

Синтез производных пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинов и 8-(пиразол-1-ил)пирано[3,4-с]пиридинов на основе перегруппировки пиридинового цикла

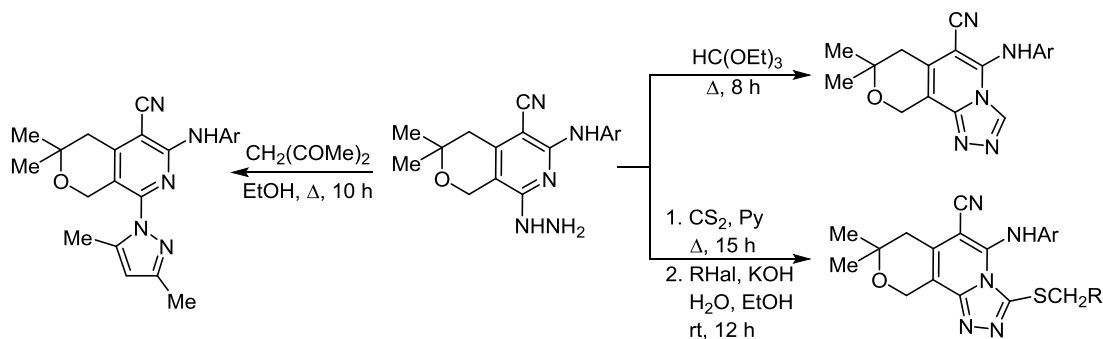
Ерванд Г. Пароникян¹, Шушаник Ш. Дашян^{1*}, Нуне С. Минасян²,
Грация М. Степанян¹, Армен Г. Айвазян², Рафаел А. Тамазян²

¹ Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения; e-mail: shdashyan@gmail.com

² Центр исследования строения молекул Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения; e-mail: nunetipin@gmail.com

Поступило 15.09.2016

Принято 3.11.2016



Разработан метод синтеза 8-гидразинпроизводных пирано[3,4-с]пиридинов на основе рециклизации пиридинового цикла. Синтезированы новые трициклические гетероциклические системы – пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридины и 8-(пиразол-1-ил)пирано[3,4-с]пиридины – на основе 8-гидразинпроизводных пирано[3,4-с]пиридинов. Рентгеноструктурным анализом показано наличие межмолекулярных водородных связей в 6-[(4-хлорфенил)амино]-8-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитриле. Изучены антимикробная и противоопухолевая активность полученных соединений.

Ключевые слова: 8-(пиразол-1-ил)пирано[3,4-с]пиридины, пирано[3,4-с]пиридины, триазоло[4,3-а]пиридины, антимикробная и противоопухолевая активность, перегруппировка.

Пиранопиридины обладают антимикробной, антигипертензивной и антиангиогенной активностью.^{1–4} По своей структуре пиранопиридины близки к хинолинам и бензопиранам, которые являются интермедиатами в синтезе биологически активных соединений. Известны производные пирано[3,4-с]пиридинов, выделенные из растений^{5,6} и являющиеся составной частью некоторых алкалоидов.^{7–9} За последние годы разработаны различные методы получения пирано[3,4-с]пиридинов.^{10–12} Особый интерес представляет препарат MBX2319, который обладает антимикробной активностью (рис. 1).^{13,14} Ранее нами были разработаны методы получения оксо-,

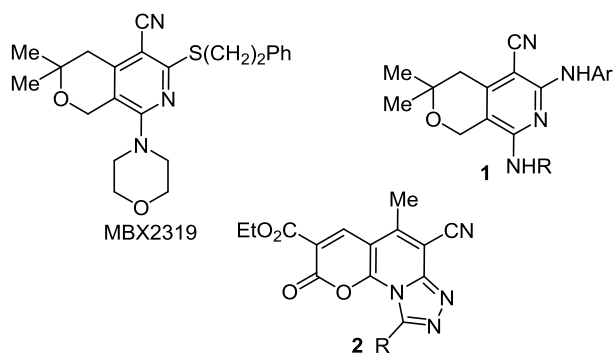
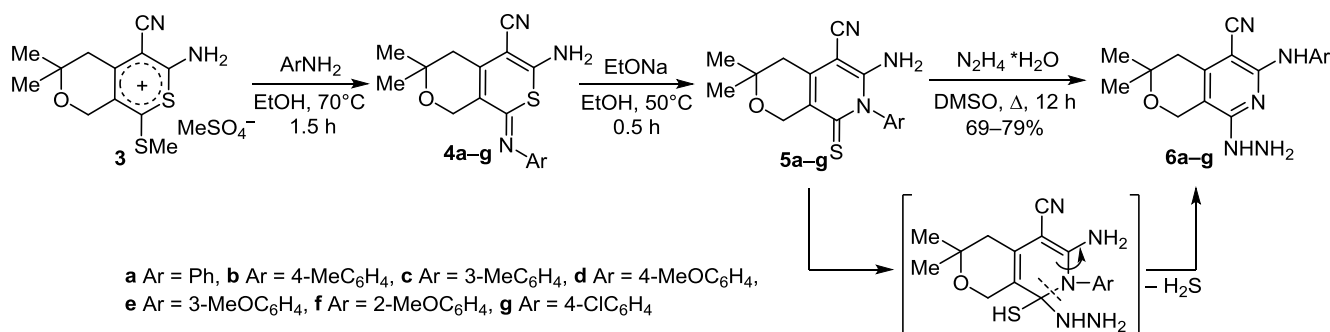


Рисунок 1. Структуры соединений MBX2319, 1 и 2.

Схема 1



тио- и аминопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов, у которых также была выявлена биологическая активность.^{15,16} В работах^{17,18} приводится методика синтеза диаминопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов **1** (рис. 1), основанная на перегруппировке пиридинового цикла. В литературе описаны методы получения 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридинов из хлор-, амино- или гидразинзамещенных производных пиридинов.^{19–21} Производные этой гетероциклической системы проявляют антимикробную и нейрорепитическую активность.^{22–24} Трициклические триазолопиранопиридины мало изучены, в литературе обнаружены лишь две работы по синтезу 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пирано[3,2-*e*]пиридина **2** (рис. 1), который обладает антигипертензивным действием.^{25,26}

Данная работа посвящена синтезу производных 8-гидразинопирано[3,4-*c*]пиридинов **6** и некоторым их превращениям, приведшим к получению новых представителей пирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинов **7** и 8-(пиразол-1-ил)пирано[3,4-*c*]пиридинов **10**. Изучены антимикробная и противоопухолевая активность синтезированных соединений.

В качестве исходных соединений для синтеза 8-гидразинопирано[3,4-*c*]пиридинов **6a–g** использовали 6-аминопирано[3,4-*c*]пиридинтионы **5a–g**, которые получены в две стадии: взаимодействием тиопирилеевой соли **3**²⁷ с замещенными анилинами и превращением выделенных иминосоединений **4a–g** под действием EtONa в 6-аминопирано[3,4-*c*]пиридины **5a–g** (схема 1).^{17,18}

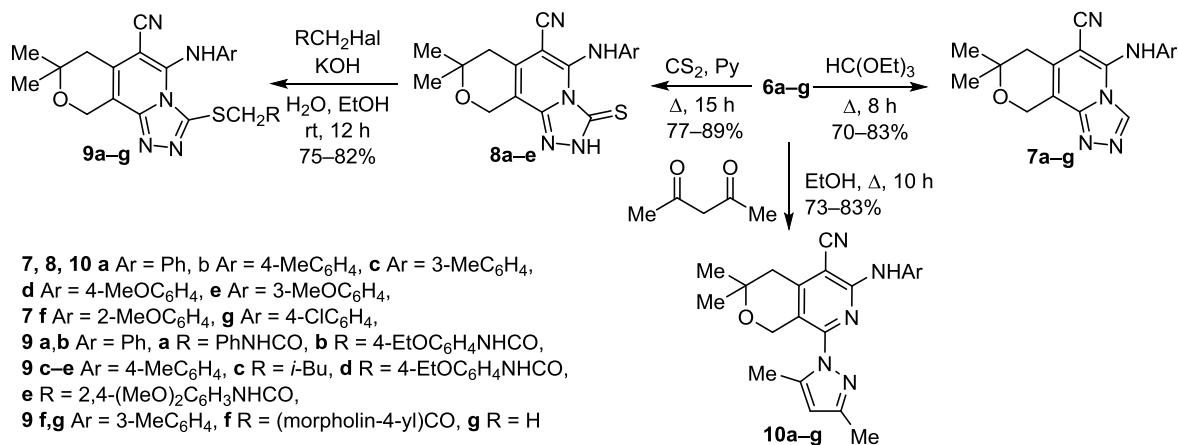
При взаимодействии 6-аминопроизводных **5a–g** с гидразингидратом происходит раскрытие пиридинового цикла и перегруппировка с выделением H₂S. В результате реакции получены 8-гидразинзамещенные пирано[3,4-*c*]пиридины **6a–g** (схема 1). Механизм перегруппировки идентичен приведенному в работе.¹⁷ Ранее нами описано получение соединения **6a** кипячением соединения **5a** в гидразингидрате.²⁸ Использование ДМСО в качестве растворителя приводит к увеличению выходов продуктов и уменьшению продолжительности реакции.

В ИК спектрах соединений **6a–g** присутствуют полосы поглощения групп NH, NH₂ в области 3170–3385 см⁻¹ и группы C≡N в области 2200–2207 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹H сигналы протонов группы NH₂ наблюдаются при 4.11–4.20 м. д., групп NH при 7.55–7.87 (у атома C-8) и при 7.92–8.10 м. д. (у атома C-6).

Далее осуществлены некоторые превращения 8-гидразинопирано[3,4-*c*]пиридинов **6a–g** (схема 2). Взаимодействием последних с триэтилортоформиатом получены триазоло[4,3-*a*]пиридины **7a–g**, а с CS₂ в пиридине синтезированы 3-тиоксотриазоло[4,3-*a*]пиридины **8a–e**. Алкилированием соединений **8a–e** различными алкилгалогенидами получены соответствующие *S*-алкилзамещенные производные **9a–g**.

В ИК спектрах соединений **7a–g**, **8a–e** присутствуют полосы поглощения групп NH в области 3218–3371, групп C≡N – в области 2202–2209 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений **7b,c,f** сигналы протонов групп CH

Схема 2



наблюдаются при 8.33–8.34 м. д. а в спектрах соединений **7a,d,e,g** сигналы протонов тех же самых групп СН смещены в более слабое поле – 9.05–9.22 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **7b,c,f** и **7a,d,e,g** сигналы групп СН фиксируются при 153.3 и 133.9 м. д. соответственно. Сигналы протонов групп NH в спектрах ЯМР ^1H соединений **7a–g** наблюдаются при 9.34–9.90 м. д., а в спектрах соединений **8a–e** сигналы протонов групп NH в положении 5 и 2 смещены в более слабое поле – 12.60–12.69 и 14.64–14.68 м. д. соответственно.

Взаимодействием 8-гидразинопирано[3,4-*c*]пиридино **6a–g** с ацетилацетоном получены 8-пиразолилпирано[3,4-*c*]пиридино **10a–g** (схема 2).

Структуры соединений **10a–g** подтверждены ИК спектроскопией, спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C , а также рентгеноструктурным анализом (рис. 2).

Исследование РСА строения соединения **10g** показало, что его молекула состоит из пиранопиридинового бицикла, к положениям 6 (атом С-7) и 8 (атом С-9) которого присоединены *N*-арильный и пиразольный циклы соответственно. Согласно конформационным расчетам, у *N*-арильного, пиразольного и пиридинового циклов почти плоская конформация. Отклонение атомов от усредненных плоскостей не превышает 0.0094(1), 0.0009(1), 0.0110(1) Å соответственно. У дигидропиранового цикла конформация "полукресло", атомы С-1, С-4, С-5 и С-10 расположены в плоскости (максимальное отклонение 0.0004(1) Å), а атомы О-2 и С-3 отклонены от плоскости соответственно на 0.3289(1) и –0.44363(1) Å.

Анализ упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что молекулы соединяются в димеры межмолекулярными водородными связями между N(22)–H(22)···N(14ⁱ) и N(14)···H(22ⁱ)–N(22ⁱ) с длиной донорно-акцепторной связи 3.198(3) Å (рис. 3).

Все синтезированные соединения исследовали на антимикробную активность методом диффузии в агар.²⁹ В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0–55), контрольный препарат – фуразолидон.³⁰ Исследования показали, что соединения **7a,b,d**, **9a,c–f**, **10a,b,e,f** проявляют слабую активность в отношении всех использованных штаммов (*d* 14–18 мм, табл. 1). Исключение составляют пиразолсодержащие соединения **10a,b,e,f**, которые оказывают такую же активность только против грамотрицательных штаммов. Указанные вещества по активности заметно уступают фуразолидону (*d* 24–25 мм).³⁰

Противоопухолевую активность соединений **7b,d**, **9d,e** и **10b** изучали на прививаемой опухоли мышей – саркоме 180.³¹ При изучении острой токсичности испытуемых соединений установлено, что их ЛД₁₀₀ колеблется в пределах 2000–2250 мг/кг, а МПД – 1000–1200 мг/кг. Химиотерапевтические опыты показали, что вещества **7b,d** проявляют слабую противоопухолевую активность, угнетая рост саркомы 180 на 35.5–45.0% (*p* 0.05), а остальные соединения лишены активности.

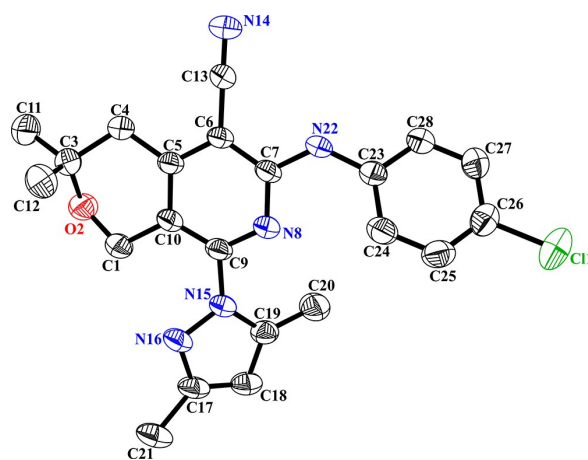


Рисунок 2. Строение молекулы **10g** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных тепловых колебаний с 50% вероятностью.

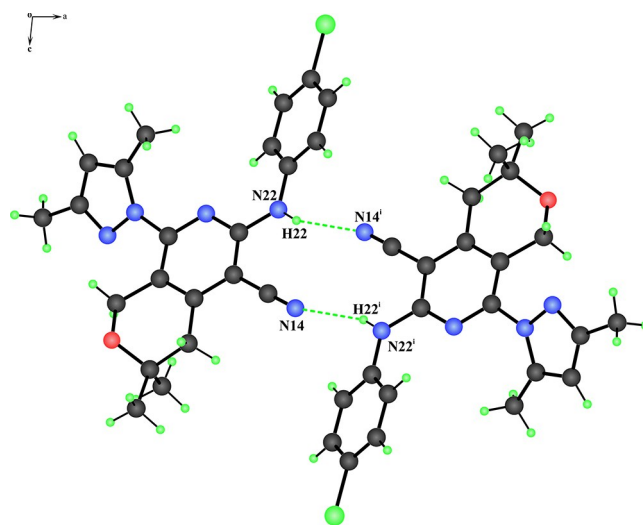


Рисунок 3. Димерная пара молекулы **10g** образованная с помощью межмолекулярных водородных связей, код симметрии ($i = 1 - x; 1 - y; 1 - z$). Водородные связи показаны пунктирами.

Таблица 1. Антимикробная активность соединений **7a,b,d**, **9a,c–f**, **10a,b,e,f**

Соединение	Диаметр зон ингибирования роста, мм			
	<i>S. aureus</i>		<i>Sh. dysenteriae flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0–55
	209p	1		
7a	15	14	14	16
7b	16	14	14	14
7d	14	14	16	15
9a	16	17	14	18
9c	15	14	15	14
9d	14	14	16	15
9e	14	15	14	16
9f	17	18	16	14
10a	0	0	14	15
10b	0	0	15	15
10e	0	0	14	16
10f	0	0	14	14
Фуразолидон	25	24	24	24

Таким образом, в ходе исследования из 6-аминопирано[3,4-с]пиридинов на основе рециклизации пиридинового цикла разработан эффективный метод получения 8-гидразинопирано[3,4-с]пиридинов. Последние явились исходными соединениями для синтеза новых трициклических гетероциклических систем, содержащих пирано[3,4-с]пиридиновый цикл. Строение синтезированных соединений было доказано с помощью рентгеноструктурного анализа. Изучение их биологической активности позволило выделить соединения, оказывающие слабую антимикробную и противопухолевую активность.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3, внутренний стандарт ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C по необходимости использованы методы DEPT, ^1H - ^1H NOESY (время смещения 1 с) или ^1H - ^{13}C HMQC. Элементный анализ выполнен на приборе Euro EA 3000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boetius.

Соединения **4**, **5 a-f** синтезированы по ранее опубликованной методике.^{17,18}

6-Амино-3,3-диметил-8-[(4-хлорфенил)имино]-4,8-дигидро-1H,3H-тиопирано[3,4-с]пиран-5-карбонитрил (4g). Смесь 3.78 г (10 ммоль) соединения **3** и 2.54 г (20 ммоль) 4-хлоранилина в 20 мл абс. EtOH выдерживают при 70 °С в течение 1.5 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в холодную воду. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизуют из EtOH. Выход 2.80 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (C=N), 2190 (CN), 3202, 3305 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, с, 2 CH_3); 2.40 (2H, т, $J = 1.8$, 4- CH_2); 4.39 (2H, т, $J = 1.8$, 1- CH_2); 6.76–6.81 (2H, м, H Ar); 7.30–7.36 (2H, м, H Ar); 7.62 (2H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.0 (2 CH_3); 39.2 (CH_2); 60.0 (OCH_2); 68.9; 76.5 (C-5); 114.2 (CN); 115.6; 121.3 (2CH Ar); 128.0; 129.1 (2CH Ar); 138.7; 148.7; 150.6; 160.0. Найдено, %: C 59.12; H 4.63; N 12.22; S 9.18. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 59.04; H 4.66; N 12.15; S 9.27.

6-Амино-3,3-диметил-8-тиоксо-7-(4-хлорфенил)-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (5g). К раствору этилата натрия, полученному из 0.16 г (7 ммоль) натрия и 20 мл абс. EtOH, добавляют 2.42 г (7 ммоль) соединения **4g**. Смесь выдерживают при 50 °С в течение 0.5 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в холодную воду. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают H_2O , сушат и перекристаллизуют из MeNO_2 . Выход 1.98 г (82%), оранжевые кристаллы, т. пл. 301–303 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1250 (C=S), 2204 (CN), 3210, 3308 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, с, 2 CH_3); 2.55 (2H, с, 4- CH_2); 4.35 (2H, с, 1- CH_2); 6.81 (2H,

уш. с, NH_2); 7.12–7.18 (2H, м, H Ar); 7.53–7.59 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9 (2 CH_3); 37.4 (CH_2); 61.5 (OCH_2); 68.7; 78.7 (C-5); 115.1 (CN); 122.5; 129.9 (2CH Ar); 130.2 (2CH Ar); 134.2; 136.3; 141.9; 154.0; 177.9. Найдено, %: C 59.15; H 4.62; N 12.23; S 9.34. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 59.04; H 4.66; N 12.15; S 9.27.

Синтез N-арил-8-гидразино-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрилов 6a-g (общая методика). Смесь 10 ммоль соединения **5a-g** и 10 мл гидразингидрата в 10 мл ДМСО кипятят в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, полученные кристаллы отфильтровывают, промывают H_2O , сушат и перекристаллизуют из диоксана.

6-Анилино-8-гидразино-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (6a). Выход 2.41 г (78%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 229–230 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2202 (CN), 3172, 3338, 3382 (NH , NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (6H, с, 2 CH_3); 2.55 (2H, с, 4- CH_2); 4.12 (2H, уш. с, NH_2); 4.32 (2H, с, 1- CH_2); 6.88–6.95 (1H, м, H Ar); 7.18–7.27 (2H, м, H Ar); 7.58–7.64 (2H, м, H Ar); 7.83 (1H, уш. с, NH); 8.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9 (2 CH_3); 37.5 (CH_2); 57.8 (OCH_2); 68.9; 78.9 (C-5); 103.8; 116.8 (CN); 120.4 (2CH Ar); 121.3 (CH Ar); 127.6 (2CH Ar); 140.0; 144.0; 155.1; 155.2. Найдено, %: C 66.08; H 6.15; N 22.58. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 66.00; H 6.19; N 22.64.

8-Гидразино-3,3-диметил-6-(4-метилфенил)амино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (6b). Выход 2.43 г (75%), белые кристаллы, т. пл. 227–229 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2202 (CN), 3200, 3315, 3382 (NH , NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (6H, с, 2 CH_3); 2.30 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 2.54 (2H, с, 4- CH_2); 2.11 (2H, уш. с, NH_2); 4.31 (2H, с, 1- CH_2); 7.00–7.05 (2H, м, H Ar); 7.45–7.49 (2H, м, H Ar); 7.80 (1H, уш. с, NH); 7.95 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3 (CH_3); 25.8 (2 CH_3); 37.5 (CH_2); 57.8 (OCH_2); 68.8; 78.5 (C-5); 103.4; 116.8 (CN); 120.7 (2CH Ar); 128.1 (2CH Ar); 130.3; 137.2; 144.0; 155.1; 155.2. Найдено, %: C 66.78; H 6.52; N 21.74. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 66.85; H 6.55; N 21.66.

8-Гидразино-3,3-диметил-6-(3-метилфенил)амино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (6c). Выход 2.52 г (78%), белые кристаллы, т. пл. 254–255 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2200 (CN), 3203, 3327, 3385 (NH , NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (6H, с, 2 CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3); 2.55 (2H, т, $J = 1.5$, 4- CH_2); 4.18 (2H, уш. с, NH_2); 4.32 (2H, т, $J = 1.5$, 1- CH_2); 6.71–6.75 (1H, м, H Ar); 7.09 (1H, т, $J = 7.7$ H Ar); 7.40–7.45 (2H, м, H Ar); 7.85 (1H, уш. с, NH); 7.95 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.0 (CH_3); 25.8 (2 CH_3); 37.4 (CH_2); 57.7 (OCH_2); 68.8; 78.8 (C-5); 103.7; 116.7 (CN); 117.5 (CH Ar); 120.9 (CH Ar); 122.1 (CH Ar); 127.5 (CH Ar); 136.7; 139.8; 143.9; 155.0; 155.1. Найдено, %: C 66.93; H 6.58; N 21.57. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 66.85; H 6.55; N 21.66.

8-Гидразино-3,3-диметил-6-(4-метоксифенил)амино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (6d).

Выход 2.68 г (79%), белые кристаллы, т. пл. 228–230 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2205 (CN), 3208, 3327, 3380 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.25 (6H, с, 2CH₃); 2.52 (2H, с, 4-CH₂); 3.75 (3H, с, OCH₃); 4.19 (2H, уш. с, NH₂); 4.29 (2H, с, 1-CH₂); 6.75–6.82 (2H, м, H Ar); 7.45–7.51 (2H, м, H Ar); 7.80 (1H, уш. с, NH); 8.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.9 (2CH₃); 37.5 (CH₂); 54.7 (OCH₃); 57.8 (OCH₂); 68.9; 77.9 (C-5); 103.4; 113.0 (2CH Ar); 117.0 (CN); 122.6 (2CH Ar); 132.9; 144.0; 154.5; 155.1; 155.6. Найдено, %: C 63.79; H 6.28; N 20.59. C₁₈H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: C 63.70; H 6.24; N 20.64.

8-Гидразино-3,3-диметил-6-(3-метоксифенил)амино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (6e). Выход 2.55 г (75%), желтые кристаллы, т. пл. 217–218 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2207 (CN), 3180, 3315, 3382 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.27 (6H, с, 2CH₃); 2.55 (2H, с, 4-CH₂); 3.77 (3H, с, OCH₃); 4.19 (2H, уш. с, NH₂); 4.32 (2H, с, 1-CH₂); 6.46 (1H, д. д. д, *J* = 8.0, *J* = 2.5, *J* = 1.0, H Ar); 7.09 (1H, т, *J* = 8.0, H Ar); 7.17 (1H, д. д. д, *J* = 8.0, *J* = 1.8, *J* = 1.0, H Ar); 7.35 (1H, д. д, *J* = 2.5, *J* = 1.8, H Ar); 7.87 (1H, уш. с, NH); 8.00 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.9 (2CH₃); 37.5 (CH₂); 54.4 (OCH₃); 57.8 (OCH₂); 68.8; 79.0 (C-5); 103.8; 105.6 (CH Ar); 107.3 (CH Ar); 112.5 (CH Ar); 116.7 (CN); 128.2 (CH Ar); 141.2; 143.9; 155.0; 155.1; 159.1. Найдено, %: C 63.64; H 6.21; N 20.69. C₁₈H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: C 63.70; H 6.24; N 20.64.

8-Гидразино-6-(2-метоксифенил)амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (6f). Выход 2.44 г (72%), белые кристаллы, т. пл. 235–236 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2206 (CN), 3180, 3320, 3380 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (6H, с, 2CH₃); 2.55 (2H, с, 4-CH₂); 3.96 (3H, с, OCH₃); 4.20 (2H, уш. с, NH₂); 4.33 (2H, с, 1-CH₂); 6.87–6.95 (3H, м, H Ar); 7.55 (1H, уш. с, NH); 7.92 (1H, уш. с, NH); 8.44–8.50 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.8 (2CH₃); 37.4 (CH₂); 54.4 (OCH₃); 57.8 (OCH₂); 68.8; 78.9 (C-5); 103.4; 109.5 (CH Ar); 116.5 (CN); 118.7 (CH Ar); 120.2 (CH Ar); 120.9 (CH Ar); 128.8; 143.6; 147.5; 154.8; 155.5. Найдено, %: C 63.77; H 6.21; N 20.58. C₁₈H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: C 63.70; H 6.24; N 20.64.

8-Гидразино-3,3-диметил-6-(4-хлорфенил)амино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (6g). Выход 2.37 г (69%), белые кристаллы, т. пл. 226–227 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2206 (CN), 3180, 3320, 3380, (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.25 (6H, с, 2CH₃); 2.55 (2H, с, 4-CH₂); 4.15 (2H, уш. с, NH₂); 4.31 (2H, с, 1-CH₂); 7.16–7.21 (2H, м, H Ar); 7.62–7.68 (2H, м, H Ar); 7.86 (1H, уш. с, NH); 8.37 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.8 (2CH₃); 37.4 (CH₂); 57.7 (OCH₂); 68.8; 79.1 (C-5); 104.1; 116.6 (CN); 121.8 (2CH Ar); 125.4; 127.4 (2CH Ar); 138.8; 144.1; 154.8; 155.1. Найдено, %: C 59.46; H 5.24; N 20.31. C₁₇H₁₈ClN₅O. Вычислено, %: C 59.39; H 5.28; N 20.37.

Синтез N-арил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрилов 7a–g (общая методика). Смесь 5 ммоль соединения 6a–g и 40 мл триэтоксиметана кипятят в течение 8 ч. После охлаждения полученные кристаллы отфильтровывают,

промывают EtOH, сушат и перекристаллизовывают из EtOH–CHCl₃, 1:1.

5-Анилино-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (7a). Выход 1.13 г (71%), белые кристаллы, т. пл. 266–267 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1629 (C=N), 2203 (CN), 3370 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (6H, с, 2CH₃); 2.60 (2H, с, 7-CH₂); 4.86 (2H, с, 10-CH₂); 7.10–7.20 (3H, м, H Ar); 7.32–7.41 (2H, м, H Ar); 9.09 (1H, с, 3-CH); 9.85 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.9 (2CH₃); 36.6 (CH₂); 57.9 (OCH₂); 69.8; 83.1 (C-6); 112.0; 113.5 (CN); 121.6 (2CH Ar); 124.3 (CH Ar); 128.6 (2CH Ar); 131.7; 133.9 (CH); 138.1; 140.6; 145.7. Найдено, %: C 67.78; H 5.33; N 21.86. C₁₈H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 67.70; H 5.37; N 21.93.

8,8-Диметил-5-(4-метилфенил)амино-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (7b). Выход 1.33 г (80%), белые кристаллы, т. пл. 235–236 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1630 (C=N), 2205 (CN), 3365 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (6H, с, 2CH₃); 2.41 (3H, с, C₆H₄CH₃); 2.62 (2H, с, 7-CH₂); 4.81 (2H, с, 10-CH₂); 7.12–7.21 (4H, м, H Ar); 8.33 (1H, с, 3-CH); 9.74 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.6 (CH₃); 25.9 (2CH₃); 36.9 (CH₂); 57.8 (OCH₂); 69.8; 79.5 (C-6); 110.3; 113.2 (CN); 124.5 (2CH Ar); 128.8 (2CH Ar); 134.3; 134.8; 136.0; 143.3; 147.6; 153.3 (CH). Найдено, %: C 68.37; H 5.77; N 21.08. C₁₉H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 68.45; H 5.74; N 21.01.

8,8-Диметил-5-(3-метилфенил)амино-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (7c). Выход 1.22 г (73%), серые кристаллы, т. пл. 175–177 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1628 (C=N), 2204 (CN), 3367 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.33 (6H, с, 2CH₃); 2.39 (3H, с, C₆H₄CH₃); 2.65 (2H, с, 7-CH₂); 4.82 (2H, с, 10-CH₂); 7.01–7.08 (3H, м, H Ar); 7.20–7.27 (1H, м, H Ar); 8.34 (1H, с, 3-CH); 9.78 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.1 (CH₃); 25.9 (2CH₃); 36.9 (CH₂); 57.8 (OCH₂); 69.8; 80.2 (C-6); 110.7; 113.2 (CN); 121.1 (CH Ar); 124.5 (CH Ar); 126.1 (CH Ar); 128.0 (CH Ar); 135.9; 136.9; 137.5; 143.0; 147.7; 153.3 (CH). Найдено, %: C 68.52; H 5.78; N 20.95. C₁₉H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 68.45; H 5.74; N 21.01.

8,8-Диметил-5-(4-метоксифенил)амино-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (7d). Выход 1.36 г (78%), белые кристаллы, т. пл. 143–145 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1622 (C=N), 2205 (CN), 3367 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (6H, с, 2CH₃); 2.54 (2H, с, 7-CH₂); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.82 (2H, с, 10-CH₂); 6.90–6.95 (2H, м, H Ar); 7.13–7.19 (2H, м, H Ar); 9.22 (1H, с, 3-CH); 9.70 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.9 (2CH₃); 36.6 (CH₂); 54.8 (OCH₃); 57.9 (OCH₂); 69.8; 79.2 (C-6); 110.0; 113.6 (CN); 113.9 (2CH Ar); 125.7 (2CH Ar); 130.0; 132.2; 133.9 (CH); 142.1; 145.7; 157.5. Найдено, %: C 65.26; H 5.52; N 20.97. C₁₉H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: C 65.32; H 5.48; N 21.04.

8,8-Диметил-5-(3-метоксифенил)амино-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (7e). Выход 1.45 г (83%), белые кристаллы,

т. пл. 210–212 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1625 (C=N), 2205 (CN), 3362 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (6H, с, 2CH₃); 2.62 (2H, с, 7-CH₂); 3.80 (3H, с, OCH₃); 4.86 (2H, с, 10-CH₂); 6.64–6.72 (3H, м, H Ar); 7.20–7.27 (1H, м, H Ar); 9.05 (1H, с, 3-CH); 9.83 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9 (2CH₃); 36.6 (CH₂); 54.7 (OCH₃); 57.9 (OCH₂); 69.8; 83.8 (C-6); 107.3; 109.8 (CH Ar); 112.3 (CH Ar); 113.4 (CN); 113.6; 129.3 (CH Ar); 131.7; 133.9 (CH); 139.3; 140.4; 145.7; 159.8. Найдено, %: С 65.39; Н 5.51; N 21.12. C₁₉H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 65.32; Н 5.48; N 21.04.

8,8-Диметил-5-(2-метоксифенил)амино-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (7f). Выход 1.31 г (75%), желтые кристаллы, т. пл. 127–129 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1626 (C=N), 2202 (CN), 3371 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (6H, с, 2CH₃); 2.61 (2H, с, 7-CH₂); 3.82 (3H, с, OCH₃); 4.81 (2H, с, 10-CH₂); 6.96 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.2$, H Ar); 7.02 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 1.0$, H Ar); 7.26–7.34 (2H, м, H Ar); 8.33 (1H, с, 3-CH); 9.34 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9 (2CH₃); 36.9 (CH₂); 54.9 (OCH₃); 57.9 (OCH₂); 69.8; 78.6 (C-6); 109.6; 111.0 (CH Ar); 113.2 (CN); 119.8 (CH Ar); 124.2; 127.5 (CH Ar); 128.0 (CH Ar); 135.8; 142.9; 147.4; 153.3 (CH); 154.4. Найдено, %: С 65.24; Н 5.44; N 20.10. C₁₉H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 65.32; Н 5.48; N 20.04.

8,8-Диметил-5-(4-хлорфенил)амино-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (7g). Выход 1.24 г (70%), белые кристаллы, т. пл. 277–278 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1622 (C=N), 2204 (CN), 3368 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (6H, с, 2CH₃); 2.61 (2H, с, 7-CH₂); 4.86 (2H, с, 10-CH₂); 7.10–7.16 (2H, м, H Ar); 7.31–7.36 (2H, м, H Ar); 9.12 (1H, с, 3-CH); 9.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9 (2CH₃); 36.6 (CH₂); 57.9 (OCH₂); 69.8; 83.7 (C-6); 112.6; 113.6 (CN); 122.7 (CH Ar); 128.6 (2CH Ar); 128.7; 131.7; 133.9 (CH); 137.1; 140.3; 145.7. Найдено, %: С 61.17; Н 4.52; N 19.71. C₁₈H₁₆ClN₅O. Вычислено, %: С 61.10; Н 4.56; N 19.79.

Синтез N-арил-8,8-диметил-3-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрилов 8a–e (общая методика). Смесь 5 ммоль соединения 6a–e, 10 мл CS₂ и 20 мл пиридина кипятят в течение 15 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и неочищенный продукт добавляют в раствор 0.28 г (5 ммоль) КОН в смеси 10 мл H₂O и 30 мл EtOH. Затем раствор подкисляют 10% HCl, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают H₂O и перекристаллизовывают из смеси EtOH–CHCl₃, 1:1.

5-Анилино-8,8-диметил-3-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (8a). Выход 1.55 г (88%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 258–260 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1180 (C=S), 2209 (CN), 3220 (NH), 3368 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, с, 2CH₃); 2.42 (2H, с, 7-CH₂); 4.54 (2H, с, 10-CH₂); 7.25–7.08 (3H, м, H Ar); 7.21–7.32 (2H, м, H Ar); 12.69 (1H, уш. с, 5-NH); 14.68 (1H, уш. с, 2-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.8 (2CH₃); 36.5 (CH₂); 57.0 (OCH₂); 69.7; 76.4 (C-6); 108.9; 113.2 (CN); 124.4 (2CH

Ar); 126.3 (CH Ar); 128.6 (2CH Ar); 135.6 (2C); 144.2; 148.0; 160.0. Найдено, %: С 61.58; Н 4.85; N 19.87; S 9.06. C₁₈H₁₇N₅OS. Вычислено, %: С 61.52; Н 4.88; N 19.93; S 9.12.

8,8-Диметил-5-(4-метилфенил)амино-3-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (8b). Выход 1.63 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 238–239 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1200 (C=S), 2207 (CN), 3225 (NH), 3365 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (6H, с, 2CH₃); 2.40 (2H, с, 7-CH₂); 2.41 (3H, с, C₆H₄CH₃); 4.57 (2H, с, 10-CH₂); 7.15–7.23 (4H, м, H Ar); 12.64 (1H, уш. с, 5-NH); 14.66 (1H, уш. с, 2-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.6 (CH₃); 25.8 (2CH₃); 36.5 (CH₂); 57.0 (OCH₂); 69.7; 75.8 (C-6); 108.5; 113.2 (CN); 124.7 (2CH Ar); 129.2 (2CH Ar); 132.9; 135.8; 135.9; 144.2; 148.3; 160.0. Найдено, %: С 62.51; Н 5.27; N 19.09; S 8.71. C₁₉H₁₉N₅OS. Вычислено, %: С 62.44; Н 5.24; N 19.16; S 8.77.

8,8-Диметил-5-(3-метилфенил)амино-3-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (8c). Выход 1.61 г (88%), желтые кристаллы, т. пл. 247–249 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1205 (C=S), 2206 (CN), 3225 (NH), 3363 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, с, 2CH₃); 2.41 (3H, с, C₆H₄CH₃); 2.42 (2H, т, $J = 1.8$, 7-CH₂); 4.54 (2H, т, $J = 1.6$, 10-CH₂); 7.06–7.11 (3H, м, H Ar); 7.26–7.31 (1H, м, H Ar); 12.66 (1H, уш. с, 5-NH); 14.67 (1H, уш. с, 2-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.8 (CH₃); 25.8 (2CH₃); 36.5 (CH₂); 57.0 (OCH₂); 69.7; 76.2 (C-6); 108.7; 113.2 (CN); 121.5 (CH Ar); 124.9 (CH Ar); 127.1 (CH Ar); 128.3 (CH Ar); 135.4; 135.7; 138.1; 144.2; 148.0; 160.0. Найдено, %: С 62.50; Н 5.21; N 19.24; S 8.81. C₁₉H₁₉N₅OS. Вычислено, %: С 62.44; Н 5.24; N 19.16; S 8.77.

8,8-Диметил-5-(4-метоксифенил)амино-3-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (8d). Выход 1.47 г (77%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 245–247 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1205 (C=S), 2206 (CN), 3220 (NH), 3360 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, с, 2CH₃); 2.38 (2H, т, $J = 1.7$, 7-CH₂); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.51 (2H, т, $J = 1.7$, 10-CH₂); 6.90–6.95 (2H, м, H Ar); 7.21–7.26 (2H, м, H Ar); 12.60 (1H, уш. с, 5-NH); 14.64 (1H, уш. с, 2-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.8 (2CH₃); 36.5 (CH₂); 54.8 (OCH₃); 56.9 (OCH₂); 69.7; 75.0 (C-6); 107.9; 113.2 (CN); 113.9 (2CH Ar); 127.1 (2CH Ar); 128.1; 135.9; 144.2; 149.1; 158.3; 160.0. Найдено, %: С 59.76; Н 5.05; N 18.28; S 8.47. C₁₉H₁₉N₅O₂S. Вычислено, %: С 59.82; Н 5.02; N 18.36; S 8.41.

8,8-Диметил-5-(3-метоксифенил)амино-3-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (8e). Выход 1.62 г (85%), коричневые кристаллы, т. пл. 265–267 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1203 (C=S), 2205 (CN), 3220 (NH), 3364 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, с, 2CH₃); 2.43 (2H, т, $J = 2.0$, 7-CH₂); 3.83 (3H, с, OCH₃); 4.54 (2H, т, $J = 2.0$, 10-CH₂); 6.80–6.88 (3H, м, H Ar); 7.29 (1H, д. д, $J = 8.8$, $J = 7.9$, H Ar); 12.65 (1H, с, 5-NH); 14.68 (1H, уш. с, 2-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.8 (2CH₃); 36.5 (CH₂); 54.7 (OCH₃); 57.0 (OCH₂); 69.7; 76.7 (C-6); 108.9

(CH Ar); 110.2; 112.3 (CH Ar); 113.2 (CN); 116.5 (CH Ar); 129.2 (CH Ar); 135.7; 136.7; 144.2; 147.9; 159.6; 160.0. Найдено, %: С 59.88; Н 5.06; N 18.42; S 8.34. C₁₉H₁₉N₅O₂S. Вычислено, %: С 59.82; Н 5.02; N 18.36; S 8.41.

Алкилирование пиранотриазолотионов 8а–г (общая методика). К раствору 112 мг (2 ммоль) КОН в смеси 2 мл H₂O и 12 мл EtOH добавляют 2 ммоль соединения **8а–г**. После полного растворения при охлаждении добавляют 2 ммоль соответствующего алкилгалогенида и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают H₂O, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOH–CHCl₃, 2:1.

2-[(5-Анилино-8,8-диметил-6-циано-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-сульфанил]-N-фенилацетамид (9а). Выход 0.76 г (78%), белые кристаллы, т. пл. 210–211 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1670 (C=O), 2226 (CN), 3308 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.35 (6H, с, 2CH₃); 2.63 (2H, т, J = 1.8, 7-CH₂); 4.17 (2H, с, SCH₂); 4.84 (2H, т, J = 1.8, 10-CH₂); 6.93–7.03 (4H, м, H Ar); 7.19–7.31 (4H, м, H Ar); 7.51–7.56 (2H, м, H Ar); 9.58 (1H, уш. с, NH); 10.17 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.8 (2CH₃); 36.3 (CH₂); 39.2 (SCH₂); 57.7 (OCH₂); 69.8; 92.6 (C-6); 113.0; 116.4 (CN); 117.3 (2CH Ar); 118.9 (2CH Ar); 121.7 (CH Ar); 122.9 (CH Ar); 128.0 (2CH Ar); 128.7 (2CH Ar); 131.7; 138.4; 141.2; 141.3; 142.4; 148.4; 165.3. Найдено, %: С 64.51; Н 4.95; N 17.43; S 6.57. C₂₆H₂₄N₆O₂S. Вычислено, %: С 64.44; Н 4.99; N 17.34; S 6.62.

2-[(5-Анилино-8,8-диметил-6-циано-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-сульфанил]-N-(4-этоксифенил)ацетамид (9б). Выход 0.85 г (80%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 228–229 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1675 (C=O), 2226 (CN), 3306 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.34 (6H, с, 2CH₃); 1.37 (3H, т, J = 7.0, OCH₂CH₃); 2.63 (2H, т, J = 1.8, 7-CH₂); 3.97 (2H, к, J = 7.0, OCH₂CH₃); 4.13 (2H, с, SCH₂); 4.84 (2H, т, J = 1.8, 10-CH₂); 6.72–6.78 (2H, м, H Ar); 6.94–7.02 (3H, м, H Ar); 7.24–7.31 (2H, м, H Ar); 7.39–7.45 (2H, м, H Ar); 9.64 (1H, с, NH); 10.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.4 (CH₃); 25.9 (2CH₃); 36.3 (CH₂); 39.3 (SCH₂); 57.7 (OCH₂); 62.6 (OCH₂); 69.8; 92.2 (C-6); 113.0; 113.7 (2CH Ar); 116.2 (CN); 117.4 (2CH Ar); 120.4 (2CH Ar); 121.8 (CH Ar); 128.7 (2CH Ar); 131.3; 131.8; 141.1; 141.3; 142.3; 148.4; 154.5; 164.8. Найдено, %: С 63.56; Н 5.31; N 15.97; S 6.14. C₂₈H₂₈N₆O₃S. Вычислено, %: С 63.62; Н 5.34; N 15.90; S 6.07.

8,8-Диметил-3-(3-метилбутил)сульфанил-5-(4-метилфенил)амино-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (9с). Выход 0.71 г (81%), белые кристаллы, т. пл. 183–184 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2220 (CN), 3335 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.90 (6H, д, J = 6.5, CH₂CH(CH₃)₂); 1.35 (6H, с, 8-C(CH₃)₂); 1.49–1.59 (2H, м, CH₂CH(CH₃)₂); 1.59–1.72 (1H, м, CH₂CH(CH₃)₂); 2.32 (3H, с, C₆H₄CH₃); 2.62 (2H, т, J = 1.8, 7-CH₂); 3.12–3.19 (2H, м, SCH₂); 4.85 (2H, т, J = 1.8, 10-CH₂); 6.71–6.76 (2H, м, H Ar); 7.01–7.07 (2H, м, H Ar); 8.97 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.2 (CH₃); 21.7 (2CH₃); 25.9 (2CH₃); 26.7 (CH₂); 31.9 (SCH₂);

36.3 (CH); 37.2 (CH₂); 57.8 (OCH₂); 69.8; 92.7 (C-6); 113.2 (CN); 116.7; 117.1 (2CH Ar); 129.2 (2CH Ar); 130.5; 130.9; 139.5; 141.5; 143.0; 148.2. Найдено, %: С 66.25; Н 6.74; N 16.00; S 7.31. C₂₄H₂₉N₅OS. Вычислено, %: С 66.18; Н 6.71; N 16.08; S 7.36.

2-[[6-Циано-8,8-диметил-5-(4-метилфенил)амино-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]сульфанил]-N-(4-этоксифенил)ацетамид (9d). Выход 0.84 г (77%), белые кристаллы, т. пл. 199–200 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2225 (CN), 3306 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.34 (6H, с, 2CH₃); 1.37 (3H, т, J = 7.0, OCH₂CH₃); 2.34 (3H, с, C₆H₄CH₃); 2.60 (2H, с, 7-CH₂); 3.97 (2H, к, J = 7.0, OCH₂CH₃); 4.11 (2H, с, SCH₂); 4.83 (2H, с, 10-CH₂); 6.71–6.77 (2H, м, H Ar); 6.88–6.94 (2H, м, H Ar); 7.01–7.11 (2H, м, H Ar); 7.38–7.44 (2H, м, H Ar); 9.60 (1H, уш. с, NH); 10.00 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.4 (CH₃); 20.3 (CH₃); 25.9 (2CH₃); 36.4 (CH₂); 39.8 (SCH₂); 57.7 (OCH₂); 62.6 (OCH₂); 69.8; 90.1 (C-6); 113.1 (CN); 113.7 (2CH Ar); 115.1; 118.4 (2CH Ar); 120.3 (2CH Ar); 129.2 (2CH Ar); 131.3 (2C); 131.4; 132.1; 138.1; 141.9; 148.4; 154.5; 164.9. Найдено, %: С 64.12; Н 5.54; N 15.56; S 5.99. C₂₉H₃₀N₆O₃S. Вычислено, %: С 64.19; Н 5.57; N 15.49; S 5.91.

2-[[6-Циано-8,8-диметил-5-(4-метилфенил)амино-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]сульфанил]-N-(2,4-диметоксифенил)ацетамид (9е). Выход 0.84 г (75%), коричневые кристаллы, т. пл. 203–204 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1670 (C=O), 2226 (CN), 3310 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.34 (6H, с, 2CH₃); 2.33 (3H, с, C₆H₄CH₃); 2.61 (2H, т, J = 1.6, 7-CH₂); 3.75 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 4.12 (2H, с, SCH₂); 4.85 (2H, т, J = 1.6, 10-CH₂); 6.38 (1H, д, J = 8.8, J = 2.6, H Ar); 6.45 (1H, д, J = 2.6, H Ar); 6.84–6.89 (2H, м, H Ar); 7.04–7.09 (2H, м, H Ar); 7.83 (1H, д, J = 8.8, H Ar); 9.44 (1H, уш. с, NH); 9.50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.3 (CH₃); 25.9 (2CH₃); 38.8 (CH₂); 39.8 (SCH₂); 54.7 (OCH₃); 55.1 (OCH₃); 57.8 (OCH₂); 69.8; 91.0 (C-6); 98.2; 103.4; 113.0 (CN); 115.6; 118.0 (2CH Ar); 120.3; 121.8 (CH Ar); 129.2 (2CH Ar); 131.1; 132.0 (CH Ar); 138.4 (CH Ar); 141.8; 142.3; 148.5; 150.1; 156.3; 165.3. Найдено, %: С 62.28; Н 5.44; N 15.10; S 5.69. C₂₉H₃₀N₆O₄S. Вычислено, %: С 62.35; Н 5.41; N 15.04; S 5.74.

8,8-Диметил-5-(3-метилфенил)амино-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)сульфанил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (9f). Выход 0.81 г (82%), желтые кристаллы, т. пл. 194–196 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1675 (C=O), 2225 (CN), 3330 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.35 (6H, с, 2CH₃); 2.35 (3H, с, CH₃); 2.64 (2H, т, J = 1.8, 7-CH₂); 3.49–3.62 (8H, м, N(CH₂)₂ и O(CH₂)₂); 4.26 (2H, с, SCH₂); 4.85 (2H, т, J = 1.8, 10-CH₂); 6.75–6.84 (3H, м, H Ar); 7.12–7.19 (1H, м, H Ar); 9.94 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.0 (CH₃); 25.9 (2CH₃); 36.4 (CH₂); 42.1 (CH₂); 45.5 (2CH₂); 57.7 (OCH₂); 65.7 (2CH₂); 69.8; 90.6 (C-6); 113.1 (CN); 115.0; 115.3; 118.4 (CH Ar); 123.0 (CH Ar); 128.5 (CH Ar); 132.1; 138.0 (CH Ar); 140.5; 141.5; 141.8; 148.3; 165.9. Найдено, %: С 60.88; Н 5.70; N 17.12; S 6.45.

$C_{25}H_{28}N_6O_3S$. Вычислено, %: С 60.96; Н 5.73; N 17.06; S 6.51.

8,8-Диметил-5-(3-метилфенил)амино-3-(метилсульфанил)-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (9g). Выход 0.58 г (76%), белые кристаллы, т. пл. 187–189 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2224 (CN), 3332 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.36 (6H, с, 2CH₃); 2.31 (3H, с, C₆H₄CH₃); 2.64 (2H, т, *J* = 1.8, 7-CH₂); 2.65 (3H, с, SCH₃); 4.85 (2H, т, *J* = 1.8, 10-CH₂); 6.53 (1H, д, *J* = 7.7, *J* = 2.0, H Ar); 6.60 (1H, д, *J* = 2.0, *J* = 1.5, H Ar); 6.72 (1H, д, *J* = 7.7, *J* = 1.5, H Ar); 7.08 (1H, т, *J* = 7.7, H Ar); 8.94 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.2 (CH₃); 21.0 (CH₃); 26.0 (2CH₃); 36.3 (CH₂); 57.8 (OCH₂); 69.8; 95.2 (C-6); 113.0 (CH Ar); 113.1 (CN); 116.5 (CH Ar); 117.9; 121.8 (CH Ar); 128.6 (CH Ar); 130.6; 138.1; 140.8; 142.6; 144.4; 148.4. Найдено, %: С 63.38; Н 5.54; N 18.52; S 8.37. $C_{20}H_{21}N_5OS$. Вычислено, %: С 63.30; Н 5.58; N 18.46; S 8.45.

Получение соединений 10a–g (общая методика). Смесь 2 ммоль соединения **6a–g** и 0.40 г (4 ммоль) пентан-2,4-диона в 15 мл абс. EtOH кипятят в течение 10 ч. После охлаждения полученные кристаллы отфильтровывают, промывают EtOH, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

6-Анилино-8-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (10a). Выход 0.62 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 161–162 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2215 (CN), 3340 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.35 (6H, с, 3-C(CH₃)₂); 2.18 (3H, с, CH₃); 2.20 (3H, с, CH₃); 2.81 (2H, с, 4-CH₂); 4.67 (2H, с, 1-CH₂); 5.88 (1H, с, =CH); 6.96–7.06 (1H, м, H Ar); 7.19–7.29 (2H, м, H Ar); 7.40–7.50 (2H, м, H Ar); 8.85 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7 (CH₃); 13.0 (CH₃); 26.2 (2CH₃); 38.4 (CH₂); 59.5 (OCH₂); 68.7; 90.7 (C-5); 107.6 (CH); 114.3; 114.6; 122.2 (2CH Ar); 122.7; 127.6 (2CH Ar); 139.1; 140.9; 148.1; 148.2; 151.3; 153.9. Найдено, %: С 70.83; Н 6.24; N 18.67. $C_{22}H_{23}N_5O$. Вычислено, %: С 70.76; Н 6.21; N 18.75.

8-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3,3-диметил-6-(4-метилфенил)амино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (10b). Выход 0.64 г (82%), белые кристаллы, т. пл. 132–134 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2210 (CN), 3348 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (6H, с, 3-C(CH₃)₂); 2.17 (3H, д, *J* = 0.8, CH₃); 2.19 (3H, с, CH₃); 2.32 (3H, с, CH₃); 2.79 (2H, с, 4-CH₂); 4.65 (2H, с, 1-CH₂); 5.87 (1H, к, *J* = 0.8, =CH); 7.01–7.06 (2H, м, H Ar); 7.28–7.32 (2H, м, H Ar); 8.70 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7 (CH₃); 13.0 (CH₃); 20.3 (CH₃); 26.2 (2CH₃); 38.4 (CH₂); 59.4 (OCH₂); 68.7; 90.3 (C-5); 107.6 (CH); 113.8; 114.6; 122.5 (2CH Ar); 128.2 (2CH Ar); 131.9; 136.4; 140.9; 148.1; 148.3; 151.2; 154.1. Найдено, %: С 71.22; Н 6.47; N 18.13. $C_{23}H_{25}N_5O$. Вычислено, %: С 71.29; Н 6.50; N 18.07.

8-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3,3-диметил-6-(3-метилфенил)амино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (10c). Выход 0.61 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 194–196 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} :

2218 (CN), 3344 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.35 (6H, с, 3-C(CH₃)₂); 2.20 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, д, *J* = 0.8, CH₃); 2.31 (3H, с, CCH₃); 2.80 (2H, с, 4-CH₂); 4.67 (2H, с, 1-CH₂); 5.88 (1H, к, *J* = 0.8, =CH); 6.80–6.84 (1H, м, H Ar); 7.08–7.14 (1H, м, H Ar); 7.21–7.27 (2H, м, H Ar); 8.71 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7 (CH₃); 13.0 (CH₃); 20.8 (CH₃); 26.2 (2CH₃); 38.4 (CH₂); 59.4 (OCH₂); 68.7; 90.7 (C-5); 107.6 (CH); 114.2; 114.6; 119.3 (CH Ar); 122.8 (CH Ar); 123.6 (CH Ar); 127.5 (CH Ar); 136.8; 138.9; 140.9; 148.2; 148.3; 151.2; 154.0. Найдено, %: С 71.35; Н 6.47; N 18.16. $C_{23}H_{25}N_5O$. Вычислено, %: С 71.29; Н 6.50; N 18.07.

8-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(4-метокси-фенил)амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (10d). Выход 0.65 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. 160–162 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2211 (CN), 3341 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (6H, с, 3-C(CH₃)₂); 2.13 (3H, с, CH₃); 2.19 (3H, с, CH₃); 2.78 (2H, с, 4-CH₂); 3.77 (3H, с, OCH₃); 4.64 (2H, с, 1-CH₂); 5.86 (1H, с, =CH); 6.76–6.83 (2H, м, H Ar); 7.27–7.32 (2H, м, H Ar); 8.64 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7 (CH₃); 13.1 (CH₃); 26.2 (2CH₃); 38.5 (CH₂); 54.6 (OCH₃); 59.5 (OCH₂); 68.7; 89.7 (C-5); 107.6 (CH); 113.0 (2CH Ar); 113.4; 114.7; 124.7 (2CH Ar); 131.7; 141.0; 148.1; 148.4; 151.1; 154.6; 155.7. Найдено, %: С 68.54; Н 6.21; N 17.42. $C_{23}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, %: С 68.47; Н 6.25; N 17.36.

8-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(3-метокси-фенил)амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (10e). Выход 0.59 г (73%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 124–126 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2212 (CN), 3346 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.35 (6H, с, 3-C(CH₃)₂); 2.20 (3H, с, CH₃); 2.24 (3H, д, *J* = 0.8, CH₃); 2.80 (2H, с, 4-CH₂); 3.73 (3H, с, OCH₃); 4.67 (2H, с, 1-CH₂); 5.90 (1H, к, *J* = 0.8, =CH); 6.52–6.56 (1H, м, H Ar); 7.04–7.14 (3H, м, H Ar); 8.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7 (CH₃); 13.0 (CH₃); 26.2 (2CH₃); 38.4 (CH₂); 54.3 (OCH₃); 59.4 (OCH₂); 68.7; 90.9 (C-5); 107.5 (CH); 107.6 (CH Ar); 108.3 (CH Ar); 114.1 (CH Ar); 114.4; 114.5; 128.2 (CH Ar); 140.2; 140.9; 148.1; 148.2; 151.3; 153.7; 159.1. Найдено, %: С 68.41; Н 6.28; N 17.43. $C_{23}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, %: С 68.47; Н 6.25; N 17.36.

8-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(2-метокси-фенил)амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (10f). Выход 0.60 г (74%), белые кристаллы, т. пл. 188–190 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2214 (CN), 3347 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.35 (6H, с, 3-C(CH₃)₂); 2.21 (3H, с, CH₃); 2.25 (3H, с, CH₃); 2.82 (2H, с, 4-CH₂); 3.92 (3H, с, OCH₃); 4.66 (2H, с, 1-CH₂); 5.93 (1H, с, =CH); 6.84–7.06 (3H, м, H Ar); 7.90 (1H, уш. с, NH); 7.94 (1H, д, *J* = 8.0, *J* = 1.3, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.4 (CH₃); 13.0 (CH₃); 26.1 (2CH₃); 38.3 (CH₂); 55.3 (OCH₃); 59.4 (OCH₂); 68.7; 90.9 (C-5); 107.7 (CH); 110.1 (CH Ar); 114.3; 114.5; 119.9 (CH Ar); 121.0 (CH Ar); 123.3 (CH Ar); 127.6; 140.8; 148.2; 148.3; 149.4; 150.9; 153.4. Найдено, %: С 68.39; Н 6.28; N 17.44. $C_{23}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, %: С 68.47; Н 6.25; N 17.36.

8-(3,5-Диметил-1H-пирозол-1-ил)-3,3-диметил-6-(4-хлорфенил)амино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]-пиридин-5-карбонитрил (10g). Выход 0.65 г (80%), белые кристаллы, т. пл. 188–189 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2217 (CN), 3362 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.35 (6H, с, 3- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.20 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 2.81 (2H, с, 4- CH_2); 4.66 (2H, с, 1- CH_2); 5.90 (1H, с, =CH); 7.18–7.24 (2H, м, H Ar); 7.46–7.52 (2H, м, H Ar); 9.05 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7 (CH_3); 13.0 (CH_3); 26.1 (2 CH_3); 38.4 (CH_2); 59.4 (O CH_2); 68.7; 91.1 (C-5); 107.8 (CH); 114.5; 114.8; 123.2 (2CH Ar); 127.1; 127.5 (2CH Ar); 138.0; 140.9; 148.1; 148.3; 151.5; 153.6. Найдено, %: C 64.85; H 5.41; N 17.23. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 64.78; H 5.44; N 17.17.

Рентгеноструктурный анализ соединения 10g проведен на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 по стандартной процедуре (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование). Структура расшифрована и уточнена с использованием пакета программ SHELX³¹ в анизотропном приближении для неводородных атомов. Для анализа соединения **10g** ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$, *M* 407.9) использован красный игольчатый кристалл размером 0.38 × 0.30 × 0.26 мм. При 295(2) К кристалл триклинный; пространственная группа $P2_1/c$; параметры элементарной ячейки: *a* 9.1118(18), *b* 9.5447(19), *c* 24.157(5) Å; α 90.0, β 96.01(3), γ 90.0°; *Z* 4; $d_{\text{выч}}$ 1.297 г/см³; μ 0.206 мм⁻¹. В интервале углов $1.7 < \theta < 30.0^\circ$ собрано 6495 отражений, из них независимых 6084 (R_{int} 0.078), в том числе 3380 с $I > 2\sigma(I)$. Окончательные параметры уточнения структуры: R_1 0.0563, wR_2 0.1640 (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$) при факторе добротности *S* 1.01. Полные кристаллографические данные соединения **10g** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1475355).

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА и РФФИ (РФ) в рамках совместной научной программы 15RF-027.

Список литературы

- (a) Kumar, R. R.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3444. (b) Abdel-Wadood, F. K.; Abdel-Monem, M. I.; Fahamy, A. M.; Geies, A. A. *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem., Biochem., Biophys., Biol.* **2008**, *63b*, 303.
- Burrell, G.; Cassidy, F.; Evans, J. M.; Lightowler, D.; Stemp, G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3023.
- Lee, S.; Chae, S. M.; Yi, K. Y.; Kim, N.; Oh, C. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 619.
- Kwak, W.-J.; Kim, J.-H.; Ryu, K.-H.; Cho, Y.-B.; Jeon, S.-D.; Moon, C.-K. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 750.
- Natarajan, P. N.; Wan, A. S. C.; Zaman, V. *Planta Med.* **1974**, *25*, 258.
- Muñoz, M. A.; Carmona, C.; Hidalgo, J.; Balón, M.; López-Poveda, M. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1343.

- Yu, S.; Huang, Q.-Q.; Luo, Y.; Lu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 713.
- Kametani, T.; Takeshita, M.; Ihara, M. *Heterocycles* **1976**, *4*, 247.
- Panda, B.; Sarkar, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6701.
- Shao, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3423.
- Reddy, B. V. S.; Reddy, S. G.; Reddy, M. R.; Sridhar, B.; Bhadra, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4817.
- Opperman, T. J.; Kwasny, S. M.; Kim, H.-S.; Nguyen, S. T.; Houseweart, C.; D'Souza, S.; Walker, G. C.; Peet, N. P.; Nikaido, H.; Bowlin, T. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 722.
- Nguyen, S. T.; Kwasny, S. M.; Ding, X.; Cardinale, S. C.; McCarthy, C. T.; Kim, H.-S.; Nikaido, H.; Peet, N. P.; Williams, J. D.; Bowlin, T. L.; Opperman, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2024.
- Paronikyan, E. G.; Noravyan, A. S.; Dashyan, Sh. Sh.; Tamazyan, R. A.; Ayvazyan, A. G.; Panosyan, H. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1151. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1237.]
- Пароникян, Е. Г.; Акопян, Ш. Ф.; Норавян, А. С. *Хим. журн. Армении* **2009**, *62*, 140.
- Paronikyan, E. G.; Dashyan, Sh. Sh.; Noravyan, A. S.; Tamazyan, R. A.; Ayvazyan, A. G.; Panosyan, H. A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2686.
- Paronikyan, E. G.; Dashyan, Sh. Sh.; Dzhagatspanyan, I. A.; Paronikyan, R. G.; Nazaryan, I. M.; Akopyan, A. G.; Minasyan, N. S.; Ayvazyan, A. G.; Tamazyan, R. A.; Babaev, E. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2016**, *42*, 215. [Биоорган. химии **2016**, 238.]
- Reichelt, A.; Falsey, J. R.; Rzasa, R. M.; Thiel, O. R.; Achmatowicz, M. M.; Larsen, R. D.; Zhang, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 792.
- Huntsman, E.; Balsells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 3761.
- Schmidt, M. A.; Qian, X. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5721.
- Sadana, A. K.; Mirza, Y.; Aneja, K. R.; Prakash, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 533.
- Prakash, O.; Hussain, K.; Aneja, D. K.; Sharma, C.; Aneja, K. R. *Org. Med. Chem. Lett.* **2011**, *1*, 1.
- Pai, N. R.; Dubhashi, D. S.; Vishwasrao, S.; Pusalkar, D. *J. Chem. Pharm. Res.* **2010**, *2*, 506.
- Kumar, N. V.; Mashelkar, U. C. *Heterocycl. Commun.* **2007**, *13*, 211.
- Kumar, N. V.; Mashelkar, U. C. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2008**, *47*, 764.
- Пароникян, Е. Г.; Мирзоян, Г. В.; Норавян, А. С. *Хим. журн. Армении* **1995**, *48*, 132.
- Paronikyan, E. G.; Mirzoyan, G. V.; Noravyan, A. S.; Vartanyan, S. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, *23*, 812. [Химия гетероцикл. соединений **1987**, 989.]
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; Миронов, А. Н., Ред.; Медицина: Москва, 2012, ч. 1, с. 509.
- Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая волна: Москва, 2010, 16-е изд., с. 851.
- Софьина, З. П.; Сыркин, А. В.; Голдин, А.; Кляйн, А. *Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США*; Медицина: Москва, 1980.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3.