

Синтез і вивчення протипухлинної активності нових похідних азолопіримідинів

О.П. Козаченко, О.В. Шабликін, В.С. Броварець*

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
вул. Мурманська, 1, Київ, 02660, Україна

Резюме. Синтезовано нові конденсовані похідні піримідину — 6,9-дигідро-1*H*-пурин-6-они, оксазоло[5,4-*d*]-піримідини, піразоло[1,5-*a*]-піримідини, оксазоло[4,5-*e*]-піразоло[1,5-*a*]-піримідини, 7,8-дигідроімідазо[1,2-*c*]-[1,3]тіазоло[4,5-*e*]-піримідини і 7,8-дигідроімідазо[1,2-*c*][1,3]оксазоло[4,5-*e*]-піримідини. Уперше встановлено, що вони та їх синтетичні прекурсори виявляють протипухлинну активність.

Ключові слова: азолопіримідини, пурини, протипухлинна активність.

Вступ. Азолоазини є представниками великого класу біологічно активних сполук, оскільки включають у себе групу пуринових основ, які відіграють важливу роль у життєдіяльності організмів. Особливий інтерес становлять азолопіримідини — структурні аналоги пуринових основ, серед яких знайдено ефективні противірусні та протипухлинні препарати, зокрема *тіогуанін* (2-аміно-6-меркаптопурин) і *фопурин* (2-диметиламіно-6-діетиленімінофосфамідо-7-метилпурин), які застосовують при лікуванні хронічних мієлолейкозів [1, 2], а також *ацикловір* ([9-(2-гідрокси)етоксиметилгуанін]) і його аналоги — *ганцикловір* ([натрієва сіль 9-(1,3-дигідрокси-2-пропокси)гуаніну]) та *фамцикловір* (діацетат 2-[2-(2-аміно-9*H*-пурин-9-іл)етил]пропан-1,1-діолу) — широко відомі противірусні препарати, що особливо активні по відношенню до вірусів простого й опоясуючого герпесу [1-3].

Ефективними протипухлинними агентами є сполуки, що проявляють антифолатну активність. Найновішим антифолатним препаратом, який діє на різні види пухлин, є *пеметрексид* (натрієва сіль піроло[2,3-*d*]-піримідинзаміщеної L-глутамінової кислоти) [4, 5]. Се-

ред аналогів пеметрексиду знайдені також інгібітори дигідрофолатредуктази (DHFR) [6, 7]. Трициклічні похідні піримідину, що містять імідазо[1,2-*c*]-піримідиновий фрагмент, виявилися селективними антагоністами аденозинових рецепторів A₃ [8-10].

Мета нашої роботи — синтез і пошук протипухлинних препаратів серед нових конденсованих похідних піримідину — 6,9-дигідро-1*H*-пурин-6-онів **I**, оксазоло[5,4-*d*]-піримідинів **II**, **III**, піразоло[1,5-*a*]-піримідинів **IV**, **V**, оксазоло[4,5-*e*]-піразоло[1,5-*a*]-піримідинів **VI**, 7,8-дигідроімідазо[1,2-*c*][1,3]тіазоло[4,5-*e*]-піримідинів **VII** і 7,8-дигідроімідазо[1,2-*c*][1,3]оксазоло[4,5-*e*]-піримідину **VIII**.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США — DTP Національного інституту раку (США). Скринінгові дослідження проводили *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, нирок, ЦНС, яєчників, простати, молочної залози, епітеліального раку, а також лейкемії та меланоми) під час дії речовини в концентрації 1·10⁻⁵ М, у результаті яких визначали відсоток росту (GI) клітин ліній раку в порівнянні з контролем (контроль — 100 %) [11-14].

Загалом конденсовані похідні піримідину

* Corresponding author.

Tel.: +38044-2967154 (98), fax: +38044-5732561

E-mail address: brovarets@bpci.kiev.ua

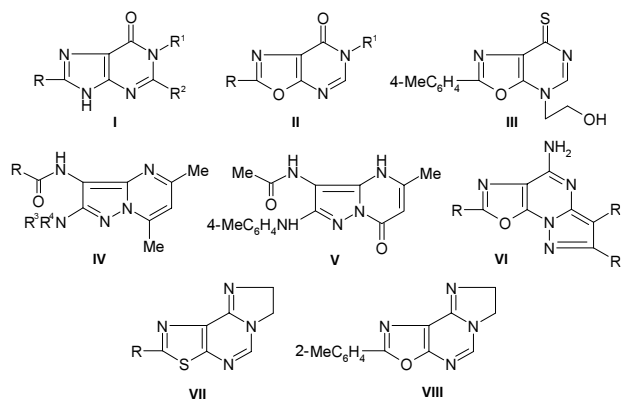
(табл. 1), як і їхні прекурсори (табл. 2), не проявили виразної протиракової активності, проте результати проведення скринінгових досліджень дали змогу встановити деякі закономірності зв'язку «структура—дія». Так, наприклад, піримідини **16-18** виявляють незначну протимітотичну активність відносно пухлинних клітин лейкемії, яка в окремих випадках (сполуки **16** і **18**) трансформується в цитостимулюючу. Натомість перехід до продуктів циклізації **1-3** супроводжується посиленням протимітотичної активності.

Серед досліджуваних конденсованих похідних піримідину найвищий відсоток інгібування росту ракових клітин спостерігався для 1,2,8-трифеніл-6,9-дигідро-1*H*-пурин-6-ону **1** на лінію клітин лейкемії HL-60 (ТВ): GI=40,18 % (середня мітотична активність 60 ліній 92,69 %), а також для 4-аміно-2,7-дифеніл[1,3]оксазол[4,5-*e*]піразоло[1,5-*a*]піримідину **11** на лінію клітин раку ЦНС SNB-75: GI=41,00 % (середня мітотична активність 60 ліній 88,40 %). Заміна фенільних замісників на метильну і ціаногрупу приводить до значного зниження протипухлинної активності (сполука **12**), найбільш чутливою лінією для цієї речовини є SK-MEL-2 меланоми (GI=89,39 %), а її середня мітотична активність становить 104,98 %.

Заслуговує на увагу 2-(4-хлорофеніл)аміноціанометиленимідазолідин **28**, середня мітотична активність якого становить 87,61 % і який проявляє виразну протипухлинну активність стосовно клітин ліній K-562 лейкемії (GI=39,83 %), SR лейкемії (GI=24,88 %), а особливо MDA-MB-435 меланоми (GI=3,42 %). Слід відзначити, що заміна 4-хлорофенільного замісника на фенільний (сполука **26**) або 2-метилфенільний (сполука **27**) приводить до втрати активності, особливо це стосується лінії клітин меланоми MDA-MB-435 (GI=100,41 і GI=78,22 % відповідно).

Хімічна частина. ІЧ-спектри речовин реєстрували на спектрометрі Specord M-80 у KBr. Спектри ЯМР ¹H отримували на приладі Bruker AVANCE DRX-500 у DMSO-d₆, внутрішній стандарт — TMS. Хромато-мас-спектри записували при використанні рідинної хромато-мас-спектрометричної системи на високоєфективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодною матрицею із

Досліджувані азолопіримідини



мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL. Параметри хромато-мас-аналізу: колонка Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6x15 мм (PN 821975-932); розчинники А — ацетонітрил-вода (95:5), 0,1% трифтороцтова кислота, Б — 0,1% водна трифтороцтова кислота; потік елюента — 3 мл/хв; об'єм введення — 1 мкл; УФ-детектори — 215, 254, 285 нм; метод іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування — *m/z* 80-1000. Температури плавлення виміряли на приладі Fisher-Johns. Хід реакцій контролювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F204.

Синтез пурин-6-онів 1-3. До 10 г поліфосфорної кислоти додавали 0,001 моля одного з піримідин-4-онів **16-18** (одержання див. нижче), суміш витримували 5 год при 160 °С, виливали на лід. Осад, що випав, відфільтровували, сполуки **1-3** очищали кристалізацією з етанолу.

1,2,8-Трифеніл-6,9-дигідро-1*H*-пурин-6-он (1). Вихід 85 %. $T_{\text{пл}} > 300$ °С. ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 7,23-8,23 (м, 15H, 3C₆H₅), 13,88 (ш.с, 1H, NH). Хромато-мас-спектр, *m/z*: 365 [M+1]⁺. Знайдено, %: C 75,90; H 4,35; N 15,30. C₂₃H₁₆N₄O. Обчислено, %: C 75,81; H 4,43; N 15,37.

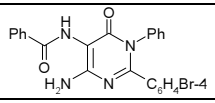
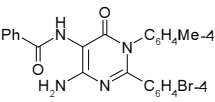
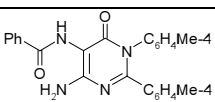
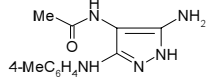
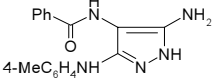
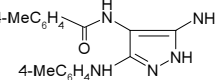
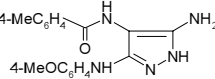
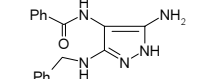
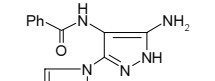
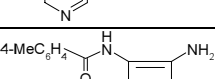
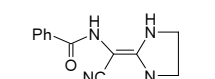
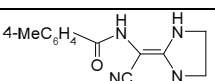
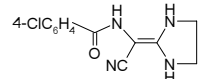
2-(4-Бромфеніл)-1,8-дифеніл-6,9-дигідро-1*H*-пурин-6-он (2). Вихід 89 %. $T_{\text{пл}} > 300$ °С. ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 7,33-8,21 (м, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄), 13,95 (ш.с, 1H, NH). Хромато-мас-спектр, *m/z*: 443; 445 [M+1]⁺. Знайдено, %: C 62,41; H 3,32; N 12,56. C₂₃H₁₅BrN₄O. Обчислено, %: C 62,32; H 3,41; N 12,64.

8-(4-Метилфеніл)-1,2-дифеніл-6,9-дигідро-1*H*-пурин-6-он (3). Вихід 86 %. $T_{\text{пл}} > 300$ °С. ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2,38 (с, 3H, CH₃), 7,23-8,11 (м, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄), 13,85 (ш.с, 1H, NH). Хромато-

Цитотоксичність конденсованих похідних піримідину в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ на 60 лінійх ракових клітин

Сполука	Формула	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин і мітотична активність, %
1		92,69	40,18÷122,70	HL-60 (ТВ) (лейкемія): 40,18 SR (лейкемія): 52,76 SK-MEL-5 (меланома): 66,79 MOLT-4 (лейкемія): 69,01 NCI-H522 (недрібно-клітинний рак легень): 71,10 PC-3 (рак простати): 72,17
2		94,00	61,89÷122,83	MOLT-4 (лейкемія): 61,89 HCT-15 (епітеліальний рак): 65,97 K562 (лейкемія): 70,49 CCRF-CEM (лейкемія): 73,92 RPMI-8226 (лейкемія): 74,24 SR (лейкемія): 76,47
3		100,35	74,14÷134,50	SR (лейкемія): 74,14 MDA-MB-231/ATCC (рак молочної залози): 78,17 MOLT-4 (лейкемія): 79,38
4		98,65	71,12÷128,21	786-O (рак нирок): 71,12 A498 (рак нирок): 78,69
5		99,16	78,25÷118,35	T-47D (рак молочної залози): 78,25
6		105,95	86,37÷142,11	A498 (рак нирок): 86,37 MOLT-4 (лейкемія): 86,57
7		107,17	89,50÷132,59	NCI-H23 (недрібно-клітинний рак легень): 89,15 UO-31 (рак нирок): 90,19
8		108,67	87,13÷146,93	UACC-257 (меланома): 87,13
9		106,34	62,01÷144,16	HOP-92 (недрібно-клітинний рак легень): 62,01
10		111,35	93,77÷139,86	UACC-257 (меланома): 93,77
11		88,40	41,00÷121,96	SNB-75 (рак ЦНС): 41,00 MCF7 (рак молочної залози): 49,57 HOP-92 (недрібно-клітинний рак легень): 51,39 OVCAR-8 (рак яєчників): 67,80 ACHN-1 (рак нирок): 68,49 HCT-116 (епітеліальний рак): 74,72 NCI/ADR-RES (рак яєчників): 76,63 HOP-62 (недрібно-клітинний рак легень): 76,72 MDA-MB-231/ATCC (рак молочної залози): 78,09 SF-539 (рак ЦНС): 78,22 OVCAR-4 (рак яєчників): 79,13 A498 (рак нирок): 79,86
12		104,98	89,39÷114,72	SK-MEL-2 (меланома): 89,39
13		101,15	77,75÷123,75	HCT-15 (епітеліальний рак): 77,75
14		99,62	76,92÷126,08	A498 (рак нирок): 76,92
15		102,83	77,48÷135,42	MCF7 (рак молочної залози): 77,48

Цитотоксичність похідних імідазолідину, піразолу і піримідину в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ на 60 ліній ракових клітин

Сполука	Формула	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин і мітотична активність, %
16		107,30	78,61÷131,93	OVCAR-8 (рак яєчників): 78,61 NCI/ADR-RES (рак яєчників): 80,70
17		94,42	64,88÷154,41	NCI/ADR-RES (рак яєчників): 64,68 OVCAR-8 (рак яєчників): 71,91 HCT-116 (епітеліальний рак): 76,58 SNB-75 (рак ЦНС): 77,70 MCF7 (рак молочної залози): 78,67 MOLT-4 (лейкемія): 80,43
18		108,35	93,95÷124,87	786-O (рак нирок): 94,77
19		109,97	84,87÷142,71	A498 (рак нирок): 84,87
20		108,88	90,15÷128,53	K-562 (лейкемія): 90,15
21		107,92	69,22÷133,48	MDA-MB-468 (рак молочної залози): 69,22
22		106,40	89,98÷126,76	MOLT-4 (лейкемія): 89,98
23		104,49	79,69÷128,55	HL-60 (ТВ) (лейкемія): 79,69
24		105,27	71,36÷126,34	HL-60 (ТВ) (лейкемія): 71,36 SNB-75 (рак ЦНС): 81,01 MOLT-4 (лейкемія): 88,41
25		107,97	96,41÷120,58	A549/ATCC (недрібно-клітинний рак легень): 96,41
26		105,27	87,08÷129,27	A498 (рак нирок): 87,08
27		101,73	77,56÷124,01	SR (лейкемія): 77,56 MDA-MB-435 (меланома): 78,22
28		87,61	3,42÷128,34	MDA-MB-435 (меланома): 3,42 SR (лейкемія): 24,88 K-562 (лейкемія): 39,83 KM12 (епітеліальний рак): 48,31 HT29 (епітеліальний рак): 72,87 NCI-H522 (недрібно-клітинний рак легень): 87,51

мас-спектр, m/z : 379 $[M+1]^+$. Знайдено, %: С 76,08; Н 4,70; N 14,84. $C_{24}H_{18}N_4O$. Обчислено, %: С 76,17; Н 4,79; N 14,80.

2-Феніл-6[(2-хлорофеніл)метил]-6Н,7Н-[1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідин-7-он (4). До роз-

чину 0,02 моля метилового естера 5-етоксиметилениміно-2-феніл-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти [15] у 50 мл абсолютного етанолу додавали 0,022 моля (2-хлорофеніл)метиламіну. Суміш нагрівали 4 год, охолоджували, осад

відфільтровували й очищали перекристалізацією з етанолу. Вихід 74 %. $T_{\text{пл}}$ 235–237 °С. ІЧ, ν , см^{-1} : 1697 (C=O). ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5,32 (с, 2H, CH_2), 7,28–8,07 (м, 9H, C_6H_5 , C_6H_4), 8,83 (с, 1H, $\text{C}^2\text{-H}_{\text{пиримид}}$). Хромато-мас-спектр, m/z : 338,5 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: С 64,10; Н 3,49; Cl 10,41; N 12,52. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 64,01; Н 3,58; Cl 10,50; N 12,44.

6-(2-Гідроксиетил)-2-(4-метилфеніл)-6H,7H-[1,3]оксазол[5,4-d]піримідин-7-он (**5**) синтезували за відомою методикою [15].

4-(2-Гідроксиетил)-2-(4-метилфеніл)-4H,7H-[1,3]оксазол[5,4-d]піримідин-7-тіон (**6**) отримували за методикою [15].

Заміщені піразоло[1,5-а]піримідини **7-10** синтезували за методиками, описаними в роботах [16, 17].

4-Аміно-2-метил-7-феніл-7,8-дигідро-[1,3]оксазол[4,5-е]піразоло[1,5-а]піримідин (**11**) синтезували за методикою [18].

4-Аміно-2-метил-6-ціано-7,8-дигідро[1,3]-оксазол[4,5-е]піразоло[1,5-а]піримідин (**12**). До суспензії 0,01 моля 5-гідразино-2-метил-4-ціано-1,3-оксазолу [19] в 40 мл етанолу додавали 0,01 моля 2-етоксиметиленамалонодинітрилу, суміш кип'ятили 8 год, охолоджували. Осад відфільтровували, промивали 20 мл води, висушували у вакуум-ексикаторі над пентаоксидом фосфору, суспендували в 40 мл тетрагідрофурану, при перемішуванні додавали 0,005 моля гідриду натрію. Суміш перемішували при 20–25 °С 0,5 год, додавали розчин

0,005 моля оцтової кислоти в 40 мл води, осад відфільтровували, промивали 20 мл води. Сполуку **12** очищали кристалізацією із диметилформаміду. Вихід 66 %. $T_{\text{пл}} > 300$ °С. ІЧ, ν , см^{-1} : 2250 (C≡N), 3220, 3340 (NH_2). ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,70 (с, 3H, CH_3), 8,07 (ш.с, 2H, NH_2), 8,30 (с, 1H, CH). Хромато-мас-спектр, m/z : 215 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: С 50,32; Н 2,71; N 39,06. $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, %: С 50,47; Н 2,82; N 39,24.

2-Арил-7,8-дигідроімідазо[1,2-с][1,3]тіазоло[4,5-е]піримідини **13, 14** отримували за методиками, описаними в роботі [20].

2-(2-Метилфеніл)-7,8-дигідроімідазо[1,2-с]-[1,3]оксазол[4,5-е]піримідин (**15**) синтезували за відомою методикою [21].

6-Аміно-5-ациламіно-2,3-діарил-3H-піримідин-4-они **16-18** синтезували відомим способом [22].

6-Аміно-5-бензоїламіно-2-(4-бромфеніл)-3-феніл-3H-піримідин-4-он (**16**). Вихід 92 %. $T_{\text{пл}}$ 138–140 °С. ІЧ, ν , см^{-1} : 1650 (C=O, смуга з плечем), 3045–3450 (NH). ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 6,53 (ш.с, 2H, NH_2), 7,01–7,76 (м, 14H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, C_6H_4), 9,14 (с, 1H, NH). Хромато-мас-спектр, m/z : 461; 463 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: Br 17,42; N 12,19. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: Br 17,32; N 12,14.

Заміщені амінопіразоли **19-25** отримували за методиками [16, 17].

Заміщені імідазолідини **26-28** синтезували, як описано в роботі [21].

Надійшла в редакцію 13.10.2011 р.

Synthesis and antitumor activity study of new azolopyrimidine derivatives

O.P. Kozachenko, O.V. Shablykin, V.S. Brovarets

Institute of Bioorganic and Petroleum Chemistry, NAS of Ukraine
1 Murmanska Str., Kyiv, 02660, Ukraine

Summary. New condensed derivatives of pyrimidine — 6,9-dihydro-1H-purin-6-ones, oxazolo[5,4-d]pyrimidines, pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, oxazolo[4,5-e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, 7,8-dihydroimidazo[1,2-c][1,3]thiazolo[4,5-e]pyrimidines and 7,8-dihydroimidazo[1,2-c][1,3]oxazolo[4,5-e]pyrimidines synthesized. Anticancer activity of the substances and its synthetic precursors was established.

Keywords: azolopyrimidines, purines, antitumor activity.

Перелік літератури

1. Машковський М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей: В 2 т. — Харьков: Торсинг, 1998. — Т. 1.
2. Машковський М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей: В 2 т. — Харьков: Торсинг, 1998. — Т. 2.
3. Михайлов С.Н. Достижения и перспективы направленного поиска антивирусных веществ в ряду нуклеозидов и их производных // Биооргани. химия. — 1992. — Т. 18, № 3. — С. 1033–1066.
4. Пат. 20080146799 А1 США (2008).
5. Пат. 6262262 В1 США (2001).
6. Gangjee A., Jain H.D., Phan J., Lin X., Song X., McGuire J.J., Kisliuk R.L. Dual inhibitors of thymidylate synthase and dihydrofolate reductase as antitumor agents: design, synthesis, and biological evaluation of

- classical and nonclassical pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine antifolates // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, No. 3. — P. 1055-1065.
7. Gangjee A., Zeng Y., Talreja T., McGuire J.J., Kisluk R.L., Queener S.F. Design and synthesis of classical and nonclassical 6-arylthio-2,4-diamino-5-ethylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines as antifolates // *J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 50, No. 13. — P. 3046-3053.
8. Pastorin G., Da Ross T., Bolcato C., Montopoli C., Moro S., Cacciari B., Baraldi G.P., Varani K., Borea P.A., Spalluto G. Synthesis and biological studies of a new series of 5-heteroarylcarbamoylaminopyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines as human A₃ adenosine receptor antagonists. Influence of the heteroaryl substituent on binding affinity and molecular modeling investigations // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, No. 5. — P. 1720-1729.
9. Baraldi G.P., Cacciari B., Moro S., Pastorin G., Da Ross T., Bolcato C., Montopoli C., Varani K., Borea P.A., Spalluto G. Pyrazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives as highly potent and selective human A₃ adenosine receptor antagonists influence of the chain at the N₈ pyrazole nitrogen // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, No. 25. — P. 4768-4780.
10. Baraldi G.P., Cacciari B., Romagnoli R., Spalluto G., Klotz K-N., Leung E., Varani K., Gessi S., Merighi S., Borea P.A. Pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives as highly potent and selective human A₃ adenosine receptor antagonists // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42, No. 22. — P. 4473-4478.
11. Alley M.C., Scudiero D.S., Monks P.A., Hursey M.L., Czerwinski M.J., Fine D.L., Abbott B.J., Mayo J.G., Shoemaker R.H., Boyd M.R. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay // *Cancer Research.* — 1988. — Vol. 48, No. 3. — P. 589-601.
12. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program // *Seminars in Oncology.* — 1992. — Vol. 19, No. 6. — P. 622-638.
13. Boyd M.R., Paull K.D. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute *in vitro* anticancer drug discovery screen // *Drug Development Research.* — 1995. — Vol. 34, No. 2. — P. 91-109.
14. Shoemaker R.H. The NC160 human tumour cell line anticancer drug screen // *Nature Reviews.* — 2006. — No. 6. — P. 813-823.
15. Козаченко А.П., Шаблькин О.В., Броварец В.С. Синтез 4-алкил-2-арил[1,3]оксазоло-[5,4-*d*]пиримидин-7(4*H*)-тионов и 6-алкил-2-арил[1,3]оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-7(6*H*)-онов на основе 2-ароиламино-3,3-дихлоракрилонитрилов // *Журн. общ. химии.* — 2011. — Т. 81. — у друку.
16. Козаченко А.П., Шаблькин О.В., Русанов Э.Б., Василенко А.Н., Броварец В.С. Превращение продуктов конденсации 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов с имидазолом в производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина // *Журн. общ. химии.* — 2009. — Т. 79, № 5. — С. 824-828.
17. Козаченко А.П., Шаблькин О.В., Василенко А.Н., Броварец В.С. Превращение замещенных 5-амино-4-циано-1,3-оксазолов в новые производные 3,4,5-триаминопиразола // *Журн. общ. химии.* — 2010. — Т. 80, № 1. — С. 133-138.
18. Шаблькин О.В., Броварец В.С. Превращение 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов в замещенные 4-амино-1,3-оксазоло[4,5-*e*]пиразоло[1,5-*a*]пиримидины // *Журн. общ. химии.* — 2007. — Т. 77, № 8. — С. 1403-1404.
19. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. Studies of Nitriles. VIII. Reactions of N-acyl derivatives of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) with amines. (1). A new synthesis of 2-substituted-5-(substituted amino)oxazole-4-carbonitriles and 4-N-acylcarboxamides // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, No. 5. — P. 924-940.
20. Козаченко А.П., Шаблькин О.В., Василенко А.Н., Чернега А.Н., Броварец В.С. Синтез новой гетероциклической системы 7,8-дигидроимидазо[1,2-*c*][1,3]гиаоло[4,5-*e*]пиримидина // *Химия гетероцикл. соед.* — 2011. — № 4. — С. 613-620.
21. Козаченко А.П., Шаблькин О.В., Чернега А.Н., Броварец В.С. Синтез новой гетероциклической системы 7,8-дигидроимидазо[1,2-*c*][1,3]оксазоло[4,5-*e*]пиримидина // *Химия гетероцикл. соед.* — 2010. — № 9. — С. 1384-1390.
22. Козаченко А.П., Шаблькин О.В., Василенко А.Н., Русанов Э.Б., Броварец В.С., Драч Б.С. Рециклизация продуктов присоединения амидинов к замещенным 5-амино-4-циано-1,3-оксазолам в новые производные 5,6-диаминопиримидин-4-она // *Журн. общ. химии.* — 2010. — Т. 80, № 5. — С. 824-830.