

ТРИФТОРОЦТОВА КИСЛОТА В СИНТЕЗІ ПІРАЗОЛО[1,5-*A*]ПІРИМІДИНІВ. РЕГІОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ 5-ДИФТОРМЕТИЛ- І 7-ДИФТОРМЕТИЛПІРАЗОЛО[1,5-*A*]ПІРИМІДИНІВ РЕАКЦІЄЮ АМІНОПІРАЗОЛІВ З 1,3-ДИКЕТОНАМИ.

Толкунов В.С., Толкунов А.С., Смирнова О.В., Толкунов С.В.

Інститут Фізико-Органічної Хімії і Вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Відділ хімії гетероциклічних сполук, м Київ, Україна, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

Похідні піразоло[1,5-*a*]піримідинів - синтетично доступні сполуки, які активно вивчаються в зв'язку з різноманітною біологічною активністю. Серед них знайдені сполуки з антибактеріальною, цитотоксичною, протигрибковою дією, протипухлинною активністю. У статті обговорюються проблеми синтезу ізомерних 5-дифторметилпіразоло[1,5-*a*]піримідинів і 7-дифторметилпіразоло[1,5-*a*]піримідинів. Вивчена циклоконденсація етил 5-амінопіразол-4-карбоксилату та метил 5-амінопіразол-3-карбоксилату з несиметричними 1,3-дикарбонільними сполуками, що містять дифторметильну групу. Показано, що при нагріванні вихідних сполук в оцтовій кислоті утворюються похідні 7-дифторметилпіразоло[1,5-*a*]піримідинів, тоді як проведення реакції в трифтороцтовій кислоті веде переважно до похідних 5-дифторметилпіразоло[1,5-*a*]піримідинів. Будова отриманих сполук доведена за допомогою ЯМР ¹H- та ЯМР ¹³C-спектрів, а співвідношення ізомерів визначали хроматографічним аналізом.

Кл

ючові слова: регіоселективний синтез, 5-дифторметилпіразоло[1,5-*a*]піримідини, 7-дифторметилпіразоло[1,5-*a*]піримідини, циклоконденсація

TRIFLUOROACETIC ACID IN SYNTHESIS OF PYRAZOLO[1,5-*A*]PYRIMIDINES. REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF 5-DIFLUOROMETHYL- AND 7-DIFLUOROMETHYLPYRAZOLO[1,5-*A*]PYRIMIDINE VIA REACTION OF PYRAZOLAMINES WITH 1,3-DIKETONES.

Tolkunov V.S., Tolkunov A.S., Smirnova O.V., Tolkunov S.V.

L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Department of chemistry heterocyclic compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

The pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives are attractive due to their availability and diverse range of biological activity. Among them, substances with antibacterial, cytotoxic, antitumor, antifungal activity were found. The article discusses the problems of the synthesis of isomeric 5-difluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and 7-difluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. Cyclocondensation of ethyl 5-aminopyrazole-4-carboxylate and methyl 5-aminopyrazole-3-carboxylate with asymmetric 1,3-dicarbonyl compounds containing difluoromethyl group was studied. It was shown that, when the starting compounds are heated in acetic acid, derivatives of 7-difluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines are formed, whereas carrying out the reaction in trifluoroacetic acid leads mainly to derivatives of 5-difluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. The structure of the obtained compounds was proved by means of ¹H NMR and ¹³C NMR spectra, and the ratio of isomers was determined by chromatographic analysis.

Key words: regioselective synthesis, 5-difluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines,

ТРИФТОРУКСУСНАЯ КИСЛОТА В СИНТЕЗЕ ПИРАЗОЛО[1,5-*A*]ПИРИМИДИНОВ. РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 5-ДИФТОРМЕТИЛ- И 7-ДИФТОРМЕТИЛПИРАЗОЛО[1,5-*A*]ПИРИМИДИНОВ РЕАКЦИЕЙ АМИНОПИРАЗОЛОВ С 1,3-ДИКЕТОНАМИ.

Толкунов В.С., Толкунов А.С., Смирнова О.В., Толкунов С.В.

Институт Физико-Органической Химии и Углекимиим им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Отдел химии гетероциклических соединений, г. Киев, Украина, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

Производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов синтетически доступные соединения, которые активно изучаются в связи с разнообразной биологической активностью. Среди них, найдены соединения с антибактериальным, цитотоксическим, противогрибковым действием, противоопухолевой активностью. В статье обсуждаются проблемы синтеза изомерных 5-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и 7-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Изучена циклоконденсация этил 5-аминопиразол-4-карбоксилата и метил 5-аминопиразол-3-карбоксилата с несимметричными 1,3-дикарбонильными соединениями, содержащих дифторметильную группу. Показано, что при нагревании исходных соединений в уксусной кислоте образуются производные 7-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, тогда как проведение реакции в трифторуксусной кислоте ведет преимущественно к производным 5-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Строение полученных соединений доказано с помощью ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C спектров, а соотношение изомеров определяли хроматографическим анализом.

Ключевые слова: региоселективный синтез, 5-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины, 7-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины, циклоконденсация

Производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов синтетически доступные соединения, которые активно изучаются в связи с разнообразной биологической активностью [1]. Среди них, найдены соединения с антибактериальным [2], цитотоксическим [3], противогрибковым действием [4], противоопухолевой активностью [5]. Анксиолитики и седативные средства Zaleplon, Indiplon, and Ocinaplon – пример применяемых лекарственных средств, содержащих пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновый цикл [1] (рис. 1).

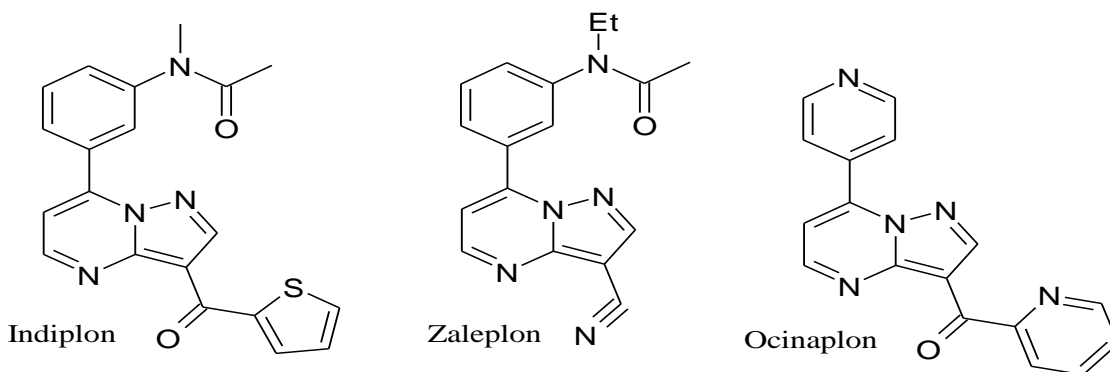


Рисунок 1. Лекарственные препараты, содержащие пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновый цикл.

Методы синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов основаны на циклоконденсациях 5-аминопиразолов с 1,3-дикарбонильными соединениями [6-8]. При использовании в реакции не симметричных 1,3-дикарбонильных соединений существует проблема возникновения изомерных соединений [9] (схема 1).

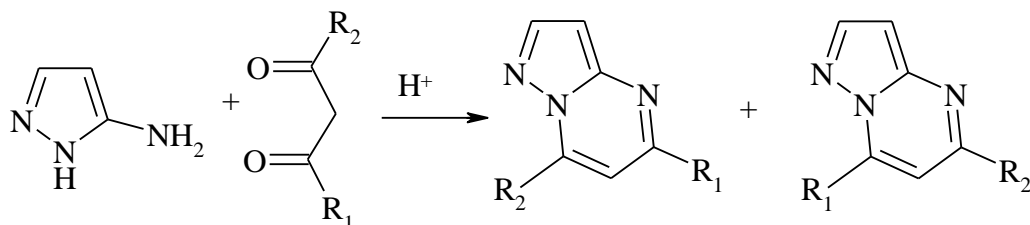


Схема 1. Методы синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Очевидно, направление циклоконденсации зависит от стерических и электронных эффектов заместителей R_1 и R_2 . Особенно интересно селективное введение 5-дифторметил- и 7-дифторметилзаместителя в молекулу пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Многочисленные исследования показали, что атом фтора или фторалкильные группы повышают биоактивность молекулы, метаболическую стабильность, липофильность, аффинность связывания с рецепторами [10-13].

В литературе приведен единственный пример получения этил 7-(дифторметил)-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата конденсацией 4,4-дифтор-1-фенил-1,3-бутандиона и этил 5-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата в уксусной кислоте (схема 2) [14].

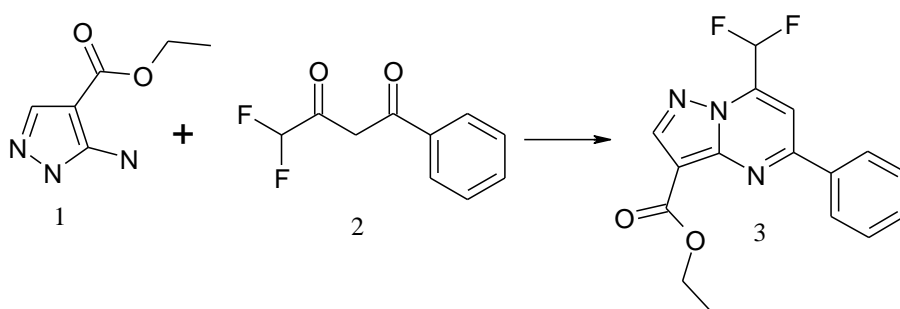


Схема 2. Получение 7-(дифторметил)-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата.

Цель исследования: Разработка региоселективных методов синтеза 5-дифторметил- и 7-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Материал и методы исследования.

Циклоконденсацию этил 5-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата и метил 5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилата с 4,4-дифтор-1-фенил-1,3-бутандионом, 4,4-дифтор-1-циклопропил-1,3-бутандионом проводили в среде уксусной и трифторуксусной кислот. Строение полученных соединений определяли по химическому сдвигу дифторметильных групп в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F . Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker Avance II 400 (400 МГц для спектров ^1H ЯМР и 100 МГц для спектров ^{13}C ЯМР), внутренний стандарт ТМС. Растворитель – DMSO-D₆. Соотношение изомеров определяли с помощью ЖХ/МС, записанных на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series и масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (электрораспыление), ELSD Sedex 75. Реактивы и растворители получены от компании «УкрОргСинтез».

Общая методика получения этил 7-(дифторметил)-5-R₃-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилатов (3,4) и метил 7-(дифторметил)-5-R₃-пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксилатов (5,6). Эквимолекулярные количества соответствующих аминопиразолов (**1a,b**) и 4,4-дифтор-1-R₃-1,3-бутандионов (**2a,b**) кипят в уксусной кислоте в течение 8 часов. Уксусную кислоту удаляют при пониженном давлении, прибавляют воду и нейтрализуют смесь 5% раствором Na₂CO₃. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Кристаллизуют из изопропилового спирта.

Этил 7-(дифторметил)-5-фенил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилат (3).

Получают по общей методике конденсацией этил 5-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата (**1a**) и 4,4-дифтор-1-фенил-1,3-бутандиона (**2a**). Выход 74%. Т. пл. 134-135°C. ^1H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ , м.д.: 8.27 (2H, д, 2',6'-Наром), 8.06 (1H, с, 6-Н), 7.67 (1H, т, J = 53 Hz, CHF₂), 7.57 (3H, м, 3',4',5'-Наром), 7.34 (1H, с, 2-Н), 3.92 (3H, с, OCH₃). ^{13}C ЯМР (ДМСО-D₆) δ 14.8, 60.3, 103.3 (т, J = 5.0 Гц), 104.5, 109.6 (т, J = 242 Hz), 128.2 (2C), 129.5 (2C), 132.2, 135.9, 140.2 (т, J = 28 Гц), 147.8, 148.2, 158.9, 162.0. ^{19}F NMR (ДМСО-D₆) δ -125.00. C₁₆H₁₃F₂N₃O₂ LCMS M=318 (M + H+).

Этил 7-(дифторметил)-5-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилат (4).

Получают по общей методике конденсацией этил 5-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата (**1a**) и 4,4-дифтор-1-циклопропил-1,3-бутандиона (**2b**). Выход 70%. Т. пл. 129-130°C. ^1H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ , м.д.: 1.20 (4H, м, -CH₂CH₂-), 1.31 (3H, т, J = 5.6 Гц, CO₂CH₂CH₃), 2.44 (1H, м, J = 5.6 Гц, CH-), 4.26 (2H, кв, J = 5.6 Гц, CO₂CH₂CH₃), 7.56 (1H, с, 2-Н), 7.58 (1H, т, J = 53 Гц, CHF₂), 8.59 (1H, с, 6-Н). ^{13}C ЯМР (ДМСО-D₆): 12.9, 14.7, 18.2, 60.0, 103.3, 104.0, 107, 109.0 (т, J = 242 Гц), 138.5 (т, J = 28 Гц), 147.6, 164, 168. C₁₃H₁₃F₂N₃O₂, LCMS M=282 (M + H+). ^{19}F NMR (ДМСО-D₆) δ -125.0.

Метил 7-(дифторметил)-5-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (5).

Получают по общей методике конденсацией метил 5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилата (**1b**) и 4,4-дифтор-1-фенил-1,3-бутандиона (**2a**). Кристаллизуют из гексана. Выход 64%. Т. пл. 134-135°C. ¹H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 3.92 (3H, с, ОСН₃), 7.34 (1H, с, 3-Н), 7.57 (3H, м, 3',4',5'-Наром), 7.67 (1H, т, J = 53 Гц, СНF₂), 8.06 (1H, с, 6-Н), 8.27 (2H, д, 2',6'-Наром). ¹⁹F NMR (ДМСО-D₆) δ -125.0. C₁₅H₁₁F₂N₃O₂ LCMS M=304 (M + H+).

Метил 7-(дифторметил)-5-циклопропилфенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (6). Получают по общей методике конденсацией метил 5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилата (**1b**) и 4,4-дифтор-1-циклопропил-1,3-бутандиона (**2b**).

¹H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ, м.д.: ¹H: 1.12 (4H, м, -CH₂-CH₂-), 2.38 (1H, м, СН), 3.84 (3H, с, СО₂СН₃), 7.06 (1H, с, 6-Н), 7.52 (1H, с, 3-Н), 7.60 (1H, т, J=52 Гц, СНF₂), 13.46 (1H, с, СООН). ¹⁹F NMR (ДМСО-D₆) δ -125.0.

Этил 5-(дифторметил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (7).

Получают по общей методике конденсацией этил 5-амино-1Н-пиразол-4-карбоксилата (**1a**) и 4,4-дифтор-1-фенил-1,3-бутандиона (**2a**) в трифторуксусной кислоте. Выход 84%.

¹H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 1.33 (3H, т, J =7.0 Гц, СО₂СН₂СН₃), 4.33 (2H, кв, J =7.0 Гц, СО₂СН₂СН₃), 7.16 (1H, т, J = 54 Гц, СНF₂), 7.65 (4H, м, Наром), 8.12 (2H, д, J =6.5 Гц, 2',6'-Наром), 8.77 (1H, с, 6-Н). ¹³C ЯМР (ДМСО-D₆): 14.9, 60.3, 103.4, 106.2, 113.3, (т, J =242 Гц), 129 (2C), 130.1, 130.4 (2C), 132.3, 147.9, 148.3, 149.3, 154.8 (т, J =28 Гц), 161.8. ¹⁹F NMR (ДМСО-D₆) δ -117.0.

Метил 5-(дифторметил)-7-циклопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (8).

Получают по общей методике конденсацией этил 3-амино-1Н-пиразол-5-карбоксилата (**1a**) и 4,4-дифтор-1-циклопропил-1,3-бутандиона (**2a**) в трифторуксусной кислоте. Выход 74%. Т. пл. 134-135°C. ¹H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 1.19 ¹³C ЯМР (ДМСО-D₆): 11.4, 14.9, 60.2, 100.3, 103.1, 113.5 (т, J = 242 Hz), 146.9, 148.2, 154.6 (т, J = 28 Hz), 156.4, 161.9. ¹⁹F NMR (ДМСО-D₆) δ -117.00.

Метил 5-(дифторметил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (9).

Получают по общей методике конденсацией метил 5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилата (**1b**) и 4,4-дифтор-1-фенил-1,3-бутандиона (**2a**). Кристаллизуют из гексана. Соотношение изомеров 92:8 %. Выход 64%. Т. пл. 134-135°C. ¹H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 3.90 (3H, с, СО₂СН₃), 7.09 (1H, J = 54 Гц), 7.44 (1H, с, 3-Н), 7.63 (4H, м, Наром), 8.11 (2H, д, J = 6 Гц, 2',6'-Наром). ¹³C ЯМР (ДМСО-D₆): 14.9, 60.3, 103.4, 106.2, 113.3 (т, J = 242 Гц), 129.0 (2C), 130.1, 130.4 (2C), 132.3, 147.9, 148.3, 149.3, 154.8 (т, J = 28 Гц), 156.4, 161.9. ¹⁹F NMR (ДМСО-D₆) δ -117.00.

Метил 5-(дифторметил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (10).

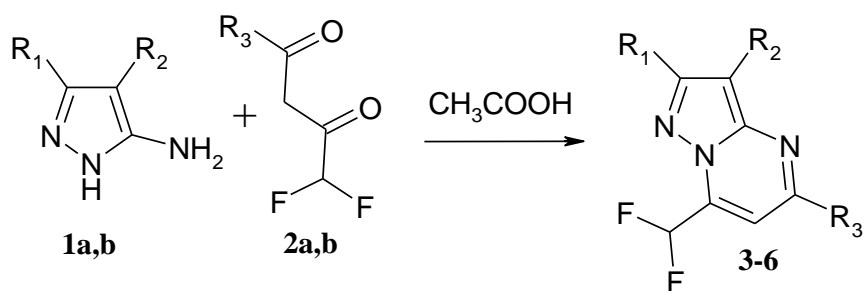
Получают по общей методике конденсацией метил 5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилата (**1b**)

и 4,4-дифтор-1-циклопропил-1,3-бутандиона (**2b**). Кристаллизуют из гексана. Соотношение изомеров 93:7 %. Выход 64%. Т. пл. 145°C. ¹H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 1.38 (4H, м, CH₂CH₂), 2.92 (1H, м, CH-), 3.90 (3H, с, CH₃), 7.00 (1H, т, J=52 Гц, CHF₂), 7.12 (1H, с, 6-H), 8.73 (1H, с, 2-H). ¹³C ЯМР (ДМСО-D₆): 11.4, 14.6, 60.2, 100.3, 103.1, 113.5 т, 146.9, 148.2, 154.6, 156.4, 161.9. ¹⁹F NMR (ДМСО-D₆) δ -117.00.

Этил 5,7-бис(диформетил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (11). Получают по общей методике конденсацией этил 5-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата (**1b**) и 1,1,5,5-пентан-2,4-диона. Выход 82.5 %. ¹H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 1.33 (3H, т, J=7.0 Гц, CH₂CH₃), 4.33 (2H, кв, J=7.0 Hz, CH₂CH₃), 7.18 (1H, т, J=54 Гц, 5-CHF₂), 7.74 (1H, т, J=52 Hz, 7-CHF₂), 7.79 (1H, с, 6-H), 8.87 (1H, с, 3-H). ¹³C ЯМР (ДМСО-D₆): 103.6, 104.4 (2C), 109.2 (т, J = 240 Hz), 112.8 (т, J = 241 Гц), 141.6 т, J=28 Гц), 147.0, 148.8 (2C), 154.8 (т, J = 28 Гц), 164.6. ¹⁹F NMR (ДМСО-D₆) δ -117.00 и -125.

Результаты исследования.

В настоящей работе нами изучена циклоконденсация этил 3-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата (**1a**) и метил 3-амино-1H-пиразол-5-карбоксилата (**1б**) с 4,4-дифтор-1-фенил-1,3-бутандионом (**2a**) и 4,4-дифтор-1-циклопропил-1,3-бутандионом (**2b**) в уксусной кислоте. Реакцию проводили кипячением в течение 8 часов эквимолекулярных количеств исходных соединений (**1a,б**) и (**2a,б**) (схема 3).



1a R₁=H, R₂=CO₂C₂H₅, b R₁=CO₂CH₃, R₂=H, 2a R₃=Ph, b R₃=cyclopropyl,
 3 R₁=H, R₂=CO₂C₂H₅, R₃=C₆H₅, 4 R₁=H, R₂=CO₂C₂H₅, R₃=cyclopropyl,
 5 R₁=CO₂CH₃, R₂=H, R₃=Ph, 6 R₁=CO₂CH₃, R₂=H, R₃=cyclopropyl.

Схема 3. Циклоконденсация 3-амино-1H-пиразолов в уксусной кислоте.

Анализ ЯМР ¹H спектров показал, что образуются производные этил 7-(диформетил)-5-R₃-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилатов (**3,4**) и соответственно метил 7-(диформетил)-5-R₃-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилатов (**5,6**).

Химический сдвиг 7-дифторметильной группы наблюдается в области 7.60 м.д. в виде триплета с константой расщепления $J=52$ Hz, что соответствует литературным данным [10]. Аналогичная циклоконденсация продуктов (**1a,b**) и (**2a,b**) в трифторуксусной кислоте неожиданно привела преимущественно к изомерным производным – этил 7-(дифторметил)-5- R_3 -пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**7,8**) и 5-(дифторметил)-7- R_3 -пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксилатам (**9,10**) с примесью продуктов (**3-6**). По данным хроматографического анализа содержание продуктов (**3-6**) не превышает 10% (схема 4).

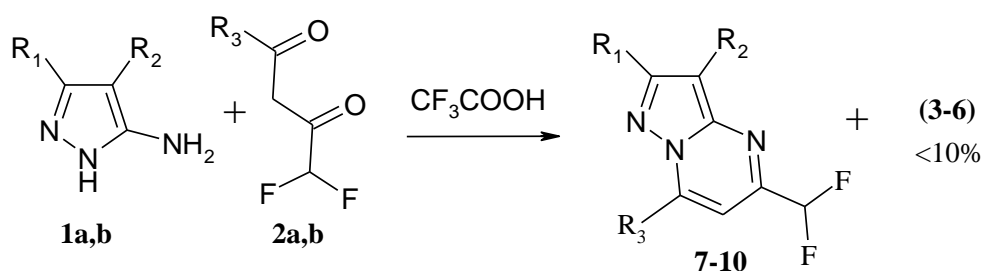


Схема 4. Циклоконденсация 3-амино-1Н-пиразолов в трифторуксусной кислоте.

Изомеры (**3-6**) легко отделяются перекристаллизацией. Химический сдвиг 5-дифторметильной группы наблюдается в области 7.00 м.д. в виде триплета с константой расщепления $J=52$ Hz. Нами был осуществлен синтез модельного соединения, содержащее две дифторметильные группы в положениях 5- и 7— этил 5,7-бис(дифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**11**) (схема 5).

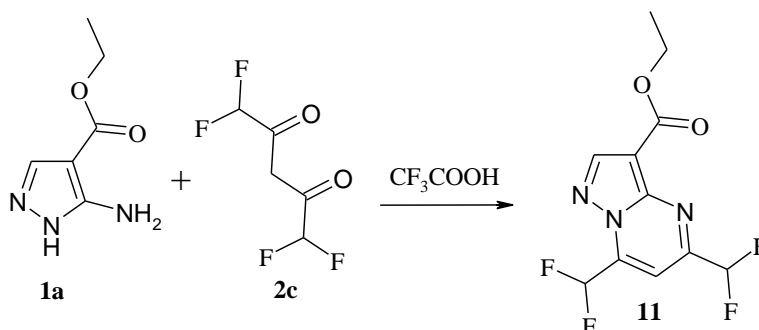


Схема 5. Получение этил 5,7-бис(дифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**11**).

Анализ ЯМР ^1H спектров показал наличие двух триплетов в областях 7.60 м.д. и 7.00 м.д., относящимся соответственно к 7-дифтор- и 5-дифторметильным группам. Химические сдвиги 7-дифтор- и 5-дифторметильных групп в ЯМР ^{13}C спектрах соответственно 109 и 113 м.д. Таким образом, изомеры или их смеси можно идентифицировать по химическим сдвигам дифторметильной группы в ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектрах.

На наш взгляд, на региоселективность процесса циклоконденсации с участием 5-амино-1Н-пиразолов (динуклеофилов) с 1,3-дикарбонильными соединениями (**2a-c**) (1,3-диэлектрофилов) влияет баланс пространственных и электронных эффектов, последний из которых может регулироваться кислотностью среды.

Выводы.

1. Направление циклоконденсации замещенных 3-амино-1Н-пиразолов и несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений зависит от стерических и электронных эффектов заместителей R_1 и R_2 и регулируется кислотностью среды.

2. Циклоконденсация этил 5-амино-1Н-пиразол-4-карбоксилата и метил 5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилата с 4,4-дифтор- R -1,3-бутандионами в уксусной кислоте приводит к 7-(дифторметил)пиразоло[1,5- a]пиримидинов, тогда как в трифторуксусной кислоте образуются преимущественно 7-(дифторметил)пиразоло[1,5- a]пиримидины.

Список литературы.

1. Cherukupalli S. An insight on synthetic and medicinal aspects of pyrazolo[1,5- a]pyrimidine scaffold / S. Cherukupalli, R. Karpoormath, B. Chandrasekaran, G.A. Hampannavar, N. Thapliyal, V.N. Palakollu // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2017. - Vol. 126. - P. 298-352.
2. Hassan A.S. Synthesis and biological evaluation of pyrazolo[1,5- a]pyrimidine-3-carboxamide as antimicrobial agents / A.S. Hassan, D.M. Masoud, F.M. Sroor, A.A. Askar // Medicinal Chemistry Research. - 2017. - Vol. 26. - № 11. - P. 2909-2919.

3. Abdelall E.K.A. Synthesis and cytotoxic activity of new pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and determination of pyrimidine regioselective ring formation with 2D NMR / E.K.A. Abdelall, J.N. Philoppes // *Arkivoc.* - 2016. - P. 210-224
4. Zhang J. Synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives and their antifungal activities against phytopathogenic fungi in vitro / J. Zhang, J.-F. Peng, Y.-B. Bai, P. Wang, T. Wang, J.-M. Gao, Z.-T. Zhang // *Molecular Diversity.* - 2016. - Vol. 20. - № 4. - P. 887-896.
5. Mulakayala N. Novel and Efficient Synthesis of 7-Trifluoromethyl-Substituted Pyrazolo[1,5-*a*]Pyrimidines with Potent Antitumor Agents / N. Mulakayala, U. Reddy, M. Chaitanya, M. Hussain, C. S. Kumar, N. Golla // *Journal of the Korean Chemical Society.* - 2011. - Vol. 55. - № 4. - P.719-722.
6. Yoshida M. Synthesis and structure-activity relationship of tetrahydropyrazolopyrimidine derivatives - A novel structural class of potent calcium-sensing receptor antagonists / M. Yoshida, A. Mori, A. Inaba, M. Oka, H. Makino, M. Yamaguchi, H. Fujita, T. Kawamoto, M. Goto, H. Kimura, A. Baba, T. Yasuma // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* - 2010. - Vol. 18. - P. 8501-8511.
7. Liu J. Synthesis, crystal structure, and biological activity of diethyl-2-[5-(4-fluorophenyl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*] pyrimidine-3-carboxamido]pentanedioate / J. Liu, H.-G. Ge, J.-F. Lu // *Journal of Chemical Research.* - 2015. - Vol. 39. - P. 4-6.
8. Frizzo C.P. Structural Studies of 2-Methyl-7-substituted Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / C.P. Frizzo, M.A.P. Martins, M.R.B. Marzari, P.T. Campos, R.M. Claramunt, M.A. Garcia, D. Sanz, I. Alkorta, J. Elguero // *J. Heterocyclic Chem.* - 2010. - Vol. 47. - P. 1259-1268.
9. Dalinger I. L. Liquid-Phase Synthesis of Combinatorial Libraries Based on 7-Trifluoromethyl-Substituted Pyrazolo[1,5-*a*]Pyrimidine Scaffold / I. L. Dalinger, I. A. Vatsadse, S. A. Shevelev, A. V. Ivachtchenko // *J. Comb. Chem.* - 2005. - Vol. 7. - №2. - P. 236-245.
10. Filler R. Fluorine in medicinal chemistry: a century of progress and a 60-year retrospective of selected highlights / R. Filler, R. Saha // *Future Med. Chem.* - 2009. - Vol. 1. - №5. - P. 777-791.
11. Purser S. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P.R. Mooreb, S. Swallow, V. Gouverneur // *Chem. Soc. Rev.* - 2008. - Vol. 37. - P. 320-330.

12. Hagmann W. K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry / W.K. Hagmann // J. Med. Chem. - 2008. - Vol. 51. - P. 4359-4369.
13. Smart B.E. Fluorine substituent effects (on bioactivity) / B.E. Smart // J. Fluorine Chem. - 2001. - Vol. 109. - P. 3-11.
14. Lepri S. Optimization of Small-Molecule Inhibitors of Influenza Virus Polymerase: From Thiophene-3-Carboxamide to Polyamido Scaffolds / S. Lepri, G. Nannetti, G. Muratore, G. Cruciani, R. Ruzziconi, B. Mercorelli, G. Palù, A. Loregian, L. Goracci // J. Med. Chem. - 2014. - Vol. 57. - №10. - P. 4337-4350.