

УДК 547.874.8+547.859.2+57.083.3

Є.С. Велігіна <sup>a</sup>, С.Г. Пільо <sup>a</sup>, І.В. Іванова <sup>a, б</sup>, В.С. Броварець <sup>a</sup>**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛО[1,5-*a*][1,3,5]ТРИАЗИНУ І ОКСАЗОЛО[4,5-*d*]ПІРИМІДИНУ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ СУДИНОРОЗШИРЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ**<sup>a</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, м. Київ, Україна<sup>б</sup> Інститут фармакології та токсикології НАМН України, м. Київ, Україна

Синтезовано і охарактеризовано низку похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину і оксазоло[4,5-*d*]піримідину. Піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазини з різноманітними замісниками в четвертому положенні та дихлорометильною групою в другому положенні одержані шляхом реакції гетероциклізації доступних *N*-(2,2-дихлор-1-ціанотеніл)карбоксамідів та 5-амінопіразолів. Оксазоло[4,5-*d*]піримідини одержано за реакцією 2-феніл-4-дихлорометил-1,3-оксазол-5(4*H*)-ону з відповідним гідрохлоридом ариламідину в присутності триетиламіну. При цьому відбувається утворення 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-5(4)-онів, які при нагріванні в піридині зазнають рециклізації з подальшою циклоконденсацією до відповідних оксазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів. Нагріванням останніх в оксихлориді фосфору(V) у присутності *N,N*-диметиланіліну отримано оксазоло[4,5-*d*]піримідини з лабільним атомом хлору в положенні 7, заміщення якого різноманітними амінами приводить до 7-амінопохідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину. Вивчення впливу синтезованих сполук на тонус судин показало, що частина досліджуваних зразків виявляла різну за силою вазодилаторну активність. Встановлено, що 2-дихлорометил-7-метил-4-(фуран-2-іл)піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин та 2-дихлорометил-7-метил-4-(піридин-3-іл)піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин продемонстрували чітко виражену дозо-залежну судинорозширювальну дію і тому за умови їх подальших досліджень можуть мати перспективу для розробки на їхній основі нових вазодилаторних лікарських засобів. Дослідження біологічної активності похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину не виявило потенційних вазодилаторних засобів серед наданих сполук, оскільки вони демонстрували низьку судинорозширювальну дію або вазоактивності не проявляли.

**Ключові слова:** піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин, оксазоло[4,5-*d*]піримідин, вазодилатор, судинорозширювальна дія, синтез.

DOI: 10.32434/0321-4095-2023-147-2-51-60

**Вступ**

Відомо, що серцево-судинні захворювання займають провідне місце в структурі загальної захворюваності та являють собою основний фактор смертності в усьому світі [1]. Фармакологічні судинорозширювальні засоби (вазодилатори) використовуються для корекції порушень в роботі кровоносних судин і серця, опосередковано впливаючи на периферичний та коронарний кровообіг. Вазодилатори здатні розширювати кровоносні судини, забезпечуючи більший при-

плив крові до тканин організму [2]. Вони мають важливе значення у лікуванні та профілактиці насамперед артеріальної гіпертензії [3], а також тісно пов'язаних із нею гострої серцевої недостатності [4], цереброваскулярних захворювань [5], стенокардії [6] тощо. Незважаючи на існування значної кількості вазодилаторів різних класів, багато з них є недостатньо ефективними і часто викликають небажані побічні ефекти. Тому дослідження, що спрямовані на пошук нових судинорозширювальних фармакологічних

© Є.С. Велігіна, С.Г. Пільо, І.В. Іванова, В.С. Броварець, 2023

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

*Synthesis of pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine and oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives and study of their vasodilator activity*

засобів, залишаються нині актуальними.

Піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазини – 5-азаізостери пурину – є сильнодіючими сполуками потенційно терапевтичного значення. Похідні даної гетероциклічної системи проявили яскраво виражену біологічну активність, ставши одним із основних каркасів для створення нових лікарських засобів. Вони продемонстрували значний потенціал при використанні їх у розробці протипухлинних та противірусних засобів [7,8], а також інгібіторів різних кіназ, антагоністів канабіноїдних, аденозинових рецепторів і рецепторів кортикотропін-релізінг-гормону [9,10]. Очікується, що успіх у розробці нових біоактивних сполук, сконструйованих із використанням цієї гетероциклічної платформи, буде продовжувати зростати. Тому видається актуальним пошук ще недосліджених фармакологічних властивостей даних гетероциклів із метою виявити серед них потенційні вазодилататори.

Неабиякий інтерес в галузі медичної хімії також викликають оксазоло[4,5-*d*]піримідини, яким властива подібна до пурину структура. Проте обмежений доступ до цієї платформи призвів до недостатньої кількості біологічних досліджень і тому оксазоло[4,5-*d*]піримідини являють собою маловивчений клас сполук [11]. Серед оксазоло[4,5-*d*]піримідинів знайдено всього кілька перспективних біологічно активних сполук: інгібітори амідгідролази жирних кислот та моногліцерид ліпази, деякі антивірусні та протипухлинні засоби [12]. Оскільки в літературних джерелах наразі відсутні відомості про вплив похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину на судинний тонус, дослідження у цьому напрямі залишаються перспективними.

Таким чином, метою даного дослідження стало отримання похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину і оксазоло[4,5-*d*]піримідину та вивчення їх вазоактивних властивостей для подальшої розробки нових фармакологічних засобів.

#### **Методика експерименту**

*Хімічні дослідження. Матеріали та методи дослідження структури синтезованих речовин*

Комерційно доступні реагенти використовували без додаткового очищення. Розчинники очищали дистиляцією з використанням зазначених сушильних агентів: ТГФ (Na/бензофенон), ДМФА, MeCN (CaH<sub>2</sub>), MeOH (Mg). Моніторинг реакцій проводили за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинках SiO<sub>2</sub> 60 F<sub>254</sub> фірми Merck. Температури плавлення визначали на приладі Fisher-Johns або Stuart SMP40. Спектри

ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C реєстрували на спектрометрах Bruker Avance II (296,2 К, 400 і 101 МГц, відповідно) або Agilent DD2 500 (353,2 К, 500, 376 і 125 МГц, відповідно) у ДМСО-*d*<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D або CDCl<sub>3</sub>, внутрішній стандарт – сигнал залишкових протонів розчинника. Мас-спектри фіксували при використанні рідинної хроматомас-спектрометричної системи на хроматографі Agilent 1200 Series, оснащеному діодною матрицею із мас-селективним детектором G6130A (іонізація розпиленням в електричному полі при атмосферному тиску). Елементний аналіз сполук проводився в лабораторії аналітичної хімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України.

#### **Загальна методика синтезу піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів 1–11**

До розчину одного з 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів I–V (0,01 моль) в тетрагідрофурані (30 мл), було додано еквівалентну кількість одного з 5-амінопіразолів VI–IX (0,01 моль) і триетиламіну (0,01 моль), після чого реакційна суміш перемішувалась при кімнатній температурі 24 год, а далі піддавалась нагріванню при 55–60°C впродовж 2 год. Після випаровування розчинника у вакуумі твердий залишок розтирали у воді, відфільтровували та перекристалізовували [13].

#### **2-Дихлорометил-4,7-диметилпіразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин (1)**

Жовта кристалічна речовина. Вихід: 75%. T<sub>пл.</sub> 108–110°C (H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 2,49 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,91 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,69 (с, 1H, C–H піразол), 7,26 (с, 1H, CHCl<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 14,5; 19,2; 70,9; 97,6; 147,5; 157,2; 158,0; 158,8. MS, m/z: 231 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **2-Дихлорометил-7-метил-4-(4-метилфеніл)-піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин (2)**

Вихід: 70%. Темно-жовта кристалічна речовина. T<sub>пл.</sub> 155–157°C (MeCN). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 2,43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,52 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,75 (с, 1H, C–H піразол), 7,33 (с, 1H, CHCl<sub>3</sub>), 7,44 (д, J=7.8 Гц, 2H, ArH), 8,67 (д, J=7,9 Гц, 2H, ArH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 14,6; 21,4; 71,0; 97,4; 126,6; 129,0; 131,2; 144,3; 150,0; 153,7; 157,4; 158,6. MS, m/z: 307 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 54,71; H 3,93; Cl 23,16; N 18,16. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Розраховано, %: C 54,74; H 3,94; Cl 23,08; N 18,24.

#### **2-Дихлорометил-7-метил-4-(фуран-2-іл)-піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин (3)**

Вихід: 66%. Жовта кристалічна речовина. T<sub>пл.</sub> 187–189°C (MeCN). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 2,55 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,79 (с, 1H, C–H

піразол), 6,98–6,99 (м, 1H, фуран), 7,38 (с, 1H, CHCl<sub>2</sub>), 8,33 (с, 1H, C–H фуран), 8,44 (д, J=2,9 Гц, 1H, C–H фуран). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 15,2; 71,5; 98,1; 114,4; 125,9; 142,9; 144,8; 149,7; 150,4; 157,9; 159,2. MS, m/z: 285 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 46,65; Н 2,82; Cl 25,12; N 19,70. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: С 46,67; Н 2,85; Cl 25,04; N 19,79.

*2-Дихлорометил-7-феніл-4-(фуран-2-іл)піразоло[1,5-а][1,3,5]тріазин (4)*

Вихід: 75%. Кристалічна речовина коричневого кольору. T<sub>пл.</sub> 203–205<sup>o</sup>C (MeCN+ДМФА, 4:1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,03 (с, 1H, C–H піразол), 7,41 (д, J=1,5 Гц, 1H, СН фуран), 7,50–7,57 (м, 4H, CHCl<sub>2</sub>, H-3,4,5 Ph), 8,20 (д, J=7,8 Гц, 2H, H-2,6 Ph), 8,36 (с, 1H, C–H фуран), 8,63 (д, J=3,9 Гц, 1H, C–H фуран). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 71,5; 95,3; 114,6; 126,4; 127,4; 129,5; 130,7; 131,7; 142,9; 145,2; 150,5; 150,6; 158,1; 159,0. MS, m/z: 345 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 55,65; Н 2,88; Cl 20,60; N 16,30. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: С 55,67; Н 2,92; Cl 20,54; N 16,23.

*2-Дихлорометил-7-(4-метилфеніл)-4-(фуран-2-іл)піразоло[1,5-а][1,3,5]тріазин (5)*

Вихід: 73%. Кристалічна речовина коричневого кольору. T<sub>пл.</sub> 209–211<sup>o</sup>C (MeCN+ДМФА, 4:1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 2,39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>, ArH), 7,02–7,04 (м, 1H, C–H фуран), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 2H, H-3,5 ArH), 7,41 (с, 1H, CHCl<sub>2</sub> або C–H піразол), 7,45 (с, 1H, CHCl<sub>2</sub> або C–H піразол), 8,09 (д, J=8,3 Гц, 2H, H-2,6 Ar), 8,36 (с, 1H, C–H фуран), 8,63 (д, J=3,4 Гц, 1H, C–H фуран). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 21,5; 71,5; 95,0; 114,6; 126,3; 127,3; 128,9; 130,1; 140,5; 142,9; 145,1; 150,5; 150,5; 158,1; 159,1. MS, m/z: 359 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 56,80; Н 3,35; Cl 19,80; N 15,55. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: С 56,84; Н 3,37; Cl 19,74; N 15,60.

*2-Дихлорометил-7-(4-флуорофеніл)-4-(фуран-2-іл)піразоло[1,5-а][1,3,5]тріазин (6)*

Вихід: 66%. Кристалічна речовина коричневого кольору. T<sub>пл.</sub> 191–193<sup>o</sup>C (MeCN+ДМФА, 4:1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,02–7,03 (м, 1H, фуран), 7,36–7,42 (м, 3H, C–H піразол, H-3,5 ArH), 7,50 (с, 1H, CHCl<sub>2</sub>), 8,24–8,28 (м, 2H, H-2,6 ArH), 8,36 (с, 1H, C–H, фуран), 8,62 (д, J=3,4 Гц, 1H, фуран). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 71,5; 95,3; 114,6; 116,6 (д, J=21,4 Гц), 126,5; 128,3 (д, J=3,0 Гц) 129,7 (J=8,5 Гц), 142,8; 145,2; 150,5; 150,6; 158,0; 158,2; 163,8 (д, J=247,3 Гц). MS, m/z: 363 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 52,96; Н 2,53; Cl 19,58; N 15,50. C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O. Розраховано, %: С 52,92; Н 2,50; Cl 19,52; N 15,43.

*2-Дихлорометил-7-метил-4-(тієн-2-іл)піразоло[1,5-а][1,3,5]тріазин (7)*

Вихід: 68%. Світло-жовта кристалічна речовина. T<sub>пл.</sub> 168–170<sup>o</sup>C (EtOH+MeCN, 4:1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 2,57 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,80 (с, 1H, СН піразол), 7,38 (с, 1H, CHCl<sub>2</sub>), 7,45–7,47 (м, 1H, C–H тіофен), 8,28–8,30 (м, 1H, C–H тіофен), 8,92–8,93 (м, 1H, C–H тіофен). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 15,2; 71,4; 97,9; 129,6; 131,9; 138,0; 138,5; 149,0; 150,0; 157,8; 159,3. MS, m/z: 299 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 44,20; Н 2,68; Cl 23,80; N 18,77; S 10,68. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S. Розраховано, %: С 44,16; Н 2,70; Cl 23,70; N 18,73; S 10,72.

*2-Дихлорометил-7-метил-4-(піридин-3-іл)піразоло[1,5-а][1,3,5]тріазин (8)*

Вихід: 78%. Кристалічна речовина коричневого кольору. T<sub>пл.</sub> 119–121<sup>o</sup>C (EtOH). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 2,53 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,85 (с, 1H, СН піразол), 7,43 (с, 1H, CHCl<sub>2</sub>), 7,69–7,75 (м, 1H, піридин), 8,86–8,90 (м, 1H, піридин), 8,95–9,00 (м, 1H, піридин), 9,75 (с, 1H, піридин). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 15,2; 71,3; 98,2; 123,9; 124,0; 138,9; 150,2; 151,8; 153,9; 154,0; 157,9; 159,0. MS, m/z: 296 [M+H]<sup>+</sup>.

*2-Дихлорометил-4-(піридин-3-іл)-7-фенілпіразоло[1,5-а][1,3,5]тріазин (9)*

Вихід: 73%. Кристалічна речовина коричневого кольору. T<sub>пл.</sub> 165–167<sup>o</sup>C (MeCN). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,41 (с, 1H, СН піразол), 7,50–7,54 (м, 4H, CHCl<sub>2</sub>, H-3,4,5 ArH), 7,76 (т, J=8,0 Гц, 1H, піридин), 8,12 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,91–8,92 (1H, м, піридин), 9,13 (д, J=7,2 Гц, 1H, піридин), 9,89 (м, 1H, піридин). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 71,3; 95,5; 124,0; 126,4; 127,2; 129,5; 130,7; 131,5; 139,0; 150,9; 151,8; 153,4; 153,9; 158,0; 159,0. MS, m/z: 358 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 57,29; Н 3,10; Cl 19,99; N 19,78. C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 57,32; Н 3,11; Cl 19,91; N 19,66.

*2-Дихлорометил-7-(4-метилфеніл)-4-(піридин-3-іл)піразоло[1,5-а][1,3,5]тріазин (10)*

Вихід: 78%. Кристалічна речовина коричневого кольору. T<sub>пл.</sub> 184–186<sup>o</sup>C (MeCN). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 2,39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,39–7,46 (м, 4H, ArH), 7,76 (т, J=5,4 Гц, 1H, піридин), 8,01 (с, 1H, CHCl<sub>2</sub> або C–H піразол), 8,02 (с, 1H, CHCl<sub>2</sub> або C–H піразол), 8,91–8,92 (м, 1H, піридин), 9,11–9,13 (м, 1H, піридин), 9,88 (с, 1H, піридин). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 21,5; 71,3; 95,2; 124,1; 124,3; 127,2; 129,8; 130,1; 130,7; 139,1; 150,9; 151,8; 153,3; 153,9; 159,2; 159,3. MS, m/z: 372 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 58,35; Н 3,55; Cl 19,36; N 18,99. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>. Розрахова-

но, %: С 58,39; Н 3,54; Сl 19,15; N 18,92.

*2-Дихлорометил-4-(піридин-3-іл)-7-(4-флуорофеніл)піразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (11)*

Вихід: 78%. Кристалічна речовина коричневого кольору.  $T_{пл}$  185–187°C (MeCN).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 7,32–7,48 (м, 4H, ArH), 7,74 (т, J=5,6 Гц, 1H, піридин), 8,16 (с, 1H, СНCl<sub>2</sub> або С–Н піразол), 8,18 (с, 1H, СНCl<sub>2</sub> або С–Н піразол), 8,90–8,91 (м, 1H, піридин), 9,10–9,12 (м, 1H, піридин), 9,87 (с, 1H, піридин).  $^{13}C$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 71,3; 95,4; 116,4; 116,6; 124,0; 126,3; 128,0; 129,5; 129,6; 139,0; 150,9; 151,8; 153,4; 153,9; 158,0. MS, m/z: 374 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 54,59; Н 2,66; Сl 18,88; N 18,79. C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>. Розраховано, %: С 54,57; Н 2,69; Сl 18,95; N 18,72.

*Загальна методика синтезу оксазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)онів XV, XVI [14]*

Суміш оксазол-5(4H)-ону X (0,05 моль), амідину XI, XII (0,002 моль) та триетиламіну (0,05 моль) в 50 мл безводного ТГФ перемішували за кімнатної температури (20–25°C) впродовж 72 годин. Після видалення розчинника твердий залишок розтирали у воді, відфільтровували і сушили. Неочищений продукт далі пускали в реакцію рециклізації: розчин 0,03 моль одного з одержаних 4,5-дигідро-1H-імідазол-5(4)-онів XIII, XIV в 30 мл піридину кип'ятили впродовж 10 годин. Далі піридин видаляли у вакуумі, залишок обробляли водою. Осад, що утворився, фільтрували, сушили та кристалізували з суміші ДМФА/MeCN (3:1).

*Загальна методика синтезу 7-хлорооксазоло[4,5-d]піримідинів XVII, XVIII*

Суміш однієї зі сполук XV, XVI (0,03 моль), 10 мл POCl<sub>3</sub> та Me<sub>2</sub>NPh (0,03 моль) кип'ятили впродовж 5 год. Після охолодження до кімнатної температури розчин вилили у високий стакан з льодом. Одержаний осад після танення льоду відфільтрували і перекристалізували з 1,4-діоксану [14].

*Загальна методика синтезу 7-амінооксазоло[4,5-d]піримідинів 12–14*

Суміш одного з 7-хлорооксазоло[4,5-d]піримідинів XVII, XVIII (0,002 моль), відповідного аміну (0,002 моль) та триетиламіну (0,002 моль) в 15 мл діоксану кип'ятили впродовж 6 годин. Після видалення розчинника залишок обробляли водою, відфільтровували, сушили та перекристалізували з суміші ДМФА/MeCN (1:3) [14].

*2,5-Дифеніл-7-(піперидин-1-іл)оксазоло[4,5-d]піримідин (12)*

Вихід: 76%. Біла кристалічна речовина.  $T_{пл}$  241–243°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,77

(уш. с, 6H, піперидин), 4,04 (уш. с, 4H, піперидин), 7,44–7,42 (м, 3H, ArH), 7,65–7,58 (м, 3H, ArH), 8,20 (д, J=6,6 Гц, 2H, ArH), 8,35 (д, J=6,2 Гц, 2H, ArH).  $^{13}C$  ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 24,3; 25,5; 45,0; 126,0; 127,5; 127,6; 127,7; 127,8; 128,5; 129,4; 131,8; 137,8; 147,6; 160,1; 161,8; 164,0. MS, m/z: 357 [M+1]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 74,16; Н 5,65; N 15,77. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: С 74,14; Н 5,66; N 15,72.

*7-(4-Метил-1,4-діазепан-1-іл)-2,5-дифенілоксазоло[4,5-d]піримідин (13)*

Вихід: 74%. Біла кристалічна речовина.  $T_{пл}$  171°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 3,18–3,02 (м, 2H, 1,4-діазепан), 3,57 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,05–3,94 (м, 2H, 1,4-діазепан), 4,60–4,35 (м, 1H, 1,4-діазепан), 4,81–4,70 (м, 1H, 1,4-діазепан), 5,18–5,02 (м, 3H, 1,4-діазепан), 5,53–5,29 (м, 1H, 1,4-діазепан), 8,08 (с, 4H, ArH), 8,23–8,17 (м, 2H, ArH), 8,62–8,60 (м, 4H, ArH).  $^{13}C$  ЯМР (125 МГц, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 24,2; 43,1; 45,0; 48,9; 56,9; 122,3; 128,0; 128,2; 128,6; 129,0; 130,0; 130,1; 135,3; 135,4; 150,0; 152,0; 155,7; 170,9. MS, m/z: 386 [M+1]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 71,65; Н 5,99; N 18,24. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O. Розраховано, %: С 71,67; Н 6,01; N 18,17.

*2-Феніл-5-(4-флуорофеніл)-7-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)оксазоло[4,5-d]піримідин (14)*

Вихід: 85%. Біла кристалічна речовина.  $T_{пл}$  190–192°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 2,05 (с, 2H, 1,4-діазепан), 2,33 (уш. с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,60 (уш. с, 2H, морфолін), 2,84 (уш. с, 2H, 1,4-діазепан), 3,11 (уш. с, 1H, NH), 4,11–4,09 (м, 4H, 1,4-діазепан), 7,28–7,26 (м, 3H, ArH), 7,67–7,64 (м, 3H, ArH), 8,21 (д, J=6,8 Гц, 2H, ArH), 8,41 (д, J=6,2 Гц, 2H, ArH).  $^{13}C$  ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 26,3; 43,8; 46,2; 46,9; 58,1; 126,3; 127,9; 129,0; 130,3; 130,4; 132,4; 134,3; 134,4; 148,3; 159,7; 162,0; 163,4; 165,0. MS, m/z: 404 [M+1]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 68,49; Н 5,54; N 17,40. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O. Розраховано, %: С 68,47; Н 5,50; N 17,36.

*Біологічні дослідження. Матеріали та методи*

Дослідження було виконано на ізольованих кільцевих сегментах аорти шурів. Усі маніпуляції здійснювались у відповідності до Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин [15]. Реєстрація скоротливої активності судин, що перфузувались розчином Кребса, здійснювалась в ізометричному режимі. Досліджувані сполуки попередньо розчиняли в розчиннику низької токсичності диметилсульфоксиді (ДМСО) [16]. За додавання у розчин Кребса відповідних аліквот тест-зразків об'єм ДМСО не перевищував 0,01%, що суттєво не впливає на тонус судин аорти [17], як і було підтверджено у контрольних експериментах. Кумулятивна аплікація усіх дос-

ліджуваних сполук ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  моль/л) реєструвалася на фоні попереднього скорочення, викликаного дією фенілефрину ФЕ ( $10^{-6}$  моль/л). Отримані результати оброблялись математично методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA) зі знаходженням середнього арифметичного та стандартної помилки середнього значення ( $M \pm m$ ). Значення напівмаксимальної ефективної концентрації ( $EC_{50}$ ) виражали як  $-\log EC_{50}$ .

### Результати та їх обговорення

#### Хімічні дослідження

Існує велике різноманіття синтетичних підходів до одержання піразоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазинового скаффолду, найпопулярніший з яких являється стратегія анелювання 1,3,5-триазинового кільця до піразольного циклу [18,19]. В рамках даного підходу нами вперше розроблено оригінальний метод синтезу нових раніше невідомих 2-дихлорометилзаміщених похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинову 1–11 [13]. Так, під час взаємодії дихлороакрилонітрилів I–V з 5-амінопіразолами VI–IX, ймовірно, відбувається приєднання первинної аміногрупи піразолів до  $\alpha$ -атому вуглецю енамідів з наступним відщеплення молекули ціановодню під впливом триетиламіну, та внутрішньомолекулярної циклоконденсації з утворення кінцевих сполук 1–11 (схема 1).

Відома обмежена кількість синтетичних шляхів до одержання похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину, і всі вони зазвичай супроводжуються

низьким виходом продуктів (10–50%) [11,12]. Зручний препаративний метод їх синтезу був розроблений в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України на основі 1,3-оксазол-5(4*H*)-онів [14]. Так, при взаємодії оксазолону X з амідинами XI, XII в присутності триетиламіну відбувається утворення 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-5(4)-онів XIII, XIV, які при нагріванні в піридині зазнають рециклізації з подальшою циклоконденсацією до відповідних оксазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів XV, XVI з виходом 65–81%. Обробка останніх киплячим оксихлоридом фосфору(V) у присутності *N,N*-диметиламіну дає оксазоло[4,5-*d*]піримідини XVII, XVIII з лабільним атомом хлору при C(7), заміщення якого різноманітними амінами приводить до нових похідних 12–14 (схема 2).

Для встановлення будови синтезованих сполук використовували елементний аналіз, різні фізико-хімічні методи досліджень, зокрема, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопію, а також мас-спектрометрію. Згідно зі спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  наявні всі необхідні сигнали протонів піразолотриазинових 1–11 та оксазолопіримідинів 12–14. Протон дихлорометильної групи в сполуках 1–11 проявляється як синглет при 7,26–8,18 м.ч., протони метильної групи для сполук 1-3,7,8, які проявляються при 2,52–2,91 м.ч., свідчать, що остання зв'язана з електроноакцепторним замісником. Також для даних сполук характерним є наявність синглету для протона піразольного кільця на ділянці 6,69–8,16 м.ч. До того ж, утворення піра-

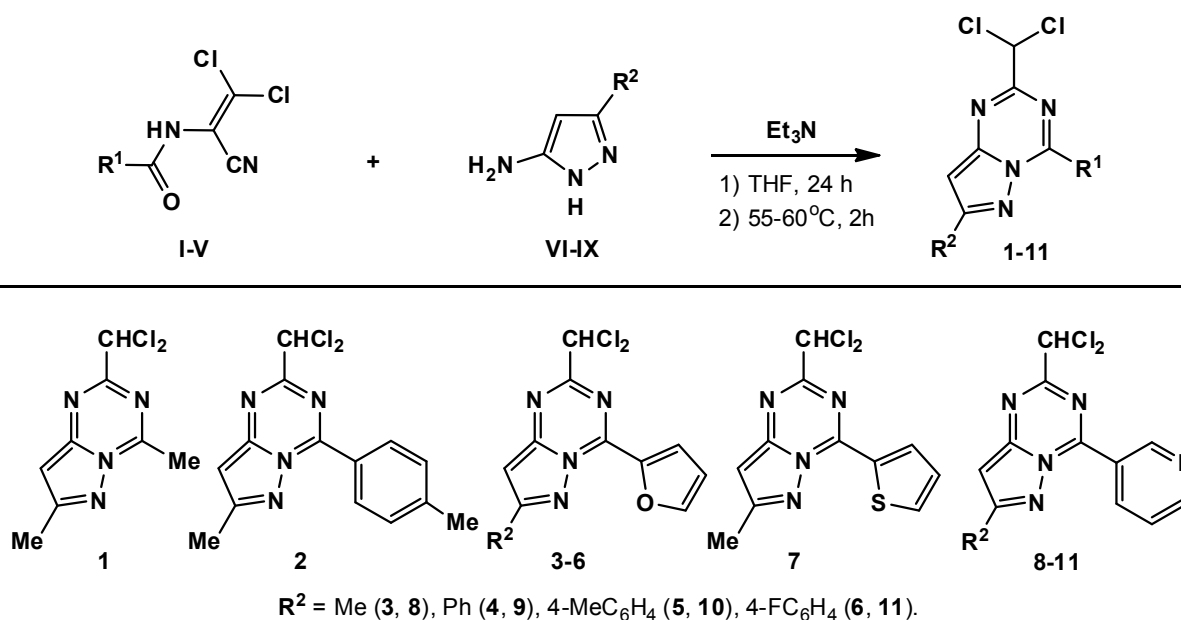
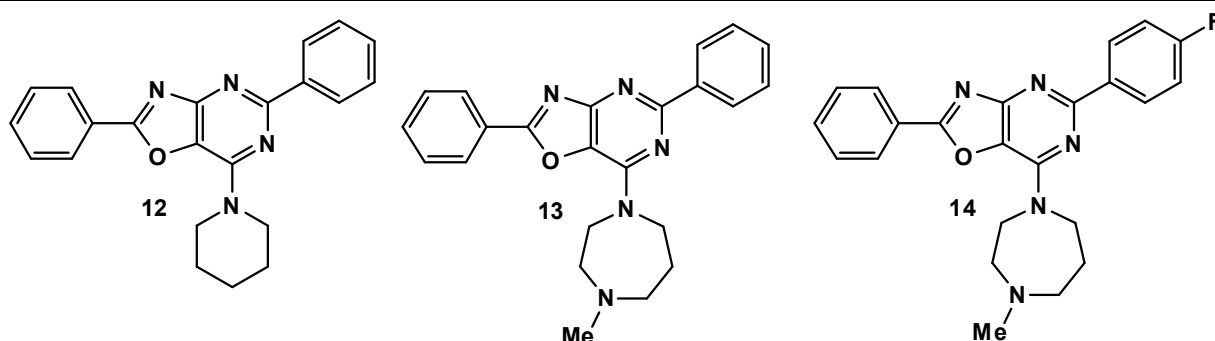
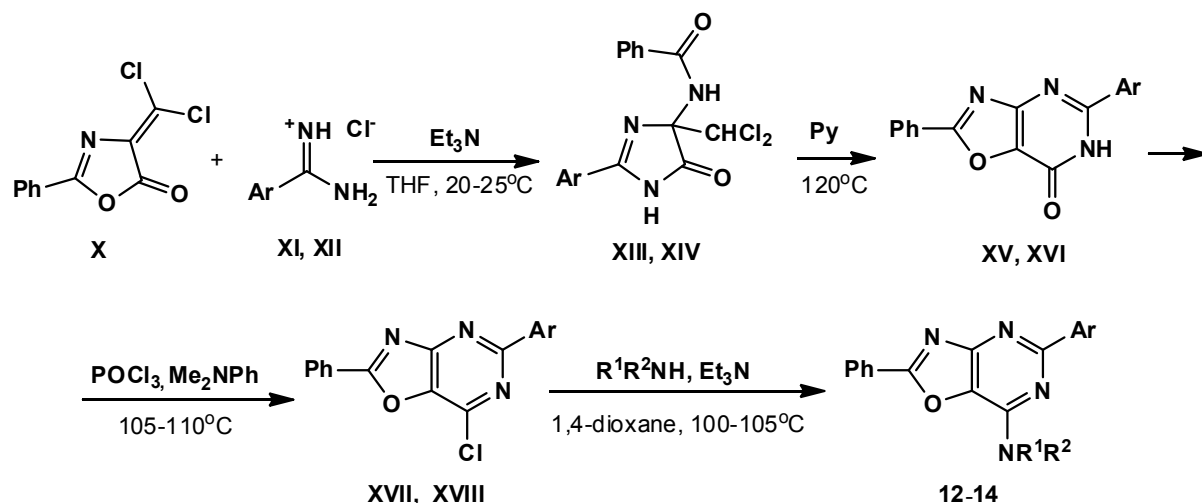


Схема 1. Синтез похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинову 1–11

Схема 2. Синтез похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину 12–14

зола[1,5-*a*][1,3,5]триазинової та оксазоло[4,5-*d*]піримідинової систем в ланцюзі перетворень добре узгоджується також з даними мас-спектрометрії.

#### Біологічні дослідження

У роботі досліджувались синтезовані зразки похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинову, структурні формули яких наведені на схемі 1. Аналіз результатів досліджень показав, що частина наданих зразків демонструвала різну за силою вазодилаторну активність, а частина сполук не виявляла вазоактивності (табл. 1). Так, 2-дихлорометилпіразоло-[1,5-*a*][1,3,5]триазин 1 з двома метильними групами в положеннях 4 і 7 проявив незначну дію у максимальній концентрації  $10^{-5}$  моль/л ( $12,3 \pm 4,3\%$ ). У випадку похідної 2 з толільним замісником при С(4) активність не спостерігалась, можливо, через слабку розчинність даного зразка. Введення в положення 4 2-фуранільної групи привело до зростання вазодилаторної активності сполуки 3 порівняно зі сполукою 1. Як видно з табл. 1, виражене дозозалежне розслаблення при дії даного зразка на судини спостерігалось, починаючи із концен-

трації  $10^{-7}$  моль/л. Максимальна амплітуда розслаблення у концентрації  $10^{-5}$  моль/л для сполуки 3 складала  $61,0 \pm 3,5\%$ . Введення арильних замісників (феніл, 4-метилфеніл, 4-флуорофеніл) в положення 7 призвело до зниження розчинності сполук 4–6. Серед останніх лише піразолотриазин 5 виявив незначну судинорозширювальну дію, решта сполук виявились неактивними. Похідна піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинову 7 з 2-тієнільним замісником при С(4) також продемонструвала вазоактивність, проте меншу порівняно з похідною 3. 4-(Піридин-3-іл)заміщений піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин 8 виявився досить активним з максимальною амплітудою розслаблення ( $52,2 \pm 3,7\%$ ) за концентрації  $10^{-5}$  моль/л. Заміна метильної групи арильними замісниками в положенні 7 призвела до зниження розчинності похідних 9–11 та втрати їх активності.

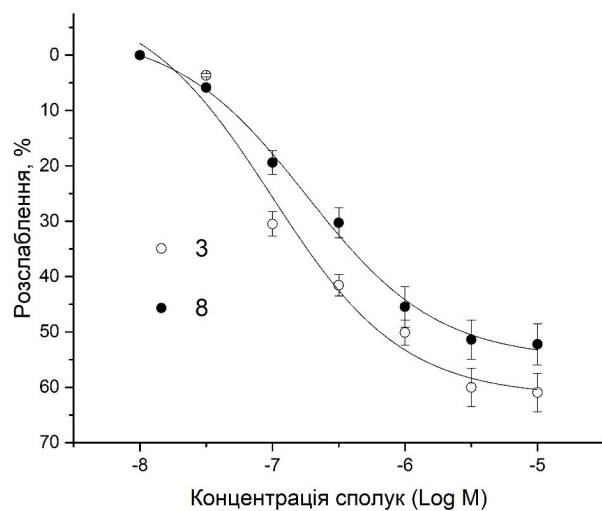
Таким чином, як видно з табл. 1, найбільшу ефективність в ряду представлених в дослідженні зразків виявили сполуки 3 та 8. На рисунку зображена дозо-залежна вазодилаторна активність даних зразків. Показано, що вира-

Таблиця 1  
Вазодилаторна активність піразоло[1,5-а][1,3,5]-триазинів (1–11) за їхнього впливу на сегменти грудної аорти шурів, попередньо активованих фенілефрином ( $10^{-6}$  моль/л)\*

№ сполуки	Активність сполук, % від фенілефрін-індукованого скорочення		
	$10^{-7}$ моль/л	$10^{-6}$ моль/л	$10^{-5}$ моль/л
1	–	–	12,3±4,3
2	–	–	–
3	30,5±2,2	50,1±2,3	61,0±3,5
4	–	–	–
5	1,7±0,2	8,0±1,2	8,2±1,3
6	–	–	–
7	2,1±1,3	16,4±1,4	21,9±3,1
8	19,4±2,2	45,5±3,6	52,2±3,7
9	–	–	–
10	–	–	–
11	–	–	–

\* – Примітка: «–» означає, що сполуки у зазначених концентраціях не проявляли активності.

жене дозо-залежне розслаблення при дії сполук 3 і 8 на судини спостерігалось, починаючи із концентрації  $10^{-7}$  моль/л. Максимальні амплітуди розслаблення у концентрації  $10^{-5}$  моль/л для зразків 3 і 8 склали 61,0±3,5% і 52,2±3,7%, відповідно, та статистично між собою не відрізнялись ( $n=12$ ,  $p>0,05$ ). Середня ефективна концентрація ( $EC_{50}$ ), що виражена як логарифм концентрації ( $\log M$ ), при цьому становила  $-7.0\pm 0,2$  для сполуки 3 та  $-6.74\pm 0,09$  для



Дозо-залежна вазодилаторна активність хімічних сполук 3 та 8 за їхньої дії на сегменти грудної аорти шурів, попередньо активованих фенілефрином ( $10^{-6}$  моль/л),  $n=12$ ,  $p>0,05$

сполуки 8 ( $n=12$ ,  $p>0,05$ , рисунок).

Отже, судинорозширювальна дія 2-дихлорометилзаміщених піразоло[1,5-а]-[1,3,5]триазинів суттєво залежить від природи замісників гетероциклічної системи. Так, наявність метильної групи при С(7) є критичним для прояву вазодилаторної активності похідних піразоло[1,5-а][1,3,5]триазину. Її заміна арильними групами призводить до втрати біологічного ефекту. Не менш важливу роль відіграє природа замісника в положенні 4 гетероциклічної системи – наявність гетерильних замісників веде до зростання вазоактивності цих сполук, тоді як введення алкільного або арильного замісника призводить до зниження або втрати активності.

Таким чином, було встановлено, що в назці досліджених зразків похідних піразоло-[1,5-а]-[1,3,5]триазинів сполуки 3 (2-дихлорометил-7-метил-4-(фуран-2-іл)піразоло[1,5-а]-[1,3,5]триазин) та 8 (2-дихлорометил-7-метил-4-(піридин-3-іл)піразоло[1,5-а][1,3,5]триазин) мають чітко виражену дозо-залежну судинорозширювальну дію. Дані зразки виявили ідентичну біологічну активність, оскільки вірогідно не відрізнялись між собою за величинами максимальної вазодилатації та середньої ефективної концентрації (рисунок). За подальшого дослідження їх біологічної активності та встановлення механізмів дилатуючого впливу на тонус судин вони можуть мати перспективу для розробки на їх основі нових вазодилаторних лікарських засобів.

В експериментах щодо виявлення вазодилаторної активності вивчались також хімічні зразки похідних оксазоло[4,5-д]піримідину. Результати експериментів свідчать, що два із трьох досліджуваних зразків демонстрували доволі низьку вазодилаторну дію, а сполука 13 не проявляла будь-якої вазоактивності (табл. 2). 2,5-Дифенілзаміщена похідна 12 з 1-піперидинільним замісником при С(7) проявила незначну активність при концентраціях  $10^{-6}$  і  $10^{-5}$  моль/л із значеннями амплітуди розслаблення  $4,2\pm 0,7\%$  і  $10,6\pm 2,5\%$ , відповідно. Введення 4-метил-1,4-діазепанільної групи в положення 7 дифенілзаміщеної похідної 13 не дало позитивного ефекту, в той час як дія 7-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2-фенілоксазоло[4,5-д]піримідину з 4-флуорофенільним замісником при С(5) продемонструвала вазодилаторний ефект у дозах  $10^{-6}$  та  $10^{-5}$  моль/л. Максимальна амплітуда розслаблення судин за дії цієї сполуки складала  $14,4\pm 1,8\%$  (табл. 2).

Таблиця 2

**Вазодилаторна активність  
оксазоло[4,5-*d*]піримідинів (12–15) за їхнього  
впливу на сегменти грудної аорти щурів, попередньо  
активованих фенілефріном ( $10^{-6}$  моль/л)\***

№ сполуки	Активність сполук, % від фенілефрін- індукованого скорочення		
	$10^{-7}$ моль/л	$10^{-6}$ моль/л	$10^{-5}$ моль/л
12	–	4,2±0,7	10,6±2,5
13	–	–	–
14	–	7,7±1,4	14,4±1,8

\* – Примітка: «–» означає, що сполуки у зазначених концентраціях не проявляли активності.

Таким чином, дослідження біологічної активності похідних оксазоло[4,5-*d*]-піримідину, на відміну від піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів, не виявило вазодилаторних засобів серед протестованих зразків. Тому за умов подальшого пошуку можливих вазодилаторів у даному класі гетероциклічних основ слід звернути увагу на дослідження вазоактивності сполук подібних 7-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2-фенілоксазоло[4,5-*d*]-піримідину (сполука 14), оскільки даний зразок виявив найбільшу вазоактивність в ряді досліджуваних сполук (табл. 2).

#### Висновки

Синтезовано і охарактеризовано ряд нових структур піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину і оксазоло[4,5-*d*]піримідину. Вивчення впливу похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину на тонус судин показало, що частина досліджуваних зразків виявляла різну за силою вазодилаторну активність. Встановлено, що сполуки 3 (2-дихлорометил-7-метил-4-(фуран-2-іл)піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин) та 8 (2-дихлорометил-7-метил-4-(піридин-3-іл)-піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин) демонстрували чітко виражену дозо-залежну судинорозширювальну дію і тому за умови їх подальших досліджень можуть мати перспективу для розробки на їх основі нових вазодилаторних лікарських засобів. Дослідження біологічної активності похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину не виявило потенційних вазодилаторних засобів серед наданих сполук, оскільки вони демонстрували низьку судинорозширювальну дію або вазоактивності не проявляли.

#### Подяка

Робота частково виконана за конкурсною тематикою НАН України «Підтримка розвитку пріоритетних напрямів наукових досліджень» (проект №6.4/2-2023).

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study* / Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol.76. – No. 25. – P.2982-3021.
2. *Tarkin J.M., Kaski J.C.* Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2016. – Vol.30. – No. 4. – P.367-378.
3. *Overview of antagonists used for determining the mechanisms of action employed by potential vasodilators with their suggested signaling pathways* / Loh Y.C., Tan C.S., Ch'ng Y.S., Ahmad M., Asmawi M.Z., Yam M.F. // *Molecules.* – 2016. – Vol.21. – No. 4. – Art. No. 495.
4. *Hollenberg S.M.* Vasodilators in acute heart failure // *Heart Fail. Rev.* – 2007. – Vol.12. – P.143-147.
5. *Webb A.J.S.* Effects of vasodilating medications on cerebral haemodynamics in health and disease: systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens.* – 2019. – Vol.37. – No. 6. – P.1119-1125.
6. *Tolerability to 1-year treatment with once-daily molsidomine in patients with stable angina* / Messin R., Bruhwylter J., Dubois C., Famaey J.-P., Geczy J. // *Adv. Ther.* – 2006. – Vol.23. – No. 4. – P.601-614.
7. *Synthesis and antiproliferative evaluation of pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine myoseverin derivatives* / Popowycz F., Schneider C., DeBonis S., Skoufias D.A., Kozielski F., Galmarini C.M., Joseph B. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol.17. – No. 9. – P.3471-3478.
8. *Gudmundsson K.S., Johns B.A., Weatherhead J.* Pyrazolopyrimidines and pyrazolotriazines with potent activity against herpesviruses // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol.19. – No. 19. – P.5689-5692.
9. *Enantioselective synthesis of piperidine diamine derivatives as novel fXa inhibitors* / Mochizuki A., Naito H., Nakamoto Y., Uoto K., Ohta T. // *Heterocycles.* – 2008. – Vol.75. – No. 7. – P.1659-1671.
10. *Lim F.P.L., Dolzhenko A.V.* 1,3,5-Triazine-based analogues of purine: from isosteres to privileged scaffolds in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol.85. – P.371-390.
11. *Synthesis and biological activity of oxazolopyrimidines* / De Coen L.M., Roman B.I., Movsisyan M., Heugebaert T.S.A., Stevens C.V. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – Vol.18. – P.2148-2166.
12. *Intrinsic drug potential of oxazolo[5,4-*d*]pyrimidines and oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines* / Zhirnov V.V., Velihina Ye.S., Mitiukhin O.P., Brovarets V.S. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2021. – Vol.98. – P.561-581.
13. *Synthesis, electronic structure and anti-cancer activity of the phenyl substituted pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines* / Velihina E.S., Obernikhina N.V., Pilyo S.G., Kachkovsky O.D., Brovarets V.S. // *Curr. Org. Chem.* – 2021. – Vol.25. – No. 12.



– P.1441-1454.

14. *Synthesis*, in silico and in vitro evaluation of novel oxazolopyrimidines as promising anticancer agents / Velihina Ye., Scattolin T., Bondar D., Pil'ov S., Obernikhina N., Kachkovskiy O., Semenyuta I., Caligiuri I., Rizzolio F., Brovarets V., Karpichev Y., Nolan S.P. // *Helv. Chim. Acta.* – 2020. – Vol.103. – No. 12. – Art. No. e2000169.

15. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes / European Treaty Series. No. 123.* – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 53 p.

16. *Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO / Galvao J., Davis B., Tilley M., Normando E., Duchon M.R., Cordeiro M.F. // FASEB J.* – 2014. – Vol.28. – No. 3. – P.1317-1330.

17. *Endothelium-dependent and -independent vasodilator effects of dimethyl sulfoxide in rat aorta / Kaneda T., Sasaki N., Urakawa N., Shimizu K. // Pharmacology.* – 2016. – Vol.97. – P.171-176.

18. *Lim F.P.L., Luna G., Dolzhenko A.V. A one-pot, three-component, microwave-assisted synthesis of novel 7-amino-substituted 4-aminopyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine-8-carbonitriles // Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol.56. – No. 50. – P.7016-7019.

19. *Synthesis of the 8-((β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine isosteres of adenosine and inosine / Tam S.Y.K., Hwang J.S., De Las Heras F.G., Klein R.S., Fox J.J. Nucleosides CV. // J. Heterocycl. Chem.* – 1976. – Vol.13. – No. 6. – P.1305-1308.

Надійшла до редакції 04.01.2023

#### SYNTHESIS OF PYRAZOLO[1,5-*a*][1,3,5]TRIAZINE AND OXAZOLO[4,5-*d*]PYRIMIDINE DERIVATIVES AND STUDY OF THEIR VASODILATOR ACTIVITY

*Y.S. Velihina<sup>a</sup>, S.G. Pilyo<sup>a</sup>, I.V. Ivanova<sup>a,b</sup>, V.S. Brovarets<sup>a,\*</sup>*  
<sup>a</sup> V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>b</sup> Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

\* e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

A number of pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine and oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives were synthesized and characterized. Pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines with various substituents in the fourth position and a dichloromethyl group in the second position were obtained by the heterocyclization reaction of available *N*-(2,2-dichloro-1-cyanoethyl)carboxamides and 5-aminopyrazoles. Oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines were obtained by treating 2-phenyl-4-dichloromethylene-1,3-oxazol-5(4*H*)-one with the corresponding arylamidinium hydrochloride in the presence of triethylamine. The resulting 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones undergo recyclization with subsequent cyclocondensation to the corresponding oxazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-ones when heated in pyridine. Oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines with a labile chlorine atom in position 7, whose substitution with various amines leads to

7-aminoderivatives of oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine, were obtained by heating the latter in phosphorus (V) oxychloride in the presence of *N,N*-dimethylaniline. The study of the effect of the synthesized compounds on vascular tone showed that some of the studied samples exhibited vasodilator activity of varying strength. It was established that 2-dichloromethyl-7-methyl-4-(furan-2-yl)pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine and 2-dichloromethyl-7-methyl-4-(pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine showed a pronounced dose-dependent vasodilator effect and therefore, subject to their further research, may be promising for the development of new vasodilator drugs. The study of the biological activity of oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives did not reveal potential vasodilator agents among the presented compounds, as they demonstrated a low vasodilator effect or did not show vasoactivity.

**Keywords:** pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine; oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine; vasodilator; vasodilator effect; synthesis.

#### REFERENCES

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25): 2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30(4): 367-378. doi: 10.1007/s10557-016-6668-z.
- Loh YC, Tan CS, Ch'ng YS, Ahmad M, Asmawi MZ, Yam MF. Overview of antagonists used for determining the mechanisms of action employed by potential vasodilators with their suggested signaling pathways. *Molecules.* 2016; 21(4): 495. doi: 10.3390/molecules21040495.
- Hollenberg SM. Vasodilators in acute heart failure. *Heart Fail Rev.* 2007; 12: 143-147. doi: 10.1007/s10741-007-9017-2.
- Webb AJS. Effects of vasodilating medications on cerebral haemodynamics in health and disease: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2019; 37(6): 1119-1125. doi: 10.1097/HJH.0000000000002033.
- Messin R, Bruhwiler J, Dubois C, Famaey JP, Geczy J. Tolerability to 1-year treatment with once-daily molsidomine in patients with stable angina. *Adv Ther.* 2006; 23(4): 601-614. doi: 10.1007/bf02850048.
- Popowycz F, Schneider C, Debonis S, Skoufias DA, Kozielski F, Galmarini CM, et al. Synthesis and antiproliferative evaluation of pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine myoseverin derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17(9): 3471-3478. doi: 10.1016/j.bmc.2009.03.007.
- Gudmundsson KS, Johns BA, Weatherhead J. Pyrazolopyrimidines and pyrazolotriazines with potent activity against herpesviruses. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19(19): 5689-5692. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.08.009.
- Mochizuki A, Naito H, Nakamoto Y, Uoto K, Ohta T. Enantioselective synthesis of piperidine diamine derivatives as novel fXa inhibitors. *Heterocycles.* 2008; 75(7): 1659-1671. doi: 10.3987/COM-08-11341.
- Lim FPL, Dolzhenko AV. 1,3,5-Triazine-based analogues of purine: from isosteres to privileged scaffolds in medicinal chemistry. *Eur J Med Chem.* 2014; 85: 371-390. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.07.112.

11. De Coen LM, Roman BI, Movsisyan M, Heugebaert TSA, Stevens CV. Synthesis and biological activity of oxazolopyrimidines. *Eur J Org Chem.* 2018; 2018: 2148-2166. doi: 10.1002/ejoc.201800133.
12. Zhirnov VV, Velihina YS, Mitiukhin OP, Brovarets VS. Intrinsic drug potential of oxazolo[5,4-d]pyrimidines and oxazolo[4,5-d]pyrimidines. *Chem Biol Drug Des.* 2021; 98: 561-581. doi: 10.1111/cbdd.13911.
13. Velihina ES, Obernikhina NV, Pilyo SG, Kachkovsky OD, Brovarets VS. Synthesis, electronic structure and anti-cancer activity of the phenyl substituted pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines. *Curr Org Chem.* 2021; 25(12): 1441-1454. doi: 10.2174/1385272825666210607004536.
14. Velihina Y, Scattolin T, Bondar D, Pil'ov S, Obernikhina N, Kachkovskiy O, et al. Synthesis, in silico and in vitro evaluation of novel oxazolopyrimidines as promising anticancer agents. *Helv Chim Acta.* 2020; 103(12): e2000169. doi: 10.1002/hlca.202000169.
15. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.* European Treaty Series. No 123. Strasbourg: Council of Europe; 1986. 53 p.
16. Galvao J, Davis B, Tilley M, Normando E, Duchon MR, Cordeiro MF. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO. *FASEB J.* 2014; 28(3): 1317-1330. doi: 10.1096/fj.13-235440.
17. Kaneda T, Sasaki N, Urakawa N, Shimizu K. Endothelium-dependent and -independent vasodilator effects of dimethyl sulfoxide in rat aorta. *Pharmacology.* 2016; 97: 171-176. doi: 10.1159/000443894.
18. Lim FPL, Luna G, Dolzhenko AV. A one-pot, three-component, microwave-assisted synthesis of novel 7-amino-substituted 4-aminopyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine-8-carbonitriles. *Tetrahedron Lett.* 2015; 56: 7016-7019. doi: 10.1016/j.tetlet.2015.11.006.
19. Tam SYK, Hwang JS, De Las Heras FG, Klein RS, Fox JJ. Nucleosides CV. Synthesis of the 8-(( $\beta$ -D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine isosteres of adenosine and inosine. *J Heterocycl Chem.* 1976; 13(6): 1305-1308. doi: 10.1002/jhet.5570130631.