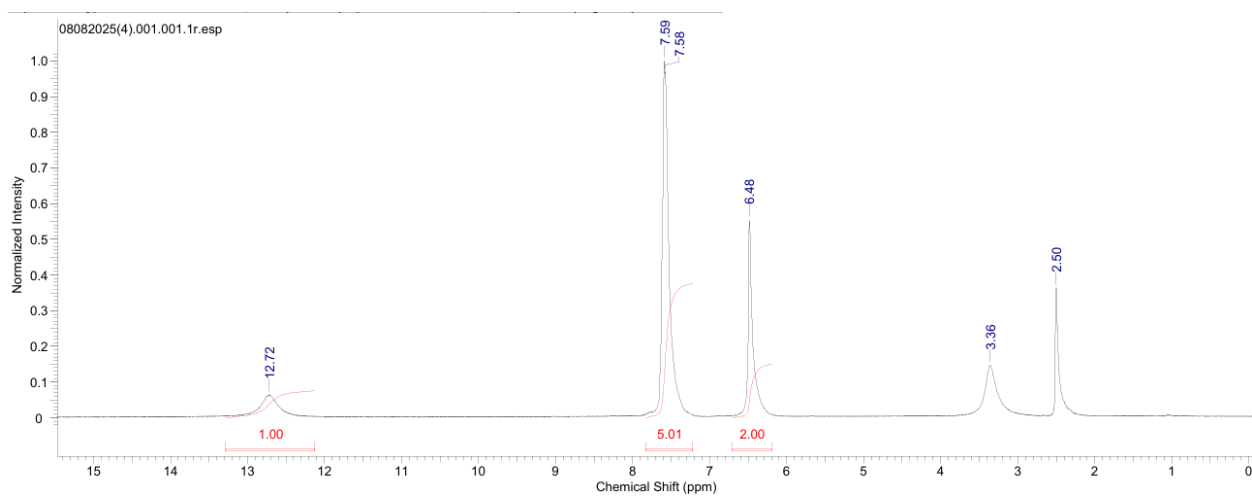


Рисунок А.36 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр 5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-  
карбоновой кислоты в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

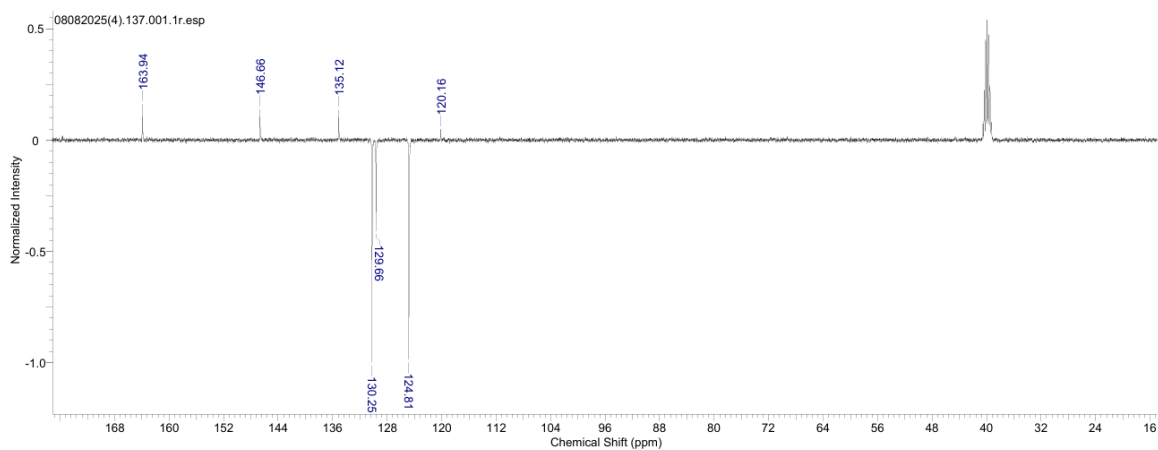


Рисунок А.37 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 5-амино-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{DMSO-}d_6$



Рисунок А.38– ИК-спектр 5-амино-1-(карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

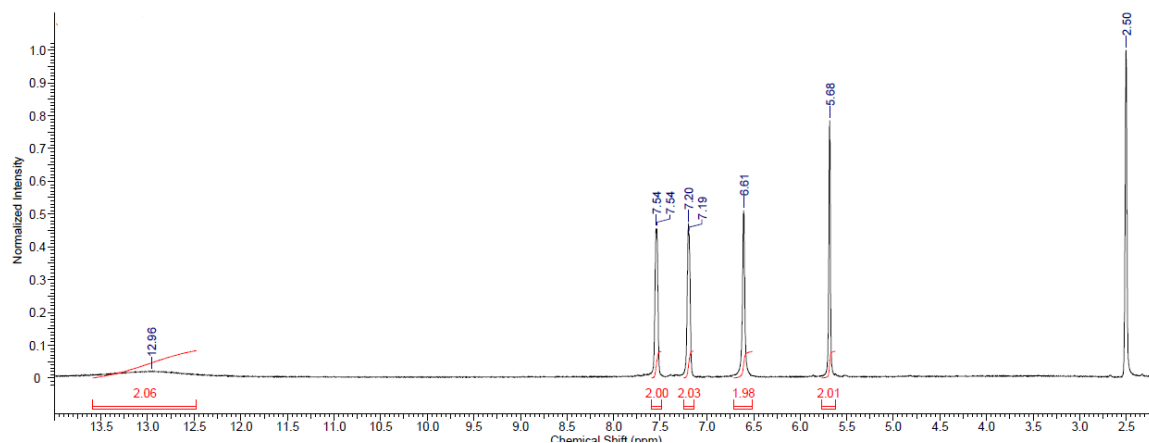


Рисунок А.39 – <sup>1</sup>H ЯМР-спектр 5-амино-1-(карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

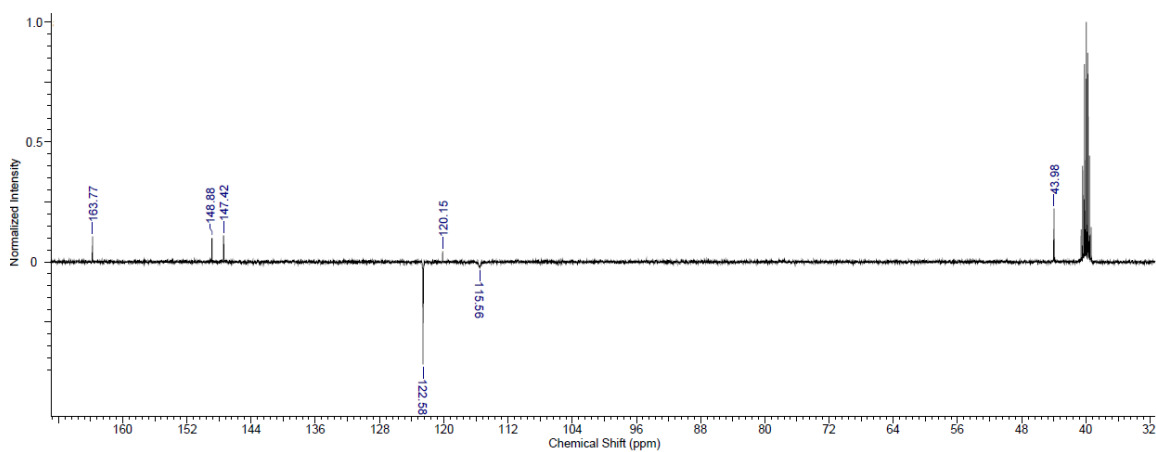


Рисунок А.40 – <sup>13</sup>C ЯМР-спектр 5-амино-1-(карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

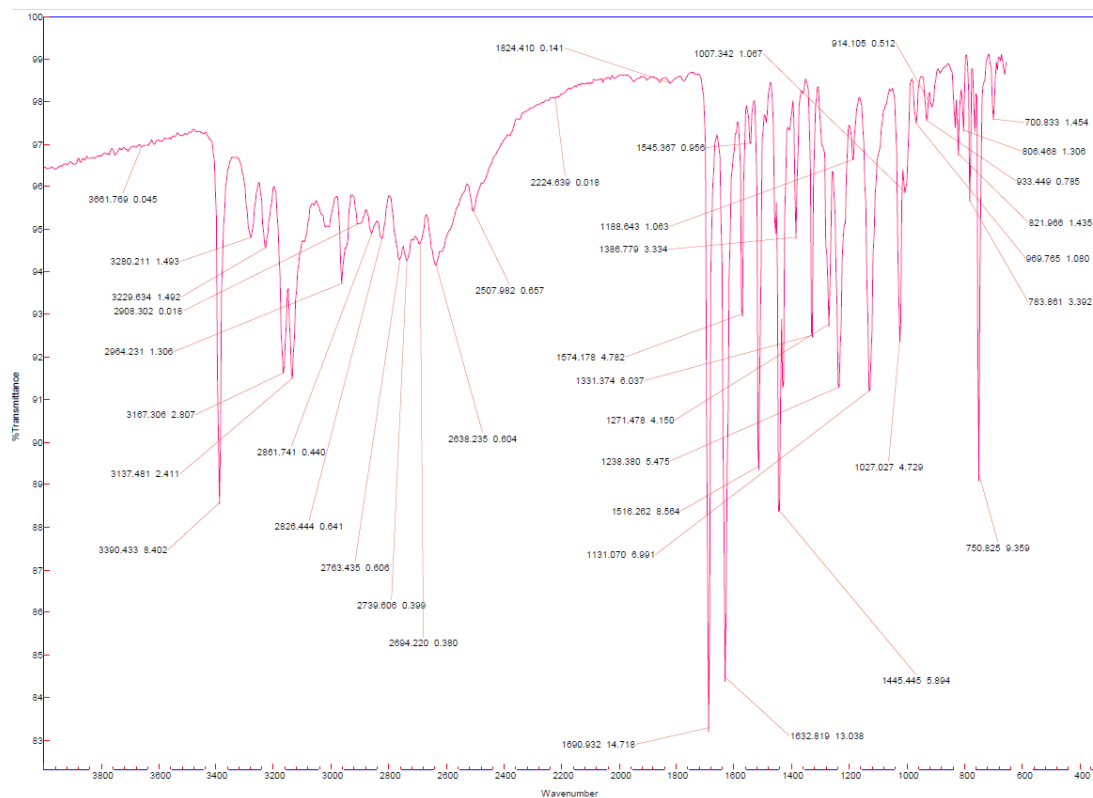


Рисунок А.41 – ИК-спектр 5-амино-1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

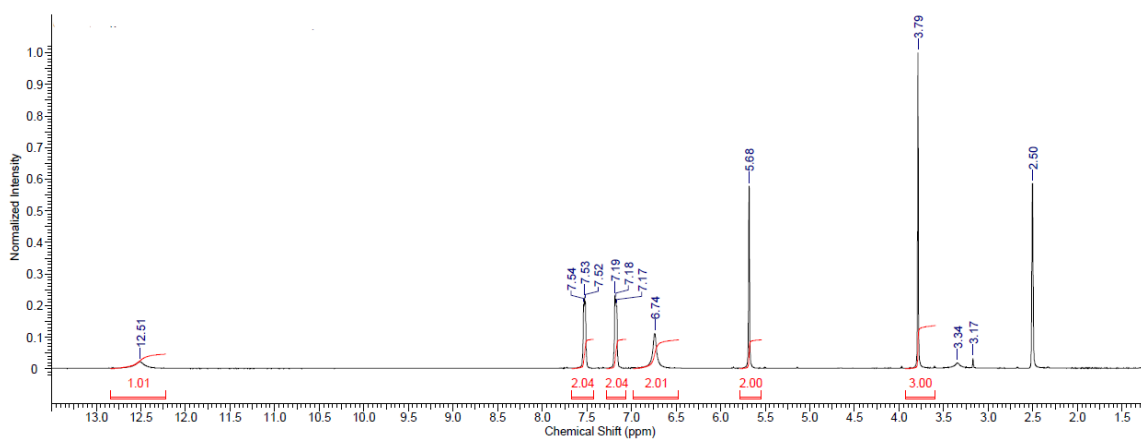


Рисунок А.42 – <sup>1</sup>H ЯМР-спектр 5-амино-1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

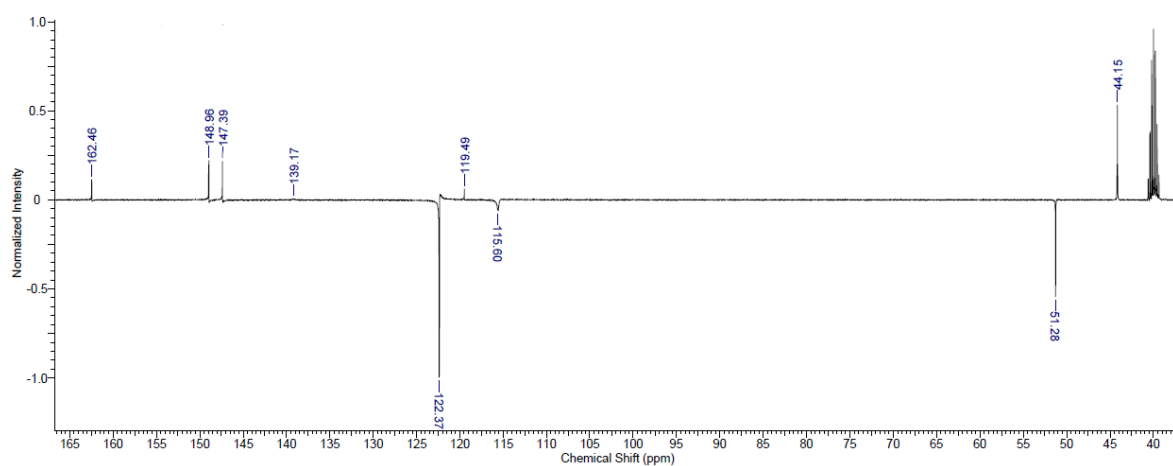


Рисунок А.43 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр 5-амино-1-((1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{DMSO}-d_6$



Рисунок А.44 – ИК-спектр этил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата

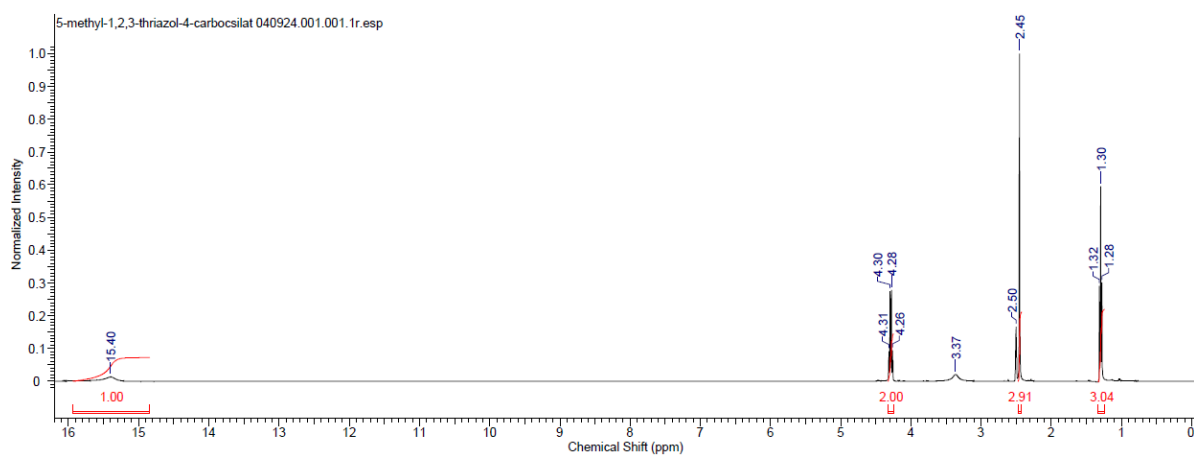


Рисунок А.45 –  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр этил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в  $\text{DMSO-}d_6$

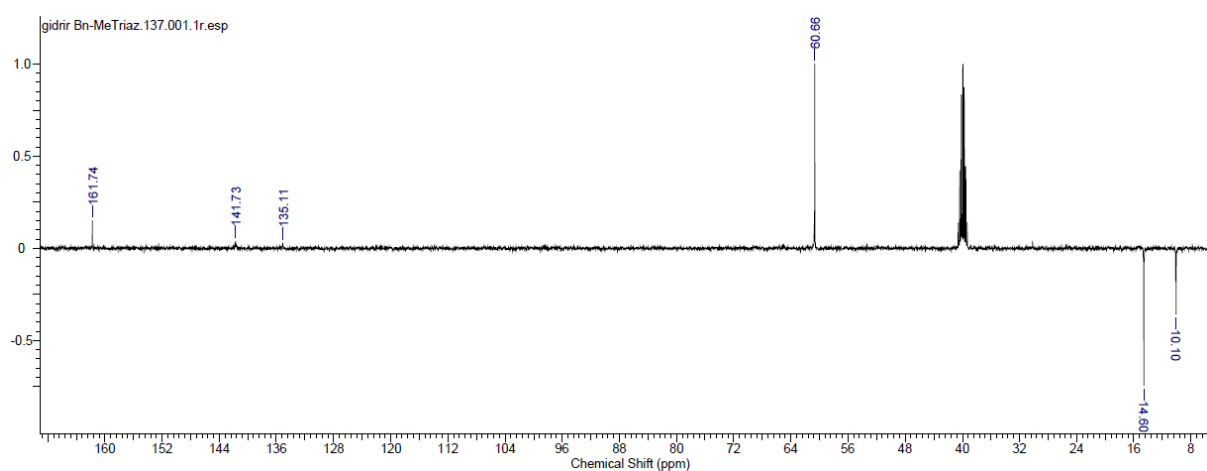


Рисунок А.46 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр этил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в  $\text{DMSO-}d_6$

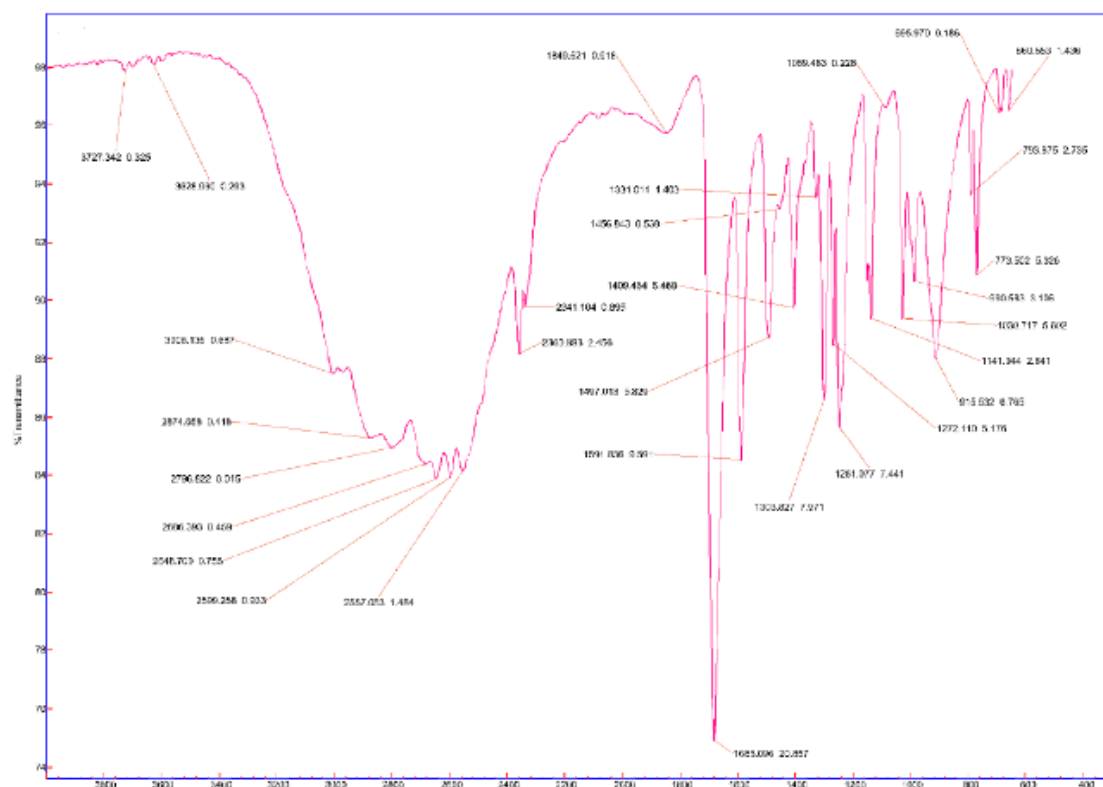


Рисунок А.47 – ИК-спектр 5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты

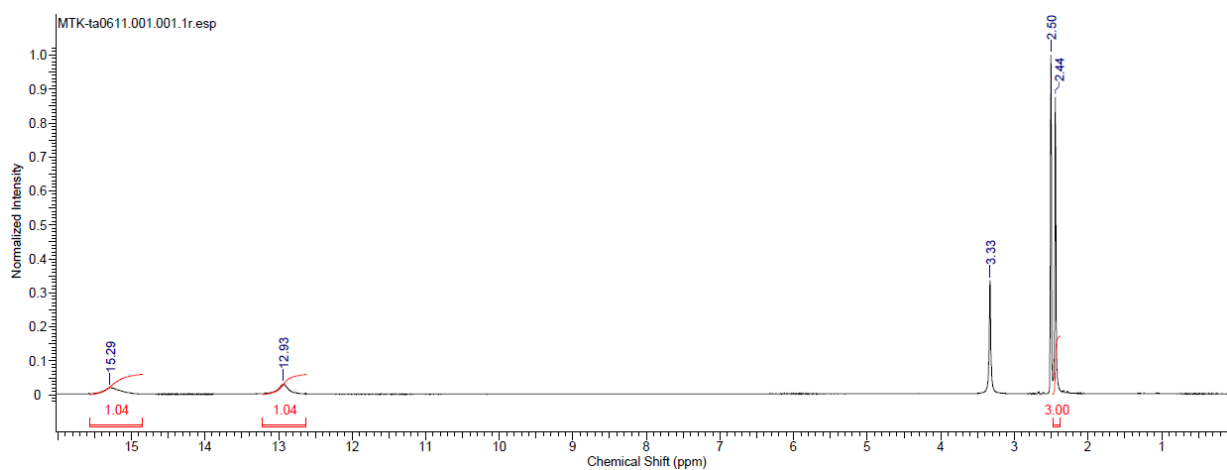


Рисунок А.48 – <sup>1</sup>H ЯМР-спектр 5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

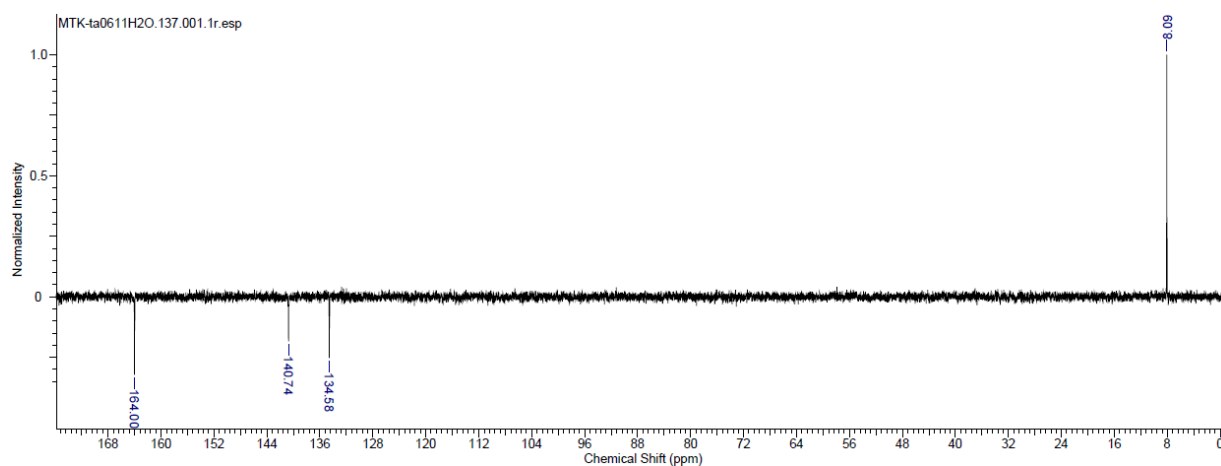


Рисунок А.49 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр 5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в  $\text{D}_2\text{O}$

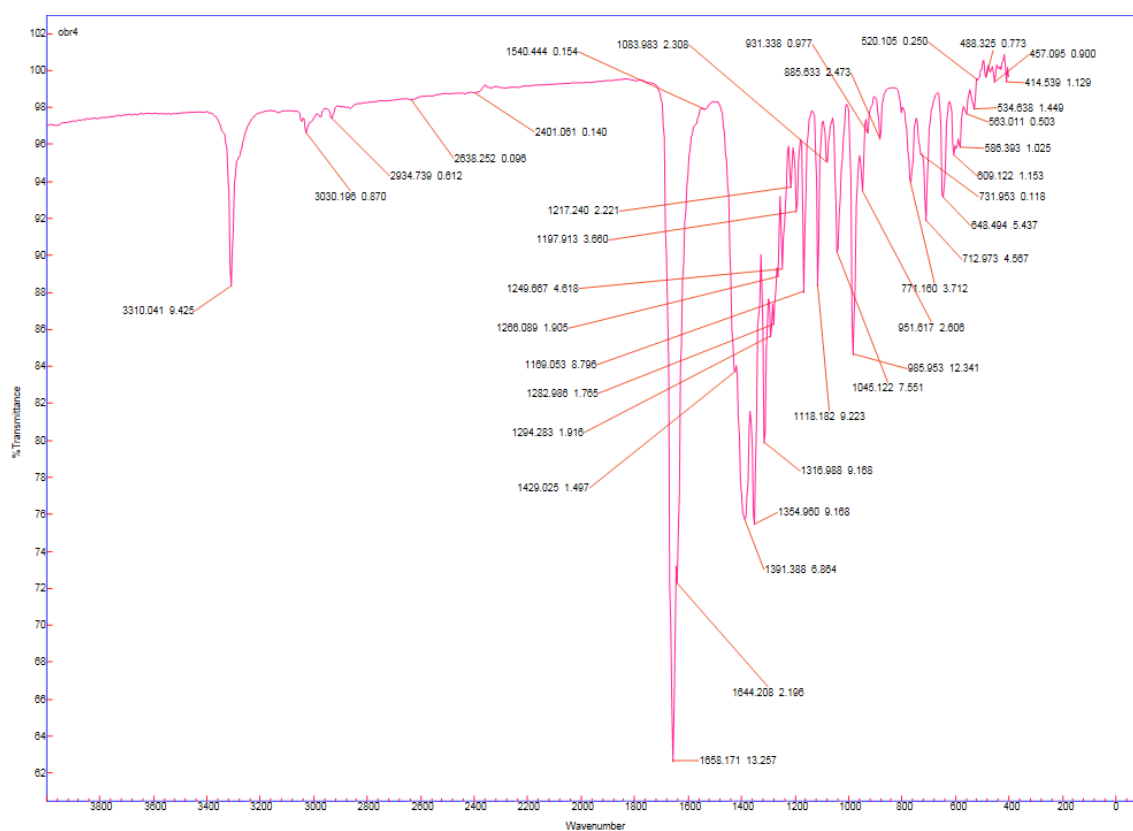


Рисунок А.50 – ИК спектр 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в  $\text{DMSO}-d_6$

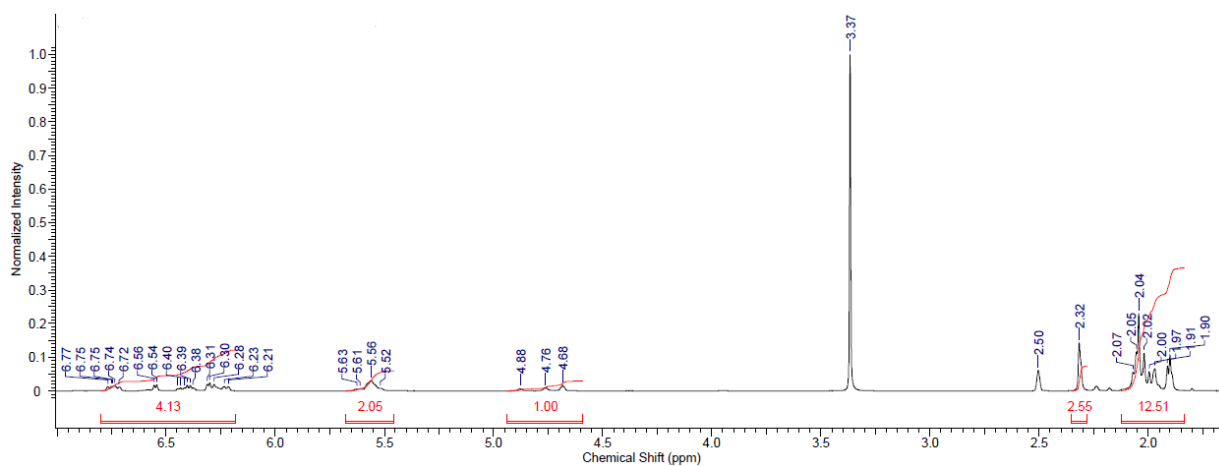


Рисунок А.51 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

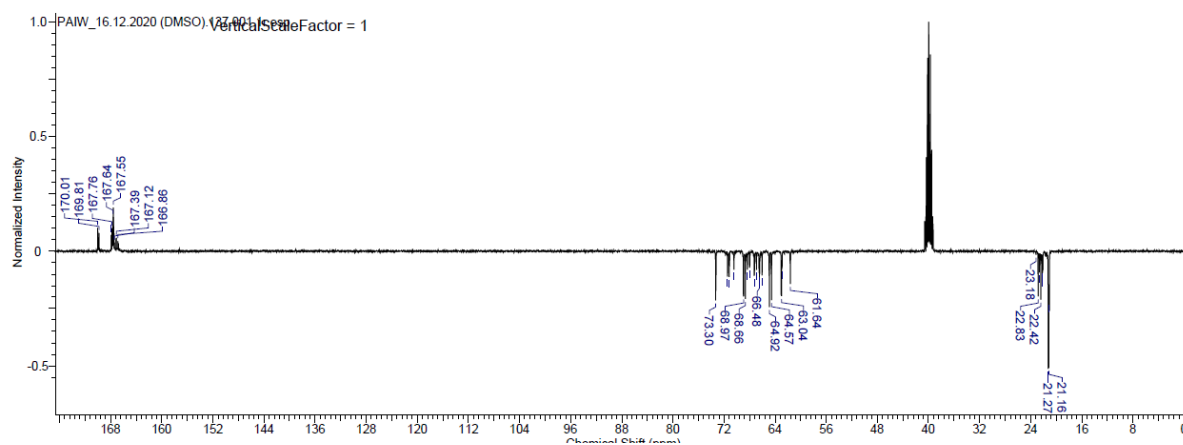


Рисунок А.52 – <sup>13</sup>C ЯМР спектр 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

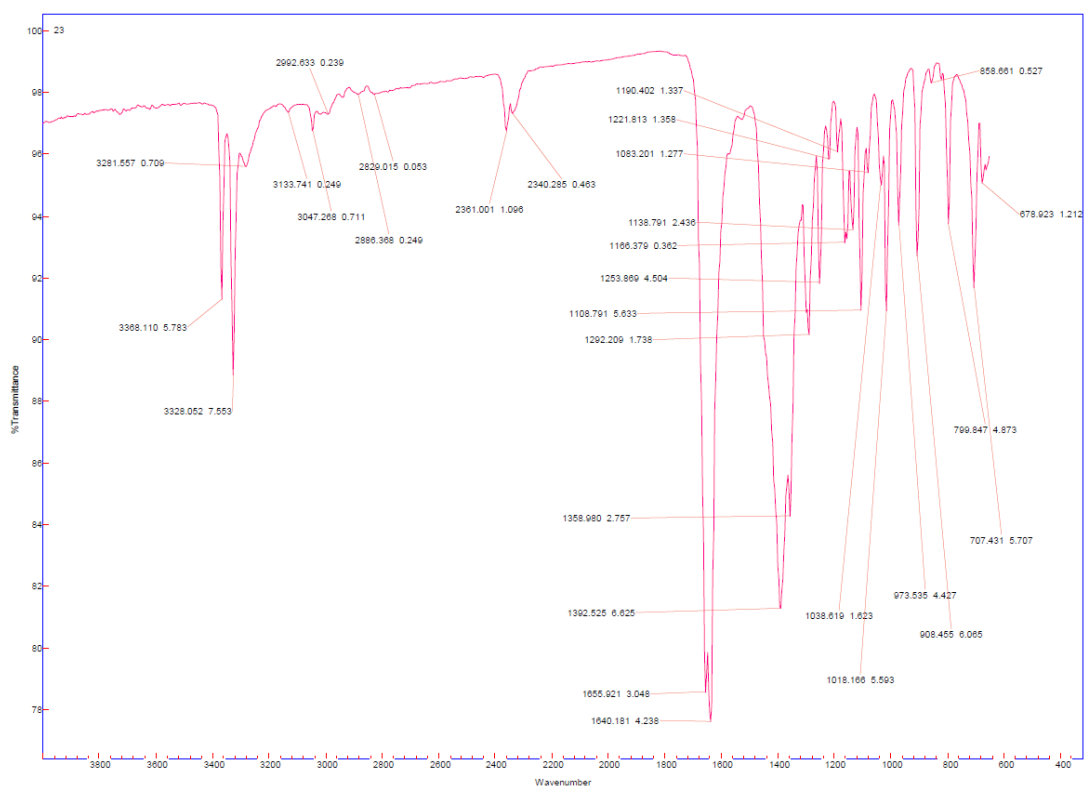


Рисунок А.53 – ИК спектр 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

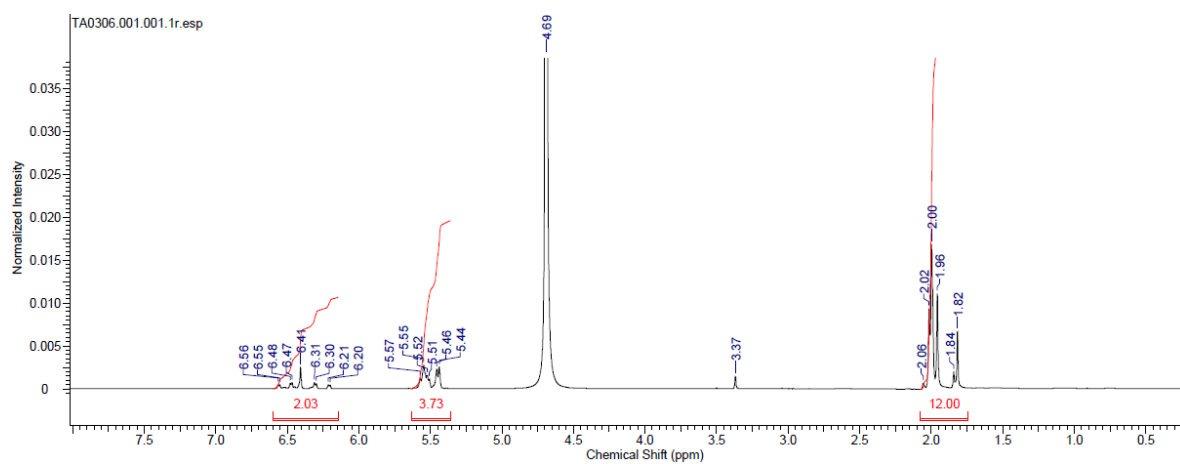


Рисунок А.54 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

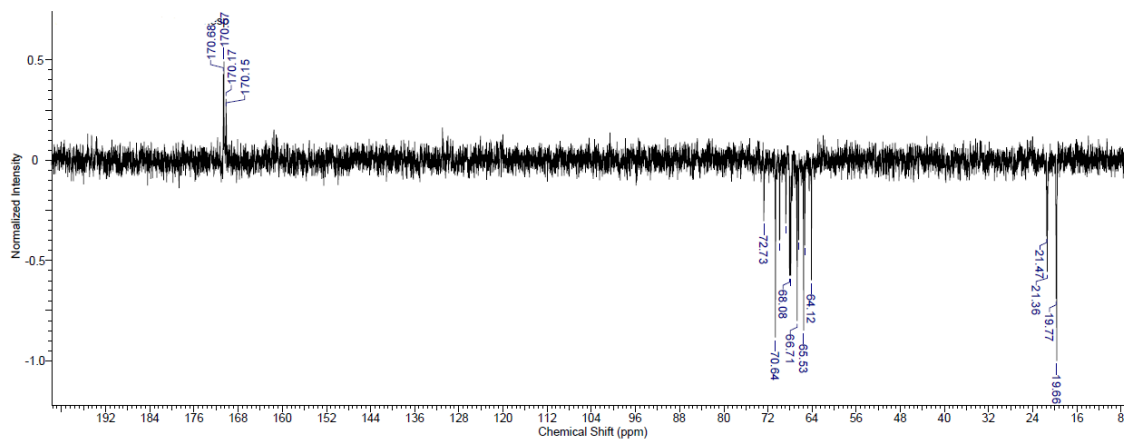


Рисунок А.55 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

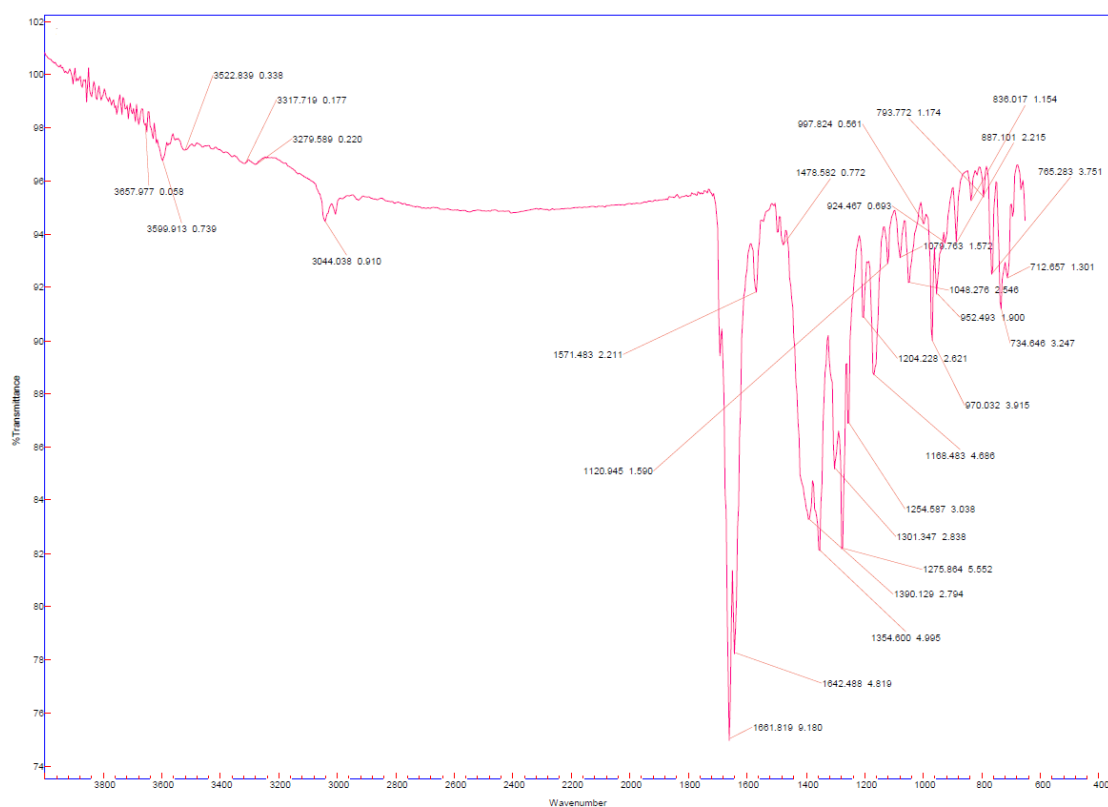


Рисунок А.56 – ИК спектр 4-(1-бензил-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

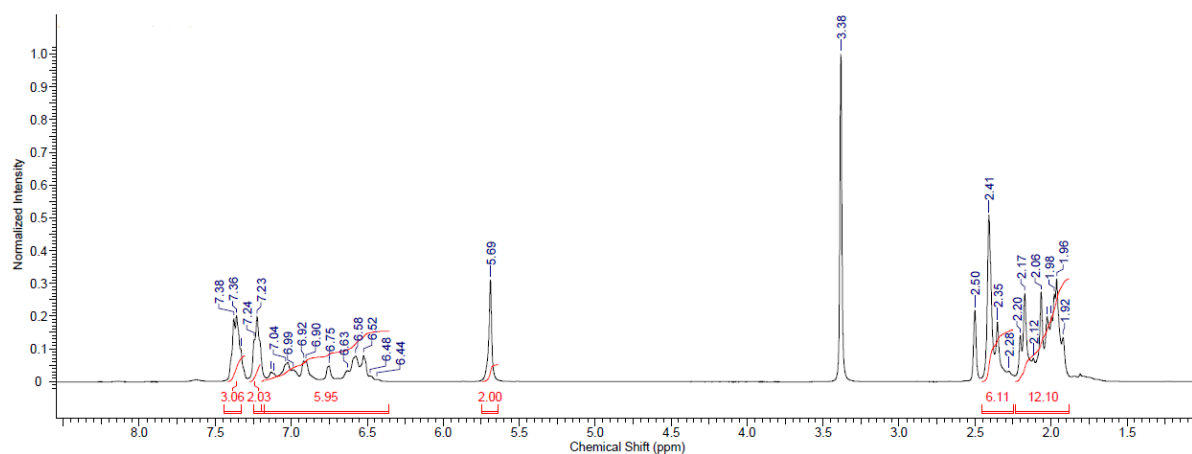


Рисунок А.57 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $d_6$

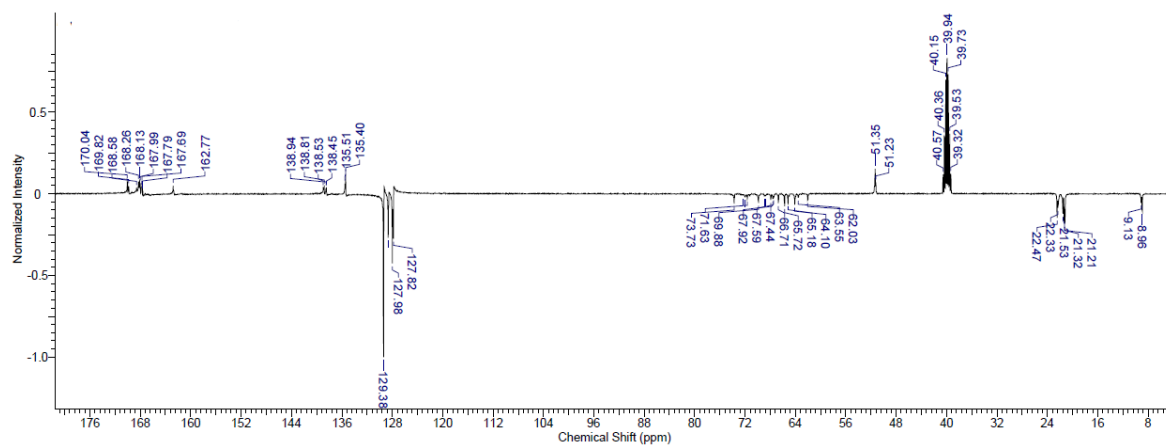


Рисунок А.58 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $d_6$

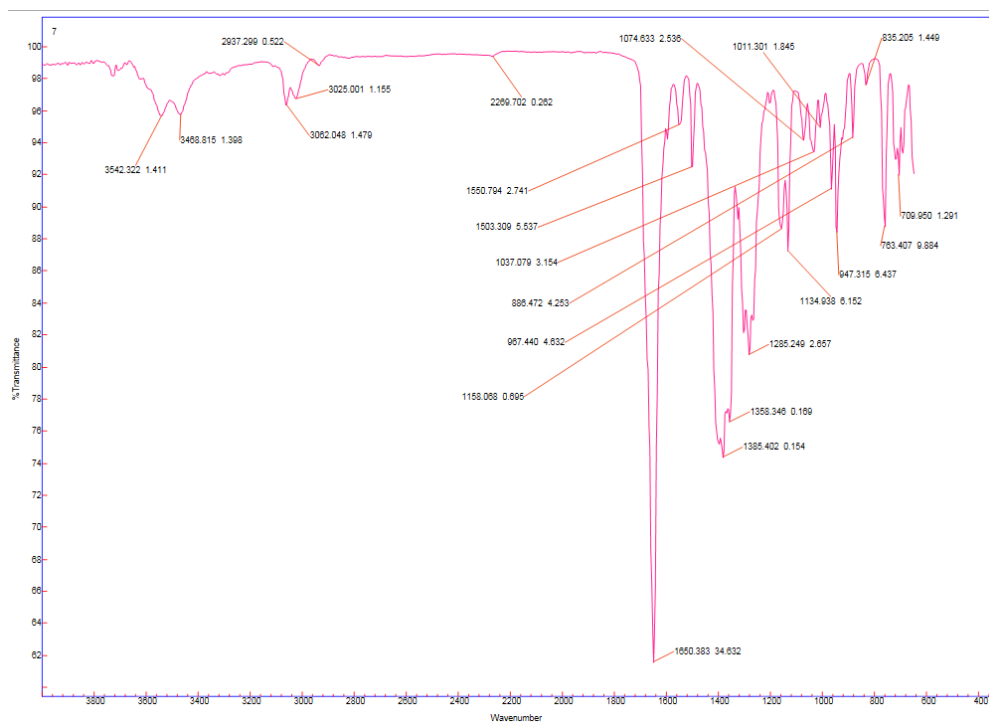


Рисунок А.59 – ИК спектр 4-(5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

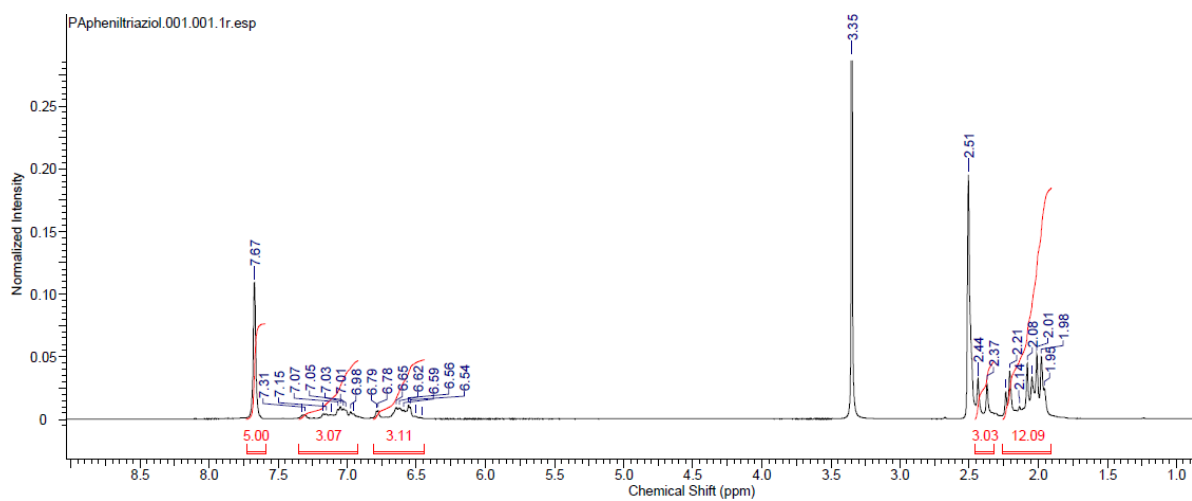


Рисунок А.60 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$

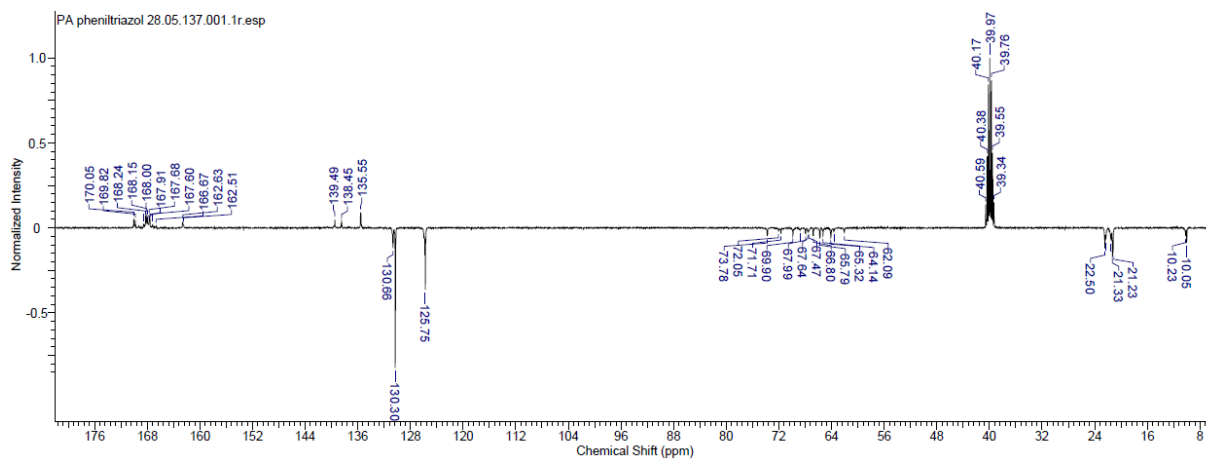


Рисунок А.61 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$

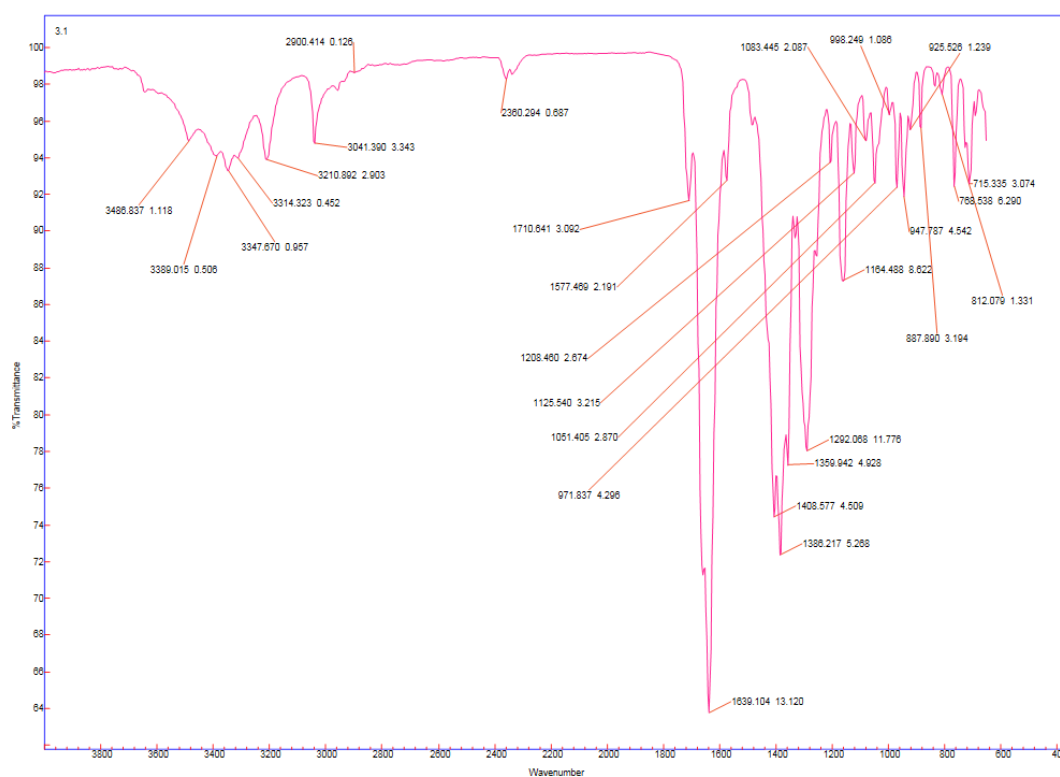


Рисунок А.62 – ИК спектр 4-(1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)- 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

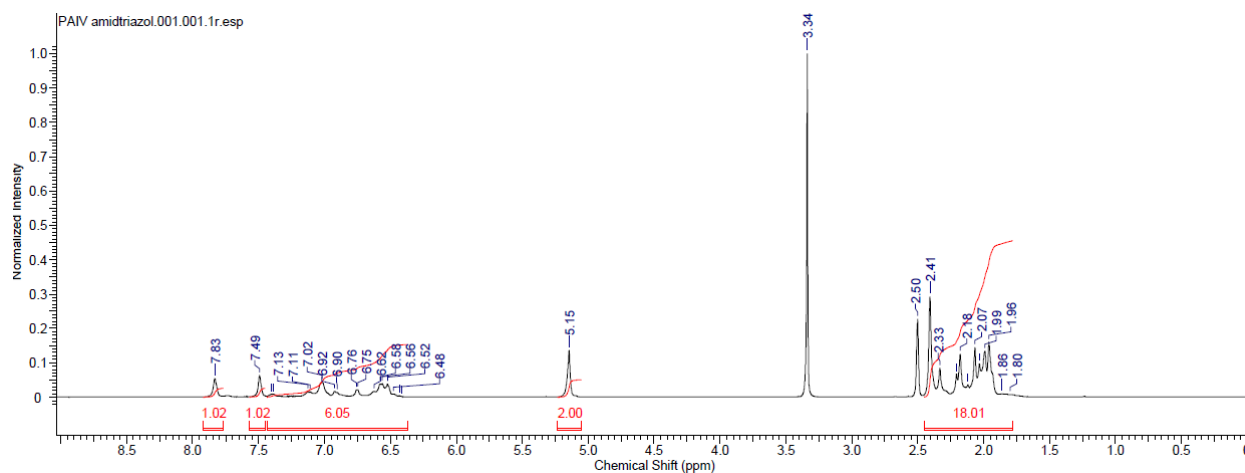


Рисунок А.63 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)- 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в  $\text{DMSO-d}_6$

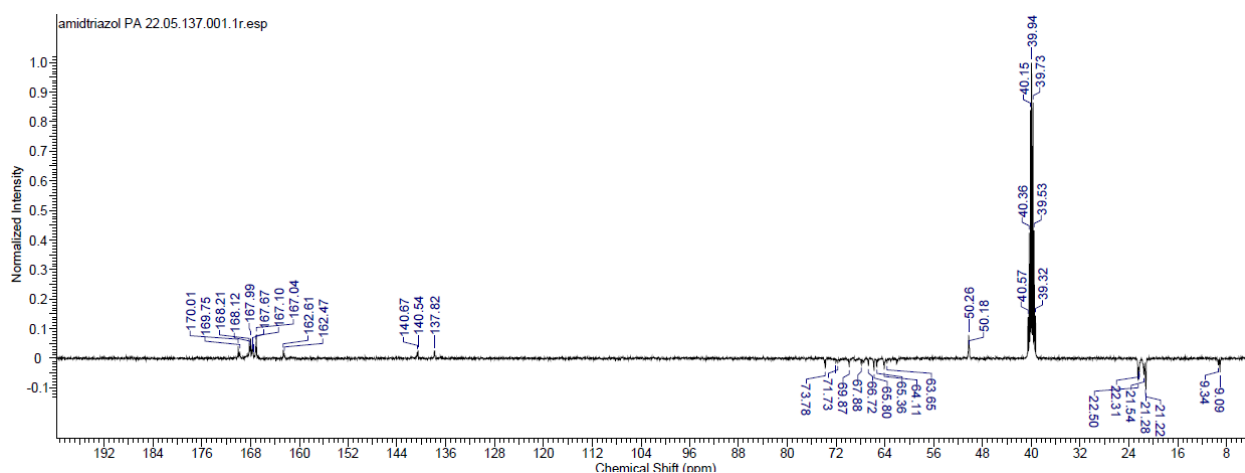


Рисунок А.64 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)- 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в  $\text{DMSO-d}_6$



Рисунок А.65 – ИК спектр 4-((1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

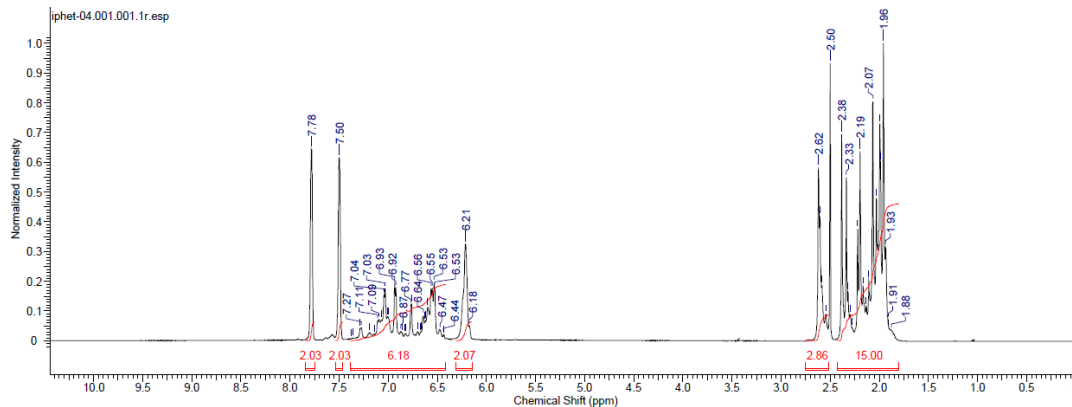


Рисунок А.66 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр 4-((1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО-d<sub>6</sub>

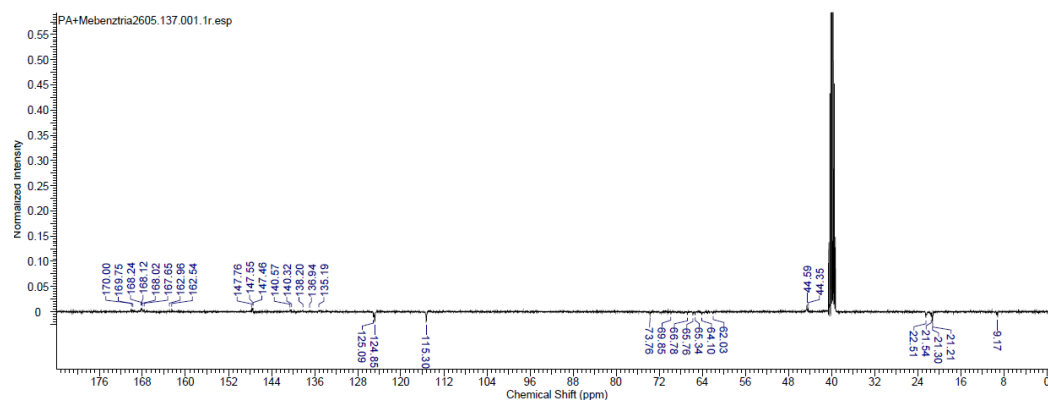


Рисунок А.67 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-((1H-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$

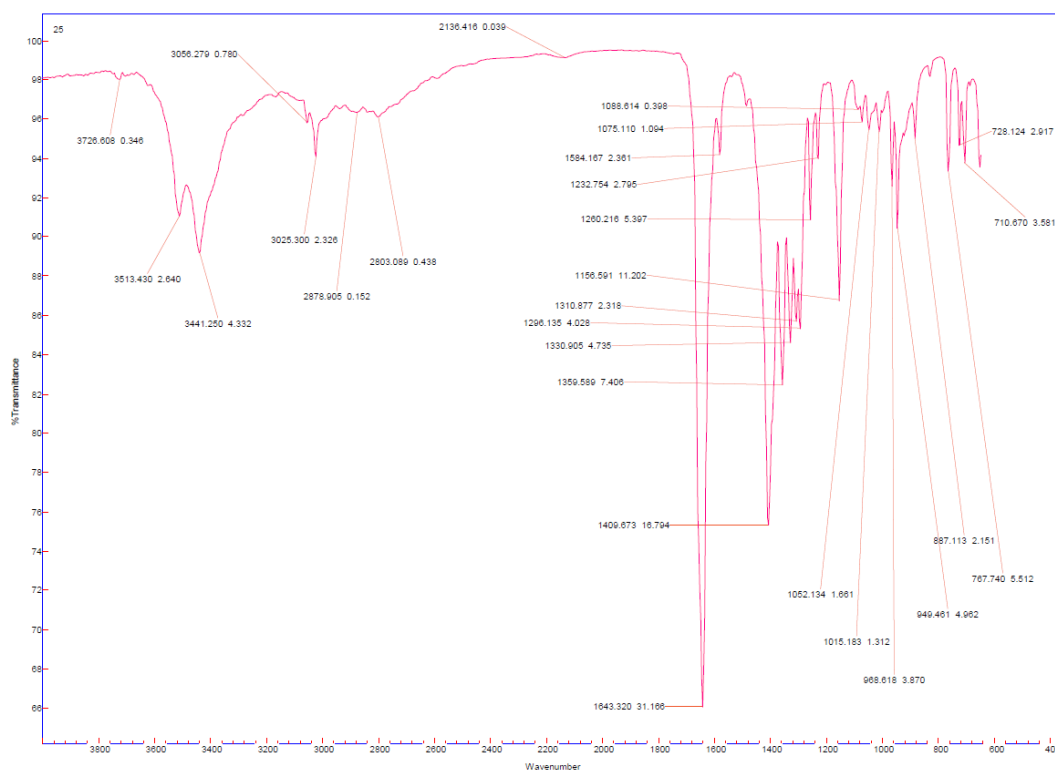


Рисунок А.68 – ИК спектр 4-(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

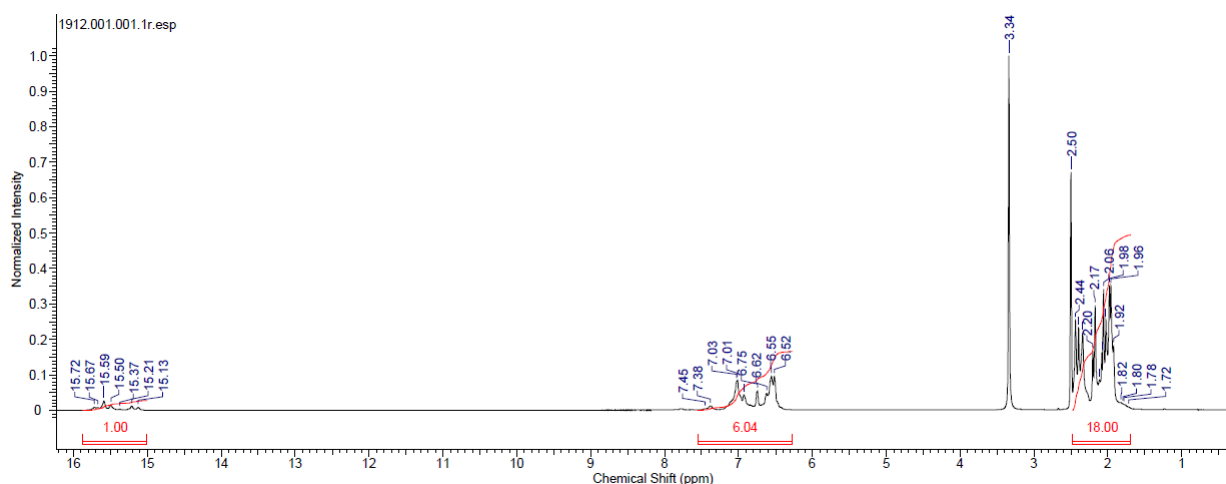


Рисунок А.69 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$

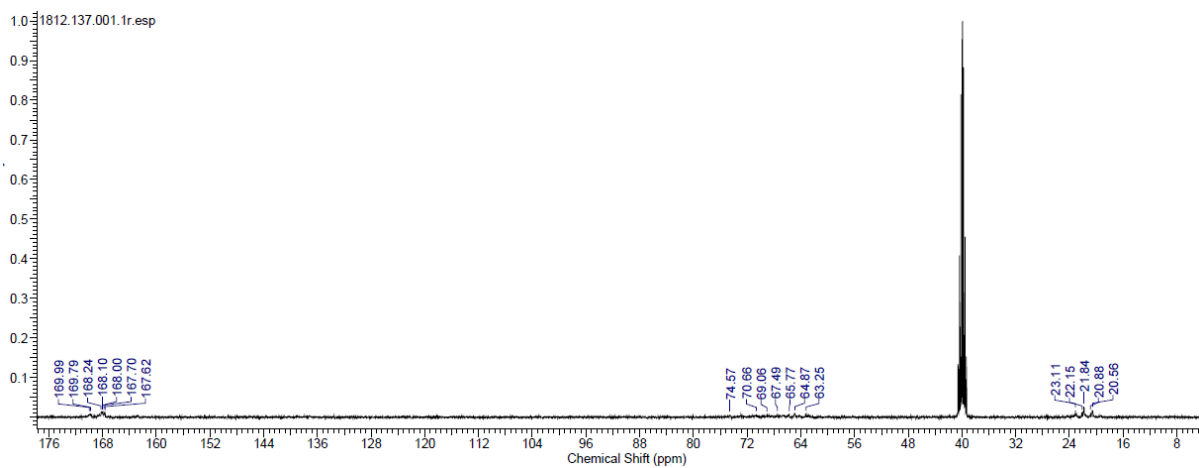


Рисунок А.70 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$



Рисунок А.71 – ИК спектр 4-(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

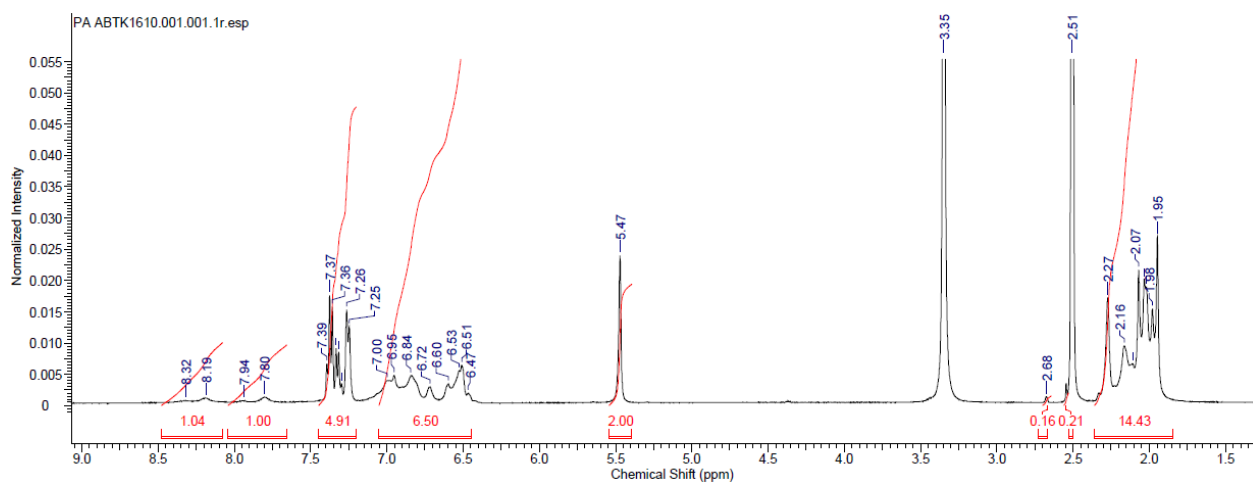


Рисунок А.72 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр 4-(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

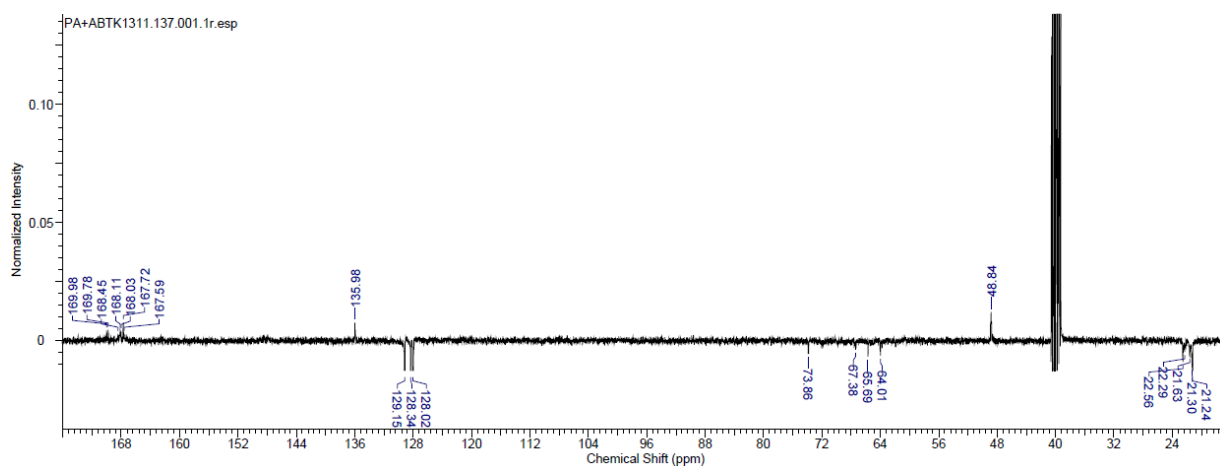


Рисунок А.73 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$

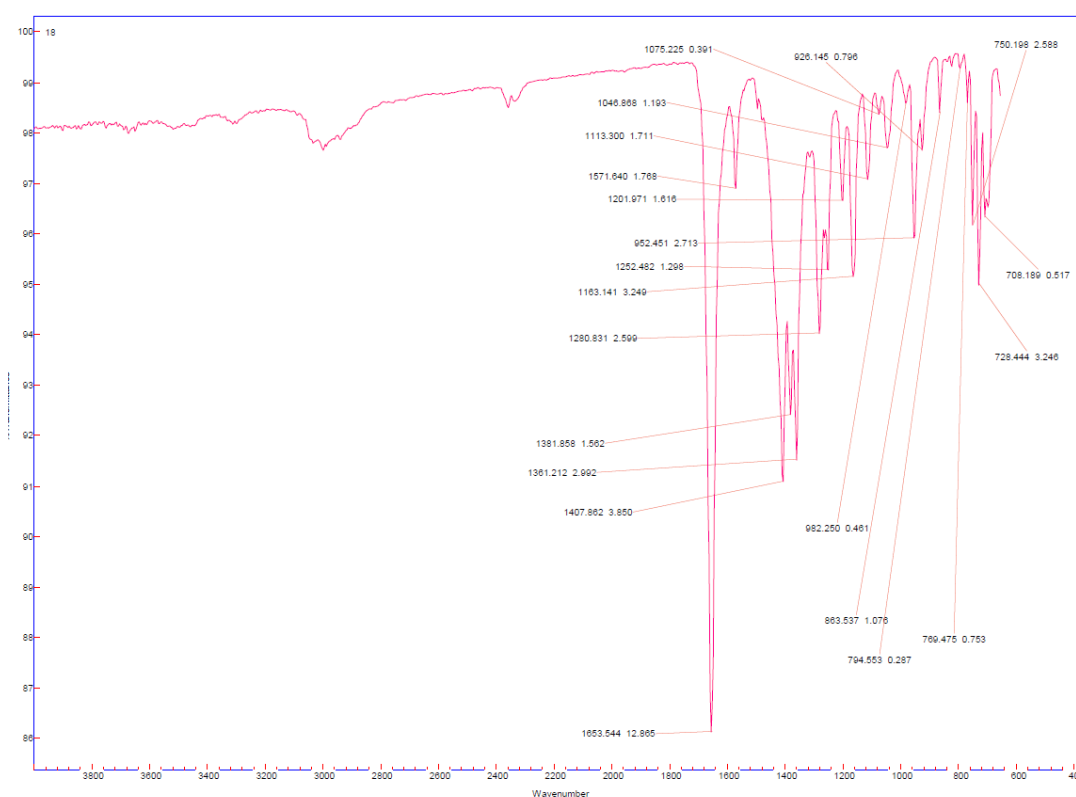


Рисунок А.74 – ИК спектр 4,10-ди(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

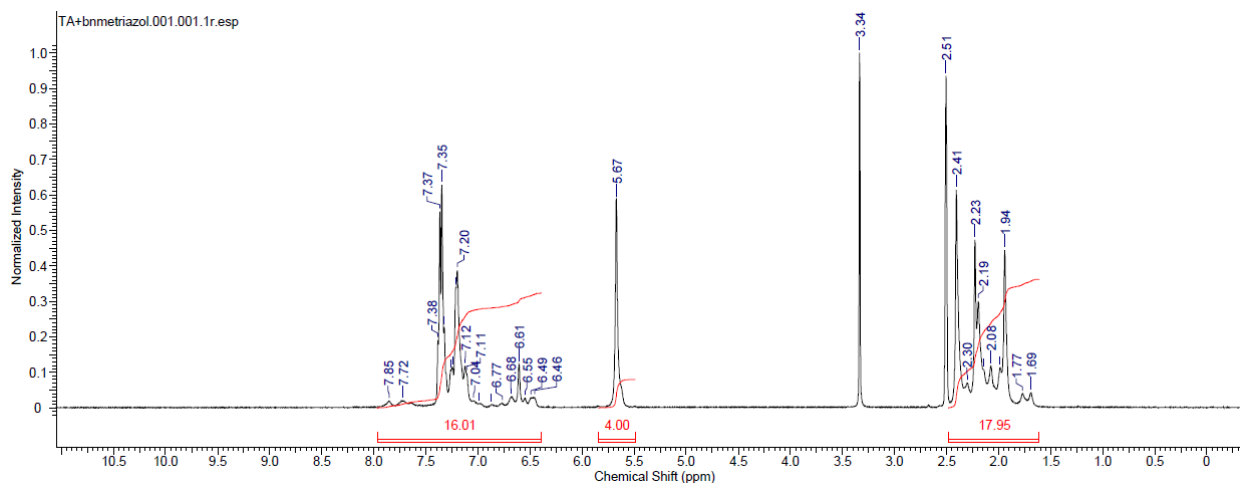


Рисунок А.75 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4,10-ди(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $d_6$

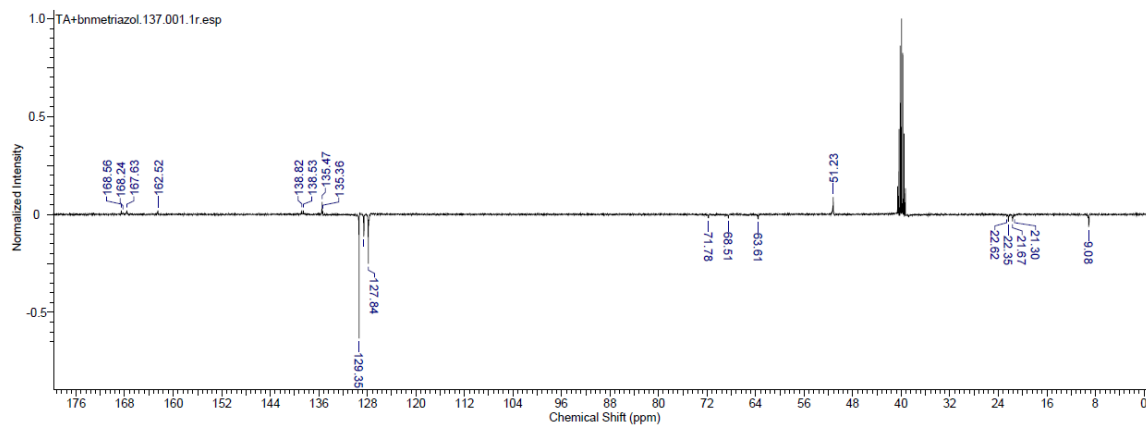


Рисунок А.76 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4,10-ди(1-бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $d_6$

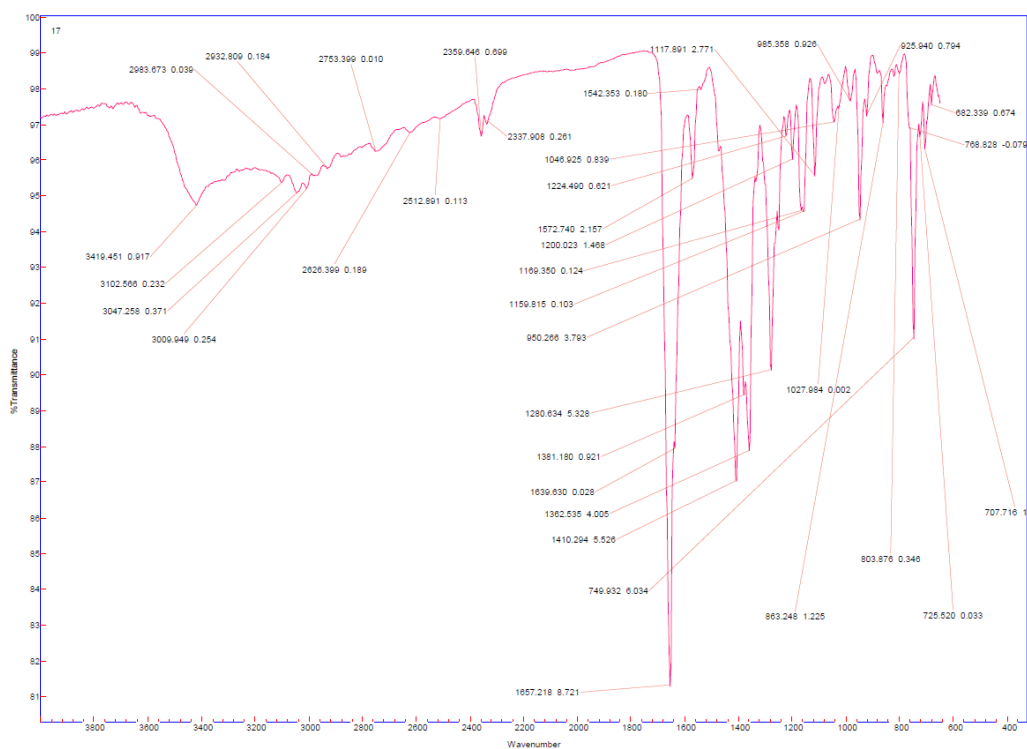


Рисунок А.77 – ИК спектр 4,10-ди(5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

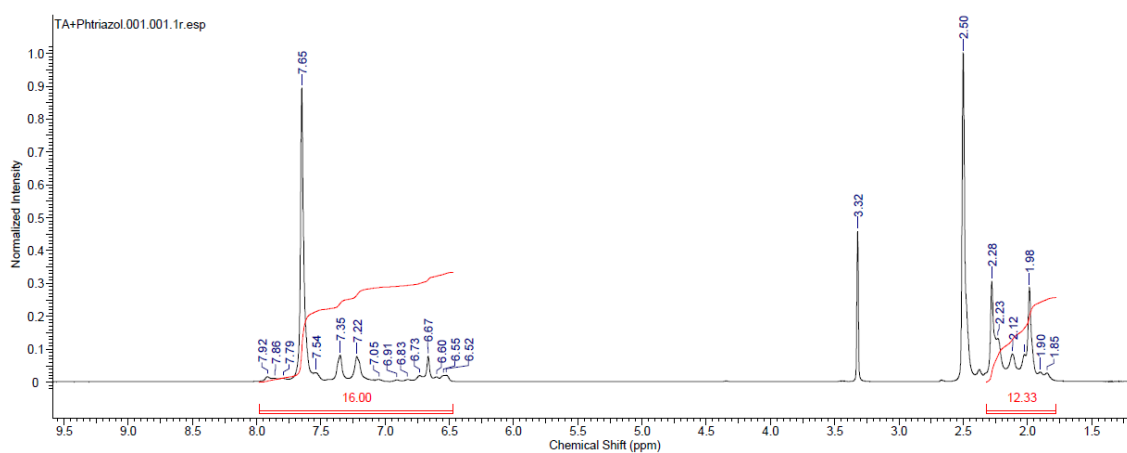


Рисунок А.78 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр 4,10-ди(5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

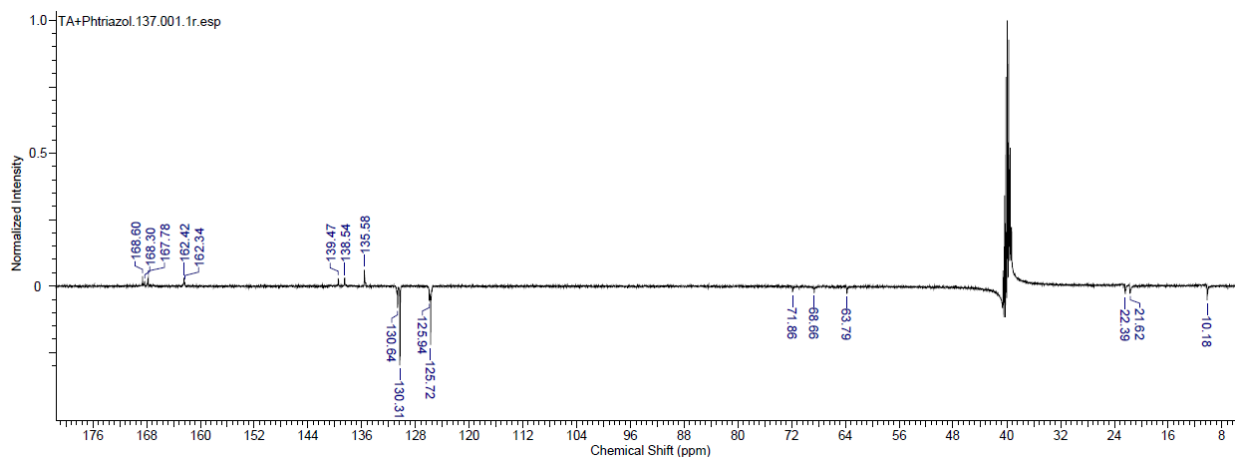


Рисунок А.79 – <sup>13</sup>C ЯМР спектр 4,10-ди(5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

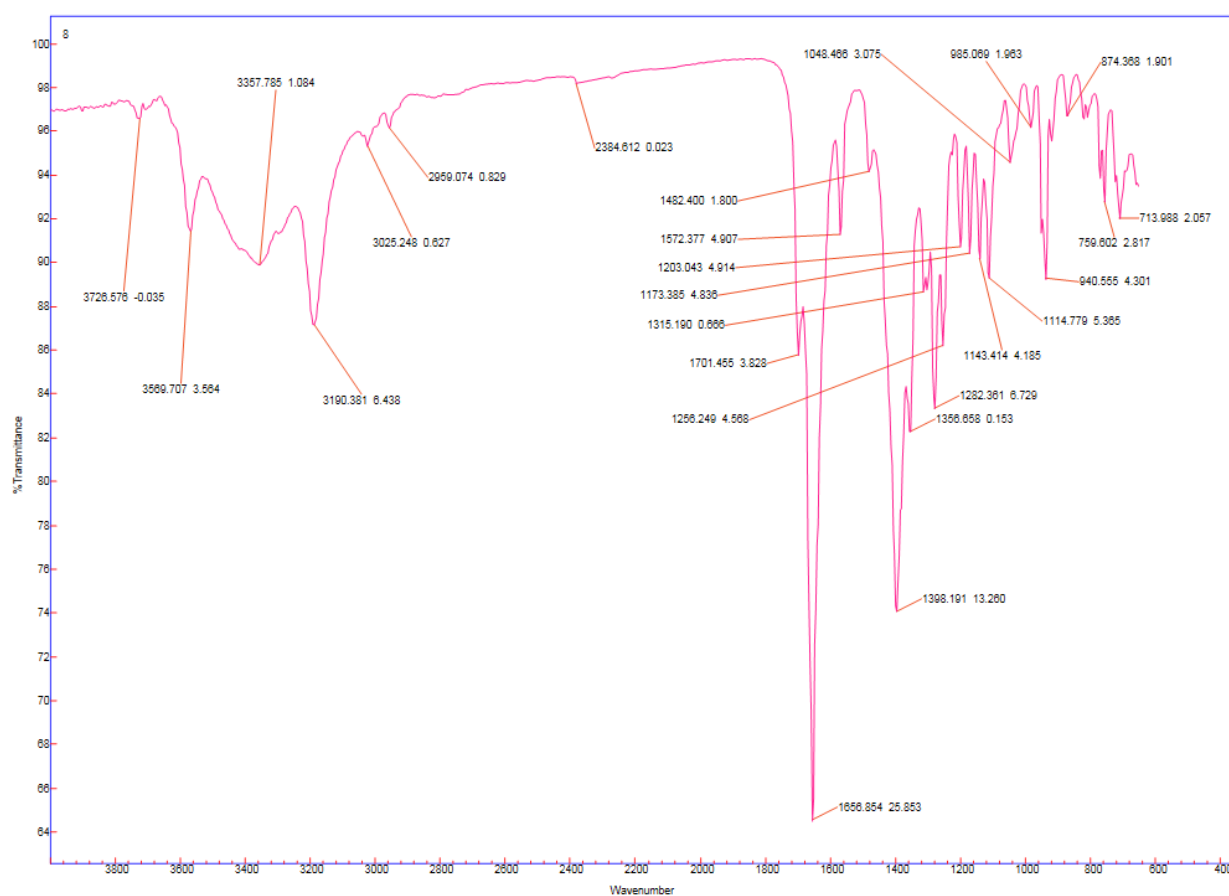


Рисунок А.80 – ИК спектр 4,10-ди(1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

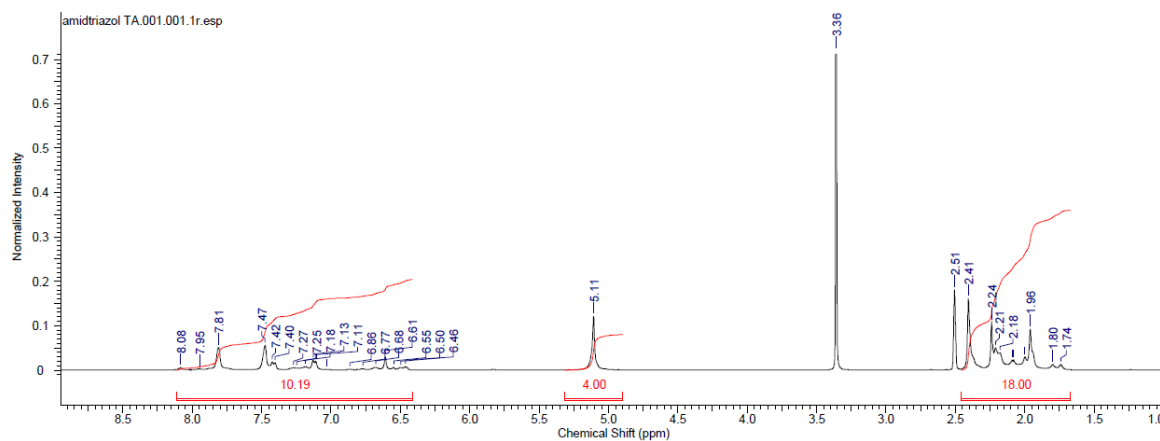


Рисунок А.81 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4,10-ди(1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$

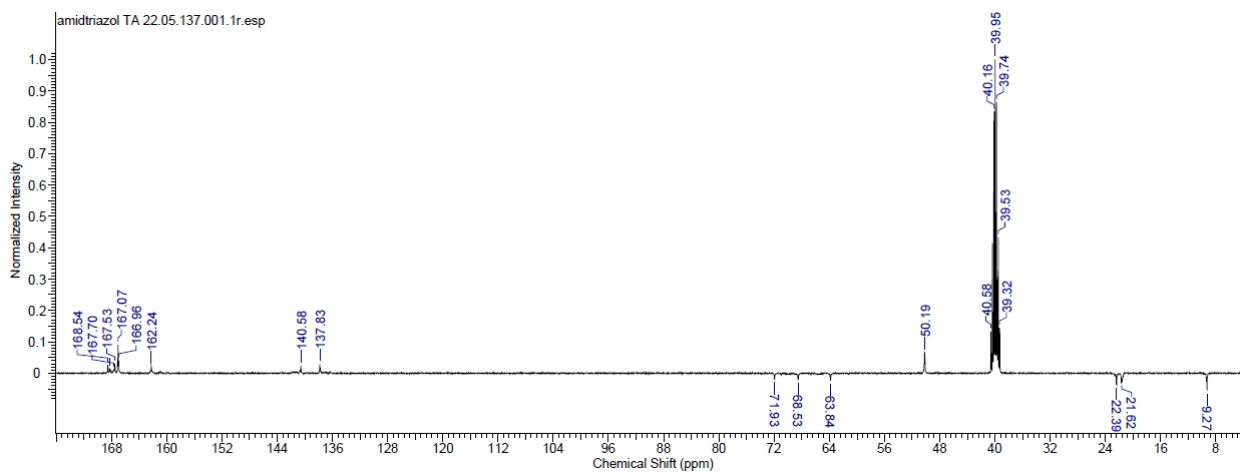


Рисунок А.82 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4,10-ди(1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$

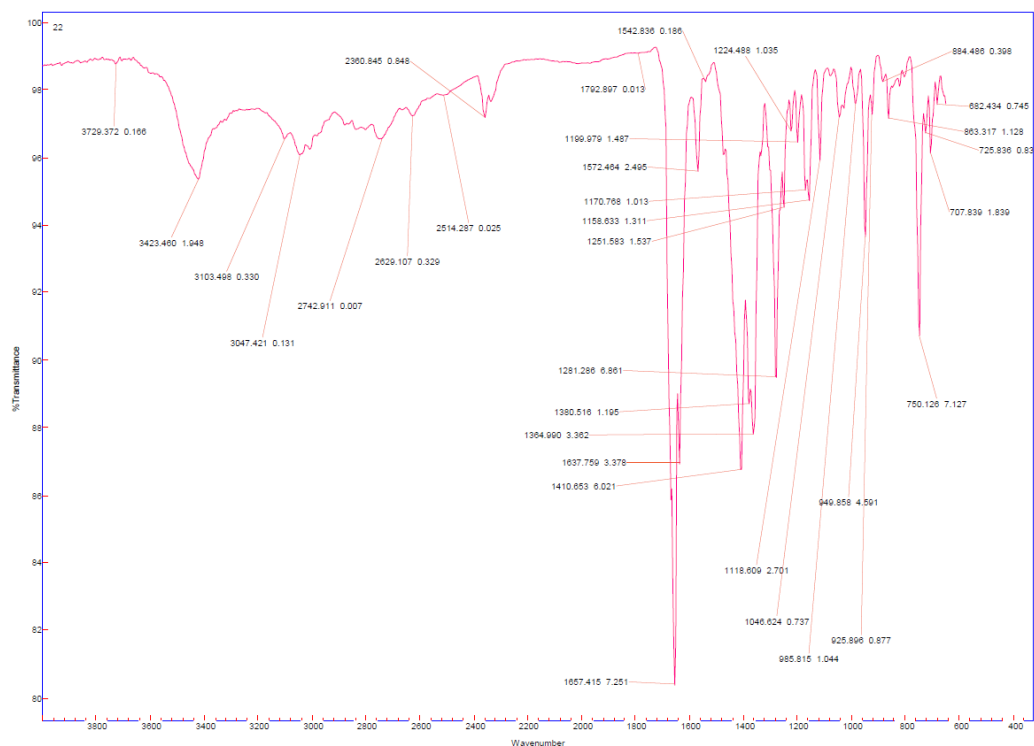


Рисунок А.83 – ИК спектр 4-((1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

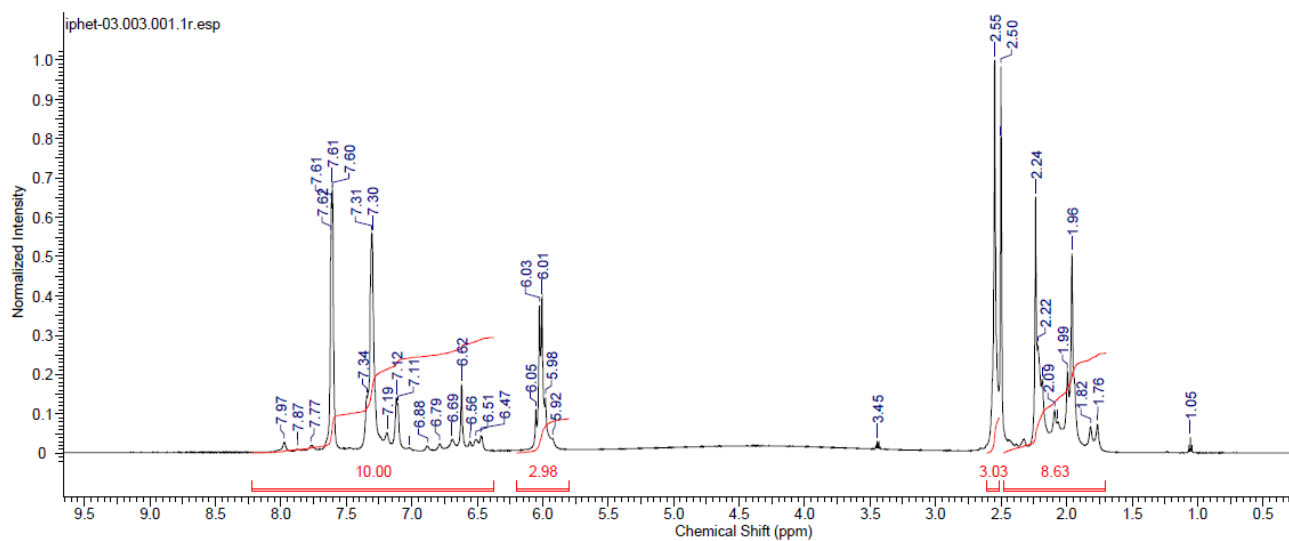


Рисунок А.84 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр 4-((1-(1H-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО-d<sub>6</sub>

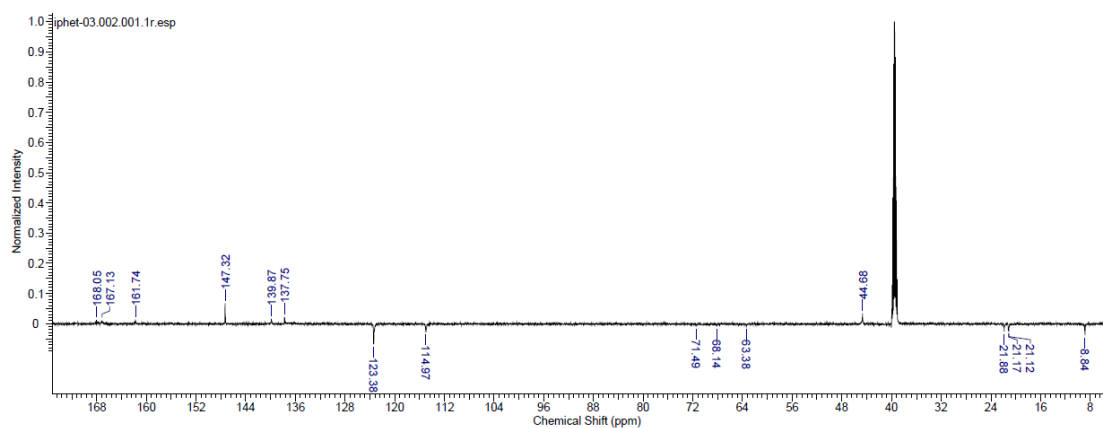


Рисунок А.85 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-((1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)метил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$

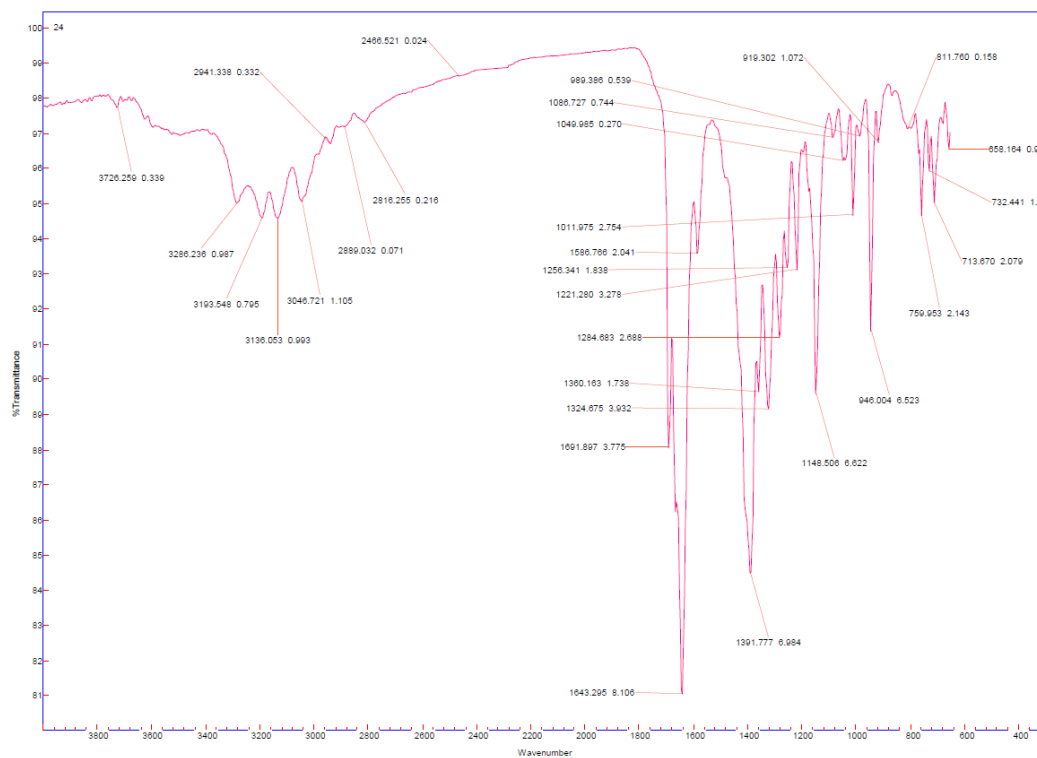


Рисунок А.86 – ИК спектр 4,10-ди(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

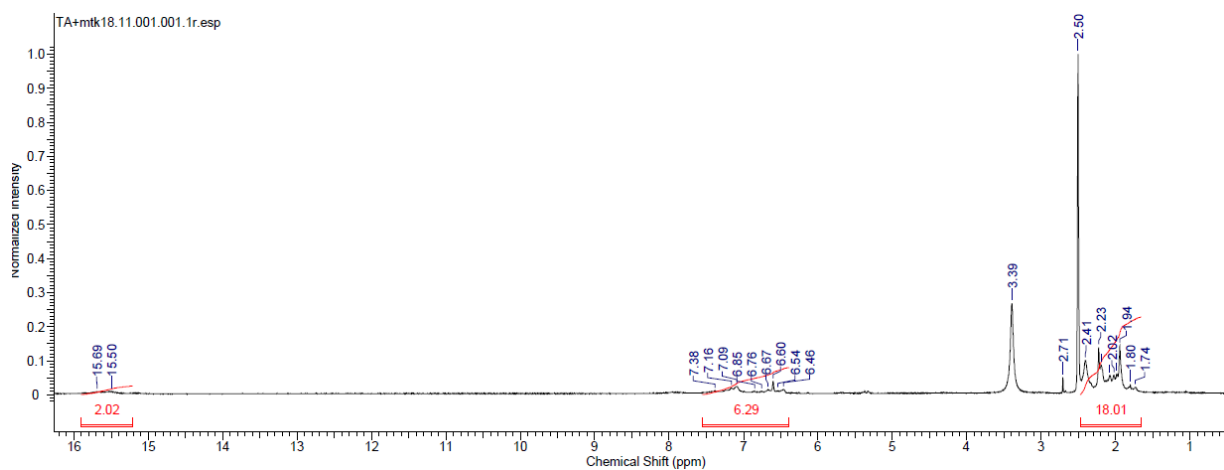


Рисунок А.87 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4,10-ди(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в  $\text{DMSO-d}_6$

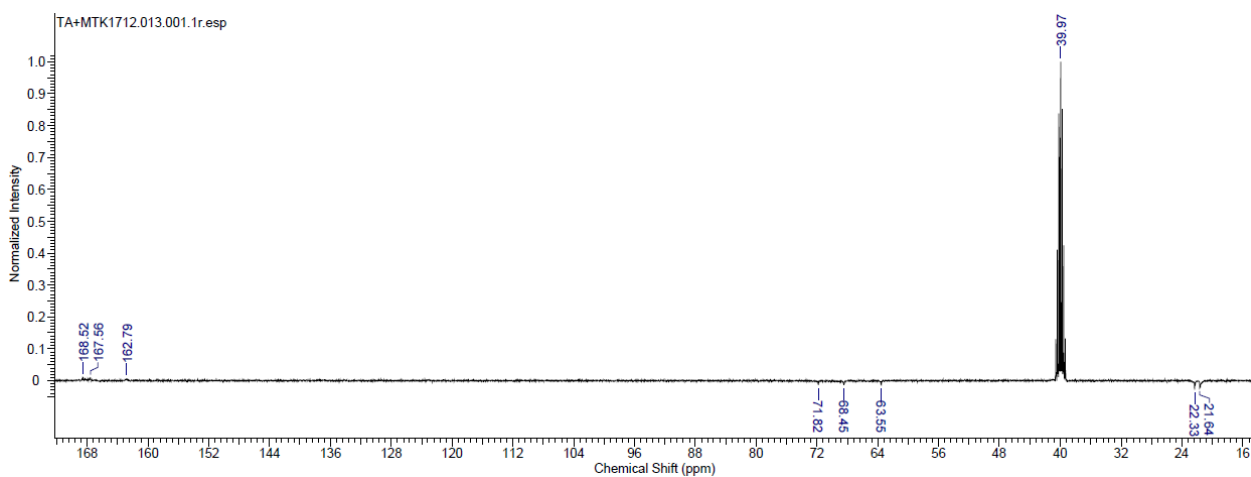


Рисунок А.88 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4,10-ди(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в  $\text{DMSO-d}_6$

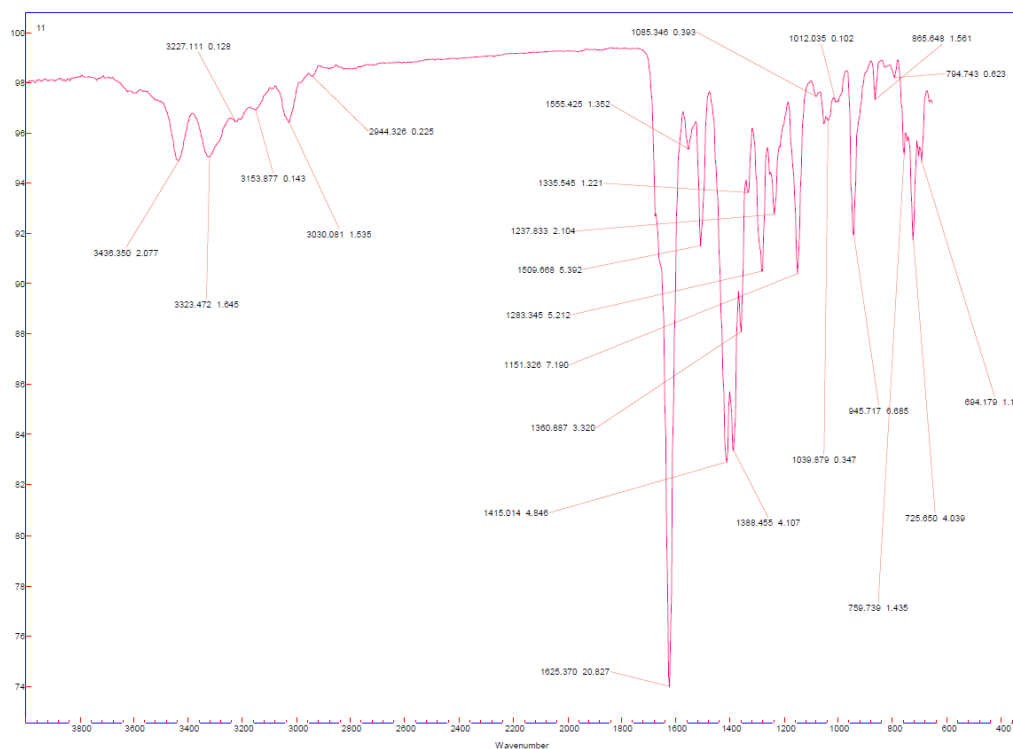


Рисунок А.89 – ИК спектр 4,10-ди(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

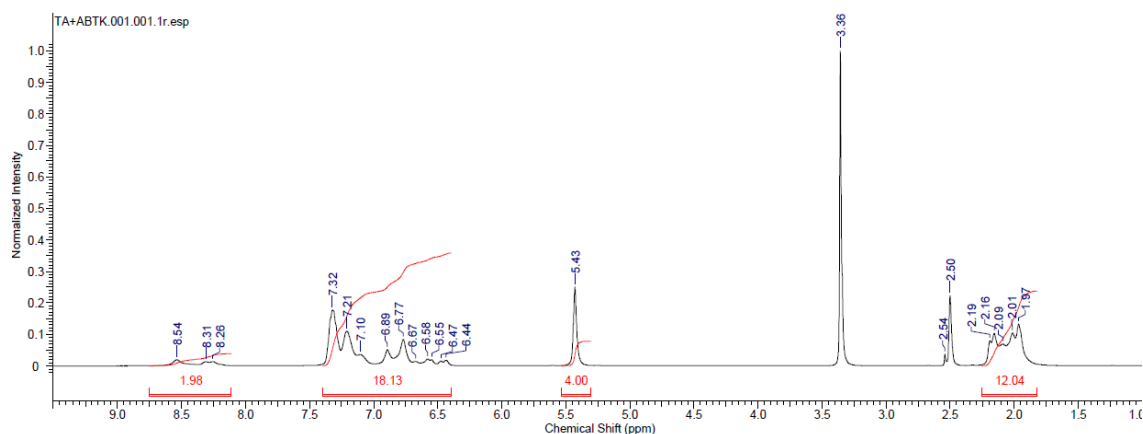


Рисунок А.90 – <sup>1</sup>H ЯМР спектр 4,10-ди(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

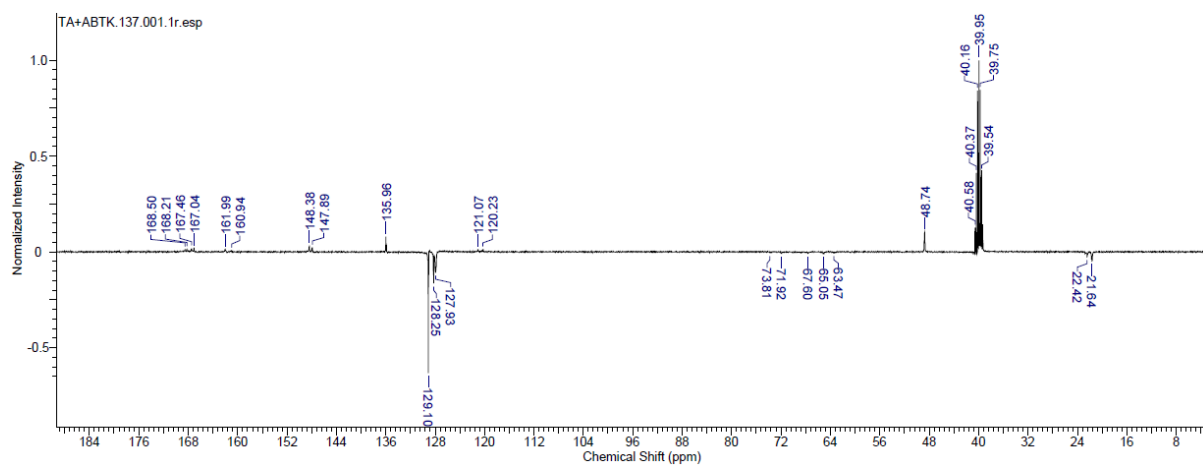


Рисунок А.91 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4,10-ди(5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ДМСО- $\text{d}_6$