НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИНСТИТУТ ТОНКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ДАШЯН ШУШАНИК ШАМИРОВНА

СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальностям
02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.10 – «Биоорганическая химия»

Научные руководители:
д.х.н., профессор Е. Г. Пароникян
член-корр. НАН РА, д.х.н.,
профессор А. С. Норавян

ЕРЕВАН – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ……. 4

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ.
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)…… 6

1.1. Методы синтеза и биологическая активность производных пирано[3,4-c]пиридина …… 6

1.1.1. Методы синтеза производных пирано[3,4-c]пиридина ……... 7

1.1.2. Биологическая активность производных пирано[3,4-c]пиридина …….. 11

1.2. Методы синтеза и биологическая активность производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина..……... 12

1.2.1. Синтезы 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов на основе производных циклогексана ……..…. 12

1.2.2. Другие методы получения производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ……. 19

1.2.3. Биологическая активность производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина…… 20

1.3. Методы синтеза и биологическая активность производных пиридо[2,3-d]пиримидина ……... 21

1.3.1. Синтез пиридо[2,3-d]пиримидинов на основе производных пиридина …….. 21

1.3.2. Синтез пиридо[2,3-d]пиримидинов на основе производных пиримидина ……. 25

1.3.3. Биологическая активность производных пиридо[2,3-d]пиримидина ……. 30

1.4. Методы синтеза и биологическая активность производных пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-d]пиримидина ……. 32

1.4.1. Методы синтеза производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов ….…... 32

1.4.2. Биологическая активность производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидина…… 38

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ.
(ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ) ..…… 39

2.1. Синтез функционально замещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов и циклопента[*c*]пиридинов …….....39
2.2. Превращения замещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов и циклопента[*c*]пиридинов ……..……..... 47
2.3. Синтез тетра- и пентациклических конденсированных систем на основе замещенных 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов ……...……...…….….. 55
2.4. Строение и биологическая активность синтезированных соединений ……..… 62

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ……. 74

ВЫВОДЫ ……..…... 128

ЛИТЕРАТУРА …… 129

ПРИЛОЖЕНИЕ …….. 151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Поиск новых лекарственных средств является важнейшим направлением в развитии органической и биоорганической химии. Гетероциклические соединения, в частности, пиридин и его конденсированные аналоги, обладают разнообразными видами биологической активности и входят в состав многих лекарственных препаратов, применяемых в медицине.

Особое значение в поиске биологически активных соединений в ряду конденсированных пиридинов приобретают перегруппировки пиридинового кольца и синтез новых гетеросистем, что открывает широкие возможности для получения функционально замещенных пиридинов.

В свете изложенного весьма актуальными представляются исследования, связанные с разработкой простых и удобных методов синтеза производных конденсированных пиридинов и установлением определенных закономерностей между их строением и проявляемой активностью.

Данная работа является частью исследований в области синтеза новых конденсированных гетероциклических систем и изучения связи между структурой и биологической активностью синтезированных соединений, проводимых в лаборатории “Синтеза психотропных соединений” Институт тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА.

Цель работы. Разработка удобных методов синтеза конденсированных пиридинов и новых гетероциклических систем на их основе, изучение физико-химических свойств, поиск новых биологически активных соединений в их ряду, а также изучение связи между строением полученных соединений с их реакционной способностью и биологической активностью.

Научная новизна. В ряду конденсированных пиридинов обнаружена интересная перегруппировка, суть которой заключается в рециклизации пиридинового кольца в конденсированных пиридинтионах под действием гидразингидрата и аминов. Важным достижением этого явился синтез перспективных с точки зрения биологической активности диаминопроизводных конденсированных пиридинов, которые другими способами невозможно получить. Разработаны методы синтеза новых гетероциклических систем – пирано[3,4-c][1,2,4]-триазоло[4,3-a]пиридина, 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолина, 8-пиразол-1-ил-пирано[3,4-c]пиридина, 1-пиразол-1-ил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина. В ходе исследования азид–тетразольной таутомерии в ряду конденсированных пиридинов впервые установлена возможность существования азидопиридинов в кристаллическом состоянии, а также

исследована зависимость азид–тетразольной таутомерии от растворителя, температуры и характера заместителей. Разработан метод получения конденсированных 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов из соответствующих тионов. Исследована перегруппировка Смайлса в этих системах, а также подробно изучен механизм перегруппировки. Показано, что в процессе перегруппировки происходит выделение продукта отщепления. Изучена перегруппировка Димрота в пентациклических триазолопиримидинах как в кислой, так и в основной средах. Доказано, что при рециклизации в основной среде одновременно протекает нуклеофильное замещение во втором положении пиримидинового кольца. В результате биологических исследований обнаружены некоторые закономерности связи между строением соединений и их биологической активностью, что стимулирует дальнейший поиск лекарственных средств в ряду исследуемых соединений.

Практическая ценность. Разработаны препаративные методы синтеза функционально замещенных гетероциклических систем – тиено(фуро)[2,3-b]пиридинов, пиридо[2,3-d]пиримидинов, пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов, триазоло[4,3-c]([1,5-c])тиено[3,2-d]пиримидинов, конденсированных с пираноном, циклогексаноном и циклопентаноном.

В процессе биологических исследований выявлены несколько соединений, а именно — *N*-изобутил(или 3-метоксипропил)-5-пиперидин-1-ил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-*c*]изохинолин-8-амины и *N*-аминопроизводные конденсированных пиридинов с выраженной нейротропной и антимикробной активностью, соответственно.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 19-и статьях и 9-и тезисах докладов конференций.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на: II - IV Международных конференциях молодых ученых “Chemistry Today” (Тбилиси, 2012 г., 2013 г., Ереван, 2014 г); III Международном научном симпозиуме “New directions in chemistry of heterocyclic compounds” (Пятигорск, 2013 г.); Международной конференции “Frontiers in chemistry, Armenia” (Ереван, 2013 г.); V Международной конференции СВС 2015 "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты” (Санкт-Петербург, 2015 г.); Кластере конференций по органической химии “ОргХим-2016” (Санкт-Петербург, 2016 г.); Кластере конференции по органической химии “DOCC-2016” (Домбай, 2016 г.); IV Международной научной конференции “Advances in synthesis and complexing” (Москва, 2017 г.).

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 150 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (264 библиографических ссылок) и приложения. Содержит 7 рисунков и 79 таблиц.

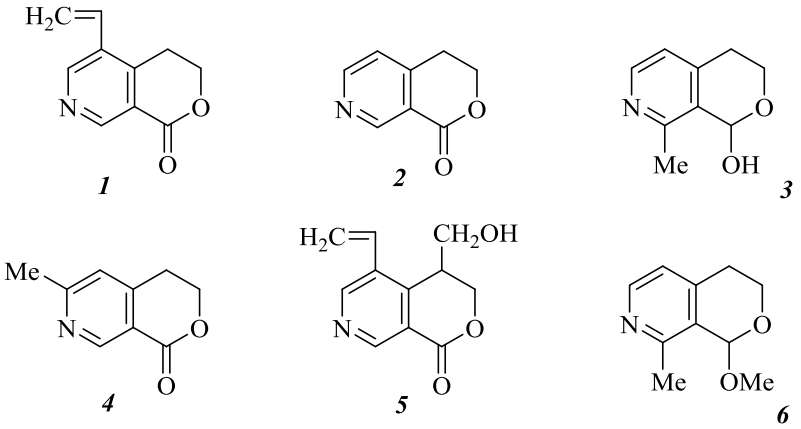
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Интерес к химии и биологическим свойствам конденсированных пиридинов, в частности: пирано[3,4-c]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов, пиридо[2,3-d]пиримидинов, пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов, неуклонно растет, так как среди них выявлены вещества с высокой биологической активностью. Химии вышеуказанных гетероциклических систем в литературе посвящена обширная литература. В связи с этим в настоящем обзоре нами уделено внимание основным методам синтеза и биологическим свойствам указанных выше классов соединений, близких по структуре к предмету наших исследований.

1.1. Методы синтеза и биологическая активность производных пирано[3,4-c]пиридина

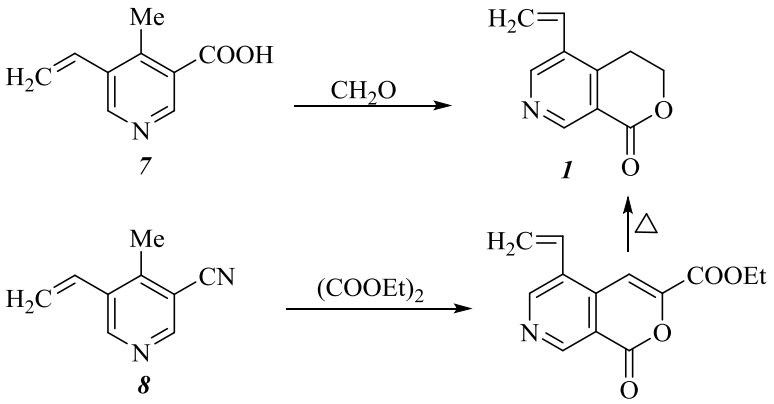
Производные пиранопиридинов представляют несомненный интерес в качестве биологически активных веществ, поскольку они по своей структуре близки к хинолинам, изохинолинам и бензопиранам, являющимся интермедиантами в синтезе биологически активных соединений. Из всех изомерных пиранопиридинов наиболее изучены алкалоиды пирано[3,4-c]-пиридинового ряда, которые выделены из растений и оказывают универсальное биологическое действие [1]. Из растений видов “горечавки” выделены алкалоиды генцианин ***1*** [2,3], генцианадин ***2*** [4], генциатибетин ***3*** [5], генцианидин ***4*** [6], генцианамин ***5*** [4] и оливерин ***6*** [3].



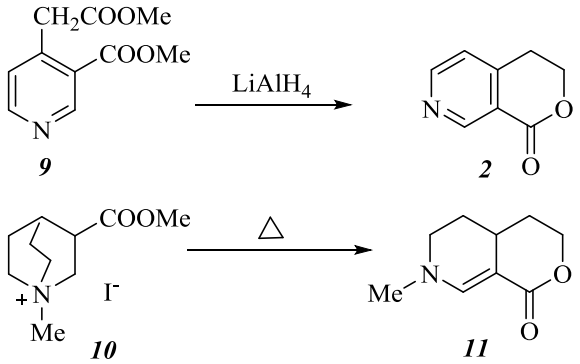
Производные пирано[3,4-c]пиридина входят также в состав алкалоидов – резерпилина, аймалицина, науклефина, аугустина и камптотецина и являются исходными соединениями для синтеза алкалоидов индольного ряда [7-10].

1.1.1. Методы синтеза производных пирано[3,4-c]пиридина

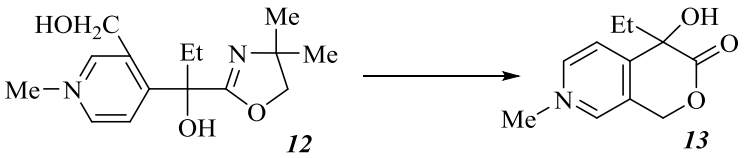
Производные пирано[3,4-c]пиридина ***1-6*** получены как выделением из растений, так и синтетическим путем. Например, генцианин ***1*** синтезирован из 5-винил-4-метилникотиновой кислоты (***7***) взаимодействием последнего с 40 %-ным формальдегидом в основной среде [11], а также конденсацией 5-винил-4-метилникотинонитрила (***8***) с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты [12].



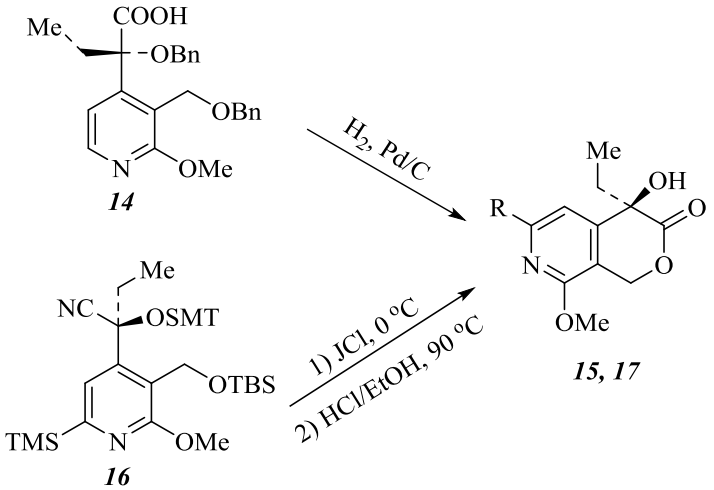
Генцианадин ***2*** получен восстановительной циклизацией метилового эфира метоксикарбонилметилникотиновой кислоты (***9***) алюмогидридом лития [13]. Нагреванием же йодметилата метилового эфира 1-азабицикло[2,2,2]окт-2-ен-3-карбоновой кислоты (***10***) происходит рециклизация последнего с образованием гидрированного производного генцианадина ***11*** [14].



Известный цитостатик камптотецин – 4-этил-4-окси-7-метил-3,8-диоксо-1H-пирано[3,4-c]-пиридин (***13***), получен циклизацией триоксиметилен-1-метил-5,6-дигидро-2-пиридона (***12***) [15] а также взаимодействием 1-метил-4-метокси-3-формил-2-пиридона с ди-*трет*-бутиловым эфиром малоновой кислоты [16] или рециклизацией производного оксазолина ***12*** [17].

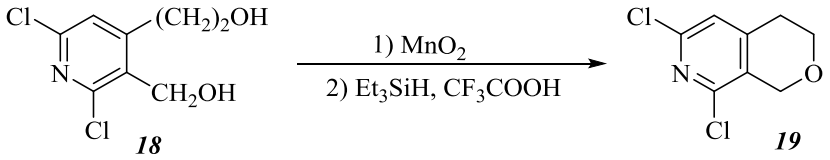


Аналогичное соединение ***15,*** содержащее в 8-ом положении метоксигруппу, синтезировано с 85%-ным выходом гидрированием 2-бензилокси-2-(3-бензилоксиметил-2-метоксипиридин-4-ил)бутановой кислоты (***14***) в присутствии Pd/C при комнатной температуре [7]. С целью введения атома йода в положение 6 пирано[3,4-c]пиридина осуществлен энантиоселективный синтез (*S*)-4-этил-4-гидрокси-6-йод-8-метокси-1,4-дигидропирано[3,4-c]пиридин--3-она (***17***) взаимодействием (*S*)-1-[3-(третбутилметилсилилоксиметил(OTBS))-2-метокси-6-(триметилсилил(TMS))пиридин-4-ил]-4-(триметилсилилокси(TMSO))бутиронитрила (***16***) с хлоридом йода [18]. Соединения (***15***) и (***17***) являются также промежуточными соединениями в процессе синтеза камптотецина.

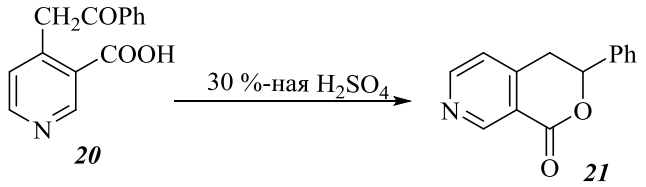


15. R = H; ***17***. R = J.

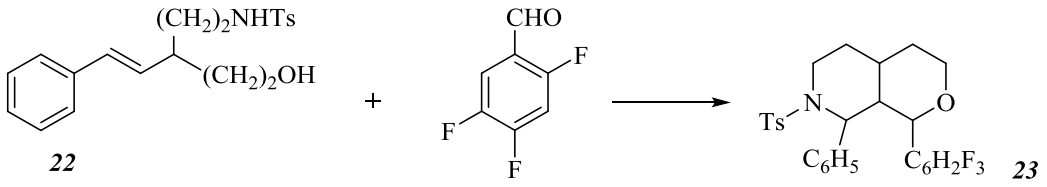
Индийскими авторами [19] разработан метод каскадной гетероциклизации диола ***18***, включающий его последовательное окисление и восстановление. В результате с 73%-ным выходом получен 6,8-дихлоропирано[3,4-c]пиридин (***19***).



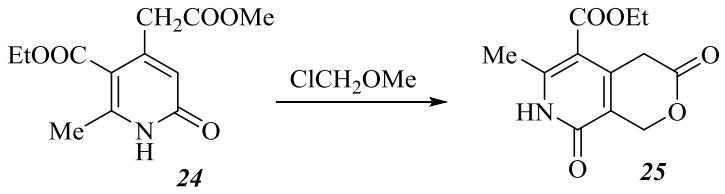
Для введения фенильной группы в кольцо пирано[3,4-*c*]пиридина разработано несколько методов. Так, взаимодействием 2,6-диметил-4-стирилникотиновой кислоты с полифосфорной кислотой получен 6,8-диметил-3-фенил-1,4-дигидропирано[3,4-*c*]пиридин [20]. В присутствии кислоты 3-циан-4-фенацил-6-фенил-2(1*H*)пиридон циклизован в 3,6-дифенил-2*H*,-7*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-1,8-дион [21]. В аналогичных условиях 4-(2-оксо-2-фенилэтил)-никотиновая кислота (***20***) превращена в 3-фенилпирано[3,4-*c*]пиридин-1-он (***21***) [22].



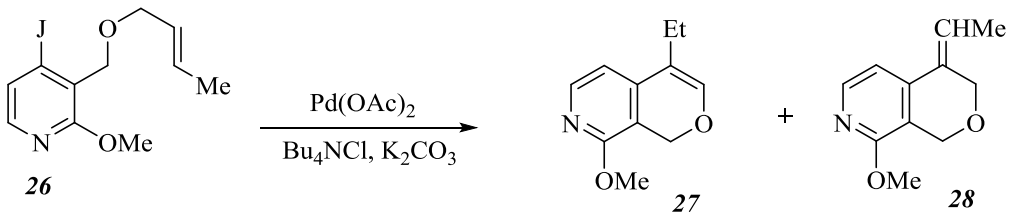
Взаимодействием *N*-(2-(гидроксиметил)-4-фенилбут-3-енил)-4-метилбензолсульфонамида (***22***) с 2,4,5-трифторбензальдегидом в присутствии диэтилэфирата трифторида бора по реакции Принса получен 8-фенил-7-тозил-1-(2,4,5-трифторфенил)октагидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]-пиридин (***23***) [23].



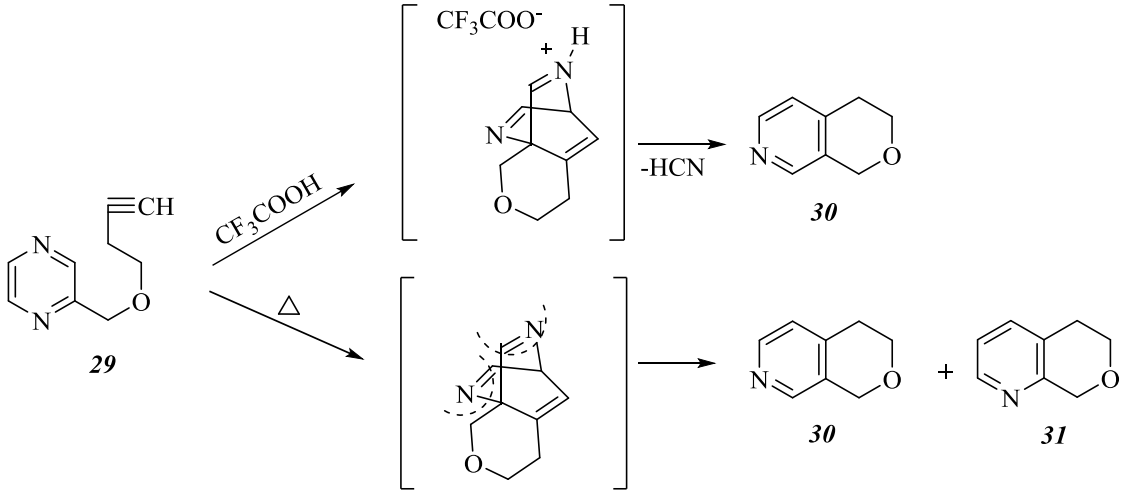
С целью получения пирано[3,4-*c*]пиридинов, содержащих в цикле сложноэфирные группы, разработано несколько методов. Так, взаимодействием метилового эфира 4-метил-3-карбоксипиридин-5-карбоновой кислоты с диметилоксалатом или хлорангидридом шавелевой кислоты синтезированы метиловый эфир 3-гидрокси-5-этил-1-оксопирано[3,4-*c*]пиридин-3-карбоновой кислоты или метиловые эфиры 1-оксопирано[3,4-*c*]пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, соответственно [24]. Конденсацией этилового эфира 2-метил-4-карбметоксиметил-6-оксоникотиновой кислоты (***24***) с хлорметил метиловым эфиром получен этиловый эфир 6-метил-3,8-диоксопирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбоновой кислоты (***25***) [25].



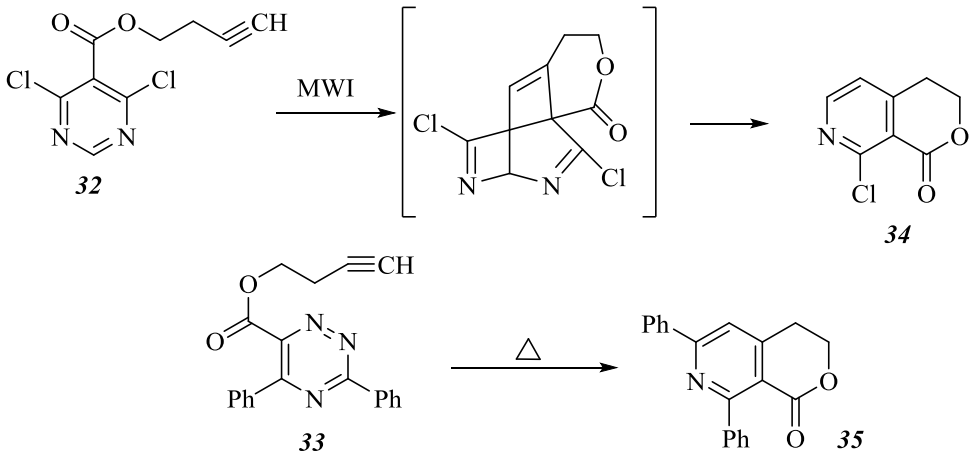
Несомненный интерес представляет внутримолекулярная циклизация 3-[(бут-2-ен-1-илокси)метил]-4-йод-2-метоксипиридина (***26***) в присутствии палладиевого катализатора, приводящая к смеси производных пиридо[3,4-*c*]пиридинов ***27***, ***28*** с *эндо*- и *экзо*-циклической двойной связью в соотношении 8:1, соответственно [26].



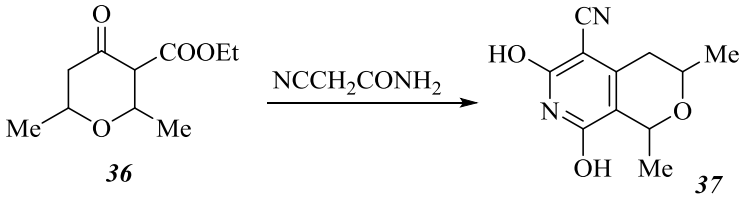
Производные пирано[3,4-*c*]пиридина синтезированы также реакцией Дильса-Альдера. Внутримолекулярной циклизацией 3-бутинилоксиметилпиперазина (***29***) в трифторуксусной кислоте или нагреванием в ундекане при 195 ^{o}C получен пирано[3,4-*c*]пиридин (***30***), причем во втором случае вместе с соединением ***30*** выделен и его изомер – пирано[3,4-*b*]пиридин (***31***) [27, 28].



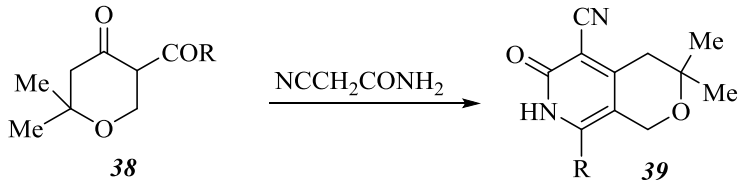
В качестве исходных соединений для синтеза производных пирано[3,4-*c*]пиридина ***34***, ***35*** использованы также производные пиримидина ***32*** и асс-триазина ***33***. В реакциях Дильса-Альдера, протекающих по внутримолекулярному механизму, в первом случае использовано микроволновое облучение [29], а во втором – нагревание в *н*-цимене [30].



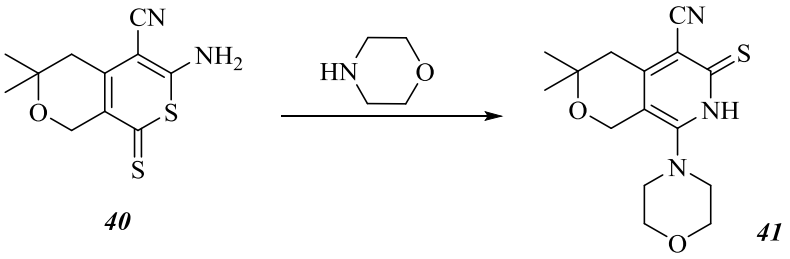
Особое место занимают методы синтеза производных пирано[3,4-*c*]пиридина, основанные на превращениях замещенных тетрагидропиранов. Конденсацией 2,6-диметил-3-карбэтокси-тетрагидропиранона-4 (***36***) с цианацетамидом синтезирован 1,3-диметил-6,8-диокси-5-циано-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин (***37***) [31].



Цианацетамид использован также для синтеза 1-алкил-6,6-диметил-3-оксо-4-цианопирано-[3,4-*c*]пиридинов ***39*** исходя из α-ацилпиран-4-онов ***38***. Выходы продуктов зависят от характера ацильного заместителя и колеблятся в пределах 25-60% [32].



Несомненно заслуживает внимание метод синтеза пирано[3,4-*c*]пиридин-3-тиона ***41*** из пирано[3,4-*c*]тиопирана ***40*** взаимодействием с морфолином, сопровождаемый перегруппировкой тиопиранового кольца [33].



1.1.2. Биологическая активность производных пирано[3,4-c]пиридина

Исследование биологических свойств алкалоидов, выделенных из растений, показало, что генцианин ***1*** оказывает универсальное действие – гипотензивное [34], гипотермическое, противосудорожное [35], противовоспалительное [36], противомалярийное [2] и антипсихотическое [37]. Генцианадин ***2*** понижает кровяное давление, оказывает противовоспалительное [38] и противосудорожное [2] действие. Алкалоиды резерпилин, аймалицин, камптотецин и их синтетические аналоги – иринотекан, топотекан, содержащие в своей структуре пирано-[3,4-*c*]пиридиновое кольцо, также нашли широкое применение в медицинской практике. Резерпилин является антигипертоническим средством [39], аймалицин применяется при нарушениях артериального кровообращения [40], а камптотецин, иринотекан и топотекан являются противоопухолевыми препаратами [41, 42].

Обобщая литературные данные о производных пирано[3,4-*c*]пиридинов нужно отметить, что, несмотря на универсальность биологических свойств последних, выделенных из растений, аналогичные соединения, полученные синтетическим путем, малоизучены и требуют более разностороннего исследования, что способствовало бы развитию этой области органической химии и выявлению новых биологически активных соединений.

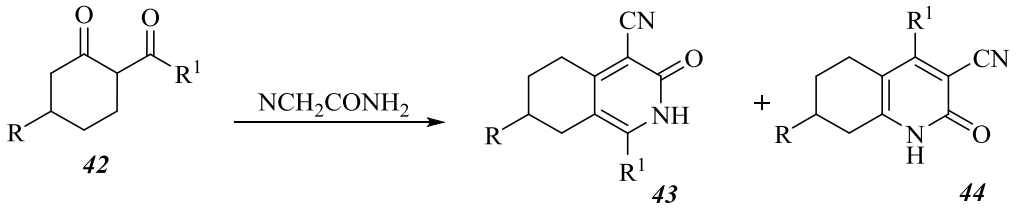
1.2. Методы синтеза и биологическая активность производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина

Кольцевая система 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов входит в структуру алкалоидов *N*-метилморфинана, семпервирина, тетрагидроиобирина [43-45]. В природе производные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина встречаются в конденсате табака [46]. Первое сообщение о синтетическом методе получения производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина опубликовано в 1915 году [47]. Дальнейший интерес к этим соединениям и большое число опубликованных работ можно объяснить обнаружением в их ряду соединений, обладающих выраженным противовоспалительным и кардиотоническим действием [48, 49].

Производные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина получены разнообразными методами, причем, более всего в литературе освещены методы, основанные на образовании пиридинового кольца из производных циклогексана.

1.2.1. Синтезы 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов на основе производных циклогексана

В качестве исходных соединений для синтеза производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина в ряде случаев использованы дикетоны циклогексанового ряда и соединения, содержащие активные метиленовые группы. Авторами работ [50-53] подробно изучена конденсация α-ацилциклогексанона ***42*** с цианацетамидом, при которой, в зависимости от механизма реакции (по Кневенагелю или Михаэлю), возможно образование 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***43*** или соответствующего хинолина ***44***.

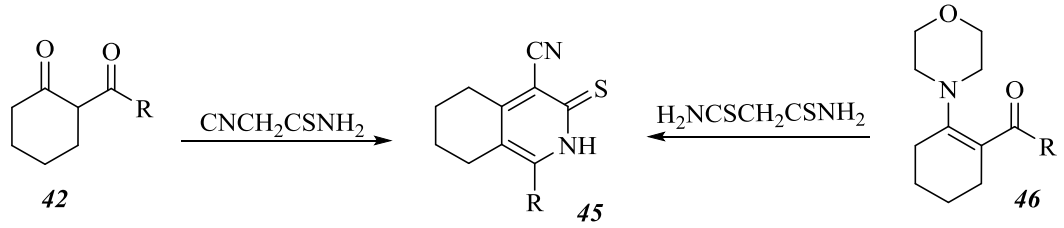


R = H, 4-пиридил, COOEt, CN, Ac, NO_2; R^1 = Alk, Ar, Het.

Установлено, что в результате реакции в основном получаются соединения ***43*** (продукты реакции Кневенагеля), однако из реакционной смеси удается выделить также производные 5,6,7,8-тетрагидрохинолина ***44***.

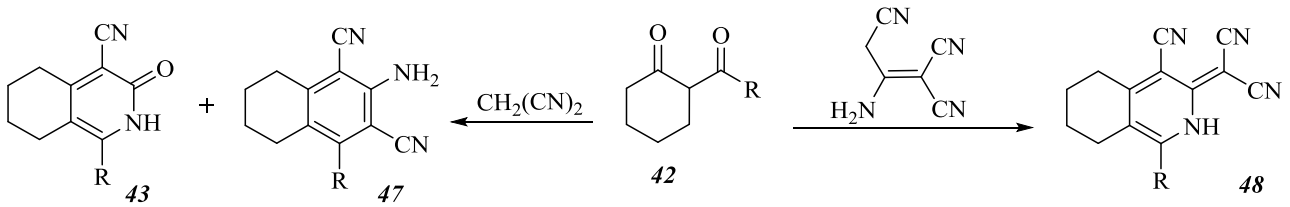
Исследования показали, что количество побочного продукта зависит от соотношения исходных соединений, характера катализатора и кетонной группы во 2-ом положении циклогексанона [50-53]. Аналогичным методом при использовании ацетилацетамида получены 5,6,7,8-тетрагидроизохинолины с ацетильной группой в 4-ом положении изохинолинового кольца [54].

С целью синтеза производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***45***, содержащих в 3-ем положении тионную группу, вместо цианацетамида Шаранин с сотр. [55] и японские химики [56] использовали циантиоацетамид. Оказалось, что применение морфолинового енамина α-ацилциклогексанона ***42*** позволяет повысить выходы продуктов на 10-15% [55]. Нужно отметить, что при использовании циантиоацетамида альтернативный продукт конденсации не замечен. В работе [57] для синтеза 3-тио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***45*** использованы 2-ацил-1-(морфолин-4-ил)циклогексен ***46*** и дитиомалонамид.



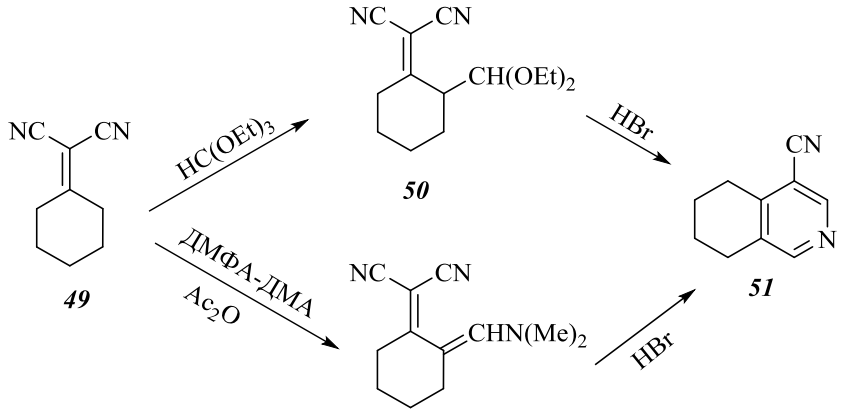
R = Alk, Ar.

В качестве активного метиленового компонента был применен также малононитрил [58]. Однако, в этом случае наряду с основным продуктом – изохинолином ***43***, образуется 5,6,7,8-тетрагидронафталин ***47*** с 10%-ным выходом. Аналогично, при конденсации α-ацилциклогексанона ***42*** с димером малононитрила синтезирован 4-циано-3-дицианометилен-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин ***48***, который в дальнейшем используется для синтеза сложных конденсированных гетероциклов [59].

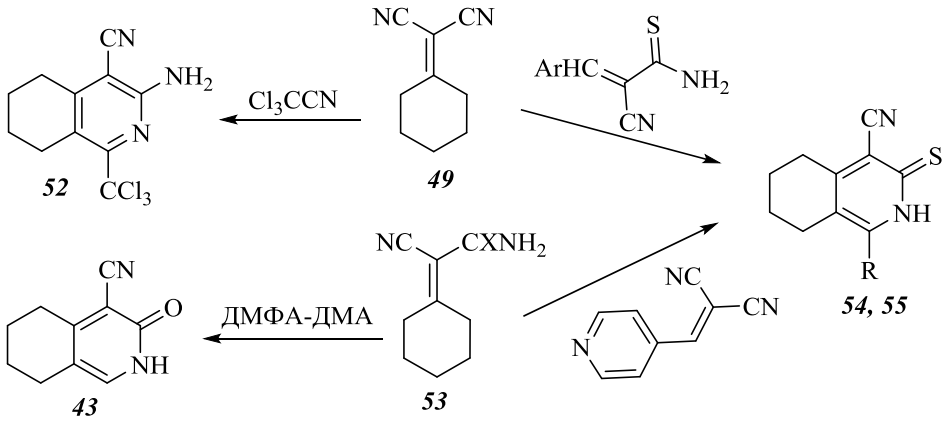


R = Alk, Ar.

Не менее интересны методы получения производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина, не имеющих в 1-ом положении кольца заместителей. Так, взаимодействием динитрила циклогексанилиденмалоновой кислоты (***49***) с ортомуравьиным эфиром и последующей циклизацией аддукта ***50*** бромистоводородной кислотой получено 3-бромпроизводное ***51*** [60]. В дальнейшем с целью повышения выхода соединения ***51*** разработан метод, в котором вместо ортомуравьиного эфира используются диметилацеталь диметилформамида (ДМФА-ДМА) и уксусный ангидрид [61].

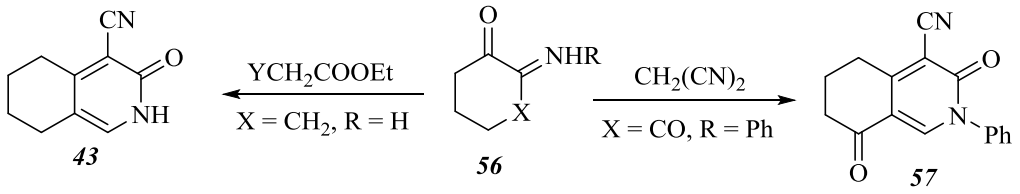


Динитрил циклогексанилиденмалоновой кислоты (***49***) использован также в реакциях с трихлоацетонитрилом и 2-арилметилен-2-циантиоацетамидом. В результате конденсации получены новые производные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***52, 54*** с различными заместителями в кольце [62, 63]. В литературе описан метод получения 1-пиридин-4-ил-3-тиоксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрила ***55*** исходя из циклоалкилиденцианотиоацетамида ***53*** и пиридинметиленмалононитрила [64]. Иной метод синтеза производного 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***43*** (R = H) основан на реакции амида циклогексанилиденцианауксусной кислоты ***50*** с ДМФА-ДМА [65].



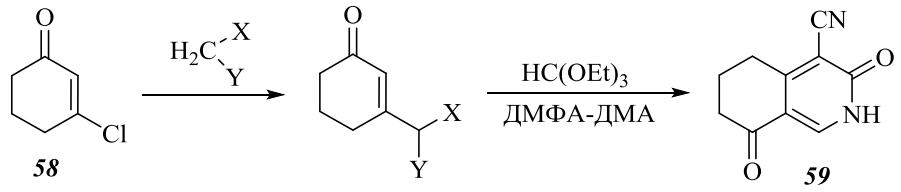
X = O, S; **13**: R = Ar; **14**: R = Py.

Авторами работ [66, 67] получен незамещенный в 1-ом положении 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин ***43*** исходя из енаминакетонов ***56***, в которых двойная связь находится в боковой цепи. Если в качестве циклизующего реагента используются этиловые эфиры цианксусной или малоновой кислот, то получаются производные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***43***, а при использовании малононитрила образуются соответствующие диоксопроизводные ***57***.



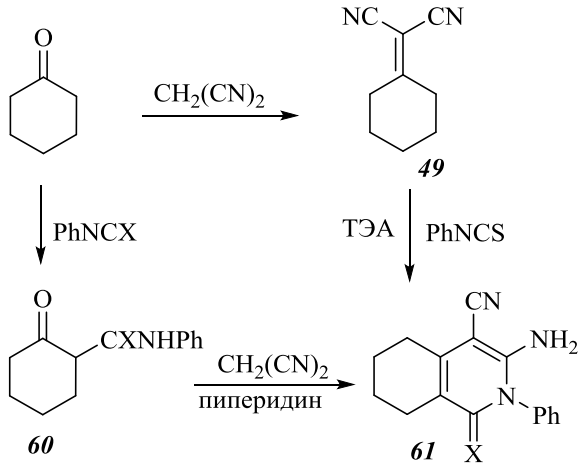
Y = CN, COOEt.

В качестве исходного соединения для синтеза 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***59*** американскими авторами [68] был применен 3-хлор-2-циклогексен–1-он (***58***), компонент с активной метиленовой группой, а также ортомуравьиный эфир или ДМФА-ДМА.



X = Y = COOEt; X = CN, Y = COOMe, $CONH_2$.

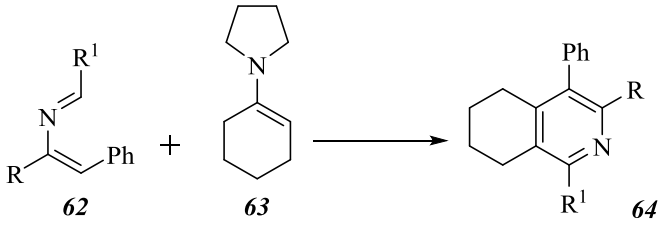
Динитрил циклогексанилиденмалоновой кислоты (***49***) и фенилизотиоцианат использованы для синтеза 3-амино-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***61*** [69-71]. Последний получен также при изменении последовательности действия реагентов.



X = S, O.

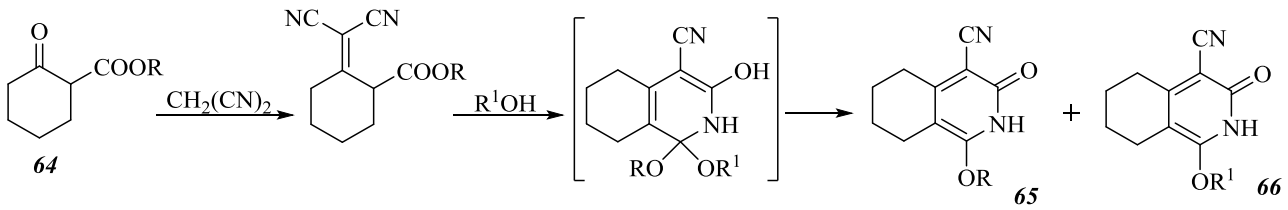
Если в первом случае [59] изотиоцианат реагировал с продуком реакции циклогексанона с малононитрилом (соединение ***49***), то во втором – малононитрил был введен во взаимодействие с продуктом реакции циклогексанона и фенилизо(тио)цианата (соединение ***60***) [72]. Для повышения выходов соединений ***61*** в работах [58, 72] исходили из енаминов циклогексанона. Аналогично протекает циклизация 2-карбамоилциклогексанона, однако в качестве основания служит этилат натрия [73].

Ф. Паласиос с сотр. исследовали реакцию 2-азадиенов ***62*** с *N*-(циклогекс-1-енил)пирролидином (***63***), приводящую к получению арил- и гетерилзамещенных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов ***64***. Образование соединений ***64*** объясняется реакцией [4+2] циклоприсоединения 2-азадиенов ***62*** с енаминами ***63*** [74].

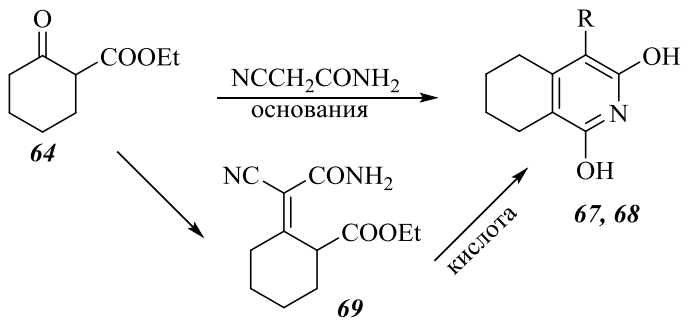


R = R^1 = Ar, Het.

Особый интерес представляют методы синтеза производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина, основанные на взаимодействии β-кетоэфиров циклогексанового ряда с соединениями, содержащими активные метиленовые группы. В отличие от β-дикетонов при циклизации β-кетоэфиров ***65*** с малононитрилом образуются исключительно производные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов ***66, 67*** [75, 76]. Реакция протекает в спиртовой среде и, в зависимости от реакционной среды, авторам удалось выделить продукты с разными заместителями в 1-ом положении, причем при R = R^1 получается один продукт. В качестве катализатора реакции применяются циклические амины. При взаимодействии β-кетоэфира ***64*** с цианацетамидом образуются 1,3-дигидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолины ***67*** с высоким выходом [76].

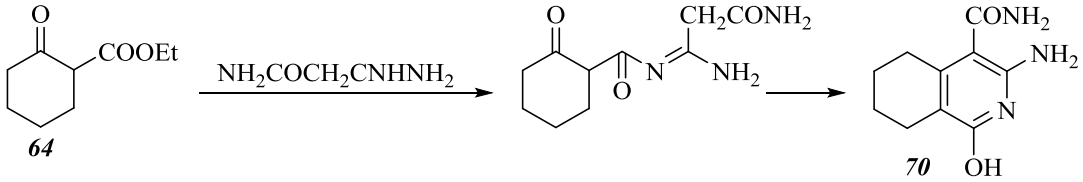


Аналогичный продукт ***68***, в котором отсутствует нитрильная группа в 4-ом положении кольца, получен внутримолекулярной циклизацией этилового эфира 2-этоксикарбонилциклогексилиденциануксусной кислоты (***69***) под действием сильных кислот [77].

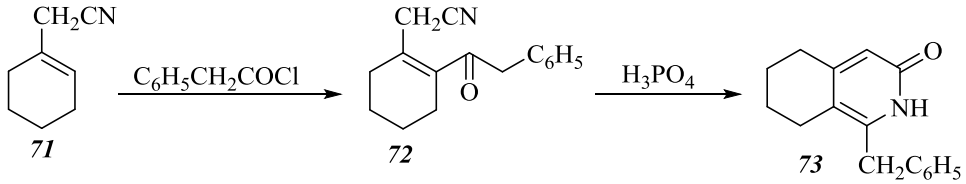


R = H, CN.

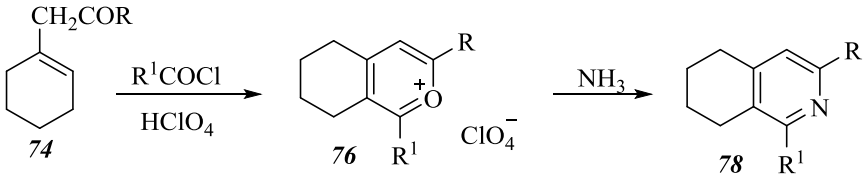
Дорновым и сотр. получены аминоамиды 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов из β-кетоэфира ***64*** и амидоамидина малоновой кислоты. Продукт реакции – соединение ***70***, имеет удобные функциональные группы для дальнейших превращений [78].



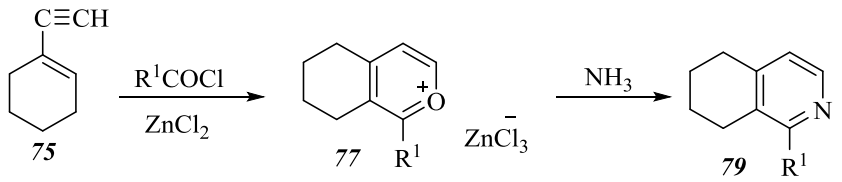
С целью получения 1-бензил-3-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина (***73***) осуществлено взаимодействие циклогексенилацетонитрила (***71***) с хлорангидридом фенилуксусной кислоты. Сначала был выделен промежуточный ацилированный продукт ***72***, который далее циклизован в соединение ***73*** под действием фосфорной кислоты [79].



В процессе синтеза производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина использованы также бензопирилиевые соли ***76***, ***77***, которые получены взаимодействием непредельных кетонов ***74*** или производных ацетилена ***75*** с хлорангидридами кислот.

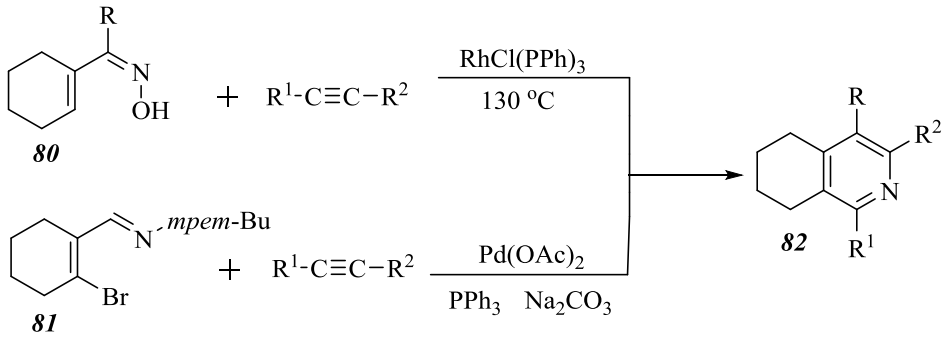


Бензопирилиевые соли ***76***, ***77*** под действием аммиака превращены в искомые продукты ***78, 79*** [80, 81].



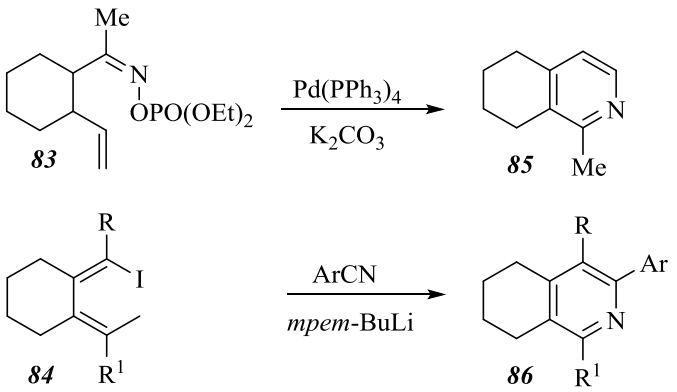
R, R^1 = Alk.

К алкил- и арилпроизводным 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***82*** приводят также реакции циклоконденсации с различными производными ацетилена. В реакциях α,β-ненасыщенных кетоксимов циклогексанового ряда ***80*** а также *N*-(2-бромциклогекс-1-ен-1-ил)метилен-*трет*-бутиламина (***81***) с производными ацетилена использованы родиевый и палладиевый катализаторы. Выходы продуктов составляют 70-80 % [82-84].



R, R^1, R^2 = Alk, Ar.

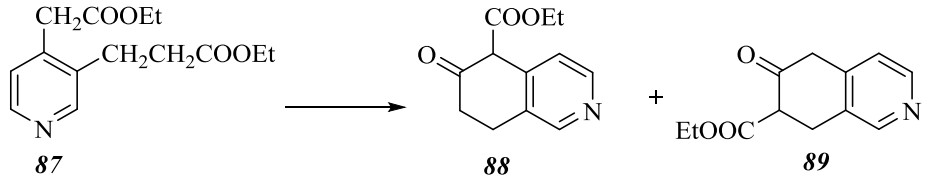
Китайские авторы [85] в качестве исходных соединений для синтеза замещенных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов использовали производные циклогексана с *экзо*циклическими двойными связями. Так, например, внутримолекулярной циклизацией диэтилфенилфосфонилоксима ***83*** в присутствии палладиевого катализатора получен 1-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин (***85***). Взаимодействием 1-йод-1,3-диена ***84*** с ароматическими нитрилами в присутствии *трет*-бутилата лития синтезированы 1,3,4-тризамещенные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолины ***86*** [86].



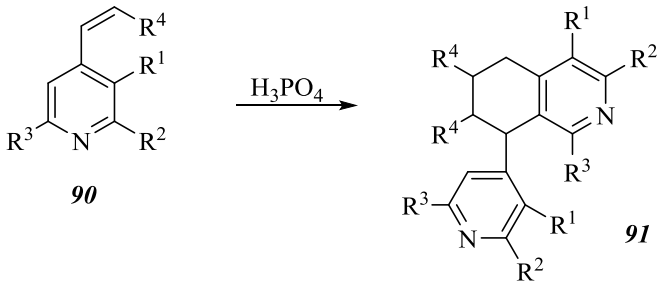
R, R^1 = Alk.

1.2.2. Другие методы получения производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина

В литературе имеются два метода получения 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов на основе производных пиридина. Согласно первому из них, проведенному по реакции Дикмана из 3-(2-этоксикарбонил)-4-этоксикарбонилметиленпиридина (***87***), в результате конденсации получается смесь 5- и 7-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов ***88***, ***89*** [87].

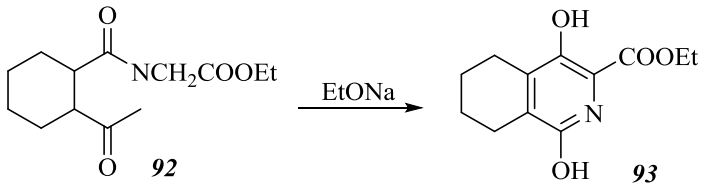


Другой метод синтеза производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина основан на циклодимеризации винилпиридинов ***90*** под действием фосфорной кислоты. В результате получен 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин ***91***, содержащий в 8-ом положении пиридиновое кольцо [88].

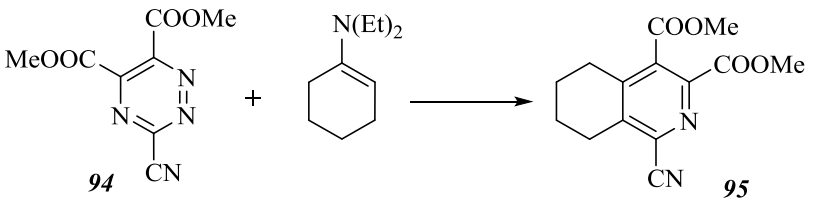


R^1, R^2, R^3, R^4 = Alk, Ar.

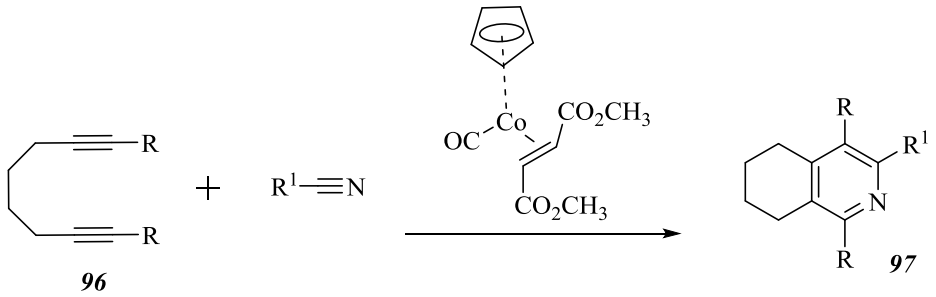
В литературе описан ряд оригинальных методов получения производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина. Один из них включает в себя рециклизацию этилового эфира тетрагидрофталимидоуксусной кислоты ***92*** под действием этилата натрия, приводящую к образованию этилового эфира 1,4-дигидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (***93***) [89].



Проведена также реакция [4+2] циклоприсоединения 5,6-диметоксикарбонил-3-циан-1,2,4-триазина (***94***) и диэтиламиноциклогексена с образованием 3,4-диметоксикарбонил-1-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина (***95***) [90, 91].

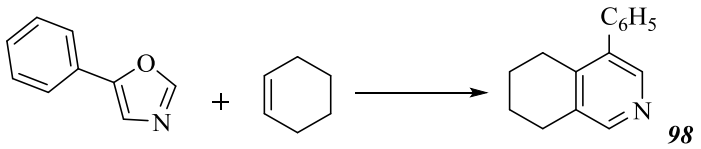


В последние годы в литературе появились интересные работы, посвященные синтезу производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина. На основе соединений с двумя тройными связями осуществлены реакции [2+2+2] циклоприсоединения с применением металлокомплексов, содержащих Co, Fe, Ru, Ni [92-97]. Так, взаимодействием окта-1,7-диина ***96*** (R=H) с нитрилами в присутствии циклопентадиенил кобальта в качестве катализатора синтезированы производные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина ***97*** [92].



R = H, Alk; R^1 = Alk, Ar.

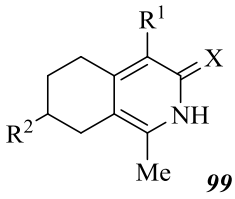
В 2013 г. канадскими авторами [98] разработан новый метод получения 4-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина (***98***) [4+2] циклоприсоединением 5-фенилоксазола с циклогексеном по реакции Кондратьевой.



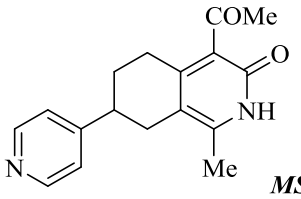
1.2.3. Биологическая активность производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина

Многие производные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина обладают разнообразной биологической активностью. В первую очередь надо отметить высокую кардиотоническую активность замещенных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2*H*)-онов(тионов) ***99*** [48, 49, 52, 53, 56]. Из этого ряда в медицине в качестве кардиотонического препарата нашел применение 4-ацетил-7-(4-пиридил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2*H*)-он (MS-857) [48, 49]. Высокое противовоспалительное действие оказывает препарат Тезимид – 4-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-1,3(2*H*,4*H*)-изохинолиндион, который также нашел применение в медицине [99]. Производ-

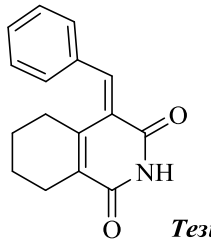
ные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина с атомом хлора в 3-ем положении помимо противовоспалительного проявляют также анальгетическое действие [100].



99



MS-857



Тезимид

R^1 = H, CN, $COCH_3$, NO_2; R^2 = 2-пиридил, 4-пиридил, COOEt, CN, CH_3; X = O, S.

В ряду 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов выявлены также соединения, обладающие седативной, снотворной [90, 101] и антибактериальной активностью [102]. Они также являются ингибиторами желудочной секреции [103]. Таким образом, производные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина представляют определенный интерес как в химическом, так и биологическом аспекте.

1.3. Методы синтеза и биологическая активность производных пиридо[2,3-d]пиримидина

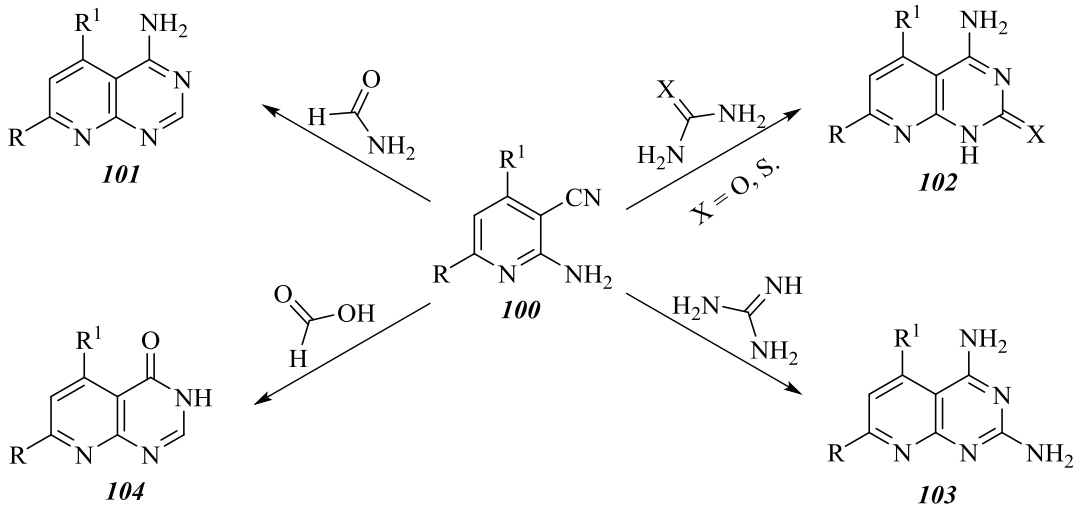
Конденсированные пиридо[2,3-d]пиримидины, являющиеся структурными аналогами биогенных хиназолинов и птеридинов, представляют интерес как потенциальные биоактивные соединения, причем некоторые из них нашли применение в медицине в качестве лекарственных препаратов [104-106]. В литературе опубликовано множество статей, посвященных новым методам синтеза, химическим превращениям и биологическим свойствам этого класса соединений [107-110], в связи с чем возникает несомненный интерес к построению таких молекул с целью изучения их биологических свойств.

1.3.1. Синтез пиридо[2,3-d]пиримидинов на основе производных пиридина

Согласно этому методу для синтеза пиридо[2,3-*d*]пиримидинов в качестве исходного вещества использованы замещенные производные пиридина, взаимодействие которых с различными реагентами приводит к замыканию пиримидинового цикла.

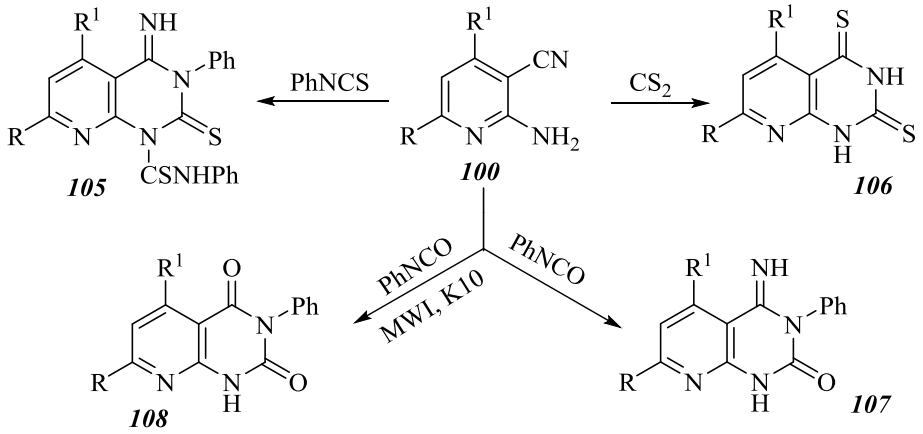
Ряд производных пиридо[2,3-d]пиримидина, таких, как 4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидины ***101*** [111-115], 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-2(1*H*)-оны(тионы) ***102*** [111, 113, 114, 116], 2,4-диаминопиридо[2,3-d]пиримидины ***103*** [117, 118] и пиридо[2,3-d]пиримидин-4-(3*H*)-оны ***104*** [112, 116, 119, 120], были синтезированы конденсацией 2-амино-3-циано-4,6-дизамещен-

ных пиридинов ***100*** с формамидом, мочевиной, тиомочевиной, гуанидином и муравьиной кислотой, соответственно.



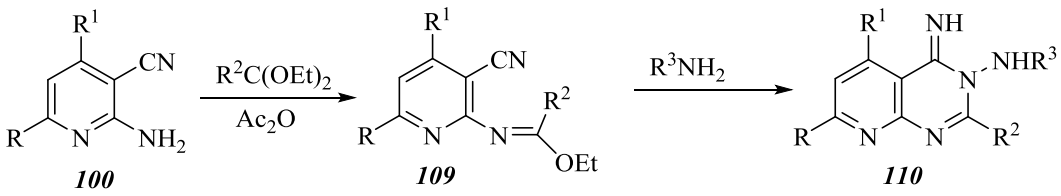
R, R^1 = Ar.

Кроме того, аминонитрилы ***100*** легко вступают в реакцию с фенилизотиоцианатом, сероуглеродом и фенилизоцианатом образуя, соответственно, 4-имино-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-тионы ***105*** [116, 119], пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)дитионы ***106*** [119-124] и 4-иминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-оны ***107*** [114]. В то же время, пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)дионы ***108*** [122] были получены конденсацией соединения ***100*** с фенилизоцианатом, адсорбированным на монтмориллонитовой глине (K10) или оксиде алюминия под воздействием микроволнового облучения.



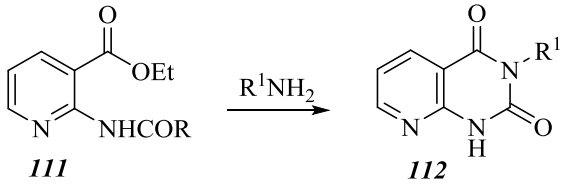
R, R^1 = Ar.

При взаимодействии соединения ***100*** с триэтилортоформиатом или триэтилортоацетатом в уксусном ангидриде получены соответствующие аминопиридин-3-карбонитрилы ***109***, обработка которых алкил- или ариламинами [119, 123] привела к образованию аминозамещенных в 3-ем положении 4-иминопиридо[2,3-d]пиримидинов ***110***.



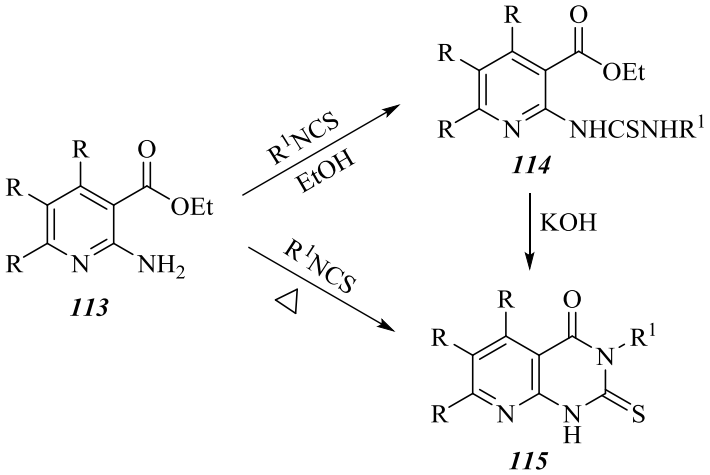
R = Ar, R^1 = Ar, CF_3; R^2 = H, Me; R^3 = H, Me, Et, Ph, NHPh.

Установлено, что кипячение 2-амино-3-этоксикарбонилпиридина с эфирами или амидом хлоругольной кислоты приводит к 2-алкоксикарбониламино- или уреидопроизводным пиридина ***111***, которые под действием аминов циклизуются в соответствующие диоксопиридопиримидины ***112*** [124].



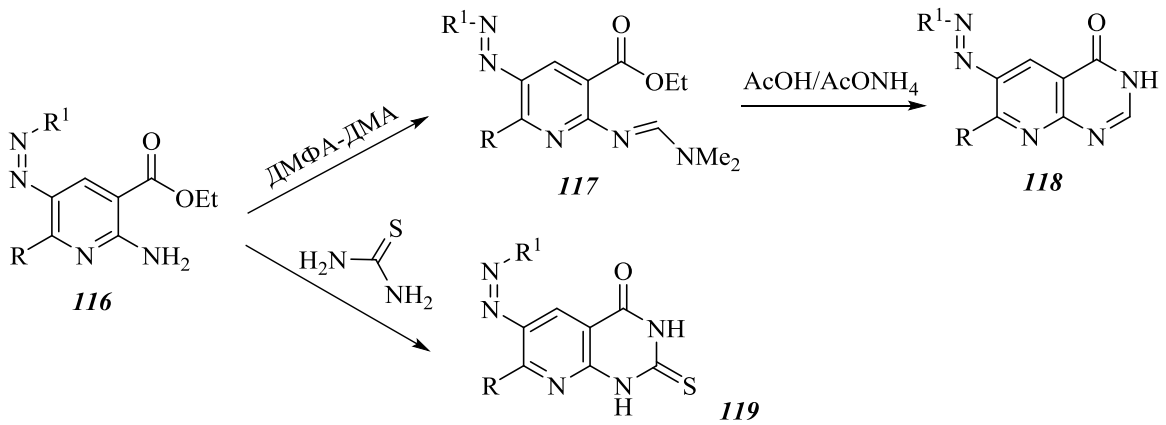
R = алкокси, NH_2; R^1 = Alk, Ar.

Одним из удобных методов синтеза 4-оксо-2-тиотерагидропиридо[2,3-d]пиримидинов ***115*** является термическая циклизация 2-амино-3-алкоксикарбонилпиридинов ***113*** с изотиоцианатами с выделением или без выделения промежуточных тиоуреидопроизводных пиридинов ***114*** [125, 126].



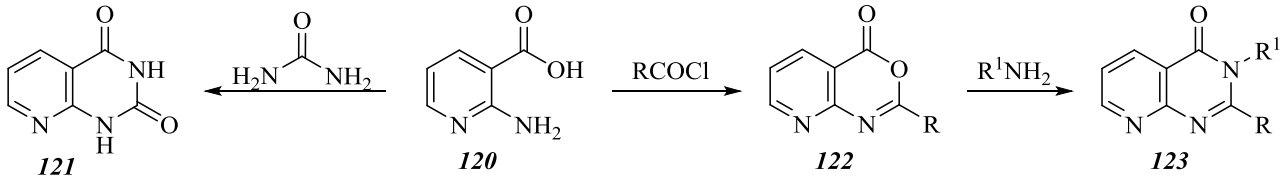
R, R^1 = Alk, Ar.

В работе [127] показано, что 2-амино-5-арилазоникотинаты ***116*** взаимодействуют с ДМФА ДМА с образованием соответствующих амидинов ***117***. Обработкой последних ацетатом аммония в уксусной кислоте были получены соответствующие производные пиридо[2,3-*d*]пиримидина ***118***, а сплавление азоникотинатов ***116*** с тиомочевиной привело к производным пиридо[2,3-*d*]пиримидина ***119***.



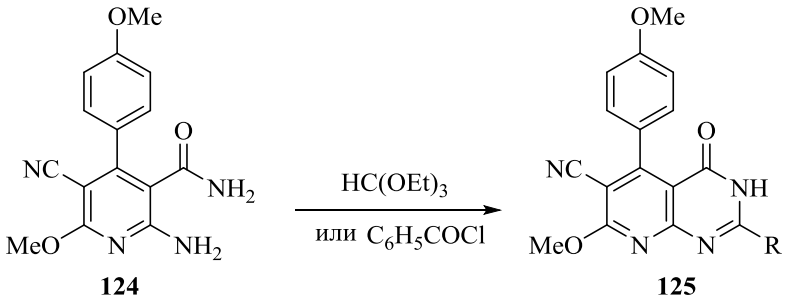
R, R^1 = Ar.

При термической циклизации 2-аминоникотиновой кислоты (***120***) с мочевиной происходит замыкание пиримидинового кольца с образованием пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-диона (***121***) [128, 129]. Кроме того, при взаимодействии 2-аминоникотиновой кислоты (***120***) с хлорангидридами кислот в пиридине образуются пиридо[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-оны ***122***, которые, в свою очередь, под действием первичных аминов превращаются в пиридо[2,3-*d*]-пиримидин-4(3*H*)-оны ***123*** с различными заместителями в положениях 2 и 3 [130].



R = Alk, Ar; R^1 = H, NH_2, OH, Ph.

Производные пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она ***125*** были синтезированы также конденсацией производного 2-аминопиридин-3-карбоксамида ***124*** с триэтилортоформиатом или бензоилхлоридом [131].



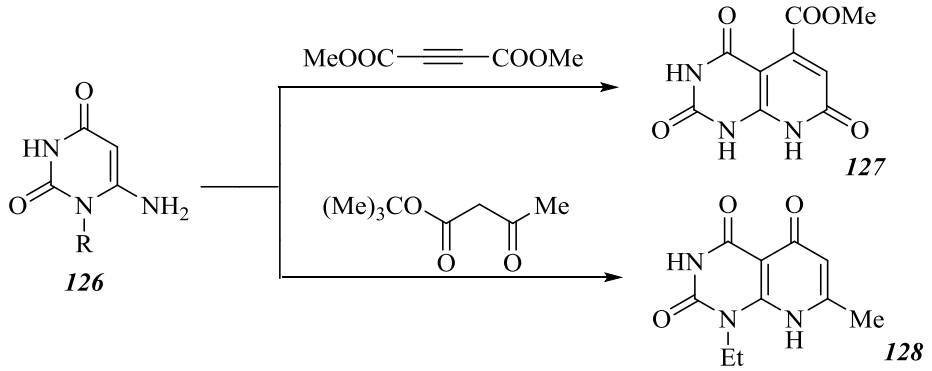
R = H, Me, C_6H_5.

Галве с сотр. [132] синтезированы 3-*N*-арилзамещенные 2-амино-4-имино-5,6-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-оны обработкой 2-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилов арилзамещенным гуанидином в 1,4-диоксане. Последние были синтезиро-

ваны другими авторами воздействием микроволнового облучения [133], что обеспечило более высокие выходы целевых продуктов.

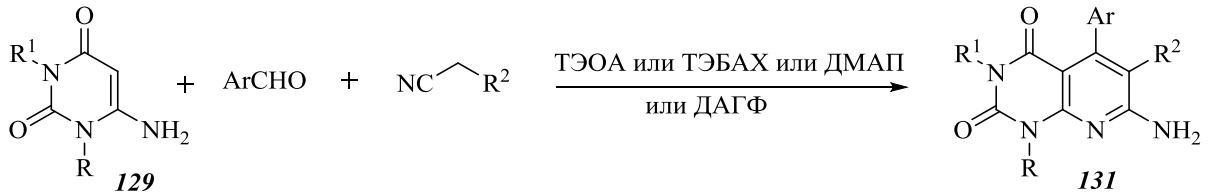
1.3.2. Синтез пиридо[2,3-d]пиримидинов на основе производных пиримидина

Другим важным методом для синтеза пиридо[2,3-*d*]пиримидинов является использование функционально замещенных пиримидинов.Установлено, что незамещенный 6-аминоурацил ***126*** взаимодействует с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в кислой среде с образованием 2,4,7-триоксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксилата (***127***) [134]. Кроме того, нагревание 6-амино-1-этил-1*H*-пиримидин-2,4-диона ***126*** в *трет*-бутилацетоацетате приводит к образованию 1-этил-7-метил-1*H*,8*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5-триона (***128***) [135].



R = H, Et.

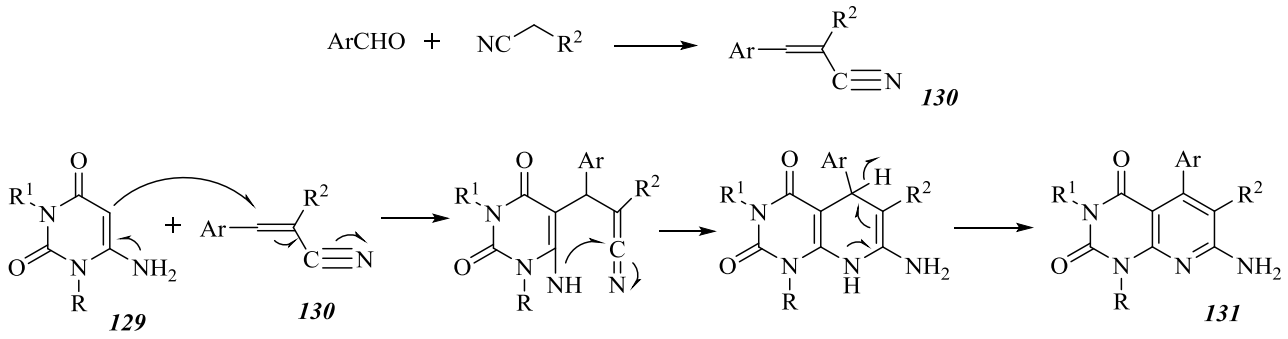
Простой одностадийный способ получения пиридо[2,3-d]пиримидинов ***131*** включает трехкомпонентную реакцию 6-аминопиримидинов ***129***, ароматических альдегидов и соединений с активными метиленовыми группами в присутствии следующих эффективных катализаторов: триэтаноламина (ТЭОА) [136], триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ) [137], 4-диметиламинопиридина (ДМАП) [138], диаммоний гидрофосфата (ДАГФ) [139]. Аналогичная каскадная гетероциклизация протекает также в отсутствие катализатора [140].



R, R^1 = H, Me; R^2 = CN, CH_2ONH_2.

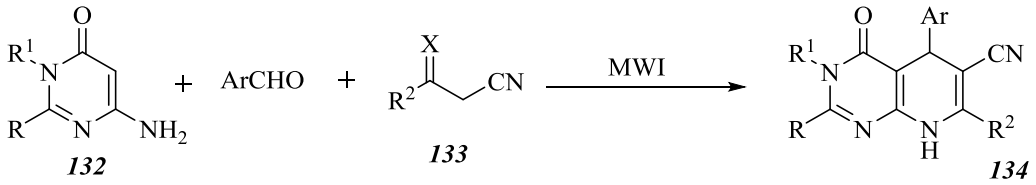
Механизм реакции включает взаимодействие ароматического альдегида с активным метиленовым компонентом, нуклеофильное присоединение полученного арилиденпроизводного

130 с замещенным 6-аминопиримидином ***129***, приводящее к получению аддукта Михаэля с дальнейшей циклизацией последнего в искомые продукты ***131***.



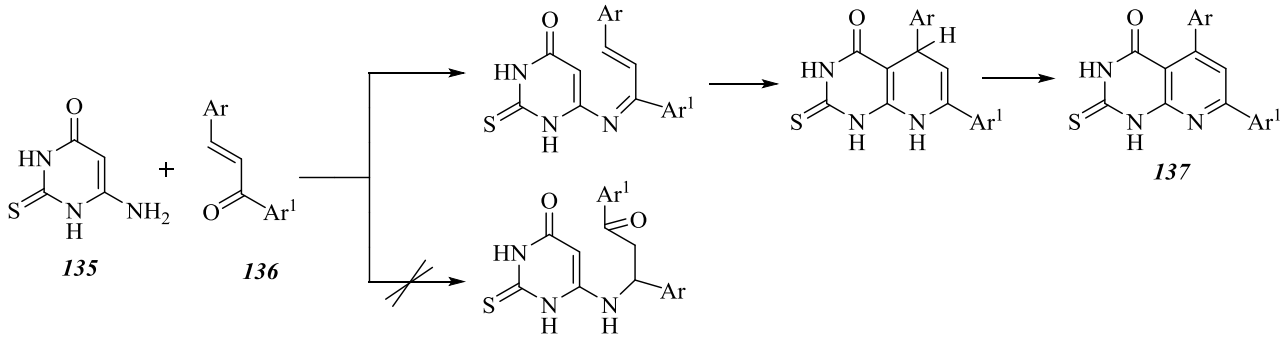
Пиридо[2,3-*d*]пиримидины ***131*** были получены также с использованием микроволнового облучения (MWI). Этот метод имеет ряд преимуществ, таких, как экономия времени, простота эксперимента и т.д. Кроме того, микроволновое облучение способствует значительному увеличению выходов продуктов ***131*** (90–93%) [139, 141].

В тех же условиях группой авторов [142] синтезированы 6-циано-5,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-оны ***134*** с помощью трехкомпонентной конденсации 6-аминопиримидин-4-онов ***132***, ароматического альдегида и β-аминокротонитрила или бензоилацетонитрила ***133***.



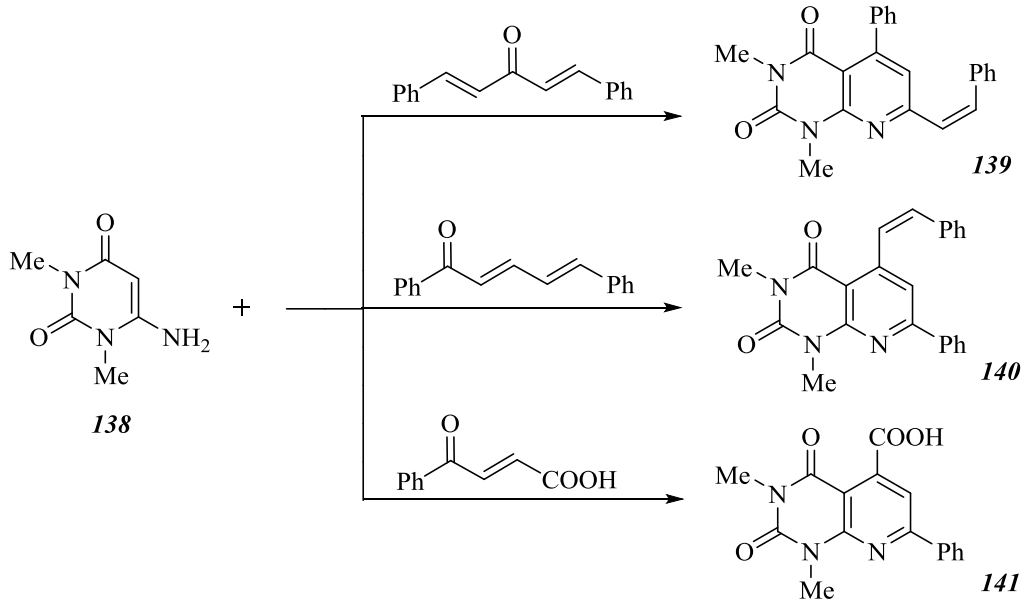
X = O, NH; R = CH_3O, CH_3S, NH_2; R^1 = H, CH_3; R^2 = CH_3, C_6H_5.

Установлено, что 6-аминопиримидины взаимодействуют с α,β-ненасыщенными кетонами образуя соответствующие производные пиридо[2,3-*d*]пиримидина. Так, реакция 6-амино-2,3-дигидро-2-тиоксо-4(1*H*)-пиримидинона (***135***) с α,β-ненасыщенными кетонами ***136*** в кипящем ДМФА позволила получить пиридо[2,3-*d*]пиримидины ***137***.

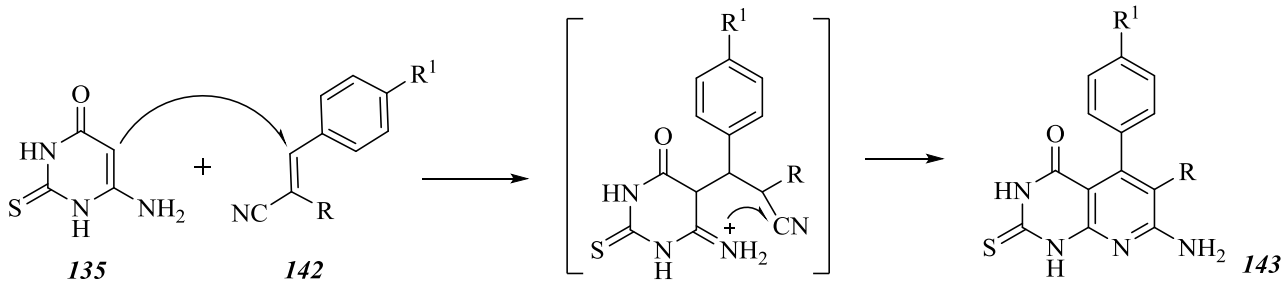


Предполагается, что реакция включает нуклеофильное присоединение аминогруппы 6-аминопиримидинов ***135*** по карбонильному атому углерода α,β-ненасыщенных кетонов с образованием оснований Шиффа с последующей циклизацией в пиридо[2,3-*d*]пиримидины ***137*** [143, 144].

Обработкой 6-амино-1,3-диметилурацила (***138***) 1,5-дифенил-1,4-пентадиен-3-оном, 1,5-дифенил-1,3-пентадиен-5-оном или 1-бензоил-1-бутеновой кислотой получены пиридо[2,3-*d*]-пиримидин-2,4-дионы ***139-141***, соответственно [145, 146]. В этих случаях имеет место присоединение Михаэля с последующей циклизацией.



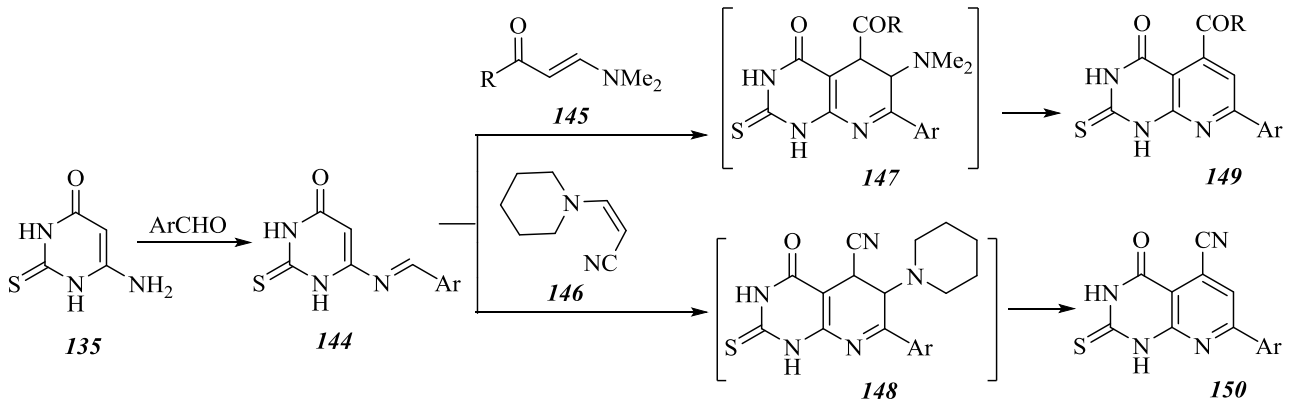
Аналогичным образом, при обработке арилиденпроизводных ***142*** 6-аминотиоурацилом (***135***) синтезированы 7-амино-5,6-дизамещенные-2-тиоксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-(1*H*)-оны ***143*** [147-149]. Продолжительность реакций (3-5 *ч*) и абсолютная среда обеспечивают получение окисленной формы (соединение ***143***).



R = CN, COOEt, бензотиазол-2-ил, 4-фенилтиазоло-2-ил; R^1 = H, Cl, пиперидин-4-ил, морфолин-4-ил, 4-метилпиперазин.

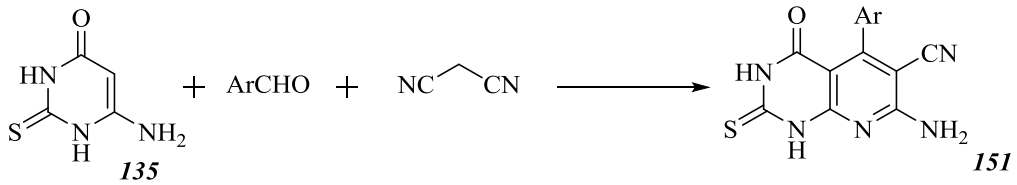
В результате конденсации 6-амино-2-тиоурацила (***135***) с ароматическими альдегидами получены производные азометина ***144***, которые сначала подвергаются [4+2] циклоприсоединению с енаминонами ***145*** и енаминонитрилом ***146***, приводящему к промежуточным соедине-

ниям **147**, **148**, после чего происходит элиминирование вторичного амина с образованием соответствующих конденсированных пиридо[2,3-d]пиримидинов **149**, **150** [150].

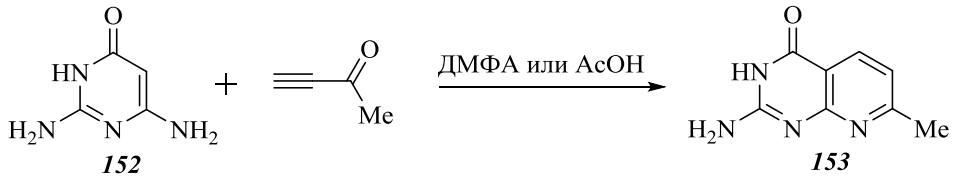


R = 2-тиенил, 2-фурил, 2-нафтил.

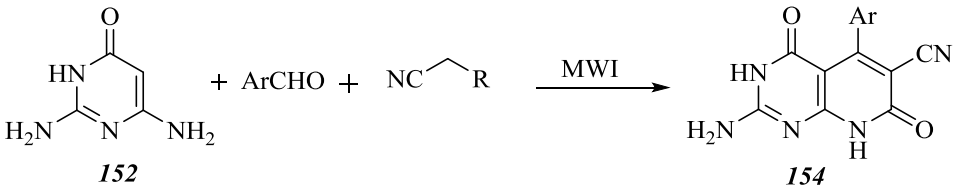
Методом каскадной гетероциклизации из соответствующего альдегида, малононитрила и 6-аминотиоурацила (***135***) в ДМФА без катализатора или с использованием лаурилсульфата натрия синтезированы производные пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-тиона ***151*** [151].



В работе [152] показано, что 2,6-диаминопиримидин-4-он (***152***) взаимодействует с бут-3-ин-2-оном в ДМФА или в уксусной кислоте с образованием 2-амино-7-метил-пиридо[2,3-*d*]-пиримидин-4-она (***153***).

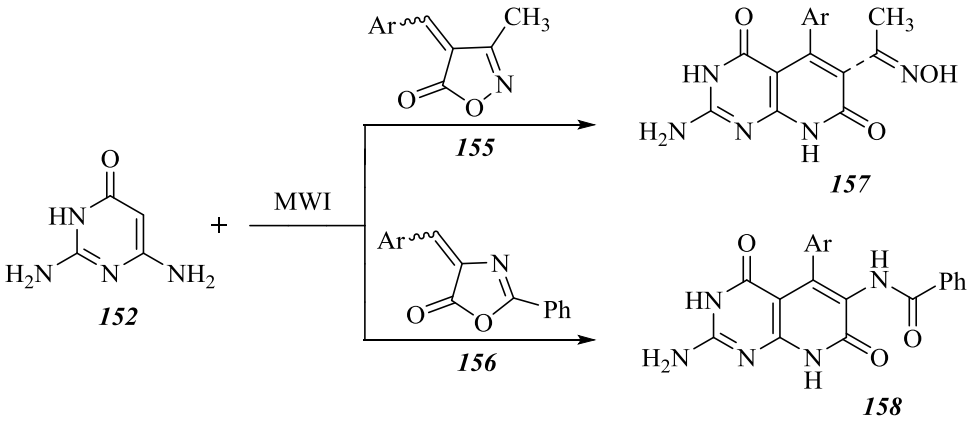


Одностадийной трехкомпонентной реакцией 2,6-диаминопиримидин-4-она (***152***) с алкилнитрилами и альдегидами при микроволновом облучении были синтезированы производные 2-амино-пиридо[2,3-*d*]пиримидина ***154*** [153].

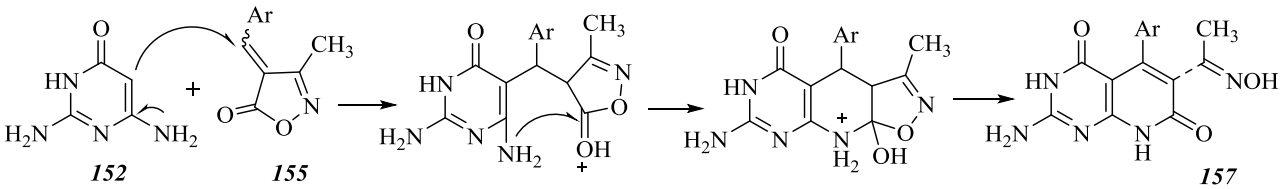


R = CN, COOEt, $CONH_2$.

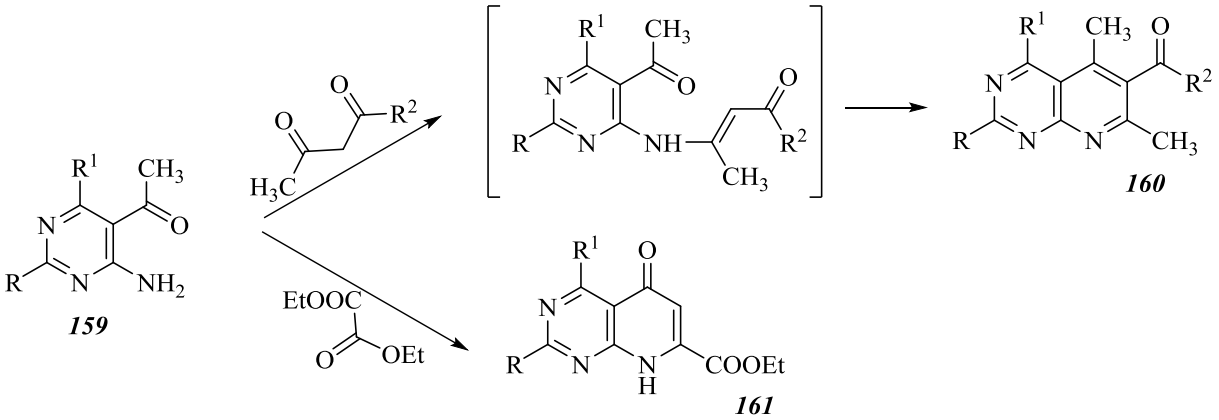
Интересный метод синтеза производных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,7-диона ***157***, ***158*** взаимодействием 2,6-диаминопиримидин-4(3*H*)-она (***152***) с 4-арилиден-3-метилизоксазол-5(4*H*)-оном ***155*** или 4-арилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-оном ***156*** при MWI описан в работе [154].



Предполагается, что механизм реакции для получения соединений ***157, 158*** включает последовательное присоединение Михаэля, циклизацию и раскрытие изооксазолового кольца. Механизм реакции получения соединения ***157*** приведен ниже.

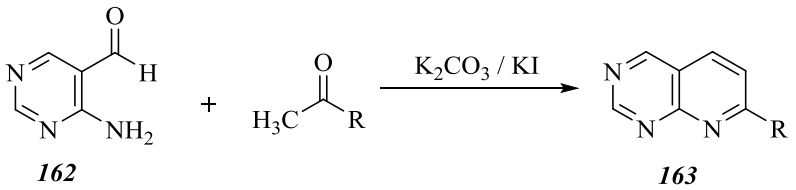


Для синтеза производных пиридо[2,3-d]пиримидинов в качестве исходных соединений использованы также 2,6-дизамещенные 5-ацетил-4-аминопиримидины ***159***. Так, взаимодействием последних с ацетилацетоном или бензоилацетоном получены 6-ацилпиридо[2,3-*d*]пиримидины ***160*** [155], а конденсацией с этилоксалатом в присутствии этилата натрия синтезированы этиловые эфиры 5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты ***161*** [156].



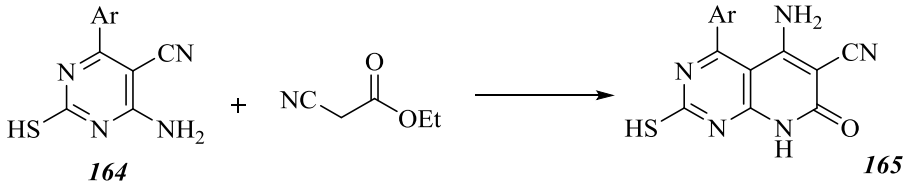
R = CCl_3, Me, Ar; R^1 = Me, SCH_3, C_6H_5; R^2 = Me, C_6H_5.

В работе [157] описан синтез 7-замещенных производных пиридо[2,3-*d*]пиримидина ***163*** конденсацией 4-амино-5-формилпиримидина (***162***) с различными производными ароматических кетонов в присутствии K_2CO_3 и KI в ацетоне. Выходы продуктов составляют 80-85%.

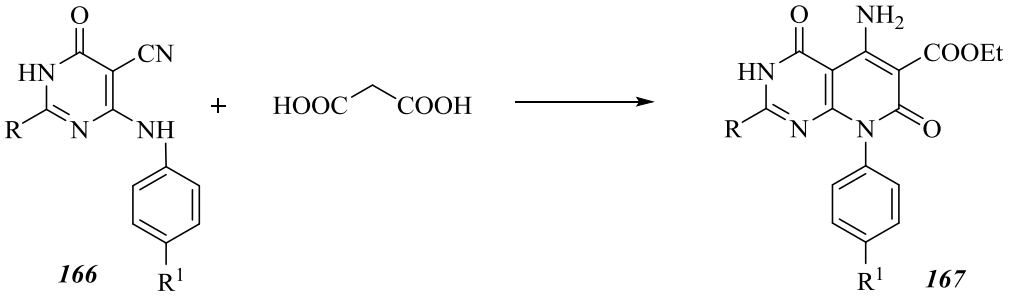


R = Ar, пиридинил, тиенил, фуранил.

В литературе описан метод получения 5-амино-4-арил-7-оксо-2-меркаптопиридо[2,3-*d*]-пиримидин-6-карбонитрила ***165*** конденсацией 4-амино-5-циано-6-арил-2-меркапто-5,6-дигидропиримидинов ***164*** с этиловым эфиром цианоксусной кислоты [158]. Функциональные группы в соединении ***165*** позволяют осуществить новые реакции гетероциклизации.



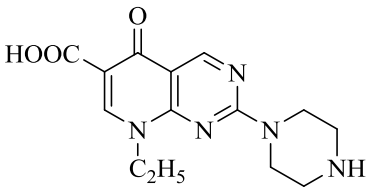
Производные этилового эфира 5-амино-6-оксопиридо[2,3-*d*]пиримидин карбоновой кислоты ***167*** синтезированы обработкой 4-фениламинопиримидин-5-карбонитрилов ***166*** малоновой кислотой в этаноле [159].



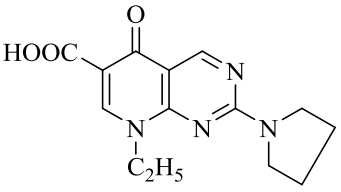
R = Me, NH_2; R^1 = F, Cl, Br.

1.3.3. Биологическая активность производных пиридо[2,3-d]пиримидина

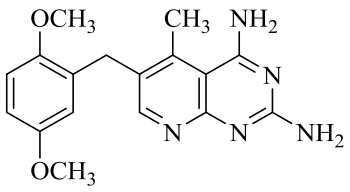
Из всех возможных пиридопиримидинов в наибольшей степени в литературе упоминаются пиридо[2,3-*d*]пиримидины, так как они обладают широким спектром биологической активности, а три их представителя, а именно, пипемидовая кислота ***168*** [104], пиромидьевая кислота ***169*** [105] и пиритрексим ***170*** [106], являющиеся эффективными антибактериальными и противоопухолевыми средствами, нашли широкое применение в медицинской практике.



168

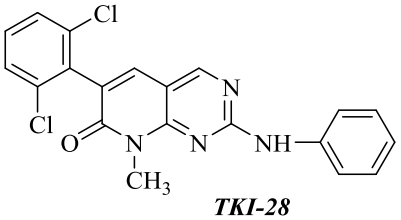


169

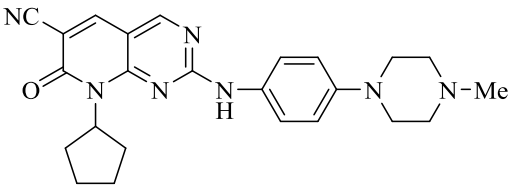


170

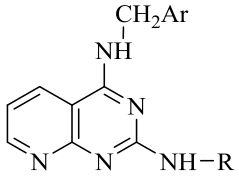
Аналоги пиритрексима и изопиритрексима проявляют противоопухолевую активность ингибированием различных типов ферментов, таких, как циклинзависимая киназа 4 (CDK4) [106], тирозинкиназа (TKI-28) [160] и фосфодиэстераза 2 (PDE 2) [161].



TKI-28

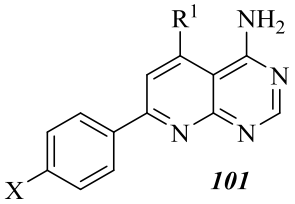


CDK4

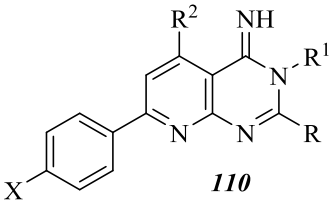


PDE 2

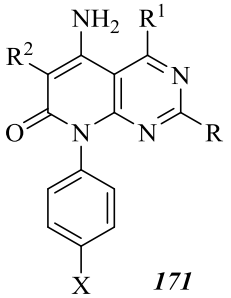
В ряду пиридо[2,3-d]пиримидинов, содержащих амино(имино)группы в 4-ом положении пиримидинового кольца ***101***, ***110***, выявлены вещества с высокой антибактериальной активностью [112, 114, 123]. Установлено, что наиболее высокую активность проявляют соединения, содержащие в 7-ом положении бензольного кольца электроотрицательные заместители, причем активность возрастает с увеличением электроотрицательности. Аналогичной активностью обладают также пиридо[2,3-d]пиримидины, содержащие амино- и оксогруппы, соответственно, в 5-ом и 7-ом положениях пиридинового кольца ***171*** [158, 159]. Исследования показали, что замещенные 8-(4-фторофенил)пиридо[2,3-d]пиримидины более активны, чем хлор-, бромфенилсодержащие соединения [159].



101



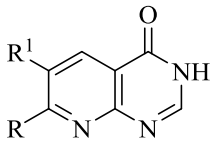
110



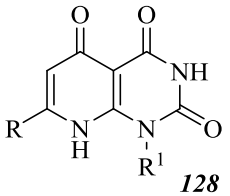
171

R, R^1, R^2 = Alk, Ar; X = H, Me, OMe, NO_2, Cl, F, Br.

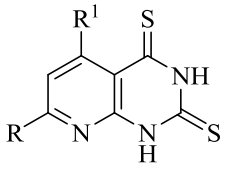
Установлено, что 2,4-дитиопиридо[2,3-d]пиримидины ***106*** проявляют более высокую антибактериальную и противогрибковую активность, чем такие известные средства, как ампициллин и амоксициллин [120]. Кроме того, 4-оксо- и 2,4,5-триоксопиридо[2,3-d]пиримидины ***118, 128*** тоже обладают антибактериальной свойством [127, 135].



118



128



106

R, R^1, R^2 = Alk, Ar.

В ряду производных пиридо[2,3-d]пиримидинов выявлены вещества, которые обладают антипролиферативным [137], противовирусным [162], противовоспалительным и болеутоляющим [147, 163] действием.

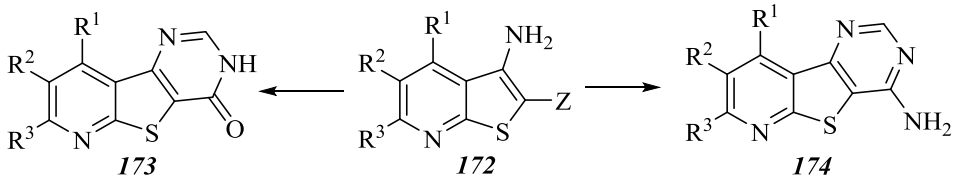
В заключении следует отметить, что более глубокое изучение путей синтеза новых производных пиридо[2,3-d]пиримидина в плане поиска новых биологически активных соединений представляет большой теоретический и практический интерес.

1.4. Методы синтеза и биологическая активность производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидина

Конденсированные тиено[2,3-b]пиридины представляют теоретический и практический интерес в качестве биологически активных соединений. Систематические исследования по синтезу и превращениям в этой области органической химии начаты в 80-х годах прошлого столетия [164]. Однако работы в области синтеза аннелированных тиено[2,3-*b*]пиридинов, в частности, производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов, стали особенно интенсивными в последние годы.

1.4.1. Методы синтеза производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов

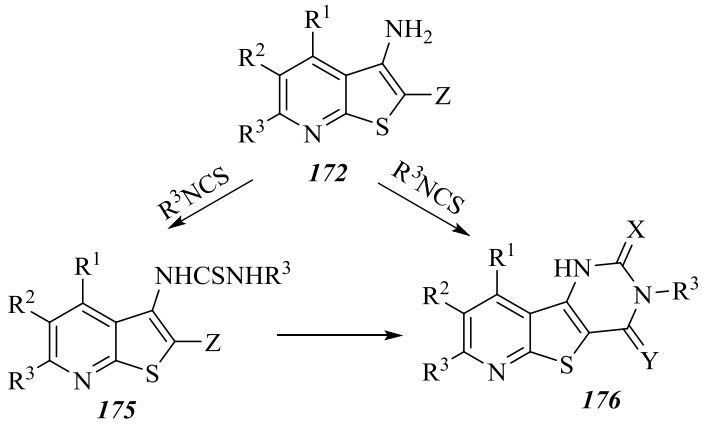
Удобным методом образования пиримидинового цикла на основе тиофенового кольца тиено[2,3-b]пиридинов является реакция Ниментовского. Исходными соединениями для превращений такого типа являются 3-аминотиенопиридины ***172***, кипячение которых в формамиде приводит к высоким выходам конечных продуктов ***173***, ***174*** [165-171].



173 *172* *174*

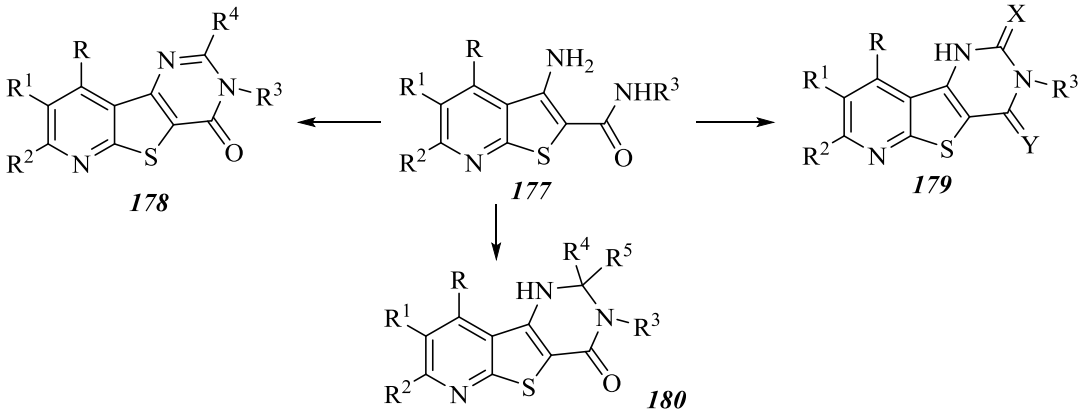
R^1 = H, Ph, бензофуран-2-ил; R^2 = H, Ph; R^3 = NH_2, амино, Ar, SPh, SO_2Ph,; R^2 + R^3 = $(CH_2)_4$, $CH_2C(Me)_2XCH_2$; R^1 + R^2 = $CH_2C(Me)_2XCH_2$, X = O, S, N-Alk, $(CH_2)_n$, n = 3,4; Z = COOEt, CN.

В аналогичных реакциях вместо формамида с успехом использованы различные изотиоцианаты. Реакции обычно протекают в две стадии: сначала образуются тиоуредопроизводные ***175***, которые под действием оснований далее циклизуются в пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины ***176*** [172-177]. В работах [174, 175] авторам удалось получить искомые продукты без выделения промежуточных соединений ***175***.



R^1 = H, Alk, Ar; R^2 = H, R^3 = амино, Ar, Alk; R^1 + R^2 = $CH_2C(Me)_2OCH_2$, $(CH_2)_n$, n = 3, 4; X = S; Y = NH, O; Z = CN, COOEt, $C(O)NH_2$, C(O)NHAr.

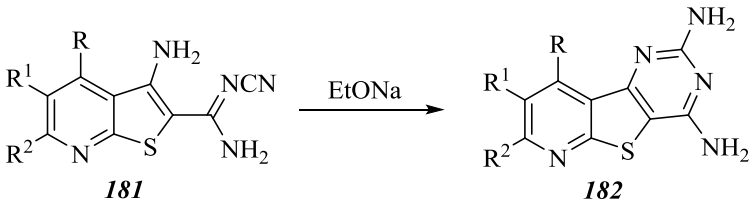
В качестве реагентов для синтеза пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов ***178-180*** на основе 3-амино-2-карбамоилтиенопиридинов ***177*** использовались также уксусный ангидрид [178], хлорангидриды карбоновых кислот [179, 180], реактив Вильсмейера, муравьиная кислота [179, 181], триэтилортоформиат [178, 182-185], сероуглерод [173, 186], мочевина, альдегиды, кетоны [179, 186] и диэтилацеталь ДМФА [187]. Таким образом были получены аннелированные соединения с различными заместителями в пиримидиновом кольце.



R = H, Ar; R^1= H, Ac; R^2 = амино, Me, тиофен-2-ил; R + R^1 = $CH_2C(Me)_2OCH_2$, $(CH_2)_n$, n = 3, 4; R^3 = H, Ph; R^4 = H, Alk, $ClCH_2$, Ar; R^5 = H; R^4 + R^5 = $(CH_2)_m$, m = 5, 6; X = Y = O, S.

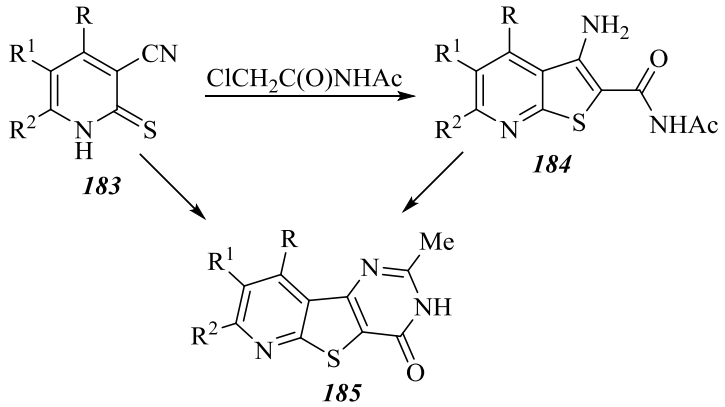
Особый интерес представляют реакции с одностадийным образованием тиено[3,2-*d*]пиримидинов. Так, например, циклизация производных 3-амино-*N'*-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-

карбоксимидамида ***181*** в 2,4-диаминозамещенные производные ***182*** под действием основания [188]. Последние были синтезированы также в результате каскадного процесса [189].



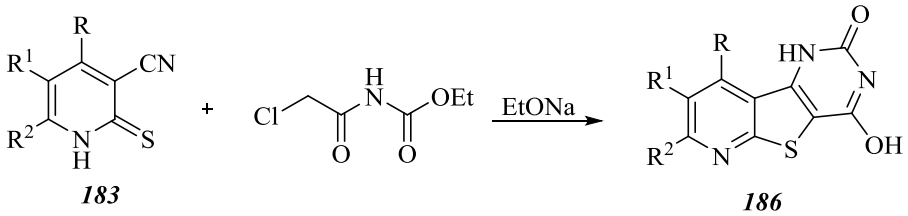
R = H, Alk, Ph; R^1 = H, Alk; R^2 = Me, Ph.

Методом каскадной гетероциклизации, предложенной в работе [190], из производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона ***183*** получены конденсированные пиримидин-4-оны ***185*** без выделения промежуточного тиенопиридина ***184***.



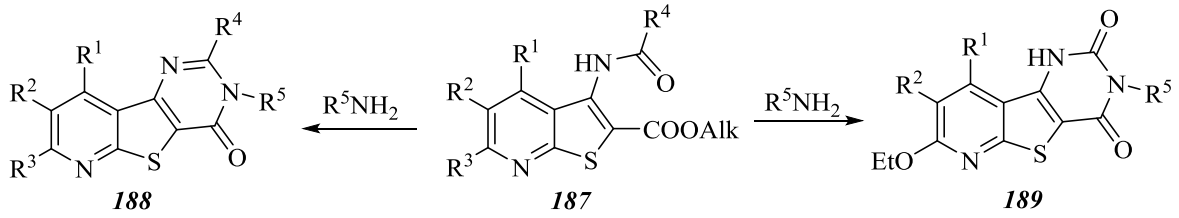
R = H, Me, Ph, CF_3; R^1 = H; R^2 = Me, Ph или $R^1 + R^2 = (CH_2)_n$, n = 3,6.

В работе [191] приводится синтез трициклических конденсированных 2,4-дигидрокси пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов ***186*** взаимодействием 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов ***183*** с *N*-(этоксикарбонил)хлорацетамидом.



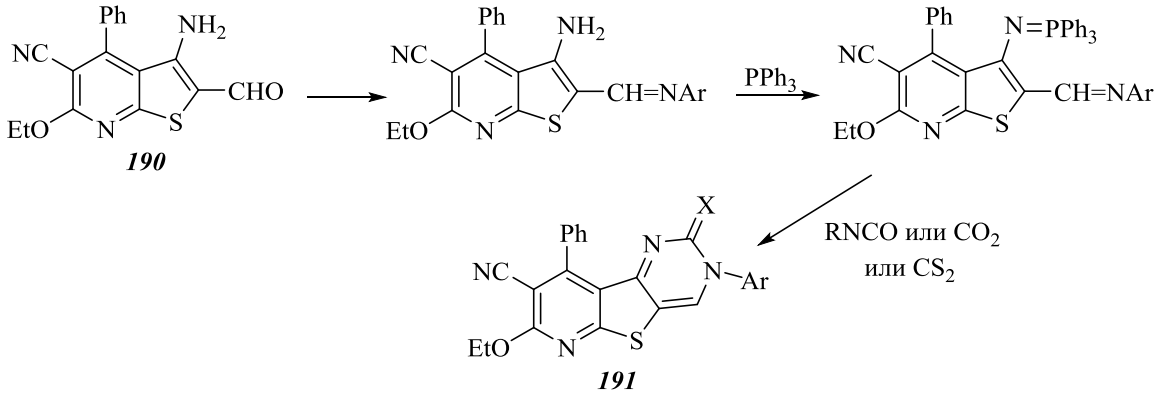
R = Ph, 4-FC_6H_4,4-$MeOC_6H_4$; R^1 = H; R^2 = Ph, 2-тиенил.

Другой метод получения конденсированных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов ***188, 189*** [192, 193] включает образование пиримидинового цикла конденсацией замещенных 2-алкоксикарбонил-3-(R^1-карбонил)аминотиено[2,3-*b*]пиридинов ***187*** с первичными аминами или гидразином. В случае R^4 = OEt конечными продуктами являются производные пиримидин-2,4-диона ***189*** [194]:



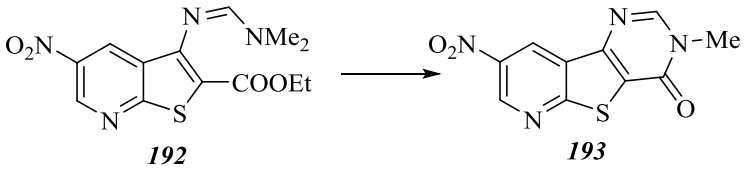
R^1 = H, Alk, Ar, COOEt; R^2 = H, Ph, Me; R^3 = Me, Et; R^4 = NH_2, H, Alk, $(CH_2)_2NEt_2$, $(CH_2)_nOH$, n = 2,3; R^5 = H, NH_2, Ar.

Авторами работы [195] разработан способ получения 2,3-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено-[3,2-*d*]пиримидинов ***191*** на основе 3-амино-5-циано-7-этокси-2-формил-4-фенилтиено[2,3-b]-пиридина (***190***) через соответствующее азометиновое производное по реакции *аза*-Виттига. Выходы продуктов составляют 50-80%.

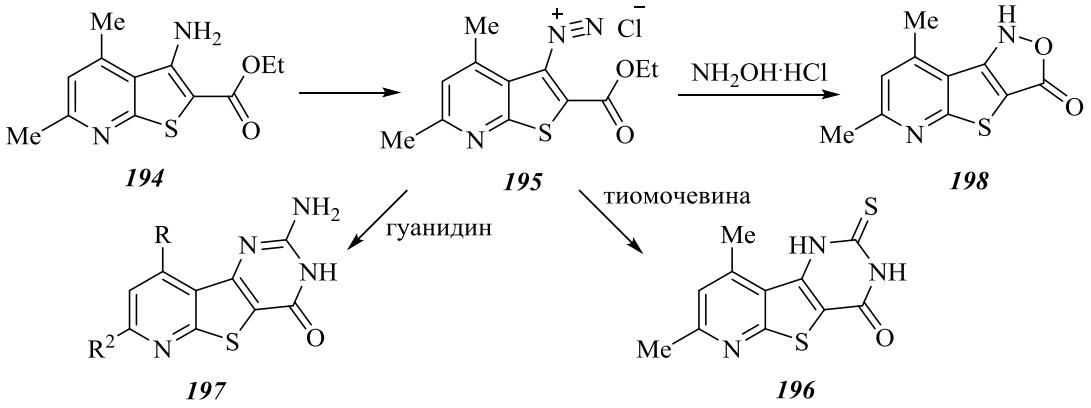


X = O, S, NR; R = Alk, Ar.

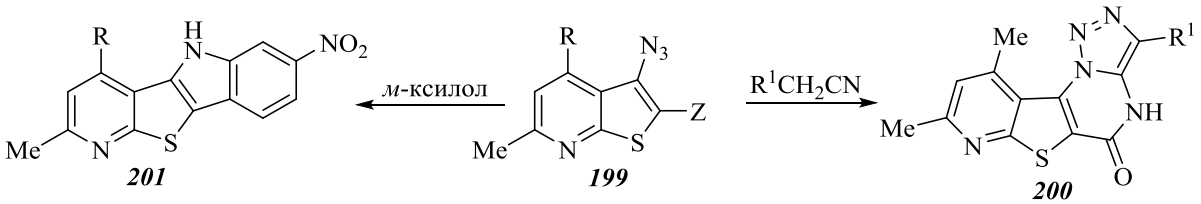
Удобным методом синтеза *N*-метилпиридотиенопиримидин-4-она ***193*** является также реакция формамидина тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда ***192*** с $MeNH_2$ [186].



Ряд примеров получения пиридотиенопиримидин-4-онов описан в работах [196, 197]. Диазотированием аминоэфира тиено[2,3-*b*]пиридина ***194*** водным раствором нитрита натрия получен соответствующий гидрохлорид 3-диазо-2-этилкарбонил-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридина ***195***, взаимодействие которого с тиомочевиной и гуанидином приводит к 7,9-диметил-2-тиоксо-1,3-дигидропиридо[5,4-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ону (***196***) и 2-амино-7,9-диметилпиридо[5,4-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ону ***197***, соответственно [196, 197]. Взаимодействием же соединения ***195*** с гидроксиламином был получен 6,8-диметилизоксазоло[4,3-*b*]тиено[5,4-*b*]пиридин-3-он (***198***) [196].

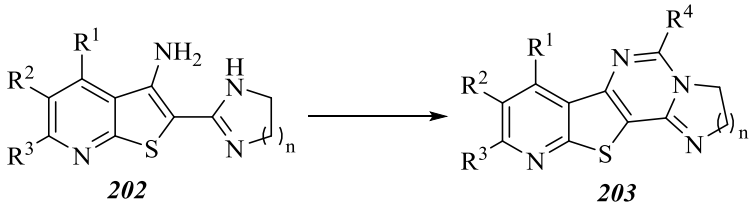


3-Азидопроизводные тиено[2,3-*b*]пиридинов ***199*** взаимодействием с различными нитрилами или кипячением в *м*-ксилоле переведены в тетрациклические производные пиридо[3',2':-4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидина ***200*** или пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]индола ***201*** [198, 199]. В литературе описаны также методы получения и других конденсированных систем с пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидиновым фрагментом.



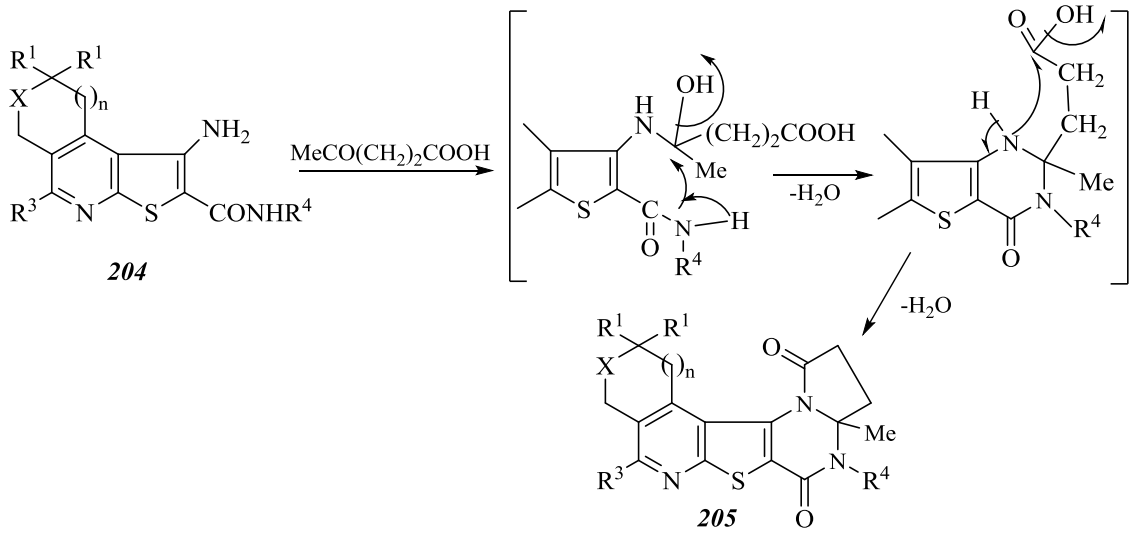
R = H, Me; R^1 = Alk, Ar, Het; Z = COOEt, 4-$NO_2C_6H_4$.

Так, реакцией 3-амино-2-дигидроимидазолил(тетрагидропиримидинил)тиенопиридинов ***202*** с рядом компонентов (уксусный ангидрид, ортомуравьиный эфир, сероуглерод, бензальдегид) образуются полициклические азины ***203*** [173, 180].



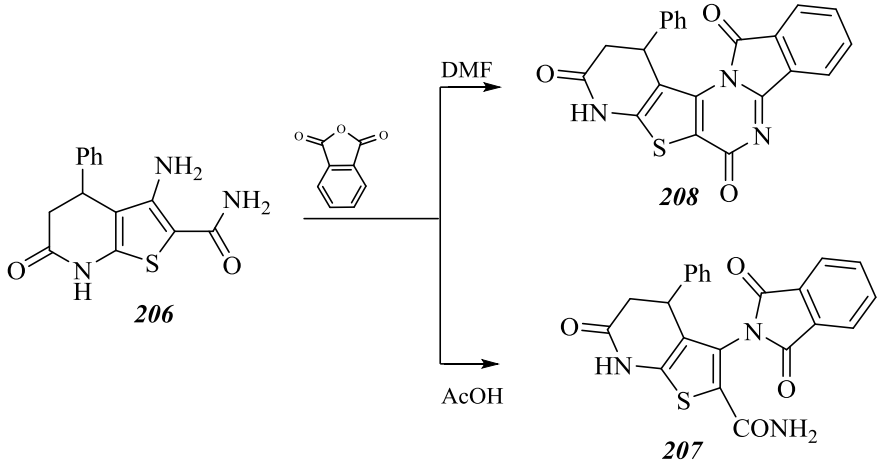
R^1 = H, Me, CH_2OMe, Ar; R^2 = H, Me, CH_2OMe; R^3 = Me, Ar, тиофен-2-ил; $R^2 + R^3 = (CH_2)_3$; R^4 = H, SH, Alk, Ar; n =1,2.

Разработан каскадный метод получения пентациклических конденсированных тиено[2,3-*e*]пирроло[1,2-a]пиримидиндионов ***205*** взаимодействием аминоамидов аннелированных тиено[2,3-*b*]пиридинов ***204*** с левулиновой кислотой. Предполагается, что реакция начинается с нуклеофильной атаки аминогруппы по карбонильной группе левулиновой кислоты с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией с образованием двух циклов – пиримидина и пиррола [200].

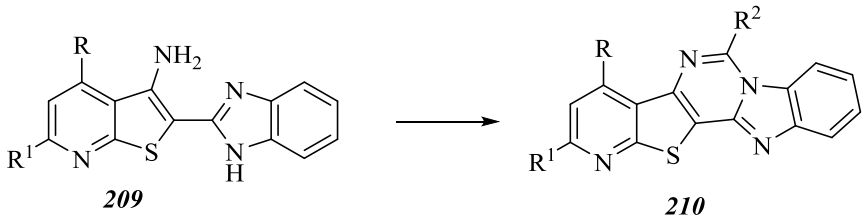


X=CH_2, O, S; n= 0, 1; R^1 = R^2 = H, CH_3; R^3 = амино; R^4 = H, CH_2Ph, Ph.

Представляет интерес конденсация аминоамида тиено[2,3-*b*]пиридина ***206*** со фталевым ангидридом. При проведении реакции в уксусной кислоте было выделено производное фталимида ***207***, а при кипячении в ДМФА в результате реакции получен 1-фенил-1,4-дигидропиридо[3",2":4',5']тиено[2',3':5,6]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-3,6,12(2*H*)-трион (***208***) [201].



Камбуловым с сотр. разработан метод получения производных новой гетероциклической системы - бензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидина ***210*** циклизацией 3-амино-2-(бензимидазолил-2)тиено[2,3-*b*]пиридинов ***209*** с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот [180].

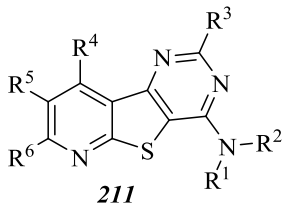


R = R^1 = Alk; R^2 = H, Me, CH_2Cl.

1.4.2. Биологическая активность производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]-пиримидина

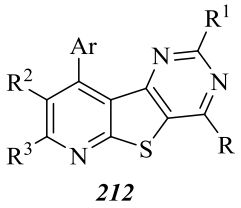
Биологические исследования пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов начаты в 80-х годах прошлого столетия. Литературные данные об их биологической активности за прошедшие 30-35 лет свидетельствуют о целесообразности поиска лекарственных средств среди их производных [170- 172, 181, 189, 202-204].

Так, в ряду производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина, содержащих аминогруппы во 2-ом и 4-ом положениях пиримидинового кольца (соединение ***211***), выявлены вещества с высокой противоопухолевой активностью [178, 189, 202]. Введение аминоалкильных групп в 3-ье положение пиримидинового кольца приводит к соединениям ***212*** с анальгетической и противовоспалительной активностью [203]. Особый интерес с точкой зрения биологической активности представляют пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины, конденсированные с циклогексановым и пирановым кольцами – пиримидо[5',4':2,3]тиено[2,3-*c*]изохинолины и пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидины ***213***. Согласно литературным данным 4-амино- и 4-тиоалкильные производные последних обладают высокой противосудорожной и антибактериальной активностью, а также являются ингибиторами фосфодиэстеразы PDE4 [170, 171, 204].



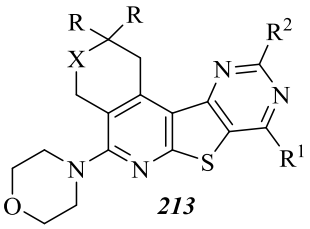
211

$R^1 = R^2$ = H, Alk; R^3 = H, NH_2;
$R^4 = R^6$ = Alk, Ar;
R^5 = H, Alk; $R^5R^6 = (CH_2)_4$.



212

R = R^1 = SH, SAlk; R^2 = H, Alk, Ac;
R^3 = H, Alk;
$R^2R^3 = CH_2NCH_3(CH_2)_2$.



213

X = O, CH_2; R = H, CH_3;
R^1 = амино;
R^2 = H, амино.

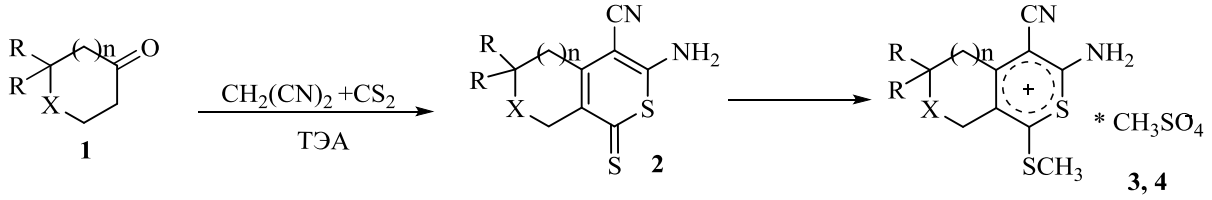
Обобщая литературные данные о пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинах можно заключить, что далеко не исчерпаны все синтетические и биологические возможности этих соединений, что и предполагает необходимость дальнейшего развития работ в этом направлении.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Среди многочисленных азотсодержащих гетероциклических соеднений производные пиридина, являясь структурными единицами для конструирования новых конденсированных гетероциклических систем, представляют несомненный интерес в плане поиска новых биологически активных соединений. Исследования показали, что производные конденсированных пиридинов обладают более широким диапазоном физиологического действия, чем составляющие их моноциклические соединения.

2.1. Синтез функционально замещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов и циклопента[*c*]пиридинов

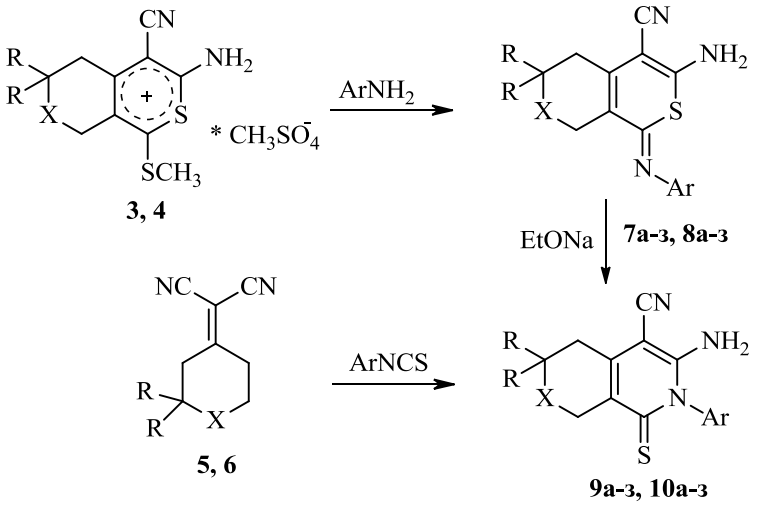
Исследования проводились на базе тетрагидро-4*H*-пиран-4-она, циклогексанона и циклопентанона **1**. Исходными соединениями для синтезов служили полученные ранее тиопирантионы **2** [33, 205], которые под действием диметилсульфата были переведены в соответствующие тиопирилиевые соли **3**, **4** [206, 207]. Исходными соединениями служили также динитрили илиден производные **5,6**.



1-4: X = O, CH_2, n = 0, 1, R = H, CH_3.

Тиопирилиевые соли, благодаря высокой реакционноспособности при взаимодействии с ароматическими аминами, с легкостью переведены в иминосоединения **7а-з, 8а-з**, которые далее под действием этилата натрия подвергнуты перегруппировке типа Димрота с образованием производных 6-аминопирано[3,4-*c*]пиридинов **9а-з** и 3-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **10а-з** (метод а). Последние получены также встречным синтезом взаимодействием динитрилов **5**, **6** с замещенными фенилизотиоцианатами (метод б). Второй путь синтеза соединений **9а-з, 10а-з** оказался более удобным из-за меньшего числа стадий и более высокого выхода продуктов [69, 206-210]. В ИК спектрах соединений **7а-з**, **8а-з** присутствуют полосы поглощения C=N группы в области 1660-1670 *см*$^{-1}$. В ЯМР ^{1}H спектре последних сигналы протонов NH_2 групп наблюдаются при 7.45-7.47 м.д. При переходе к соединениям **9а-з**, **10а-з**

в ИК спектрах исчезают полосы поглощения C=N групп и появляются полосы поглощения C=S групп в области 1250 *см*$^{-1}$. В ЯМР ^{1}H спектрах сигналы NH_2 групп смещены в более сильное поле (6.20-6.54 м.д.) по сравнению с теми же сигналами соединений **7а-з**, **8а-з**.

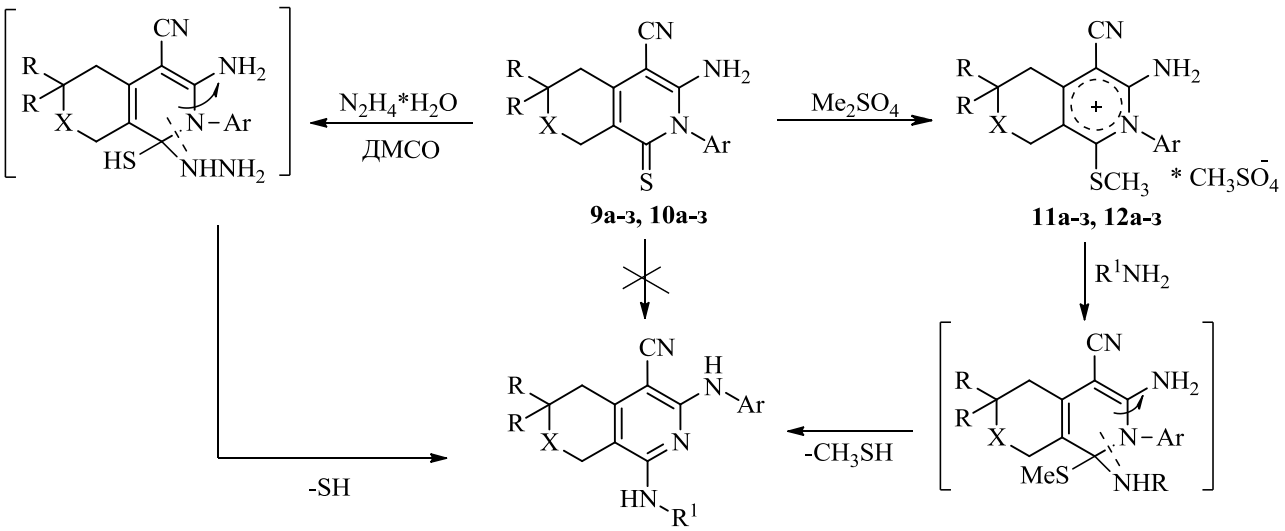


3,5,7,9: X = 0, R = CH_3; **4,6,8,10:** X = CH_2, R = H; Ar = C_6H_5 (**7а-10а**), 2-$CH_3C_6H_4$ (**7б-10б**), 3-$CH_3C_6H_4$ (**7в-10в**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**7г-10г**), 2-$CH_3OC_6H_4$ (**7д-10д**), 3-$CH_3OC_6H_4$ (**7е-10е**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**7ж-10ж**), 4-ClC_6H_4 (**7з-10з**).

В качестве исходных соединений для синтеза 8-гидразинопирано[3,4-*c*]пиридинов **13а-ж** и 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **14а-з** использованы 6-аминопирано[3,4-*c*]пиридинтионы **9а-ж** и 3-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинтионы **10а-з**. При взаимодействии последних с гидразингидратом происходит раскрытие пиридинового кольца и перегруппировка с выделением сероводорода. В литературе [211] приводится метод получения соединения **13а** кипячением **9а** в гидразингидрате, однако, использование нами ДМСО в качестве растворителя привело к увеличению выходов продуктов (69-79%) и уменьшению продолжительности реакции.

Попытка проведения аналогичной реакции с первичными аминами для получения диаминопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов **15а-я** не увенчалась успехом. Потребовалось повышение электрофильности атома С-8 пиридинового кольца путем перехода к пиридиниевым солям **11а-з** взаимодействием тионов **9а-з** с диметилсульфатом. Реакция пиридиниевой соли **11а-з** с первичными аминами сопроводилась перегруппировкой, в результате чего с хорошими выходами (66-92%) получены диаминопроизводные **15а-я**. Предполагается, что амин атакует атом С-8 пиридинового кольца, разрывается связь С(8)-N-Ar с обращением связи Ar-N-C(6)NH_2 и последующим отщеплением метантиола [208-212].

В ИК спектрах соединений **13а-ж, 14а-з** присутствуют полосы поглощений NH, NH_2 групп в области 3170–3385, CN группы в области 2200–2207 *см*$^{-1}$.



11, 13, 15: X = 0, R = CH_3; **12, 14:** X = CH_2, R = H; Ar = C_6H_5 (**11-14а, 15а-з)**; 2-$CH_3C_6H_4$ (**11б, 12б, 14б, 15и**), 3-$CH_3C_6H_4$ (**11в, 12в, 13б, 14в, 15к,л**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**11г, 12г, 13в, 14г, 15м-р**), 2-$CH_3OC_6H_4$ (**11д, 12д, 13г, 14д, 15с-у**), 3-$CH_3OC_6H_4$ (**11е, 12е, 13д, 14е, 15ф-ц**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**11ж, 12ж, 13е, 14ж, 15ч-я**), 4-ClC_6H_4 (**11з, 12з, 13ж, 14з**), R^1 = NH_2 (**13а-ж, 14а-з**), CH_3 (**15а,и,к,м, у,ф,ш**), $(CH_2)_2N(CH_3)_2$ (**15б,ю**), CH_2-2-фурил (**15в,л**), $(CH_2)_2OCH_3$ (**15г,р,с,э**), $(CH_2)_3$-морфолин-4-ил (**15д**), $(CH_2)_3OCH_3$ (**15е,п**), $(CH_2)_3N(CH_3)_2$ (**15ж**), CH_2-2-тетрагидрофурил (**15з,я**), C_4H_9 (**15н**); $CH_2C_6H_5$ (**15о**), $(CH_2)_2$-морфолин-4-ил (**15т,ц,ч**), CH_2-3-пиперидинил (**15х**).

В ЯМР ^{1}H спектре последних сигналы протонов NH_2 группы наблюдаются при 3.23-4.20, NH групп – 7.51-7.87 (у атома С-8) и NH групп (у атома С-6) при 7.69-8.21 м.д.. Структуры соединений **15а-я** подтверждены ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектров, а также рентгеноструктурным анализом. Исследование структуры соединений **15с,ш** показало, что дигидропирановое кольцо имеет конформацию полукресла (рис. 1). Выяснилось также, что в молекуле соединение **15с** существует внутримолекулярная водородная связь между атомами N-20 и O-27.

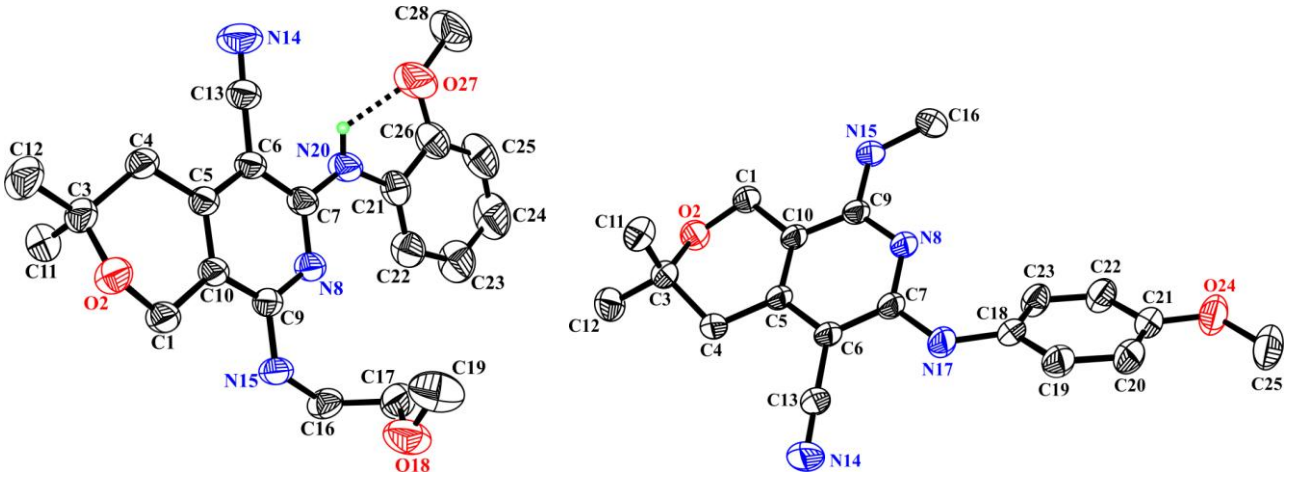


Рис. 1. Монокристаллические рентгеновские структуры соединений **15с** и **15ш**.

Анализ упаковки молекул **15с** в кристаллической решетке показал, что молекулы связаны в димеры с помощью межмолекулярных водородных связей, а у молекулы **15ш** образуют бесконечные цепочки вдоль [0 1 0] (рис. 2) [208, 209].

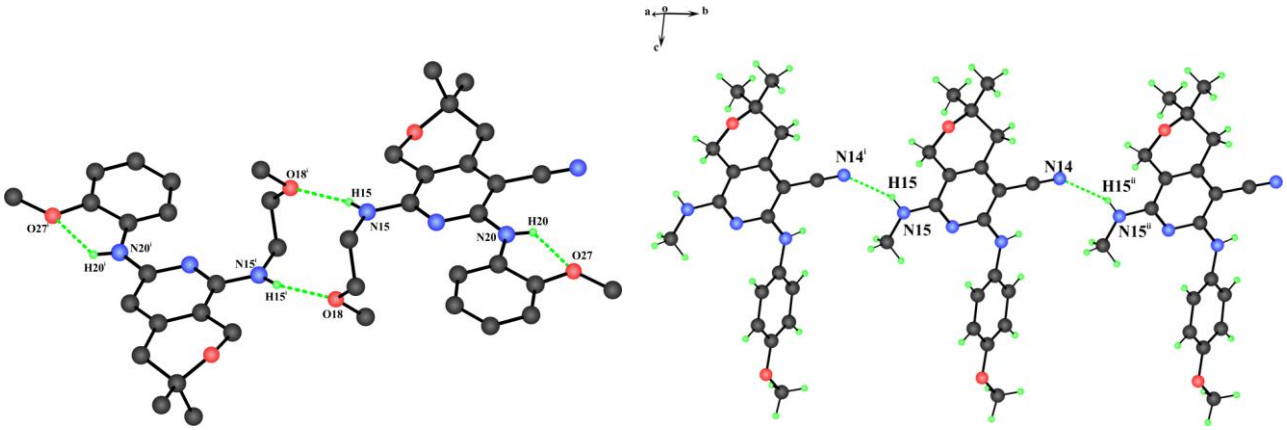
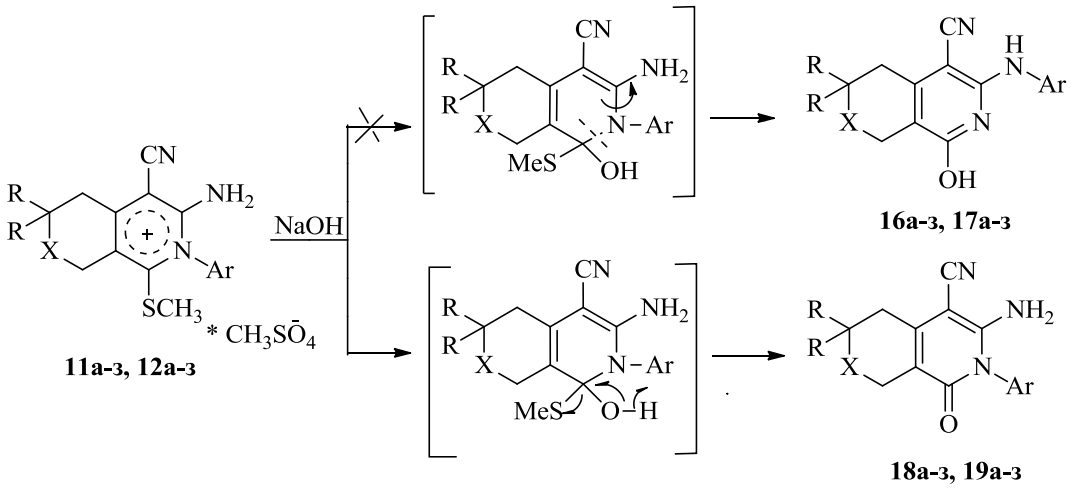


Рис. 2. Структуры димерных пар молекул соединений **15с** и **15ш**, образованных с помощью межмолекулярных водородных связей (обозначение симметрии i = 1-x, 1-y, 1-z). Водородные связи показаны пунктирными линиями.

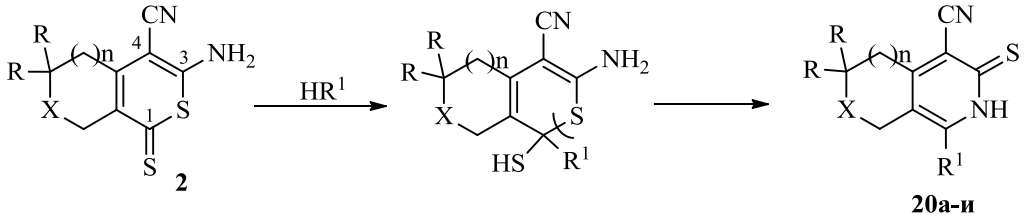
Исследована реакция взаимодействия *S*-метилпиридиниевых солей **11а-з**, **12а-з** с едким натром. Предполагалось, что, как и в случае реакций с гидразингидратом и аминами, взаимодействие приведет к образованию конденсированных 3-ариламинозамещенных пиридинов **16а-з**, **17а-з**. Однако, оказалось, что реакция протекает без перегруппировки пиридинового кольца по механизму нуклеофильного замещения и в итоге проводит к образованию соответствующих 2-*N*-замещенных конденсированных пиридин-1-онов **18а-з**, **19а-з**.



16, 18: X = 0, R = CH_3; **17, 19:** X = CH_2, R = H; Ar = C_6H_5 (**16а-19а**); 2-$CH_3C_6H_4$ (**16б-19б**), 3-$CH_3C_6H_4$ (**16в-19в**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**16г-19г**), 2-$CH_3OC_6H_4$ (**16д-19д**), 3-$CH_3OC_6H_4$ (**16е-19е**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**16ж-19ж**), 4-ClC_6H_4 (**16з-19з**).

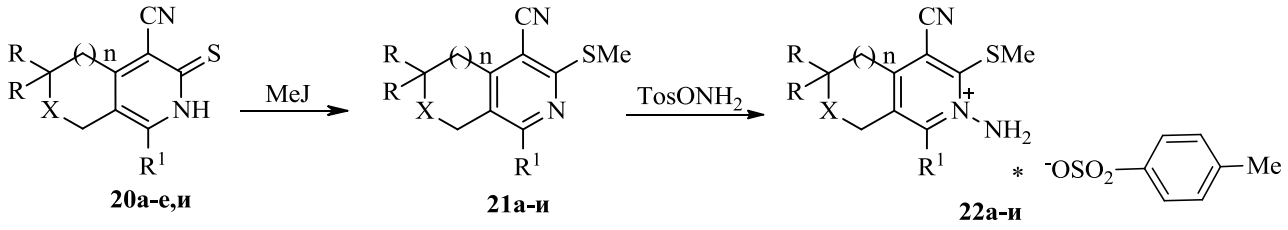
В ИК спектрах соединений **18а-з, 19а-з** присутствуют полосы поглощений NH_2, CN, и CO групп в области 3209-3446, 2195-2220 и 1660-1665 *см*$^{-1}$, соответственно. В ЯМР ^{1}H спектре последних сигналы протонов NH_2 групп наблюдаются при 5.89-6.45 м.д.

С целью синтеза конденсированных пиридинтионов **20а-и** тиопирантионы **2** введены во взаимодействие с циклическими аминами – пирролидином, морфолином и пиперидином. Реакции протекают по тиопирантионовому фрагменту и сопровождаются перегруппировкой с образованием пиридинового кольца [206, 213-215].



20а-в: X = O, n = 1, R = CH_3; **20г-е**: X = CH_2, n = 1, R = H; **20ж-и:** X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**20а,г,ж**), пиперидин-1-ил (**20б,д,з**), морфолин-4-ил (**20в,е,и**).

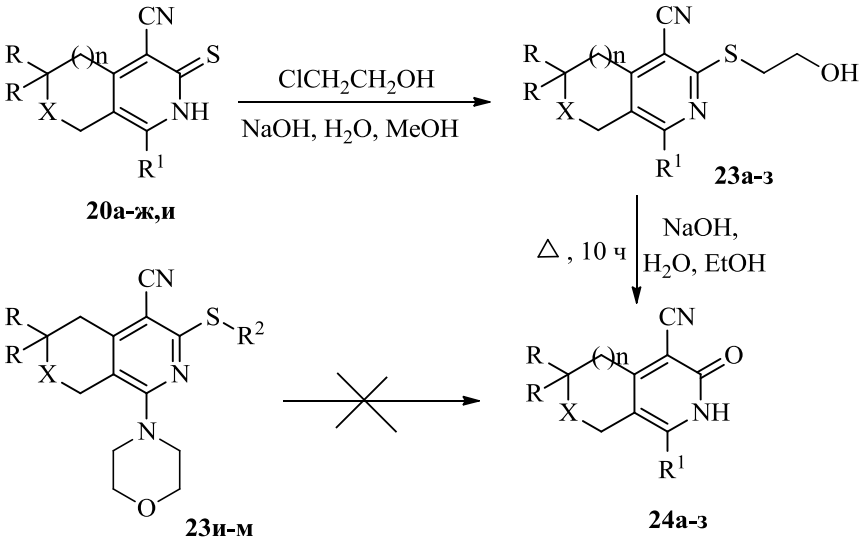
На основе 4-цианопиридинтионов осуществлен синтез тозилатов *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов [216, 217]. Взаимодействием соединений **20а-е,и** с йодистым метилом получены тиометильные прозводные **21а-и**, которые далее превращены в тозилаты *N*-аминопроизводных **22а-и**. Аминирующим агентом в синтезе использован О-тозилгидроксиламин, который, как известно из литературы, применяется для аминирования пиридинового атома азота [218]. Об образовании *N*-аминопроизводных свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ^{1}H синглетов протонов аминогруппы при 6.69-6.92 м.д., а также полосы поглощения в ИК-спектрах в области 2220 и 3150-3180 *см*$^{-1}$, характерные для CN- и NH_2- групп.



21а-г, 22а-г: X = O, n = 1, R = CH_3; **21д-з, 22д-з:** X = CH_2, n = 1, R = H; **21и, 22и:** X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**21а,д 22а,д**), пиперидин-1-ил (**21б,е, 22б,е**), морфолин-4-ил (**21в,ж,и, 22в,ж,и**), 4-метилпиперидино (**21г,з 22г,з**).

Производные 3-цианопиридин-2(1*H*)-она представляют как теоретический, так и практический интерес. В частности, они являются синтонами для синтеза аннелированных гетероциклических систем [219], в то же время производные 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов проявля-

ют кардиотоническое и инотропное действие, являются ингибиторами фосфодиэстеразы [220, 221]. С целью введения в пиридиновое кольцо фрагментов циклических аминов нами разработан метод получения конденсированных 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов, основанный на перегруппировке Смайлса. В качестве исходных соединений использованы конденсированные 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы **20а-ж,и**. Попытка получения производных конденсированных 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов реакцией нуклеофильного замещения *S*-метильных и *S*-бензильных производных 3-цианопиридин-2-(1*H*)-тионов **23и-м** [33, 206, 213, 222] водно-спиртовым раствором гидроксида натрия оказались безуспешными. Впоследствии для осуществления поставленной цели были получены соответствующие 2-гидроксиэтилтиопроизводные **23а-з**, которые под действием гидроксида натрия в аналогичных условиях превращаются в продукты перегруппировки Смайлса – 3-цианопиридин-2-(1*H*)-оны **24а-з** [223, 224].

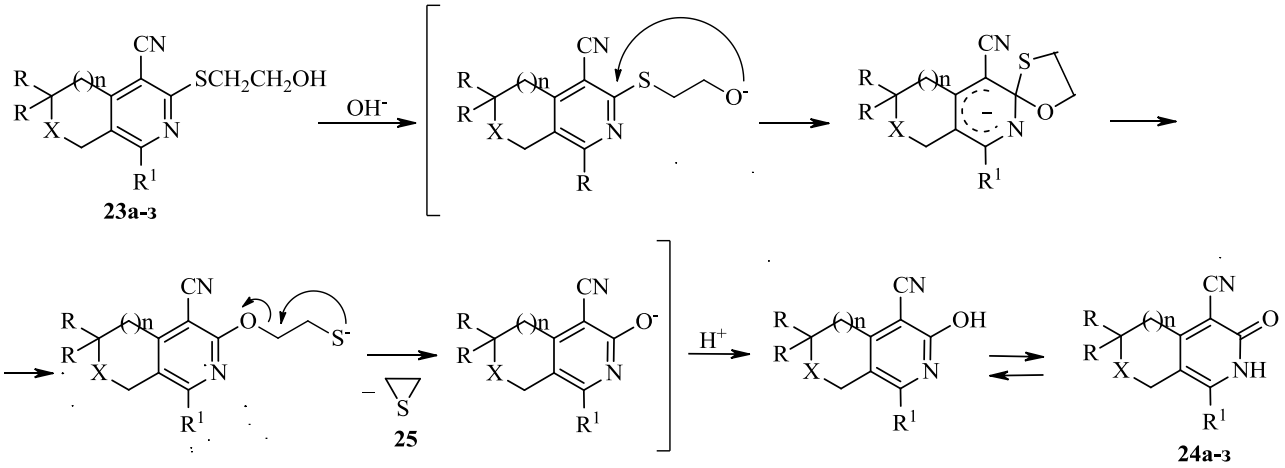


23а-в,и,к 24а-в: X = O, n = 1, R = CH_3; **23г-е,л,м, 24г-е:** X = CH_2, n = 1, R = H; **23ж,з, 24ж,з:** X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**23а,г,ж, 24а,г,ж**), пиперидин-1-ил (**23б,д, 24б,д**), морфолин-4-ил (**23в,е,з, 24в,е,з**), R^2 = Me (**23и,л**), CH_2Ph (**23к,м**).

Перегруппировка 2-гидроксиэтилсульфанилпроизводных **23а-з** реализуется в присутствии десятикратного избытка едкого натра с довольно хорошими выходами (65-90%), достигающими в случае 8-морфолино- или 8-пиперидино-замещённых производных до 85-90%. Уменьшение количества основания приводит к снижению выхода продукта. В результате реакции выделяется также продукт отщепления – тииран **25**, который в основной среде полимеризуется. Из литературы известно, что 2-гидроксипиридины таутомерны пиридонам-2 [19]. В ИК спектрах соединений **24а-з** присутствуют полосы валентных колебаний амидной карбонильной (1640-1650 $см^{-1}$) и нитрильной (2210-2215 $см^{-1}$) групп, а также слабые

колебания группы NH в области 3110-3150 *см*$^{-1}$. В спектрах ЯМР ^{1}H, записанных в ДМСО-d_6, протоны групп NH проявляются в виде широких сигналов в области 10.31-11.45 м. д..

Предполагаемый механизм реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения представлен на следующей схеме:



Согласно данным рентгеноструктурного анализа, в кристаллическом виде соединение **24в** существует в пиридонной форме (рис. 3). Пирановое кольцо имеет конформацию "полукресло", атомы C(1), C(4), C(5) и C(10) расположены в одной плоскости, а атомы O(2) и C(3) отклонены от плоскости соответственно на 0.3160(30) и 0.4788(30) Å. Выявлено, что морфолиновое кольцо также имеет конформацию "полукресло". В результате исследования выяснилось, что между атомами N(8)–H(8) и O(21) имеется межмолекулярная водородная связь, которая связывает молекулы в димерную пару (рис. 3) [223].

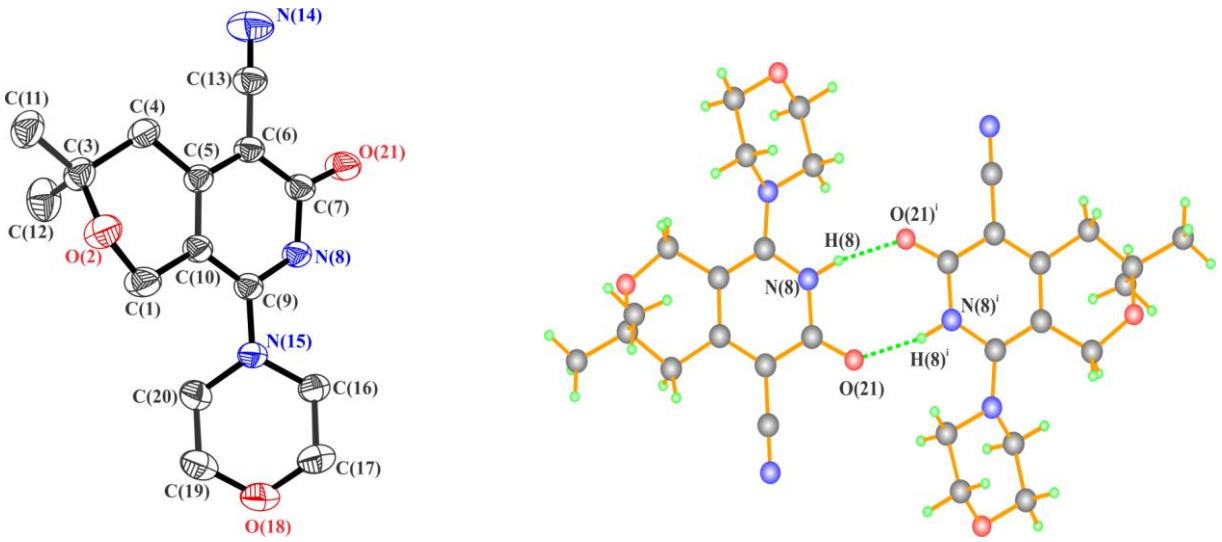
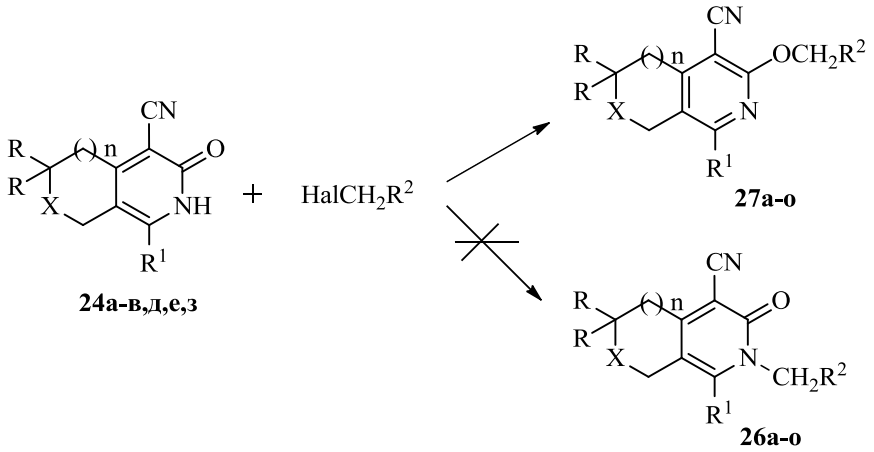


Рис. 3. Монокристаллические рентгеновские структуры молекулы соединения **24в** и димерной пары, образованной с помощью межмолекулярных водородных связей, код симметрии [i: –x, 1–y, 1–z].

Осуществлено взаимодействие производных пиридин-2(1*H*)-она с алкилгалогенидами, содержащими активные метиленовые группы, в основной среде. Несмотря на наличие амбидентных анионов (*эндо*-циклический атом азота и атом кислорода) в молекулах соединений **24а-в,д,е,з** нами выделены с высокими выходами лишь О-алкилированные продукты **27а-о**. *N*-алкилированные продукты **26а-о** не удалось выделить, что объясняется пассивностью *эндо*-циклического атом азота, экранированного двумя α-заместителями.



27а-ж: X = O, n = 1, R = CH_3; **27з-м**: X = CH_2, n = 1, R = H; **27н,о:** X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**27а,б**), пиперидин-1-ил (**27в,г,з,и**), морфолин-4-ил (**27д-ж,к-о**); R^2 = CH=CH_2 (**27а,в,д,з,к,н**), C≡CH (**27б,г,е,и,л,о**), $COOC_2H_5$ (**27ж,м**).

В ЯМР ^{1}H спектрах соединений **27а-е,з-л,н,о** сигналы протонов аллильных CH_2 групп наблюдаются при 4.73-4.80 м.д., а пропаргильных CH_2 групп – при 4.94-4.99 м.д. Для отнесения соединений **27а-о** к О-алкилированным соединениям структуры двух из них **27д** и **27л** подтверждены рентгеноструктурным анализом (рис. 4).

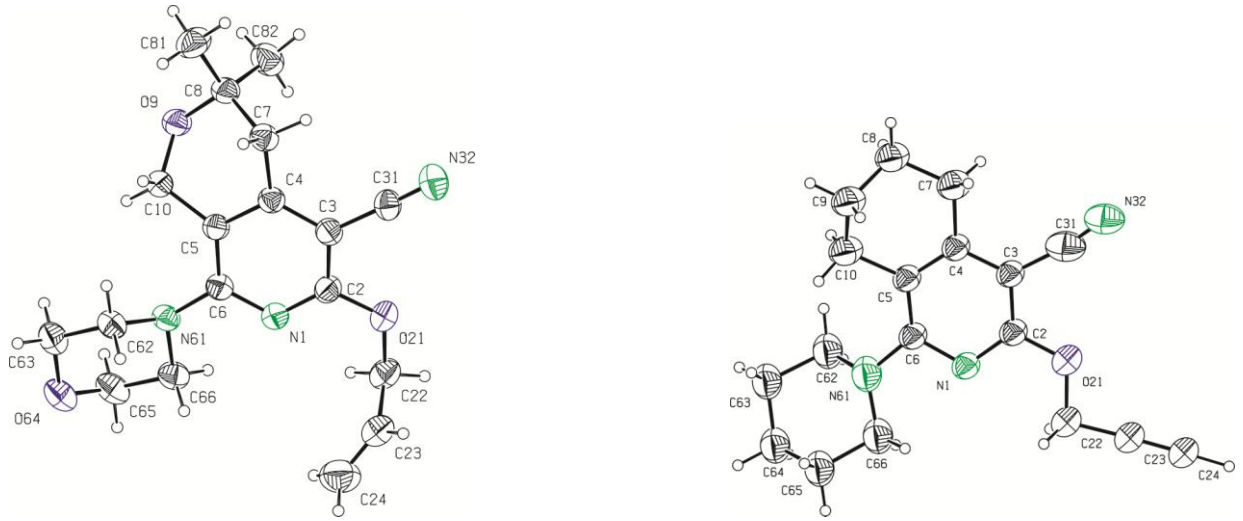
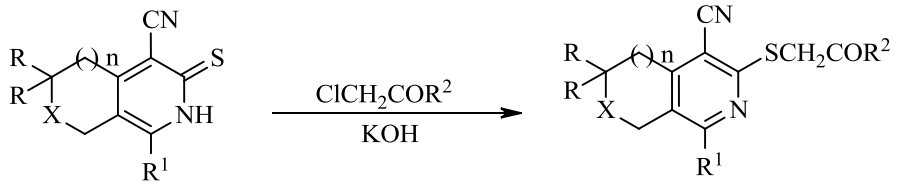


Рис. 4. Монокристаллические рентгеновские структуры соединений **27д** и **27л**.

Взаимодействием 4-цианпиридинтионов **20б-г,е-з** с этиловым эфиром или амидами хлоруксусной кислоты в присутствии едкого кали получены *S*-алкилзамещенные производные **28а-г, 29а-д, 30а,б** [225]. В ИК-спектрах последних имеются полосы поглощения NH, CN и C=O групп в области 3530, 2210, 1660 *см*$^{-1}$, соответственно.



20б-г,е-з **28а-г, 29а-д, 30а,б**

28а-г: X = O, n = 1, R = CH_3; **29а-д**: X = CH_2, n = 1, R = H; **30а,б:** X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**29а, 30а**), пиперидин-1-ил (**30б**), морфолин-4-ил (**28б-г, 29б-д**); R^2 = OC_2H_5 (**28-30а, 30б**), NH-3-ClC_6H_4 (**28б**), $NHCH_2$-2-фурил (**28в**), NH-2-(1,3-тиазол-2-ил) (**28г**), NH-2,4-ClC_6H_3 (**29б**), $NH(CH_2)_2C_6H_5$ (**29в**), NH-4-$C_2H_5OC_6H_4$ (**29г**), NH-2,4-$CH_3OC_6H_3$ (**29д**).

2.2. Превращения замещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов и циклопента[*c*]пиридинов

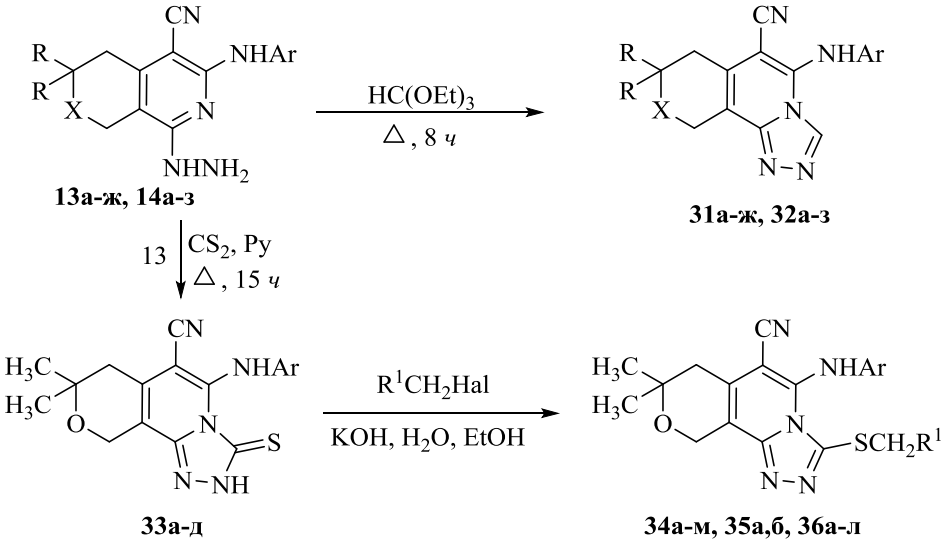
Синтезированные нами замещенные конденсированные пиридины содержат удобные функциональные группы, которые дают возможность осуществлять дальнейшие превращения с целью получения производных новых гетероциклических систем.

Трициклические триазолопиранопиридины мало изучены, в литературе имеются лишь две работы по синтезу производных 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пирано[3,2-*e*]пиридина, у которых выявлено антигипертензивное свойство [226, 227]. Производные пирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло-[4,3-*a*]пиридина и 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолина в литературе не известны.

С целью продолжения исследований в этой области нами осуществлены некоторые превращения гидразинопроизводных пиридина **13а-ж**, **14а-з.** Так, например, взаимодействием последних с триэтоксиметаном получены триазоло[4,3-*a*]пиридины **31а-ж, 32а-з**, а с сероуглеродом в пиридине синтезированы 3-тиоксотриазоло[4,3-*a*]пиридины **33а-д**, алкилированием которых различными алкилгалогенидами получены соответствующие *S*-алкилзамещенные производные **34а-м, 35а,б, 36а-л** [212, 228].

В ИК спектрах соединений **31-36** присутствуют полосы поглощения групп NH в области 3218-3371, групп CN в области 2202-2209 *см*$^{-1}$. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **31б-г** сигналы протонов CH групп наблюдаются при 8.33-8.34 м.д., а в спектрах соединений **31а,д-ж** сиг-

налы протонов тех же самых групп CH смещены в более слабое поле – 9.05-9.22 м.д.. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **31б-г** и **31а,д-ж** сигналы групп CH фиксируются при 153.3 и 133.9 м.д., соответственно.



31а-ж: X = 0, R = CH_3; **32а-з:** X = CH_2, R = H; Ar = C_6H_5 (**31-33а, 34а-м)**, 2-$CH_3C_6H_4$ (**32б**), 3-$CH_3C_6H_4$ (**31б, 32в, 33б, 35а,б**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**31в, 32г, 33в, 36а-л**), 2-$CH_3OC_6H_4$ (**31г, 32д**), 3-$CH_3OC_6H_4$ (**31д, 32е, 33г**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**31е, 32ж, 33д**), 4-ClC_6H_4 (**31ж, 32з**); R^1 = $CONHC_6H_5$ (**34а**), CONH-4-$C_2H_5OC_6H_4$ (**34б, 36б**), CONH-2-$NO_2C_6H_4$ (**34в**), CO-4-ClC_6H_4 (**34г**), $(CH_2)_3C_6H_5$ (**34д**), $CON[(CH_2)_3CH_3]_2$ (**34е**), $CON(C_6H_5)_2$ (**34ж, 36л**), CONH-3-$CH_3C_6H_4$ (**34з**), CONH-4-$CH_3C_6H_4$ (**34и**), CONH-3,4-ClC_6H_3 (**34к, 36з**), CO-3-$NO_2C_6H_4$ (**34л**), CO-4-$NO_2C_6H_4$ (**34м, 36к**), H (**35а**), (CO)-морфолин-4-ил (**35б**), $CH_2CH(CH_3)_2$ (**36а**), CONH-2,4-$CH_3OC_6H_3$ (**36в**), CONH-4-$CH_3OC_6H_4$ (**36г**), CONH-3-$CH_3OC_6H_4$ (**36д**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**36е**), 2-ClC_6H_4 (**36ж**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**36и**).

Сигналы протонов групп NH в спектрах ЯМР ^{1}H соединений **31** наблюдаются при 9.34-9.90 м.д., а в спектрах соединений **33** 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. Структуры конденсированных триазолов подтверждены также рентгеноструктурным анализом (рис. 5).

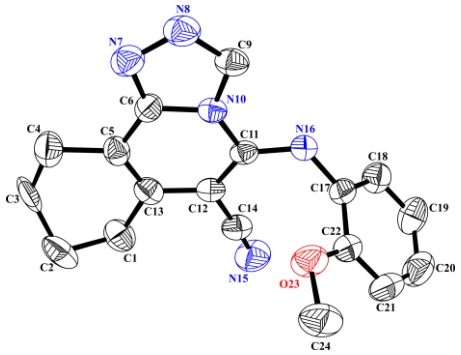
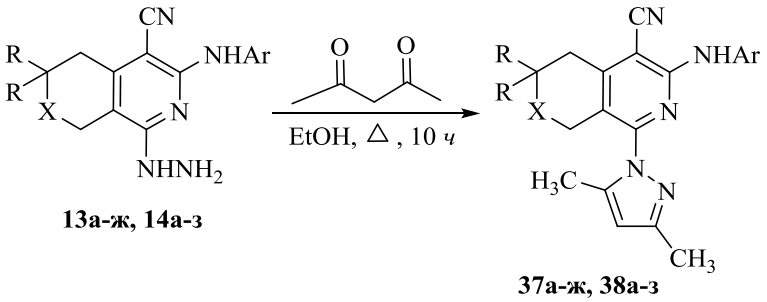


Рис. 5. Строение молекулы **32д**. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

8-Гидразинопирано[3,4-*c*]пиридины **13а-з** и 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолины **14а-ж** введены во взаимодействие также с ацетилацетоном с образованием 8-пиразолилпирано[3,4-*c*]пиридинов **37а-з** и 1-пиразолил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **38а-ж** [212].



37а-ж: X = 0, R = CH_3; **38а-з:** X = CH_2, R = H; Ar = C_6H_5 (**37а, 38а**), 2-$CH_3C_6H_4$ (**38б**), 3-$CH_3C_6H_4$ (**37б, 38в**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**37в, 38г**), 2-$CH_3OC_6H_4$ (**37г, 38д**), 3-$CH_3OC_6H_4$ (**37д, 38е**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**37е, 38ж**), 4-ClC_6H_4 (**37ж, 38з**).

Структуры соединений **37а-ж, 38а-з** подтверждены ИК спектроскопией, спектроскопией ЯМР ^{1}H и ^{13}C, а также рентгеноструктурным анализом (рис. 6).

Исследование РСА строения молекулы соединения **37ж** 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. У дигидропиранового цикла конформация “полукресло”, атомы С-1, С-4, С-5 и С-10 расположены в плоскости, а анализ упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что молекулы соединяются в димеры межмолекулярными водородными связями (рис. 6).

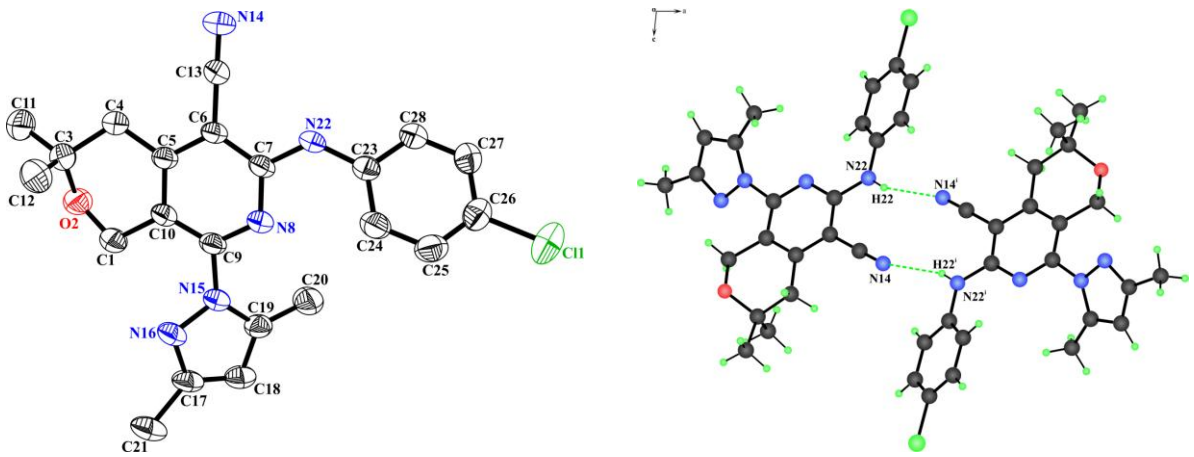
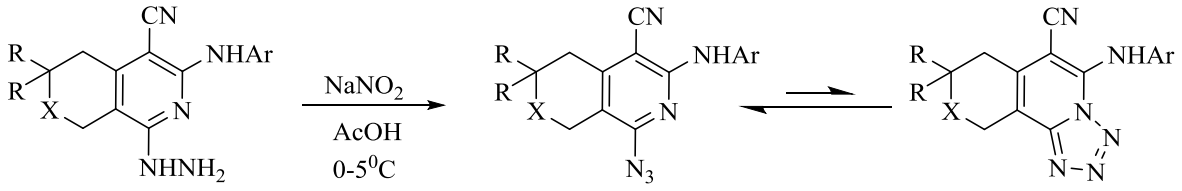


Рис. 6. Монокристаллические рентгеновские структуры молекулы соединения **37ж** и димерной пары, образованной с помощью межмолекулярных водородных связей, код симметрии [i: –x, 1–y, 1–z].

Для синтеза производных тетразолопиридинов, конденсированных с цикогексановым и пирановым кольцами, гидразинопроизводные **13а-ж, 14а-з** обработаны нитритом натрия в уксусной кислоте при 0-5˚С. Выделеннные в результате реакции вещества **39а-ж, 40а-з** в твердом состоянии находятся в азидной форме [229].



13а-ж, 14а-з **(А) 39а-ж, 40а-з** **(Т) 39а-ж, 40а-з**

39а-ж: X = 0, R = CH_3; **40а-з:** X = CH_2, R = H; Ar = C_6H_5 (**39а, 40а**), 2-$CH_3C_6H_4$ (**40б**), 3-$CH_3C_6H_4$ (**39б, 40в**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**39в, 40г**), 2-$CH_3OC_6H_4$ (**39г, 40д**), 3-$CH_3OC_6H_4$ (**39д, 40е**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**39е, 40ж**), 4-ClC_6H_4 (**39ж, 40з**).

В ИК спектрах этих соединений, снятых в вазелиновом масле, наблюдаются характерные для азидной группы сильные полосы поглощения в виде дуплета в области 2130-2155 $см^{-1}$. Дуплетные полосы поглощения азидных групп в соединениях **39а-ж, 40а-з** свидетельствуют о наличии в пиридиновом кольце электроноакцепторной группы [230]. Стабильность азидной формы в твердом состоянии объясняется электроноакцепторным характером нитрильной группы в пиридиновом кольце, а также стерическим влиянием анилиновой группы в положении 3, что делает невозможным замыкание азидной группы по пиридиновому атому азота и образование тетразольного кольца.

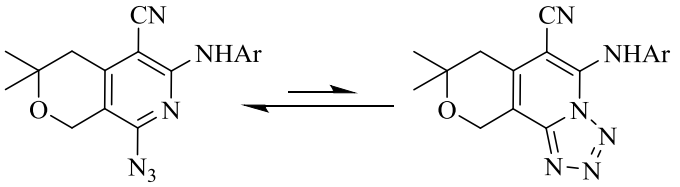
Из литературы известно, что незамещенный тетразоло[1,5-*а*]пиридин в твердом состоянии довольно устойчив и не превращается в азидопроизводное в полярных и неполярных растворителях. Введение электроноакцепторных групп в циклическую систему приводит к установлению равновесия в растворах между изомерными формами и увеличению азидной формы [231-233].

Для исследования азид-тетразольного равновесия соединений **39а-ж** в растворах нами применен метод ЯМР ^{1}Н спектроскопии. Суть метода основана на различном влиянии азидной группы и тетразольного кольца на положение сигналов протонов в спектрах ЯМР ^{1}Н исследуемых соединений. Различное воздействие объясняется большей (по сравнению с азидной группой) электроотрицательностью тетразольного кольца. В связи с этим сигналы протонов тетразольного таутомера наблюдаются в более слабых полях по сравнению с сигналами протонов азидных таутомеров. Долю азидной и тетразольной форм в соединениях **38а-ж** определяли по сигналам химических сдвигов протонов NH, CH_2 и $C(CH_3)_2$ групп.

В растворах соединений **39а-ж** в $CDCl_3$, ДМСО-d_6, ДМСО-d_6/CCl_4 (1/3) наблюдается образование изомера тетразольной формы, причем соотношение азидной и тетразольной форм зависит от полярности растворителя, температуры и характера заместителей. Из табл. 1 видно, что в неполярном растворителе $CDCl_3$ количество тетразольной формы составляет 3-15 % и зависит от характера заместителя в бензольном кольце. В смеси растворителей ДМСО-d_6/ CCl_4 (1/3) соотношение изомеров не изменяется. В растворе ДМСО-d_6 наблюдается увеличение количества тетразольного изомера от 22 до 48%. Сравнение влияния заместителей в бензольном кольце соединений **39а-ж** на азид/тетразольную таутомерию показало, что введение в бензольное кольцо электронодонорных групп (R = CH_3, OCH_3) не приводит к заметному изменению азид/тетразольного равновесия по сравнению с незамещенным (R= H). Однако введение электроноакцепторного атома хлора приводит к увеличению количества тетразольной формы, которые колеблется в зависимости от растворителя от 3 до 22 % (табл. 1).

Таблица 1.

Процентное содержание азидо (А) и тетразоло (Т) изомеров соединений **39а-ж** в различных растворителях при 30^0С



39а-ж (А)
Азидо таутомер (А)

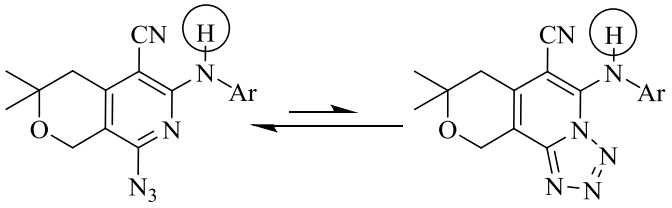
39а-ж (Т)
Тетразоло таутомер (Т)

Соединения	$CDCl_3$		ДМСО-d_6/CCl_4, 1/3		ДМСО-d_6	
	А%	Т%	А%	Т%	А%	Т%
39а	93	7	94	6	69	31
39б	85	15	90	10	73	27
39в	90	10	91	9	70	30
39г	95	5	87	13	52	48
39д	91	9	95	5	73	27
39е	97	3	90	10	53	47
39ж	95	5	97	3	78	22

В табл. 2 приведены химические сдвиги NH группы пиридинового кольца азидо и тетразольных форм соединений **39а-ж** в различных растворителях. Из табл. 2 видно, что в $CDCl_3$ сигналы NH групп азидо и тетразольных изомеров мало отличаются в зависимости от заместителя в бензольном кольце (6.84-7.84 м.д.). В смеси растворов ДМСО-d_6/CCl_4 (1/3) и в ДМСО-d_6 сигналы NH группы азидного изомера выходят в области 8.68-9.32 м.д., а тетразольной формы – 10.44-10.79 м.д., соответственно.

Таблица 2

Химические сдвиги протона NH группы в азидо и тетразоло изомерах соединений **39а-ж** в различных растворителях



39а-ж (А)
Азидо таутомер (А)

39а-ж (Т)
Тетразоло таутомер (Т)

Соединения	Азидо форма (А) / Тетразоло форма (Т)		
	$CDCl_3$	ДМСО-d_6/CCl_4, 1/3	ДМСО-d_6
39а	6.97/6.97	8.84/10.74	9.16/10.70
39б	6.91/6.97	8.71/10.64	9.04/10.62
39в	7.39/7.58	8.72/10.64	9.08/10.64
39г	6.84/6.84	8.68/10.57	9.01/10.56
39д	6.99/6.99	8.79/10.70	9.15/10.68
39е	7.81/7.84	7.91/10.44	8.20/10.52
39ж	6.95/7.25	9.07/10.79	9.32/10.76

В продолжение наших исследований на примере соединения **39а** нами изучено влияние температуры на азид-тетразольное равновесие с помощью ЯМР ^{1}H спектров с использованием интеграции группы NH пиридинового кольца. Оказалось, что, с постепенным повышением температуры от 30 до 80°С количество азидной формы увеличивается, т.е., превращение тетразольной формы в азидную – *эндо*термический процесс (табл. 3) и высокие температуры способствуют смещению равновесия в сторону азидной формы.

Таблица 3

Влияние температуры на равновесие А / Т для соединения **39а** в ДМСО-d_6

T(K)	Соединение **39а** (соотношение [a] A/T)	K	ΔG
303	69:31	2.23	-0.48
313	72:28	2.57	-0.58
323	75:25	3.00	-0.70
333	78:22	3.55	-0.84
343	80.5:19.5	4.13	-0.97
353	83:17	4.88	-1.12

[a] K = A/T

Определение термодинамических параметров равновесия тетразольной (Т) и азидо (А) форм соединения **39а** было выполнено с помощью ЯМР ^{1}H спектроскопии. Построив график зависимости ln(K) = $f(10^3/T)$ [234] нами рассчитан tgα (рис. 7).

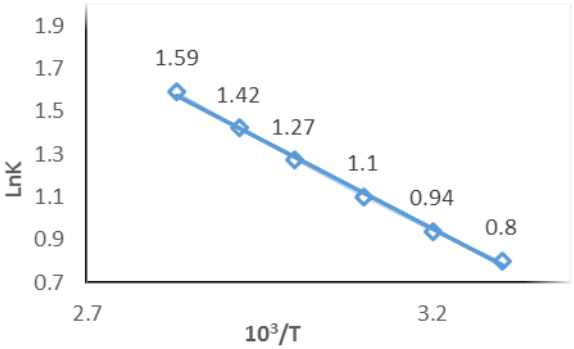
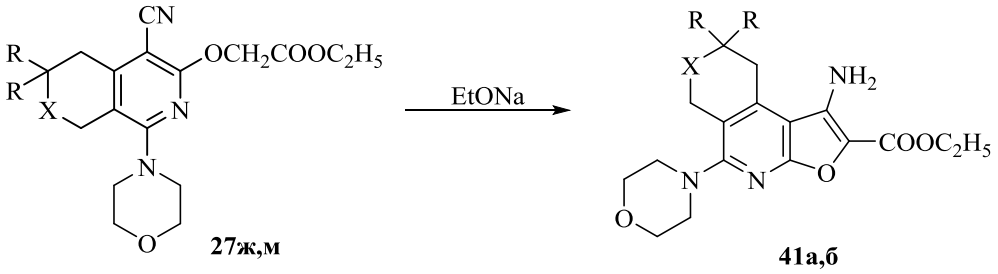


Рис. 7. Графическое изображение зависимости ln(K) = $f(10^3/T)$.

Из уравнения tgα = ΔH/R определяли ΔH, а затем по формуле LnK = -ΔH/(RT^{-1}) + ΔS/R; R = 1.986 кал·$моль^{-1}$·K^{-1} определяли ΔS. Термодинамические параметры ΔH и ΔS составили 3,3 ккал·$моль^{-1}$ и 13.5 кал/(моль·K), соответственно. ΔG вычисляли по уравнению ΔG = ΔH-TΔS. При 303° K было обнаружено, что ΔG = -0.48 ккал·$моль^{-1}$. При повышении температуры замечено уменьшение ΔG по линейной регрессии (табл. 3).

В отличие от соединений **39а-ж** в ^{1}H ЯМР спектрах 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **40а-з**, снятых в $CDCl_3$, наблюдается присутствие только азидной формы. В других растворителях – ДМСО-d_6 и ДМСО-d_6/CCl_4 (1/3), устанавливается азид/тетразольное равновесие.

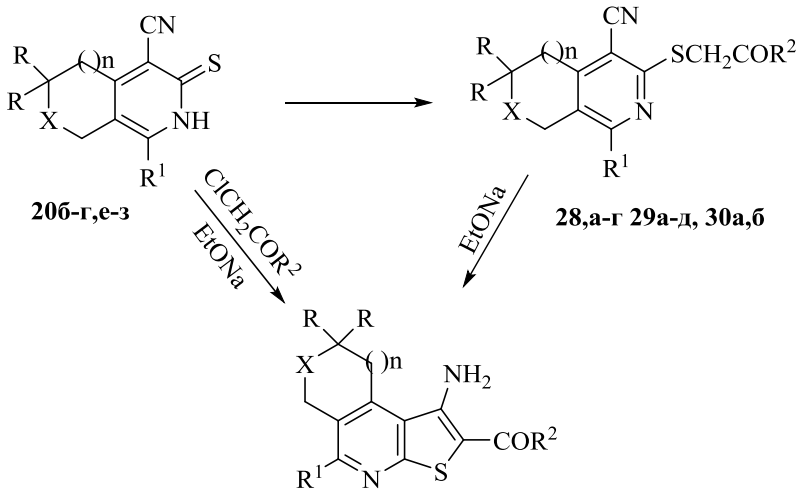
С целью синтеза производных фуро[2,3-*b*]пиридина **41а,б** осуществлена циклизация ацетоксипроизводных **27ж,м** по реакции Торпа-Циглера в основной среде.



41а: X = O, R = CH_3; **41б**: X = CH_2, R = H.

В ИК спектрах соединений **41а,б** присутствуют полосы поглощения групп NH_2 в области 3340-3460, групп CO в области 1745 и 1750 *см*$^{-1}$.

Внутримолекулярной циклизацей *S*-алкилзамещенных производных пиридина **28а-г, 29а-д, 30а,б** в этанольном растворе этилата натрия были синтезированы соответствующие аминопроизводные тиенопиридинов **42а,б, 43а-в, 44а-д, 45а-в**. Последние получены также в одну стадию, без выделения промежуточных тиоалкильных производных, взаимодействием пиридинтионов **20б-г,е-з** с амидами или с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии этилата натрия [225, 235, 236].

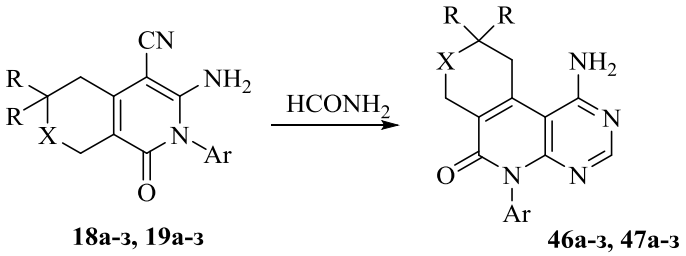


42а,б, 43а-в, 44а-д, 45а-в

42а,б, 43а-в: X = O, n = 1, R = CH_3; **44а-д**: X = CH_2, n = 1, R = H; **45а-в:** X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**44а, 45а**), пиперидин-1-ил (**42а,б, 45б,в**), морфолин-4-ил (**43а-в, 44в-д**); R^2 = OC_2H_5 (**42а, 44а, 45а,б**), NH_2 (**42б, 45в**), NH-3-ClC_6H_4 (**43а**), $NHCH_2$-2-фурил (**43б**), NH-2-(1,3-тиазол-2-ил) (**43в**), NH-2,4-ClC_6H_3 (**44б**), $NH(CH_2)_2C_6H_5$ (**44в**), NH-4-$C_2H_5OC_6H_4$ (**44г**), NH-2,4-$CH_3OC_6H_3$ (**44д**).

В ИК-спектрах соединений **42-45** имеются полосы поглощения в области 3200-3510 *см*$^{-1}$, характерные для групп NH_2 и NH и отсутствуют полосы поглощения цианогрупп. В спектрах ЯМР ^{1}H сигналы протонов NH_2 и NH групп выходят в области 5.19-6.94 и 7.01-12.14 м.д., соответственно.

На основе конденсированных производных пиридинона, содержащих амино- и нитрильные группы, разработан метод синтеза новых конденсированных систем – производных пиридо[2,3-*d*]пиримидина. Взаимодействием 2-*N*-замещенных пиридин-1-онов **18а-з**, **19а-з** с формамидом синтезированы производные 1-амино-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидина **46а-з** и 1-амино-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*c*]изохинолина **47а-з**.



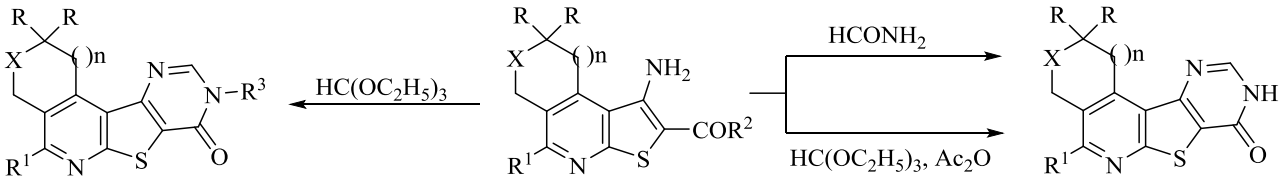
46а-з: X = 0, R = CH_3; **47а-з:** X = CH_2, R = H; Ar = C_6H_5 (**46а,47а**), 2-$CH_3C_6H_4$ (**46б,47б**), 3-$CH_3C_6H_4$ (**46в,47в**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**46г,47г**), 2-$CH_3OC_6H_4$ (**46д,47д**), 3-$CH_3OC_6H_4$ (**46е,47е**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**46ж,47ж**), 4-ClC_6H_4 (**46з,47з**).

2.3. Синтез тетра- и пентациклических конденсированных систем на основе замещенных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов

Производные пиримидина играют важную роль во многих биологически значимых процессах, а синтетические конденсированные производные пиримидина, в частности тиено-[3,2-*d*]пиримидины, структурные аналоги пуринов, также являются биологически активными веществами [237-239].

Ранее были синтезированы функционально замещенные пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидины, конденсированные с пирановым, циклогексановым кольцами, у которых было выявлено противосудорожное и нейротропное действие [171, 185, 240, 241].

Учитывая вышеизложеное, нами предпринят синтез новых амино-, алкокси- и алкилсульфанилпроизводных пирано[4",3":4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина, а также их циклогексановых и циклопентановых аналогов. Так, взаимодействием тиофенов **42а, 44а, 45а,б** с формамидом в условиях реакции Нименовского получены тетрациклические соединения – конденсированные тиено[3,2-*d*]пиримидины **48а-д** [171, 214]. Последние синтезированы также кипячением аминоамидов **42б, 45в** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты в присутствии уксусного ангидрида [215, 242, 243]. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **48а-д** имеется синглет NH группы при 12.38 и 12.57 м. д., а в ИК спектрах присутствуют полосы поглощения в области 3465-3470, 1650-1655 *см*$^{-1}$, характерные для NH и CO групп, соответственно. Конденсацией соединений **43а-в, 44б-д** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты синтезированы новые производные тиено[3,2-*d*]пиримидинов **49а-в, 50а-г** [225], в ИК спектрах которых после образования пиримидинового цикла исчезают полосы поглощения, характерные для NH_2 и NH групп.



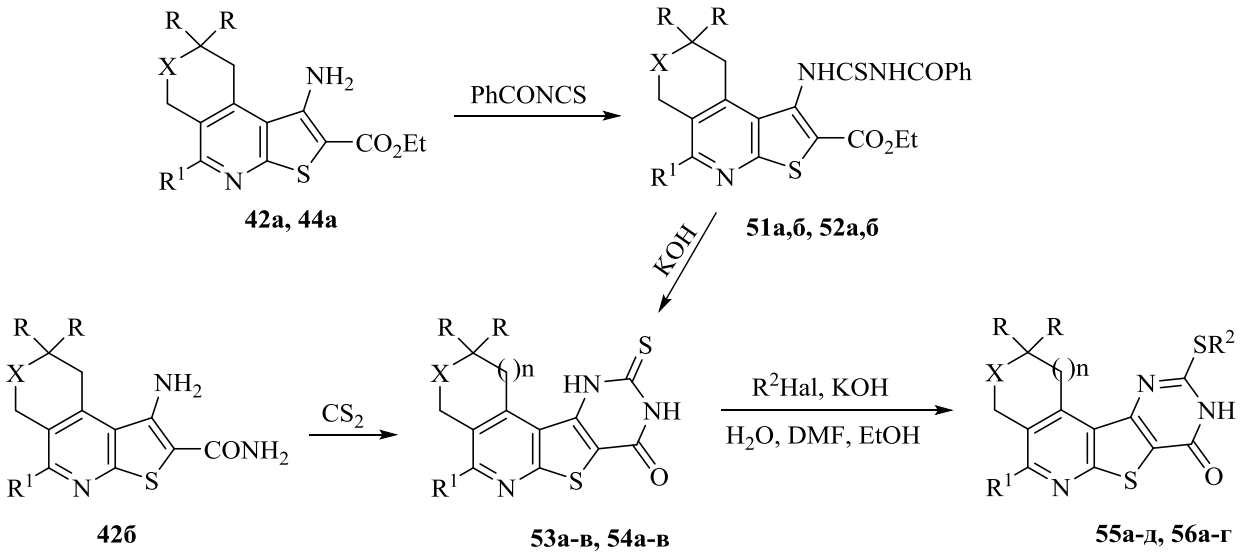
49а-в, 50а-г **42а,б, 43а-в, 44а-д, 45а-в** **48а-д**

48а, 49а-в: X = O, n = 1, R = CH_3; **48б,в 50а-г**: X = CH_2, n = 1, R = H; **48г,д:** X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**48б,г**), пиперидин-1-ил (**48а,в,д**), морфолин-4-ил (**49а-в, 50а-г**); R^3 = 3-ClC_6H_4 (**49а**), CH_2-2-фурил (**49б**), 2-(1,3-тиазол-2-ил) (**49в**), 2,4-ClC_6H_3 (**50а**), $(CH_2)_2C_6H_5$ (**50б**), 4-$C_2H_5OC_6H_4$ (**50в**), 2,4-$CH_3OC_6H_3$ (**50г**).

В продолжение исследований по синтезу функционально замещенных тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиримидинов изучены методы получения производных соответствующих гете-

роциклов. Реакцией 1-амино-2-этоксикарбонилтиено[2,3-*b*]пиридинов **42а, 44а** с бензоилизотиоцианатом получены тиоуреидопроизводные **51б, 52б,** которые в водно-спиртовом растворе KOH подвергнуты внутримолекулярной циклизации с образованием калиевых солей, из водных растворов которых при подкислении соляной кислотой выделены 8-оксотиено[3,2-*d*]пиримидины **53а-в, 54а-в** [244]. Однако впоследствии разработан более эффективный одностадийный метод синтеза соединений **55в** взаимодействием 1-амино-2-карбамоилтиено[2,3-*b*]пиридинов с сероуглеродом. Причем, для получения соединении **54б** из аминоамида **42б** в качестве основания использован этанольный раствор KOH, что позволило увеличить выходы целевых продуктов до 90–95% [245]. В результате исследований выяснилось, что алкилирование 8-оксо-10-тиоксо-тиено[3,2-*d*]пиримидинов **53а-в, 54а-в** в водном растворе KOH и ДМФА при температуре 20-22°С протекает региоселективно с образованием *S*-алкильных производных **55а-г**, **56а-г** [246, 247]. Региоселективность реакции объясняется большей поляризуемостью атома серы по сравнению с атомами азота и кислорода [248].

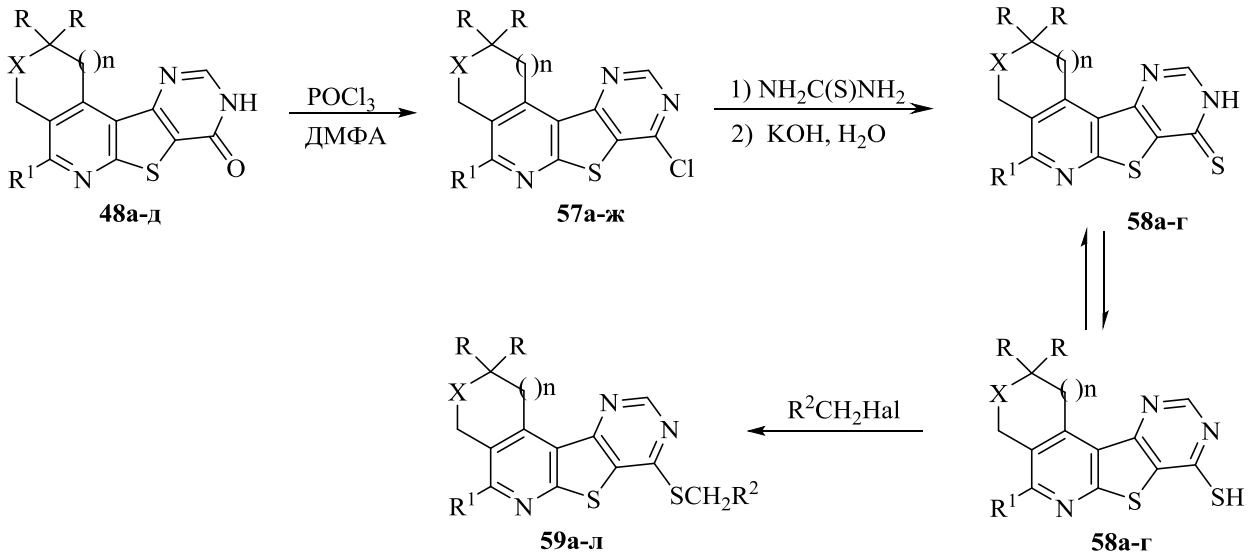
В ИК спектрах соединений **53, 54** содержатся полосы поглощения групп NH (3365-3505 *см*$^{-1}$), CO (1668-1670 *см*$^{-1}$) и C=S (1260 *см*$^{-1}$), а в спектрах ЯМР ^{1}H имеются синглеты групп NH при 9.94–11.49 и 12.43–12.76 м.д.



51а,б, 53а-в, 55а-д: X = O, R = CH_3; **52а,б, 54а-в, 56а-г**: X = CH_2, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**51-56а**), пиперидин-1-ил (**51-56б, 55д**), морфолин-4-ил (**53-56в, 55г, 56г**); R^2 = CH_3 (**55а,б, 56а-в**), *н*-C_4H_9 (**55в**), $CH_2CONHC_6H_5$ (**55г**), $CH_2C_6H_5$ (**55д**), $CH_2COC_6H_5$ (**56г**).

В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **55, 56** сигналы протонов *S*-метильных и *S*-метиленовых групп проявляются в области 2.60-2.62 и 3.22-4.90 м. д., соответственно, а в спектрах ЯМР ^{13}C – при 13.0-13.5 (соединения **55а,б**, **56а-в**) и 31.1-38.5 м. д. (соединения **55в,г, 56г**), что подтверждает образование *S*-алкилированных продуктов [249].

С целью синтеза амино-, гидразино-, алкокси- и алкилсульфанилпроизводных тиенопиримидинов нами получены хлорпроизводные тиено[3,2-*d*]пиримидина **57а-ж** взаимодействием конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинонов **48а-д** с хлорокисью фосфора в присутствии ДМФА. Взаимодействием последних с тиомочевиной и обработкой выделенных изотиоурониевых солей водным раствором KOH получены тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-тионы **58а-г,** которые могут существовать в тиолактамной и тиолактимной формах. В ИК спектрах соединений **58а-г** отсутствуют полосы поглощения SH группы при 2550-2600 *см*$^{-1}$ и присутствуют полосы при 1250 и 3120 *см*$^{-1}$, характерные для C=S и NH групп, соответственно. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **58а-г** сигналы протонов NH групп наблюдаются при 13.78, 13.84 и 13.91 м.д. Приведенные спектральные данные свидетельствуют о том, что соединения **58** существуют в тиолактамной форме. Однако, в процессе взаимодействия тионов **58а-г** с алкилгалогенидами равновесие смещается в сторону тиолактимной формы и с выходами 67.3-96.0% образуются *S*-алкилпроизводные **59а-м** [250, 251]. Реакции проводились при комнатной температуре в водно-этанольном растворе KOH.

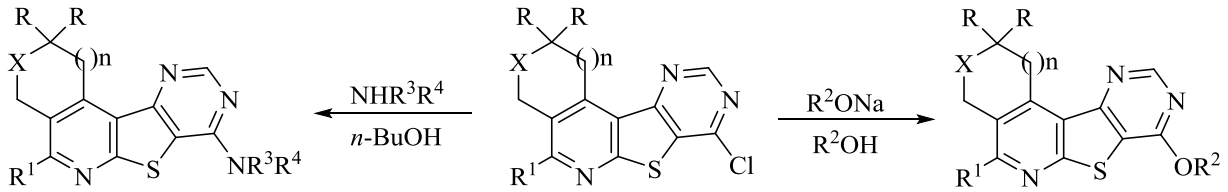


57а,б, 58а,б, 59а-е: X = O, n = 1, R = CH_3; **57в,г, 58в, 59ж-и**: X = CH_2, n = 1, R = H; **57д-ж, 58г, 59к,л**: X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**57а,в,д, 58а, 59а-в**), пиперидин-1-ил (**57б,г,е, 58б,в, 59г-и**), морфолин-4-ил (**57ж, 58г, 59к-м**); R^2 = H (**59а,г,ж,к**), COOMe (**59б**), COOEt (**59в**), CO-NH$(CH_2)_2C_6H_5$ (**59д**), CONHC_6H_5 (**59е**), CONH$CH_2C_6H_5$ (**59з**), CO-3-$NO_2C_6H_4$ (**59и**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**59л**).

Образование *S*-алкильних производных **59а-м** подтверждается спектрами ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C. Несмотря на то, что в спектре ЯМР ^{1}H синглетный сигнал протонов метиленовой группы проявляется в области 3.36-5.05 м.д. и не позволяет сделать однозначный выбор между *S*- или *N*-алкилированием из-за близости химических сдвигов, в то же время установлено, что сигнал SCH_2 группы проявляется виде узкого синглета, тогда как в *N*-алкилированных

соединениях сигнал NCH_2 группы обычно несколько уширен из-за квадрупольного момента ядра ^{14}N. Спектры ЯМР ^{13}C более убедительны при выборе между *S*- или *N*-производными, так как на примере многочисленных соединений подобного типа установлено, что сигнал NCH_2 группы наблюдается в области 45-50 м.д., тогда как сигналы SCH_2 группы обычно проявляются в области 30-35 м.д. [249]. На примере соединения **59л** показано, что, в то время как протоны метиленовой группы достаточно дезэкранированы (δ 4.78м.д.), тем не менее, сигнал ^{13}C наблюдается в области 31.6 м.д., что не оставляет сомнений в пользу *S*-алкилированного продукта. В ИК спектрах соединений **59** отсутствуют полосы поглощения C=S группы, которые присутствовали бы в случае N-алкилирования.

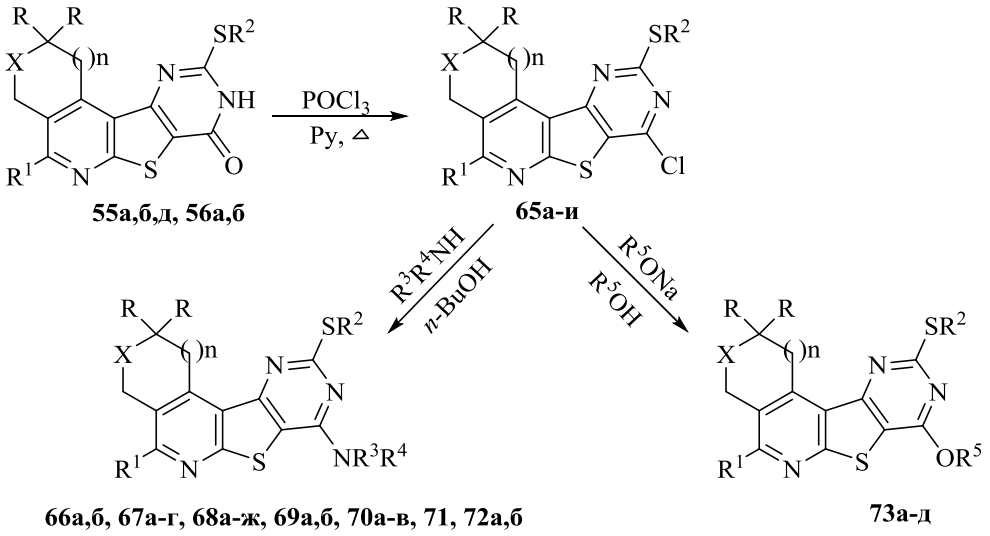
Обработкой 4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидинов **57а,б,г,ж** алкоголятом натрия в соответствующем спирте получены 4-алкоксипроизводные **60а-з,** а действием аминов в 1-бутаноле–4-аминопроизводные **61а-г, 62а-д, 63а-и, 64а-ж** [250-253].



61а-г, 62а-д, 63а-и, 64а-е **57а-ж** **60а-з**

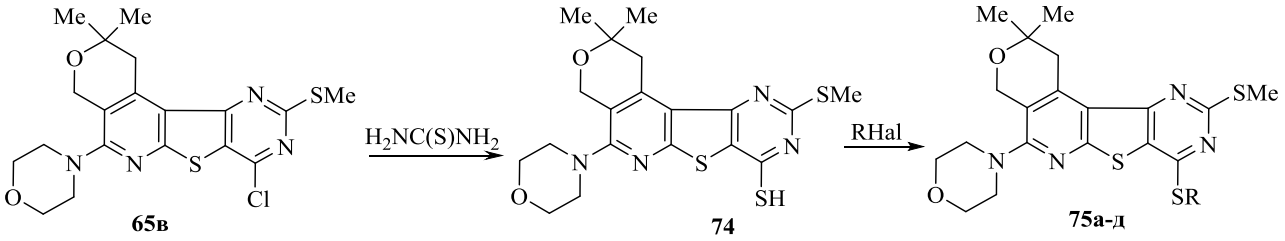
60-62а-г, 62д: X = O, n = 1, R = CH_3; **60д,е**, **63а-и**: X = CH_2, n = 1, R = H; **60ж,з**, **64а-е**: X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**60а,б, 61а-г**), пиперидин-1-ил (**60в-е, 62а-д, 63а-и**), морфолин-4-ил (**60ж,з, 64а-е**); R^2 = CH_3 (**60а,в,д,ж**), C_2H_5 (**60б,г,е,з**); R^3 = H (**61а,б, 62в-д, 63а-ж, 64а-г**); R^4 = $CH(CH_3)C_6H_5$ (**61а**), $(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$ (**61б**), 2-фурилметил (**62в**), пиридин-4-илметил (**62г**), пиридин-2-илметил (**62д**), CH_2Ph (**63а, 64а**), $(CH_2)_2C_6H_5$ (**63б, 64д**), *изо*-Bu (**63в**), $(CH_2)_2OH$ (**63г**), $(CH_2)_3OCH_3$ (**63д**), $(CH_2)_2NH_2$ (**63е, 64г**), тетрагидро-2-фурилметил (**63ж**), $(CH_2)_3CH_3$ (**64б**), $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (**64в**), $(CH_2)_3OH$ (**64е**); R^3R^4 = 1-этанолпиперазин-1-ил (**61в**), 1-метилпиперидин-4-ил (**61г**), морфолин-4-ил (**62а**), пиперидин-4-ил (**62б**), $(CH_2CH_2CH_3)_2$ (**63з**).

В продолжение исследований по синтезу функционально замещенных тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиримидинов изучены методы получения 2,4-дизамещенных в пиримидиновом кольце производных соответствующих гетероциклов. Кипячение *S*-алкильных производных 8-оксотиено[3,2-*d*]пиримидинона **55а,б,д, 56а,б** с хлорокисью фосфора привело к 10-алкилсульфанил-8-хлортиено[3,2-*d*]пиримидинам **65а-и**. Взаимодействием последних с аминами получены 5,8-диаминозамещенные 10-алкилсульфанилтиено[3,2-*d*]пиримидины **66а,б, 67а-г, 68а-ж, 69а,б, 70а-в, 71, 72а,б**, а действием алкоголята натрия в соответствующем спирте синтезированы 8-алкоксипроизводные **73а-д** [244-247].



65а-г,и, 66а,б, 67а-г, 68а-ж, 73а-в: X = O, n = 1, R = CH_3; **65д-ж, 69а,б, 70а,б, 71, 73г,д**: X = CH_2, n = 1, R = H; **65з, 72а,б**: X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**65а,д, 66а,б, 69а,б, 73а,б,г**), пиперидин-1-ил (**67а-г, 70а-в**), морфолин-4-ил (**68а-ж, 71, 72а,б, 73в,д**); R^2 = CH_3 (**65а-в,д,е,з, 66а,б, 67а-г, 68а-е, 69а,б,70а-в, 72а,б,73а,б,г**), $CH_2C_6H_5$ (**65г,ж,и, 68ж, 71, 73в,з**); R^3 = H (**66а, 67а,б, 68а-г,е, 69б, 70а-в**), C_2H_5 (**69а**); R^4 = 3-PyCH_2 (**66а**), $(CH_2)_2OH$ (**67а**), *н*-Bu (**67б**), $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (**68а**), $(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$ (**68б**), тетрагидро-2-фурилметил (**68в**), 2-фурилметил (**68г, 69б**, **70в**), *н*-C_6H_{13} (**68е**), *н*-C_4H_9 (**69а**), $(CH_2)_3OCH_3$ (**70а**), $(CH_2)_3N(CH_3)_2$ (**70б**); R^3R^4 = морфолин-4-ил (**66б, 67г, 72б**), пиперидин-1-ил (**67в**), 4-этанолпиперазин-1-ил (**68д**), 4-метилпиперазин-1-ил (**68ж**), пирролидин-1-ил (**71, 72а**); R^5 = CH_3 (**73а**), C_2H_5 (**73б-д**).

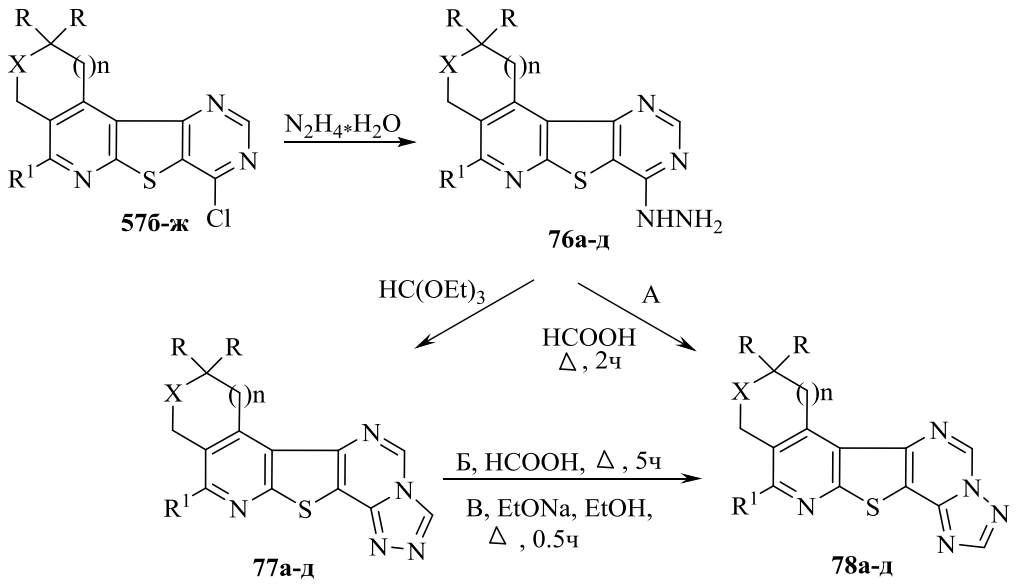
Синтез 8,10-дизамещенных производных пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидинов осуществлен на основе 2-тиометил-4-хлортиено[3,2-d]пиримидина. Взаимодействием соединения **65в** с тиомочевиной был получен 10-(тиометил)-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-d]пиримидин-8-(9*H*)тион (**74**), а алкилирование последнего алкилгалогенидами привело к тиоалкильным производным **75а-д** [246, 247].



75: R = $(CH_2)_2CH_3$ (**а**), $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (**б**), $(CH_2)_3COCH_3$ (**в**), $(CH_2)_3COOC_2H_5$ (**г**), $(CH_2)_2C_6H_5$ (**д**).

Согласно литературным данным производные триазолопиримидинов проявляют разнообразное биологическое действие – противоопухолевое [254], противосудорожное [255]. Пос-

леднее послужило предпосылкой для разработки методов синтеза пентациклических триазолопиримидинов, содержащих пиридотиенопиримидиновый фрагмент. Полученные 4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидины **57б-е** нуклеофильным замещением были превращены в соответствующие гидразинопроизводные **76а-д,** нагревание которых с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты или муравьиной кислотой привело к неоднозначным результатам. В первом случае образуются производные триазоло[4,3-*c*]пиримидина **77а-д**, а во втором – изомерные им триазоло[1,5-*c*]пиримидины **78а-д** (метод А). Изомеры **77** и **78** различаются по положению сигнала протона триазольного цикла в спектрах ЯМР ^{1}H. Сигнал триазольного протона соединений **77** смещен в более слабое поле (9.35 и 9.45 м.д.) относительно сигнала триазольного протона соединений **78** (8.40 и 8.47 м.д.), что, вероятно, связано с экранирующим эффектом магнитной анизотропии пиримидинового цикла [256].

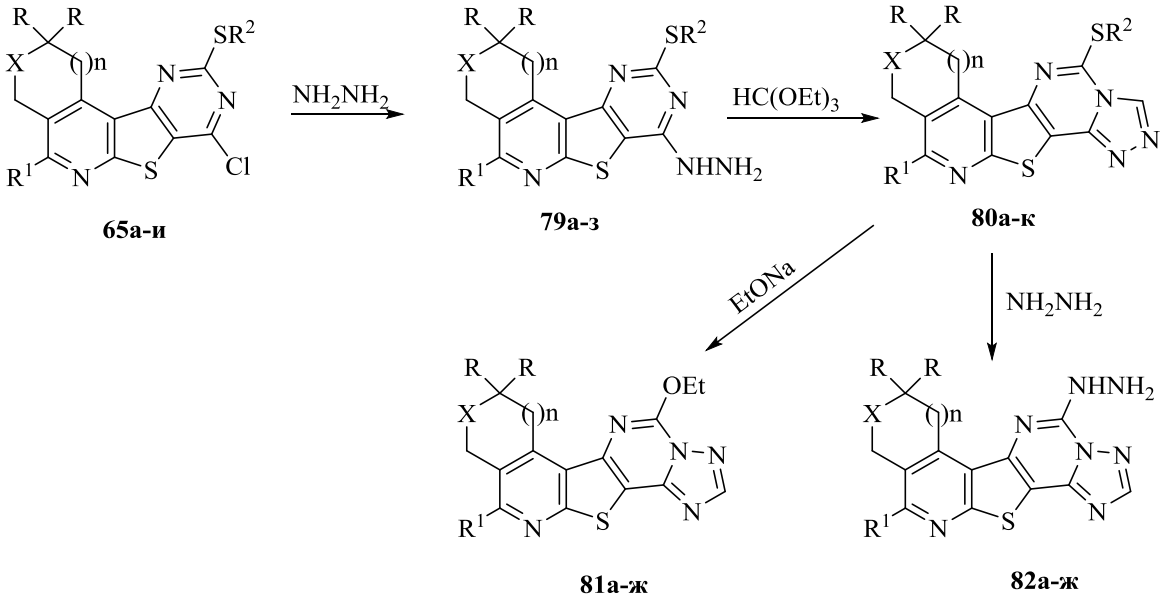


76-78а: X = O, n = 1, R = CH_3; **76-78б,в**: X = CH_2, n = 1, R = H; **76-78г,д**: X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**76-78б,г**), пиперидин-1-ил (**76-78а,в,д**).

Отметим также, что изомеры **77** имеют более высокие температуры плавления по сравнению с соединениями **78.** В обоих случаях предполагается первоначальное образование соединений **77,** которые впоследствии под действием кислоты перегруппировываются по Димроту с разрывом связи C-N пиримидинового цикла и обращением триазольного кольца в соединения **78.** Это предположение было подтверждено встречным синтезом: кипячением триазоло-[4,3-*c*]пиримидинов **77а-д** в муравьиной кислоте были получены изомеры **78а-д** (метод Б). Перегруппировка Димрота нами осуществлена также в условиях основного катализа. Так, кипячением изомеров **77а-д** в этаноле в присутствии каталитических количеств этилата натрия были получены изомерные триазоло[1,5-*c*]пиримидины **78а-д** (метод В) [214, 257-259].

Механизм перегруппировки Димрота как в кислой, так и в основной средах, подробно описан в работах [260, 261].

В продолжение исследований по синтезу аннелированных триазолопиримидинов осуществлен синтез функционально замещенных триазоло[4,3-*c*]- и [1,5-*c*]пиримидинов, изучена перегруппировка Димрота на этих системах в основной среде. Взаимодействием 10-тиоалкил-8-хлоротиено[3,2-d]пиримидинов **65а-и** с гидразингидратом были получены 8-гидразинопроизводные **79а-з**. Ранее нами было показано, что обработка гидразинопроизводных, не содержащих в 5-ом положении заместителей, ортомуравьиным эфиром проводит к триазоло[4,3-*c*]пиримидинам, а муравьиной кислотой – триазоло[1,5-*c*]пиримидинам [261]. Однако оказалось, что, если в 5-ом положении имеются *S*-метильные или *S*-бензильные заместители, в обоих случаях получаются триазоло[4,3-*c*]пиримидины **80а-к**. Об этом свидетельствуют синглеты протонов триазольной группы при 9.07-9.47 м.д., характерные для триазоло[4,3-*c*]-пиримидинов. Триазоло[1,5-*c*]пиримидины **81а-ж, 82а-ж** нами синтезированы перегруппировкой Димрота в услових основного катализа. В качестве оснований нами выбраны этилат натрия и гидразингидрат. Взаимодействием триазоло[4,3-*c*]пиримидинов **80а-к** с этилатом натрия и гидразингидратом были получены триазоло[1,5-*c*]пиримидины **81а-ж, 82а-ж**, в ЯМР ^{1}H спектрах которых синглетные сигналы CH групп триазольного кольца расположены при 8.28-8.58 м.д..



79-82а-в, 79ж, 80з,и: X = O, n = 1, R = CH_3; **79-82г-е, 79з, 80к:** X = CH_2, n = 1, R = H, **80-82ж**: X = CH_2, n = 0, R = H; R^1 = пирролидин-1-ил (**79-82а,г**), пиперидин-1-ил (**79-82б,д, 79ж, 80з**), морфолин-4-ил (**79-82в,е, 79з, 80ж,и,к, 81ж, 82ж**); R^2 = CH_3 (**79а-е, 80а-ж**), $CH_2C_6H_5$ (**79ж,з, 80з-к**).

В условиях реакции протекает одновременное замещение *S*-алкильних групп этокси- и гидразиногруппами, соответственно [262]. Механизм перегруппировки Димрота описан в работе [261], однако в данном случае уходящими группами являются не остатки оснований, а *S*-алкильные группы.

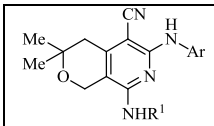
2.4. Строение и биологическая активность синтезированных соединений

Синтезированные соединения были подвергнуты биологическим исследованиям в лабораториях “Психофармакологии и патогистологии” и “Токсикологии и химиотерапии” ИТОХ НТЦОФХ НАН РА.

В лаборатории психофармакологии проводилось изучение нейротропной активности различных классов гетероциклических соединений по показателям, характеризующим противосудорожную, седативную, противотревожную активности, а также их центральное миорелаксантное действие. Исследование нейротропной активности этих соединений позволило выявить некоторые закономерности связи их строения с биологическим действием. В процессе изучения было установлено, что из 15-ти исследованных производных 6,8-диаминопирано[3,4-*c*]пиридинов довольно выраженным противосудорожным действием ($ЭД_{50}$ – 30-56 *мг/кг*) обладали соединения **15у,ф,ц,ш-я** (табл. 4) [209]. Последние исследованы на поведенческой модели “открытое поле”.

Таблица 4

Сравнительная антикоразоловая активность соединений **15у,ф,ц,ш-я** и диазепама

	Ar	R^1	Антагонизм с коразолом* ($ЭД_{50}$, *мг/кг*)
15у	2-$CH_3OC_6H_4$	CH_3	30.0(17.1÷45.6)
15ф	3-$CH_3OC_6H_4$	CH_3	32.0(20.0÷51.2)
15ц	3-$CH_3OC_6H_4$	$(CH_2)_2$-морфолин-4-ил	56.0(36.0÷80.3)
15ш	4-$CH_3OC_6H_4$	CH_3	33.0(24.8÷43.8)
15э	4-$CH_3OC_6H_4$	$(CH_2)_2OCH_3$	50.5(30.0÷72.5)
15ю	4-$CH_3OC_6H_4$	$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	43.0(25.2÷73.9)
15я	4-$CH_3OC_6H_4$	CH_2-2-тетрагидрофурил	41.0(23.5÷68.0)
Диазепам	–	–	0.5(0.4÷0.7)

*Доверительные интервалы при уровне вероятности *P*=0.05.

Кроме противосудорожной у соединений **15у,ф,ц,ш-я** выявлена слабая седативная активность (табл. 5). Изучение связи между строением производных 6,8-диаминопирано[3,4-*c*]пиридинов **15е-и,л,п,р,у-ц,ш-я** и их биологической активностью показало, что противосудорожную активность проявляют соединения с метоксигруппой во 2-ом, 3-ем и 4-ом положениях анилинового остатка **15у,ф,ц,ш-я**. Наибольшая активность обнаружена у соединений

15у,ф,ш, содержащих вместе с метокси группой метиламинный остаток в 8-ом положении пирано[3,4-*c*]пиридина (табл. 4, 5).

Таблица 5

Действие соединений **15у,ф,ш,я** и диазепама в тесте “открытое поле”

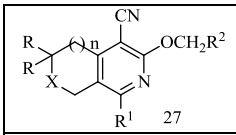
Соединение	Ar	R^1	Количество (в абсолютных значениях за 5 минут)*		
			горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	обследованных ячеек
Контроль к соединениям	–	–	22.5(19.3÷25.7)	6.5(4.8÷8.2)	4.8(4.0÷5.6)
15у	2-$CH_3OC_6H_4$	CH_3	14.0(10.2÷17.8)	7.8(5.8÷9.9)	3.6(2.3÷4.9)
15ф	3-$CH_3OC_6H_4$	CH_3	15.2(10.4÷18.3)	3.2(2.8÷3.6)	2.6(1.0÷4.1)
15ш	4-$CH_3OC_6H_4$	CH_3	18.3(12.0÷24.6)	7.6(5.7÷9.5)	3.5(2.4÷4.6)
15я	4-$CH_3OC_6H_4$	CH_2-2-тетрагидрофурил	24.3(18.2÷39.9)	4.3(2.9÷5.7)	2.8(1.1÷5.4)
Контроль к диазепаму	–	–	18.6(13.7÷23.5)	1.1(0.7÷1.5)	2.1(1.0÷3.2)
Диазепам	–	–	33.6(29.4÷37.8)	6.4(5.4÷7.4)	5.0(3.7÷6.3)

* Доверительные интервалы при уровне вероятности *P*=0.05.

При исследовании противосудорожного действия алкоксипроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов **27а-о** было обнаружено, что соединения **27а,д,з,к,н** обладают выраженным антикоразоловым действием. $ЭД_{50}$ у этих соединений колебалась от 50 до 80 *мг/кг*. По противосудорожной активности соединения **27а,д,з,к,н** в несколько раз превосходят активность контрольного препарата – этоксуксимида (табл. 6), причем наиболее активные из них содержат аллиловые группы, вне зависимости от характера конденсированного с пиридином цикла.

Таблица 6

Сравнительная антикоразоловая активность соединений **27а,д,з,к,н** и этосуксимида

 27	X	n	R	R^1	R^2	Антагонизм с коразолом* ($ЭД_{50}$, *мг/кг*)
27а	O	1	CH_3	пирролидин-1-ил	$CH=CH_2$	55 (44 ÷ 68.75)
27д	O	1	CH_3	морфолин-4-ил	$CH=CH_2$	50 (40 ÷ 62.5)
27з	CH_2	1	H	пиперидин-1-ил	$CH=CH_2$	58(48.3 ÷ 69.6)
27к	CH_2	1	H	морфолин-4-ил	$CH=CH_2$	75 (62.5 ÷ 90)
27н	CH_2	0	H	морфолин-4-ил	$CH=CH_2$	80 (64 ÷ 100)
Этосуксимид	–	–	–	–	–	155(117,5 ÷ 204,5)

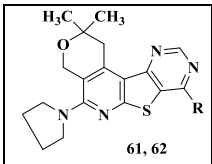
*В скобках уровни вероятности при *P* = 0.05

Изучение нейротропной активности 39-и производных тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиримидинов **60**, **61**, **63**, **64** показало, что среди производных, содержащих пирановое кольцо, антикоразоловая активность наиболее выражена у соединений **60б**, **61б-г**, которые по актив-

ности не уступают этосуксимиду, но, в то же время, по острой токсичности и терапевтическому индексу уступают контрольному препарату (табл. 7) [251].

Таблица 7

Антикоразоловая активность, миорелаксация и токсичность соединений **60б** и **61б-г**

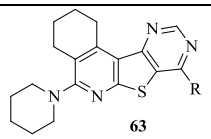
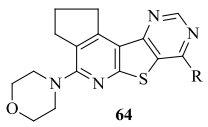
 61, 62	R	Антагонизм с коразолом ($ЭД_{50}$, *мг/кг*)*	Миорелаксация ($ТД_{50}$, *мг/кг*)*	ЗИ	Острая суточная токсичность ($ЛД_{50}$, *мг/кг*)*	ТИ
60б	OC_2H_5	130 (186.7-195)**	580 (483-696)**	4.5	780 (578-1053)**	6.0
61б	$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	72 (41.2-126)**	300 (248-363)**	4.0	370 (208-481)**	5.0
61в	1-этанол-пиперазин-4-ил	160 (128-200)**	480 (384-600)**	3.0	750 (564-998)**	4.7
61г	1-метил-пиперидин-4-ил	120 (92-156)**	475 (380-594)**	4.0	620 (496-775)**	5.0
Этосуксимид	-	155 (117-204.5)**	520 (412.6-655.2)**	3.4	1325 (1200-1460)**	8.5

*P = 0.05, ** статистически значимые различия

Соединения **63в-и**, **64б-е**, содержащие циклогексановое и циклопентановое кольца, изучались по показателям, характеризующим антиконвульсивную, седативную, противотревожную активность. При исследовании противосудорожного действия было обнаружено, что все производные в дозе 50 *мг/кг* обладают в той или иной степени антикоразоловой активностью. Однако наиболее выраженная активность наблюдалась у **63в,д,ж-и** и **64в,е**. Так, у **63в** и **63д** противосудорожный эффект наблюдается уже в дозе 16 *мг/кг*, а у **63и** – в дозе 21 *мг/кг*. Седативное, активирующее и противотревожное действие отобранных наиболее активных соединений **63в,д,ж-и** и **64в,е** изучали у крыс в тесте “открытое поле” при исследовании двигательной и ориентировочно-исследовательской активности. В поведенческих опытах с “открытым полем” среди исследуемых веществ соединения **63д,ж-и** оказывают антитревожное и активирующее действие (табл. 8) [253]. Анализируя полученные результаты можно отметить, что производные циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов **64в,е** в основном не меняли поведение животных, а соединения класса пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолинов **63д,ж-и** выраженно ослабляли характер поведения и вызывали седативный эффект. Полученные данные позволяют предположить принадлежность новых соединений к потенциально гипноседативным, а не активирующим транквилизаторам.

Таблица 8

Сравнительная антикоразоловая и исследовательская активность соединений **63в,д,ж-и**, **64в,е** и диазепама

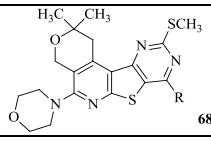
 **63**  **64**		Антагонизм с коразолом ($ЭД_{50}$, *мг/кг*)	Количество (в абсолютных значениях за 5 мин)		
№	R		горизонталь-ных перемещений	вертикаль-ных пере-мещений	обнюхи-ваний ячеек
Контроль к соединениям	–	–	27.8 (12.3÷ 29.3)*	7.0 (4.2 ÷ 9.8)	2.4 (1.5 ÷ 3.3)
63в	NH-*изо*-Bu	16.0 (8.8 ÷28.8)	25.0 (16.1 ÷ 33.9)	6.0 (4.2 ÷ 7.8)	–
63д	$NH(CH_2)_3OCH_3$	16.0 (8.8 ÷28.8)	12.8 (7.6 ÷ 18.3)	1.4 (0.9 ÷ 1.9)	–
63ж	NH-тетрагидро-2-фурилметил	26.5 (12.1 ÷ 58.3)	13.6 (27.9 ÷ 34,6)	3.6 (4.9 ÷ 12.7)	–
63з	$N(CH_2CH_2CH_3)_2$	23 (12.2 ÷ 47.5)	16.0 (13.9 ÷ 18.1)	4.2 (3.7 ÷ 4.7)	1.6 (1.0 ÷ 2.1)
63и	1-метилпиеразин-4-ил	21.0 (11.6 ÷ 37.8)	14.2 (10.1 ÷ 18.3)	2.6 (1.3 ÷ 3.9)	–
64в	$NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	35.0 (2.8 ÷56.0)	26.3 (16.8 ÷ 33.9)	6.8 (4.1 ÷8.1)	1.5 (1.1 ÷2.8)
64е	$NH(CH_2)_3OH$	42 (26.2 ÷67.2)	27.2 (16.0 ÷ 38.4)	7.1 (4.3 ÷10.0)	2.2 (1.3 ÷4.4)
Контроль, к диазепаму	–	–	18.6 (13.7 ÷ 23.5)	1.1 (0.7 ÷ 1.5)	2.1 (1.0 ÷ 3.2)
Диазепам	–	0.5 (0.4 ÷ 0.7)	33.6 (29.4 ÷ 37.8)	6.4 (5.4 ÷ 7.4)	5.0 (3.7 ÷ 6.3)

*Доверительные интервалы при уровне вероятности P=0.05.

Исследование противосудорожного действия 2,4-дизамещенных пирано[4',3':4,5]пиридо-[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидинов показало, что соединения **68а-д** и **75б-г** вызывают у мышей выраженный защитный противосудорожный и прогностический антитревожный эффект ($ЭД_{50}$ – 23-56 *мг/кг*) (табл. 9).

Таблица 9

Сравнительная антикоразоловая активность соединений **68а-д, 75б-г** и диазепама

 **68, 75**	R	Антагонизм с коразолом* ($ЭД_{50}$, *мг/кг*)
68а	$NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	40.0 (23.5 ÷68.0)
68б	$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	56.0 (36.0 ÷100.8)
68в	NH-тетрагидро-2-фурилметил	34.0 (25.3 ÷45.7)
68г	NH-2-фурилметил	40.0 (23.5 ÷68.0)
68д	4-этанолпиперазин	56.0 (36.0 ÷100.8)
75б	$S(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	56.0 (36.0 ÷100.8)
75в	$S(CH_2)_3COCH_3$	40.0 (23.5 ÷68.0)
75г	$S(CH_2)_3COOC_2H_5$	23.0 (15.9 ÷ 33.1)
диазепам	–	0.51(0.39 ÷ 0.69)

*В скобках уровни вероятности при P = 0.05

В поведенческих опытах с “открытым полем” наиболее активные соединения **68в** и **75г** проявляют седативное действие (табл. 10) [246].

Таблица 10

Сравнительная антикоразоловая и исследовательская активности соединений **68в, 75г** и диазепама

Соединение	Антагонизм с коразолом ($ЭД_{50}$ мг/кг)	Количество (в абсолютных.значениях за 5 мин) *		
		горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	обследованных ячеек
Контроль, к соединениям	-	43.2 (15÷ 71.4)	8.3 (3.25÷ 13.4)	2.7 (1.5÷3.9)
68в	34.0 (25.3 ÷45.7)	20.2 (17.7÷32.7)	4.0 (3.1÷4.9)	-
75г	23.0 (15.9 ÷33.1)	29.8 (9.3÷50.3)	7.0 (0.6÷ 13.4)	-
Контроль, к диазепаму	-	18.6 (13.7÷ 23.5)	1.1 (0.7 ÷ 1.5)	2.1 (1.0 ÷ 3.2)
Диазепам	0.5 (0.4 ÷ 0.7)	33.6 (29.4 ÷37.8)	6.4 (5.4 ÷ 7.4)	5.0 (3.7 ÷ 6.3)

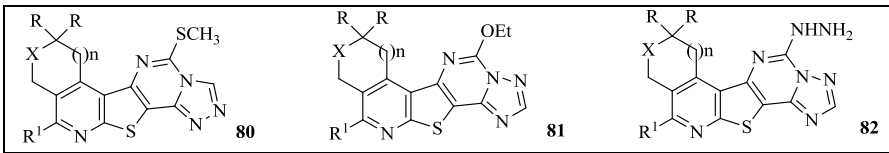
* Доверительные интервалы при уровне вероятности $P = 0.05$

Изучение связи между строением тетрациклических тиено[3,2-d]пиримидинов **60**, **61**, **63**, **64, 68, 75** и их биологической активностью позволило констатировать, что соединения, содержащие пирановое кольцо, уступают по активности их аналогам с циклогексановым и циклопентановым кольцами. В то же время, соединения с SCH_3 группой во втором положении пиримидинового кольца менее активны по сравнению с их незамещенными аналогами.

Изучение нейротропной активности триазоло[4,3-*c*(1,5-*c*)]пиримидинов **80-82** показало, что соединения **80а,б,г-к, 81д,е** и **82в,д,ж** в дозе 50 *мг/кг* предупреждали судороги у 20-40% животных, а соединения **80в**, **81а-г,ж** и **82а,б,г,е** обладали выраженным потивосудорожным действием ($ЭД_{50}$ – 30-56 *мг/кг* (табл. 11).

Таблица 11

Сравнительная антикоразоловая активность триазоло[4,3-*c*]-, [1,5-*c*]пиримидинов

					Антагонизм с коразолом* ($ЭД_{50}$, мг/кг)
№	X	n	R	R^1	
80в	O	1	CH_3	морфолин-4-ил	55.0 (39.2 ÷ 77.0)
81а	O	1	CH_3	пирролидин-1-ил	56.0 (43 ÷ 72.8)
81б	O	1	CH_3	пиперидин-1-ил	38.0 (29.2 ÷ 49.4)
81в	O	1	CH_3	морфолин-4-ил	35.0 (28.0 ÷ 43.75)
81г	CH_2	1	H	пирролидин-1-ил	40.0 (26.7 ÷ 60.0)
81ж	CH_2	0	H	морфолин-4-ил	50.0 (39.0 ÷ 64.0)
82а	O	1	CH_3	пирролидин-1-ил	44.3 (35.44 ÷ 55.38)
82б	O	1	CH_3	пиперидин-1-ил	34.0 (27.86 ÷ 41.48)
82г	CH_2	1	H	пирролидин-1-ил	53.0 (36.6 ÷ 76.85)
82е	CH_2	1	H	морфолин-4-ил	30.0 (21.4 ÷ 42.0)
Диазепам	–	–	–	–	0.51 (0.39 ÷ 0.69)

Следует отметить, что производные триазоло[4,3-*c*]пиримидинов **80** по противосудорожной активности уступают соответствующим триазоло[1,5-*c*]пиримидинам **81, 82**. Кроме того, в поведенческой модели “открытое поле” производные триазоло[1,5-*c*]пиримидинов **81в**,**г** и **82б,е** проявляют анксиолитическое действие (табл. 12) [262].

Таблица 12

Исследовательская активность соединений **81в,г**, **82б,е** и диазепама на модели “открытое поле”

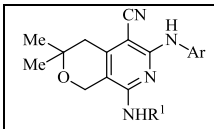
Соединение	X	n	R	R^1	Количество (в абсолютных.значениях за 5 мин) *		
					горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	обследованных ячеек
Контроль - эмульгатор	–	–	–	–	22.8 ± 3.1	5.4 ± 1.9	1.8 ± 0.3
81в	O	1	CH_3	морфолин-4-ил	20.8 ± 4.7	4.2 ± 1.2	3.2 ± 0.8
81г	CH_2	1	H	пирролидин-1-ил	14.4 ± 4.5	5.0 ± 2.2	3.5 ± 1.1
82б	O	1	CH_3	пиперидин-1-ил	22.5 ± 4.5	5.1 ± 2.1	4.0 ± 2.1
82е	CH_2	1	H	морфолин-4-ил	26.8 ± 4.9	5.6 ± 1.5	3.8 ± 1.2
Диазепам	–	–	–	–	33.6 ± 3.2	8.3 ± 1.1	5.0 ± 1.3

Доверительные интервалы при уровне вероятности * $P \leq 0.05$

Изучение антимикробного действия синтезированных соединений в лаборатории токсикологии и химиотерапии показало, что диаминопроизводные пирано[3,4-*c*]пиридина **15** проявляют антимикробную активность с ингибированием зоны между 10-20 *мм* [208] (табл. 13). Причем, соединения **15с,т,** содержащие в 6-ом положении 2-метоксифенильную группу, оказывают выраженную антимикробную активность на *Staphylococcus aureus 209p*.

Таблица 13

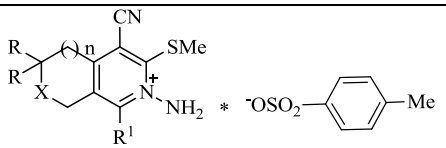
Антимикробная активность диаминопроизводных пирано[3,4-с]пиридинов **15**

	Ar	R^1	Диаметр зон ингибирования роста (*мм*)			
			Staphylococcus aureus		*Sh. dysenteriae flexneri 6858*	*E. coli 0-55*
			209p	*1*		
15а	C_6H_5	CH_3	11	10	11	15
15б	C_6H_5	$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	12	10	14	12
15в	C_6H_5	CH_2-2-фурил	14	13	12	13
15г	C_6H_5	$(CH_2)_2OCH_3$	13	12	14	17
15д	C_6H_5	$(CH_2)_3$-морфолин-4-ил	15	12	14	14
15к	3-$CH_3C_6H_4$	CH_3	12	18	11	13
15м	4-$CH_3C_6H_4$	CH_3	14	11	15	18
15н	4-$CH_3C_6H_4$	C_4H_9	14	12	16	15
15о	4-$CH_3C_6H_4$	$CH_2C_6H_5$	10	14	11	14
15с	2-$CH_3OC_6H_4$	$(CH_2)_2OCH_3$	18	13	15	14
15т	2-$CH_3OC_6H_4$	$(CH_2)_2$-морфолин-4-ил	20	14	12	12
15ч	4-$CH_3OC_6H_4$	$(CH_2)_2$-морфолин-4-ил	12	14	15	14
5 НОК	–	–	23	23	25	26

Исследование антимикробной активности *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов **22а-и** показало, что испытуемые вещества проявляют выраженную бактериостатическую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 14-25 *мм* (табл. 14) [216]. Однако имеются некоторые различия в активности. Так, соединения, содержащие в структуре морфолиновое **22в, 22ж** или пирролидиновое кольцо **22а, 22д,** обладают умеренной активностью (d = 14-20 *мм*), а **22и**, содержащее морфолиновое и циклопентановое кольца, проявляет относительно высокую активность (d = 15-23 *мм*). Соединения, содержащие в структуре пиперидин или метилпиперидин **22б,г,е,з,** обладают высокой антибактериальной активностью, особенно в отношении стафилококков (d = 23-25 *мм*), по активности в основном не уступая контрольному препарату 5 НОК (d = 23-26 *мм*). Наиболее активные вещества изучены также методом “двукратных серийных разведений”. Установлено, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) соединений на стафилококке 209р составляет 250-500 *мкг/мл*, а на дизентерийной палочке – 500-1000 *мкг/мл* (табл. 14) [216].

Таблица 14

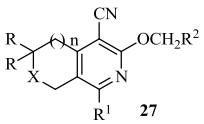
Антимикробная активность *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов **22а-и**

					Диаметр зоны угнетения роста в *мм*				МПК в *мкг/мл*	
					Staphylococcus aureus		*Sh. dysenteriae Flexneri 6858*	*E. coli 0-55*	*Staphylococcus aureus 209р*	*Sh. dysenteriae flexneri 6858*
№	X	n	R	R^1	*209р*	*1*				
22а	O	1	CH_3	пирролидин-1-ил	17	17	14	14	–	–
22б	O	1	CH_3	пиперидин-1-ил	25	22	18	17	500	1000
22в	O	1	CH_3	морфолин-4-ил	20	14	14	14	–	–
22г	O	1	CH_3	4-метилпиперидино	24	21	19	18	250	500
22д	CH_2	1	H	пирролидин-1-ил	20	18	14	15	–	–
22е	CH_2	1	H	пиперидин-1-ил	25	23	27	23	250	500
22ж	CH_2	1	H	морфолин-4-ил	19	17	20	17	–	–
22з	CH_2	1	H	4-метилпиперидино	25	25	26	22	250	500
22и	CH_2	0	H	морфолин-4-ил	23	18	16	15	500	1000
5 НОК	–	–	–	–	23	23	25	26	31.2	62.5

Исследование антимикробной активности соединений **27б,д,е,з,к,л,н,о** содержащих О-аллиловые(пропаргиловые) группы показало, что они проявляют активность в отношении использованных штаммов: диаметр зон ингибирования роста d = 10-15 *мм* (табл. 15).

Таблица 15

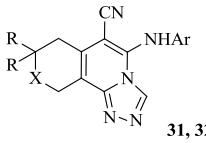
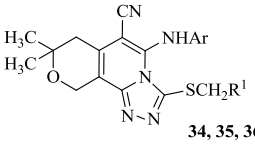
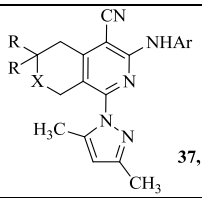
Антимикробная активность алкоксипроизводных пиридинов

 27	X	n	R	R^1	R^2	Диаметр зоны угнетения роста в *мм*			
						Staphylococcus aureus		*Sh. dysenteriae flexneri 6858*	*E.coli 0-55*
						209p	*1*		
27б	O	1	CH_3	пирролидин-1-ил	C≡CH	12	11	14	14
27к	O	1	CH_3	морфолин-4-ил	$CH=CH_2$	10	11	13	11
27л	O	1	CH_3	морфолин-4-ил	C≡CH	14	12	13	11
27п	CH_2	1	H	пиперидин-1-ил	$CH=CH_2$	14	12	12	11
27с	CH_2	1	H	морфолин-4-ил	$CH=CH_2$	12	11	12	11
27т	CH_2	1	H	морфолин-4-ил	C≡CH	12	10	12	12
27ц	CH_2	0	H	морфолин-4-ил	$CH=CH_2$	13	12	12	11
27ч	CH_2	0	H	морфолин-4-ил	C≡CH	15	12	12	11
Фуразолидон	–	–	–	–	–	25	24	24	24

Изучение антимикробной активности новых конденсированных систем – триазоло[4,3-*a*]-пиридинов **31, 32, 34-36** и пиразолопиридинов **37, 38** показало, что исследуемые триазоло-[4,3-*a*]пиридины проявляют слабую активность в отношении всех использованных штаммов (d = 10-18 *мм*), а пиразолсодержащие представители **37, 38** оказывают такую же активность только в отношении грамотрицательных штаммов (табл. 16) [212]. Исключение составляет соединение **37ж,** которое содержит в 4-ом положении арильного кольца атом хлора.

Таблица 16

Антимикробная активность триазоло[4,3-*a*]пиридинов, пиразолопиридинов и фуразолидона

 31, 32  34, 35, 36  37, 38					Диаметр зон ингибирования роста (*мм*)			
					Staphylococcus aureus		*Sh. dysenteriae flexneri 6858*	*E. coli 0-55*
Соед.	X	R	Ar	R^1	*209p*	*1*		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
31а	O	CH_3	C_6H_5	–	15	14	14	16
31в	O	CH_3	$4\text{-}CH_3C_6H_4$	–	16	14	14	14
31д	O	CH_3	$3\text{-}CH_3OC_6H_4$	–	10	10	11	10
32е	CH_2	H	$3\text{-}CH_3OC_6H_4$	–	11	11	12	10
32ж	CH_2	H	$4\text{-}CH_3OC_6H_4$	–	10	10	10	10
32з	CH_2	H	$4\text{-}ClC_6H_4$	–	10	10	10	10
34а	–	–	C_6H_5	$CONHC_6H_5$	16	17	14	18
34г	–	–	C_6H_5	$CO\text{-}4\text{-}ClC_6H_4$	10	0	11	12
34д	–	–	C_6H_5	$(CH_2)_2C_6H_5$	10	0	10	10
34е	–	–	C_6H_5	$CON(C_4H_9)_2$	0	10	10	12
34ж	–	–	C_6H_5	$CON(C_6H_5)_2$	0	10	11	11
34з	–	–	C_6H_5	$CONH\text{-}3\text{-}CH_3C_6H_4$	0	0	10	10
34к	–	–	C_6H_5	$CONH\text{-}3,4\text{-}ClC_6H_3$	10	0	10	10

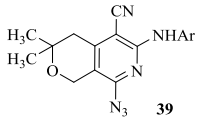
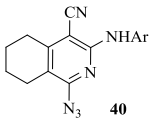
Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6	7	8	9
34л	–	–	C_6H_5	CO-3-$NO_2C_6H_4$	0	0	10	11
34м	–	–	C_6H_5	CO-4-$NO_2C_6H_4$	10	10	10	10
35б	–	–	3-$CH_3C_6H_4$	(CO)-морфолин-4-ил	17	18	16	14
36а	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	$CH_2CH(CH_3)_2$	15	14	15	14
36б	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	CONH-4-$C_2H_5OC_6H_4$	14	14	16	15
36в	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	CONH-2,4-$CH_3C_6H_3$	14	15	14	16
36г	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	CONH-4-$CH_3OC_6H_4$	10	10	11	11
36д	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	CONH-3-$CH_3OC_6H_4$	10	11	10	10
36е	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	4-$CH_3OC_6H_4$	10	10	11	10
36ж	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	2-ClC_6H_4	10	10	10	10
36и	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	4-$NO_2C_6H_4$	0	0	10	10
36к	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	CO-4-$NO_2C_6H_4$	0	0	10	10
36л	–	–	4-$CH_3C_6H_4$	$CON(C_6H_5)_2$	0	0	10	11
37а	O	CH_3	C_6H_5	–	0	0	14	15
37б	O	CH_3	3-$CH_3C_6H_4$	–	0	0	10	10
37в	O	CH_3	4-$CH_3C_6H_4$	–	0	0	15	15
37г	O	CH_3	2-$CH_3OC_6H_4$	–	0	0	14	14
37д	O	CH_3	3-$CH_3OC_6H_4$	–	0	0	14	16
37е	O	CH_3	4-$CH_3OC_6H_4$	–	0	0	11	10
37ж	O	CH_3	4-ClC_6H_4	–	17	17	19	19
38а	CH_2	H	C_6H_5	–	0	0	10	10
38в	CH_2	H	3-$CH_3C_6H_4$	–	0	0	13	12
38г	CH_2	H	4-$CH_3C_6H_4$	–	0	0	10	10
38д	CH_2	H	2-$CH_3OC_6H_4$	–	0	0	13	10
38е	CH_2	H	3-$CH_3OC_6H_4$	–	0	0	13	10
38ж	CH_2	H	4-$CH_3OC_6H_4$	–	0	0	17	11
Фуразолидон			–	–	25	24	24	24

Исследование антимикробной активности азидопроизводных **39**, **40** показало, что они проявляют умеренную противомикробную активность в отношении всех использованных штаммов (d = 10-21 *мм*) [229] (табл. 17).

Таблица 17

Антимикробная активность азидопиридинов и фуразолидона

 **39**	 **40**	Диаметр зон ингибирования роста (*мм*)			
		Staphylococcus aureus		*Sh. dysenteriae flexneri 6858*	*E. coli 0-55*
Соединение	Ar	*209р*	*1*		
1	2	3	4	5	6
39а	C_6H_5	18	17	20	18
39б	3-$CH_3C_6H_4$	18	17	19	19

Продолжение таблицы 17

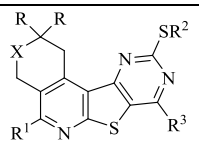
1	2	3	4	5	6
39в	4-$CH_3C_6H_4$	10	10	13	14
39г	2-$CH_3OC_6H_4$	18	17	19	18
39д	3-$CH_3OC_6H_4$	10	10	12	15
39е	4-$CH_3OC_6H_4$	20	19	21	20
39ж	4-ClC_6H_4	12	12	13	14
40а	C_6H_5	16	12	12	10
40б	2-$CH_3C_6H_4$	11	10	12	11
40в	3-$CH_3C_6H_4$	16	14	17	13
40г	4-$CH_3C_6H_4$	15	14	15	14
40д	2-$CH_3OC_6H_4$	11	10	12	13
40е	3-$CH_3OC_6H_4$	12	12	14	11
40ж	4-$CH_3OC_6H_4$	11	10	17	11
40з	4-ClC_6H_4	12	12	13	10
Фуразолидон	–	25	24	24	24

Нужно отметить, что соединения **40,** содержащие циклогексановое кольцо, менее активны, чем соответствующие производные пирано[3,4-*c*]пиридинов **39**. Наблюдается также увеличение антимикробной активности при переходе от диаминопроизводных **15** к соответствующим азидопроизводным **39** (табл. 13, 17) [208, 229].

Изучением антимикробной активности тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиримидинов **59, 60, 62, 66-70, 73** установлено, что незамещенные во 2-ом положении пиримидинового кольца соединения **59, 60, 62** проявляют слабую активность или лишены антимикробной активности (d = 0-14 *мм*). Производные тиено[3,2-*d*]пиримидинов **66-70**, **73,** содержащие во 2-ом положении *S*-алкильные группы, более активны (d = 10-16 *мм*) (табл. 18) [244, 245].

Таблица 18

Антимикробная активность 5,8-диаминозамещенных и 8-алкоксипроизводных алкилсульфанилтиено[3,2-*d*]пиримидинов

 **66 - 71, 73**						Диаметр зон ингибирования роста (*мм*)			
						Staphylococcus aureus		*Sh. dysenteriae flexneri 6858*	*E. coli 0-55*
№	X	R	R^1	R^2	R^3	*209p*	*1*		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
66а	O	CH_3	пирролидин-1-ил	CH_3	NH-3-PyCH_2	12	14	13	12
67а	O	CH_3	пиперидин-1-ил	CH_3	$NH(CH_2)_2OH$	10	10	10	10
67б	O	CH_3	пиперидин-1-ил	CH_3	NH-*n*-Bu	10	10	12	10

Продолжение таблицы 18

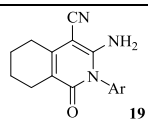
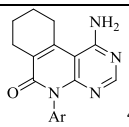
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
67г	O	CH_3	пиперидин-1-ил	CH_3	морфолин-4-ил	13	12	15	12
68е	O	CH_3	морфолин-4-ил	CH_3	NH-*n*-C_6H_{11}	13	12	13	15
68ж	O	CH_3	морфолин-4-ил	Bn	4-метилпиперазин	10	12	13	14
69б	CH_2	H	пирролидин-1-ил	CH_3	NH-2-фурилметил	12	11	10	15
70а	CH_2	H	пиперидин-1-ил	CH_3	$NH(CH_2)_3OCH_3$	16	14	15	10
70б	CH_2	H	пиперидин-1-ил	CH_3	$NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$	13	12	14	10
70в	CH_2	H	пиперидин-1-ил	CH_3	NH-2-фурилметил	15	14	15	10
73б	O	CH_3	пирролидин-1-ил	CH_3	OC_2H_5	13	10	15	14
73в	O	CH_3	морфолин-4-ил	Bn	OC_2H_5	14	11	14	15
73д	CH_2	H	морфолин-4-ил	Bn	OC_2H_5	10	13	11	14
Фуразолидон			–	–	–	25	24	24	24

В лаборатории токсикологии и химиотерапии изучено противоопухолевое действие 28-и синтезированных соединений.

В ряду 2-*N*-замещенных пиридин-1-онов **19** противоопухолевую активность в отношении саркомы 180 проявляют соединения **19г,д,з** (48.6-50.5 %). Образование пиримидинового цикла (соединения **47г,д,з**) приводит к уменьшению активности – 35.2-44.8 % (табл. 19).

Таблица 19

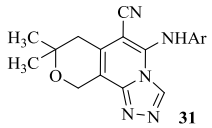
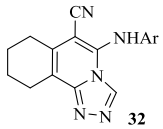
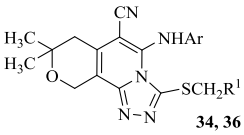
Противоопухолевая активность соединений **19** и **47**

 **19**	 **47**	Токсичность *мг/кг*		Противоопухолевая активность на саркоме 180		
Соединение	Ar	$ЛД_{100}$	МПД	Доля (*мг/кг*)	Т (%)	Р
19г	4-$CH_3C_6H_4$	2500	1500	200	49.6	<0.05
19д	2-$OCH_3C_6H_4$	2000	1200	150	48.6	<0.05
19з	4-ClC_6H_4	2500	1500	200	50.5	<0.05
47г	4-$CH_3C_6H_4$	2500	1500	200	44.8	<0.05
47д	2-$CH_3OC_6H_4$	2500	1500	150	35.2	=0.05
47з	4-ClC_6H_4	2500	1500	200	42.8	=0.05

Изучена противоопухолевая активность и острая токсичность триазолопиридинов **31, 32, 34, 36**. При изучении острой токсичности испытуемых соединений установлено, что они малотоксичны, их $ЛД_{100}$ колеблется в пределах 2000-2250 *мг/кг*, а МПД – 1000-1200 *мг/кг* [212]. Химиотерапевтические опыты показали, что вещества **34к,л** проявляют слабую противоопухолевую активность, угнетая рост саркомы 180 на 28.8-34.6% (р=0.05), а остальные соединения практически лишены активности (табл. 20).

Таблица 20

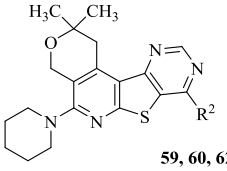
Противоопухолевая активность соединений **31в,е**, **32д**, **34к-м** и **36а,б,д,з-к**

 **31**	 **32**	 **34, 36**	Токсичность *мг/кг*		Противоопухолевая активность на саркоме 180		
№	Ar	R^1	$ЛД_{100}$	МПД	доля (*мг/кг*)	Т (%)	Р
31в	4-$CH_3C_6H_4$	–	2500	1500	200	25.0	–
31е	4-$OCH_3C_6H_4$	–	2000	1250	150	–	>0.05
32д	2-$OCH_3C_6H_4$	–	2000	1200	150	21.2	>0.05
34к	C_6H_5	CONH-3,4-ClC_6H_3	2000	1200	200	34.6	=0.05
34л	C_6H_5	CO-3-$NO_2C_6H_4$	>2500	–	250	28.8	>0.05
34м	C_6H_5	CO-4-$NO_2C_6H_4$	>2500	–	250	–	–
36а	4-$CH_3C_6H_4$	$CH_2CH(CH_3)_2$	2000	1200	150	–	–
36б	4-$CH_3C_6H_4$	CONH-4-$C_2H_5OC_6H_4$	>2500	–	250	19.0	>0.05
36д	4-$CH_3C_6H_4$	CONH-3-$CH_3OC_6H_4$	>2500	–	250	21.2	>0.05
36з	4-$CH_3C_6H_4$	CONH-3,4-ClC_6H_3	2000	1200	150	–	–
36и	4-$CH_3C_6H_4$	4-$NO_2C_6H_4$	>2500	–	250	20.0	>0.05
36к	4-$CH_3C_6H_4$	CO-4-$NO_2C_6H_4$	>2500	–	250	22.0	>0.05

Из тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиримидинов **59, 60, 62** наиболее высокую противоопухолевую активность проявляют соединения **59д, 60в, 62б-г** (38.0 - 45.3 %) (табл. 21).

Таблица 21

Противоопухолевая активность соединений **59**, **60**, **62**

 **59, 60, 62**		Токсичность *мг/кг*		Противоопухолевая активность на саркоме 180		
№	R^2	$ЛД_{100}$	МПД	Доля (*мг/кг*)	Т (%)	Р
59г	SCH_3	>2500	–	250	17.6	>0.05
59д	$SCH_2CONH(CH_2)_2C_6H_5$	>2500	–	250	38.7	=0.05
59е	$SCH_2CONHC_6H_5$	>2500	–	250	35.5	=0.05
60в	OCH_3	>2500	–	250	40.4	=0.05
60г	OC_2H_5	>2500	–	250	36.2	=0.05
62а	морфолин-4-ил	2500	1750	200	28.0	>0.05
62б	пиперидин-1-ил	2500	1750	200	38.0	=0.05
62в	NH-2-фурилметил	>2500	–	250	45.3	=0.05
62г	NH-пиридин-4-ил-метил	>2500	–	250	39.0	=0.05
62д	пиридин-2-ил-метил	>2500	–	250	24.0	>0.05

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boetius. Масс-спектры получены на приборе ‘‘MX-1321A’’ с системой прямого ввода образца в источник ионов. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировались на приборе “Varian Mercury - 300” с частотой 300.08 и 75.46 *МГц* в ДМСО-d_6, ДМСО-d_6/CCl_4:1/3 и $CDCl_3$, внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”, проявитель – пары йода.

Общая методика получения конденсированных 6-амино-2-(арилимино)тиопиран-5-карбонитрилов 7б-з, 8б-з. Замещенный анилин (10 *ммолей*) добавляют при перемешивании к суспензии 5 *ммолей* соединений **3** или **4** в 10 *мл* абсолютного этанола. Реакционную смесь выдерживают при 75 °С в течение 1.5 *ч*, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в холодную воду. Получают кристаллы соединений **7**, которые отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 22, 23), а также соединения **8** в виде масла.

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6):

7в. 20.9; 26.0; 39.1; 60.1; 68.8; 76.3; 114.3; 115.8; 116.3; 120.0; 124.0; 129.0; 137.8; 138.5; 149.4; 150.1; 160.3.

7г. 20.3; 26.0; 39.1; 60.1; 68.8; 76.3; 114.4; 115.8; 119.3; 129.6; 132.3; 137.7; 147.6; 149.6; 160.2.

7д. 26.0; 39.1; 55.0; 60.0; 68.8; 76.4; 112.0; 114.3; 115.9; 120.4; 120.8; 124.2; 137.4; 138.9; 149.0; 150.5; 160.9.

7ж. 26.0; 39.1; 54.7; 60.1; 68.8; 76.2; 114.4; 115.8; 120.5; 137.5; 143.1; 149.8; 155.7; 160.2.

7з. 26.0; 39.2; 60.0; 68.9; 76.5; 114.2; 115.6; 121.3; 128.0; 129.1; 138.7; 148.7; 150.6; 160.0.

Общая методика получения конденсированных 2-амино-1-арил-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилов 9б-з, 10б-з.

а) К раствору этилата натрия, полученному из 253 *мг* (11 *ммолей*) натрия и 25 *мл* абсолютного этанола, прибавляют 10 *ммолей* соответствующего соединения **7** или **8**. Смесь выдерживают при 50°С в течение 0.5 *ч*, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в холодную воду. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из нитрометана (табл. 24, 25).

б) К раствору 10 *ммолей* динитрилов **5** или **6** и 10 *ммолей* замещенных фенилизотиоцианатов в 2 *мл* диметилформамида добавляют по каплям при перемешивании 1 *мл* триэтиламина. Смесь выдерживают при 50 °С в течение 1 *ч*, затем охлаждают до комнатной температуры и

добавляют 4 *мл* метанола. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из нитрометана (табл. 24, 25).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6):

9в. 20.8; 25.8; 25.9; 37.4; 61.6; 68.7; 78.5; 115.1; 122.7; 124.9; 128.3; 129.7; 129.8; 137.5; 139.7; 141.5; 153.9; 178.0.

9г. 20.8; 26.0; 37.4; 61.6; 68.7; 78.6; 115.1; 122.7; 127.7; 130.7; 135.0; 138.5; 141.5; 154.0; 178.2.

9д. 25.7; 26.3; 37.4; 55.3; 61.6; 68.7; 78.2; 113.0; 115.2; 121.3; 122.4; 125.6; 129.0; 130.7; 153.9; 177.9.

9е. 25.8; 25.9; 37.4; 54.8; 61.6; 68.7; 78.5; 113.4; 115.1; 115.2; 119.7; 122.7; 130.6; 138.5; 141.5; 153.9; 160.7; 177.9.

9ж. 25.9; 26.3; 37.4; 54.9; 61.7; 68.7; 78.4; 115.2; 115.3; 122.6; 129.0; 130.0; 141.4; 154.3; 159.5; 178.5.

9з. 25.9; 37.4; 61.5; 68.7; 78.7; 115.1; 122.5; 129.9; 130.2; 134.2; 136.3; 141.9; 154.0; 177.9.

10б. 16.7; 21.2; 22.3; 28.2; 28.4; 78.3; 115.5; 126.3; 127.5; 127.6; 129.0; 131.5; 134.9; 137.4; 144.3; 152.7; 180.8.

10в. 20.8; 21.2; 22.4; 28.2; 28.4; 78.4; 115.6; 124.8; 126.3; 128.2; 129.5; 129.7; 138.5; 139.6; 144.2; 153.1; 181.8.

10г. 20.8; 21.2; 22.4; 28.2; 28.5; 78.5; 115.6; 126.3; 127.5; 130.6; 136.0; 138.2; 144.3; 153.3; 182.0.

10д. 21.2; 22.4; 28.2; 28.5; 55.3; 78.1; 113.0; 115.8; 121.3; 126.0; 126.7; 128.9; 130.4; 144.2; 153.2; 153.8; 181.7.

10е. 21.2; 22.4; 28.2; 28.4; 54.8; 78.5; 113.4; 114.8; 115.6; 119.6; 126.2; 130.6; 139.5; 144.3; 153.2; 160.7; 181.7.

10ж. 21.2; 22.4; 28.2; 28.4; 54.8; 78.4; 115.2; 115.7; 126.2; 128.9; 131.1; 144.3; 153.6; 159.3; 182.4.

10з. 21.2; 22.4; 28.3; 28.4; 78.6; 115.6; 126.1; 129.8; 130.2; 133.9; 137.4; 144.8; 153.3; 181.8.

Общая методика получения конденсированных 2-амино-3-циано-1-арил-6-метилтио-пиридиниум-метансульфанатов 11б-ж, 12б-з. Смесь 10 *ммолей* соответствующего тиона **9** или **10**, 15 *ммолей* диметилсульфата и 20 *мл* толуола нагревают с обратным холодильником в течение 10-15 *мин*. После охлаждения выпавшие кристаллы соединений **11б-ж** отфильтровывают, промывают холодным метанолом, сушат и перекристаллизовывают из диоксана (табл. 26, 27), а соединения **11з** и **12б-з** получают в виде масла.

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6):

11в. 18.6; 20.9; 26.1; 38.6; 59.9; 66.2; 69.8; 98.2; 111.9; 124.3; 125.6; 127.7; 130.1; 131.5; 135.6; 140.3; 147.9; 154.4; 157.4.

11г. 18.5; 20.9; 26.1; 38.7; 60.0; 66.2; 69.8; 98.2; 111.9; 125.6; 127.2; 131.0; 133.2; 140.7; 148.2; 154.6; 157.4.

Физико-химические данные и ЯМР ^{1}H данные соединений **7а-11а** приведены в работах [69, 206, 207].

Общая методика получения конденсированных 2-ариламино-6-гидразиноникотинонитрилов 13б-ж, 14б-з. Смесь 10 *ммолей* соединения **9а-ж** или **10б-з**, 10 *мл* ДМСО и 10 *мл* гидразин гидрата кипятят с обратным холодильником в течение 12 *ч*. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из диоксана (табл. 28, 29).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/ CCl_4:1/3):

13а. 25.9; 37.5; 57.8; 68.9; 78.9; 103.8; 116.8; 120.4; 121.3; 127.6; 140.0; 144.0; 155.1; 155.2.

13б. 21.0; 25.8; 37.4; 57.7; 68.8; 78.8; 103.7; 116.7; 117.5; 120.9; 122.1; 127.5; 136.7; 139.8; 143.9 155.0; 155.1.

13в. 20.3; 25.8; 37.5; 57.8; 68.8; 78.5; 103.4; 116.8; 120.7; 128.1; 130.3; 137.2; 144.0; 155.1; 155.2.

13г. 25.8; 37.4; 54.4; 57.8; 68.8; 78.9; 103.4; 109.5; 116.5; 118.7; 120.2; 120.9; 128.8; 143.6; 147.5; 154.8; 155.5.

13д. 25.9; 37.5; 54.4; 57.8; 68.8; 79.0; 103.8; 105.6; 107.3; 112.5; 116.7; 128.2; 141.2; 143.9; 155.0; 155.1;159.1.

13е. 25.9; 37.5; 54.7; 57.8; 68.9; 77.9; 103.4; 113.0; 117.0; 122.6; 132.9; 144.0; 154.5; 155.1; 155.6.

13ж. 25.8; 37.4; 57.7; 68.8; 79.1; 104.1; 116.6; 121.8; 125.4; 127.4; 138.8; 144.1; 154.8; 155.1.

14б. 17.6; 21.3; 21.4; 21.7; 27.6; 78.3; 106.0; 117.3; 122.8; 123.0; 125.4; 129.4; 129.5; 137.9; 146.8; 155.2, 157.8.

14в. 21.0; 21.4; 21.5; 21.7; 27.6; 79.1; 106.4; 117.2; 120.6; 121.9; 127.5; 136.8; 140.0; 147.1; 154.5, 157.8.

14г. 20.3; 21.4; 21.5; 21.7; 27.6; 78.7; 106.2; 117.3; 120.5; 128.2; 130.1; 137.5; 147.1; 154.7, 157.8.

14д. 21.3; 21.5; 21.7; 27.5; 55.4; 79.0; 106.1; 109.5; 117.0; 118.5; 120.2; 120.7; 129.1; 146.7; 147.4; 154.2; 158.2.

14е. 21.4; 21.5; 21.7; 27.6; 54.4; 79.3; 105.3; 106.6; 107.1; 112.2; 117.1; 128.2; 141.4; 147.1; 154.4; 157.7; 159.2.

14ж. 21.4; 21.5; 21.7; 27.6; 54.6; 78.8; 106.0; 112.9; 117.2; 122.3; 132.0; 147.4; 154.4; 154.8; 157.4.

14з. 21.4; 21.5; 21.7; 27.6; 79.5; 106.9; 117.0; 121.5; 125.2; 127.4; 139.1; 147.3; 154.2; 157.7.

Общая методика получения 6-ариламино-8-алкиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрилов 15б-з,л,н-т,х-ч,э-я. Смесь 5 *ммолей* соли пиридиния **11а,в-ж**, 50 *ммолей* соответствующего амина и 20 *мл* метанола нагревают с обратным холодильником в течение 2 *ч*, затем охлаждают до комнатной температуры. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 30, 31).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6):

15б. 25.9; 26.0; 37.5; 57.7; 58.2; 69.1; 104.2; 120.2; 121.2; 127.6; 128.4; 129.7; 140.1; 144.2; 153.8; 155.2.

15в. 25.9; 35.6; 37.4; 58.3; 69.0; 78.5; 97.5; 101.3; 104.3; 117.5; 120.2; 121.3; 127.6; 139.8; 141.5; 145.6; 154.2; 154.9; 155.6.

15г. 25.9; 37.5; 40.4; 57.7; 58.2; 69.0; 70.5; 78.7; 104.2; 116.8; 120.1; 121.2; 127.5; 140.0; 144.2; 153.8; 155.1.

15д. 25.8; 37.4; 53.2; 56.5; 58.4; 65.9; 69.0; 78.4; 104.0; 116.8; 120.0; 121.1; 127.4; 140.0; 143.9; 153.8; 155.1.

15л. 20.9; 25.8; 37.3; 37.5; 58.2; 69.0; 79.1; 104.2; 106.0; 109.8; 116.7; 117.3; 120.8; 122.1; 127.4; 136.6; 139.7; 140.6; 144.5; 152.8; 153.4; 155.0.

15н. 13.5; 19.7; 20.2; 25.8; 31.1; 37.5; 40.5; 58.3; 68.9; 77.7; 103.7; 117.0; 120.1; 127.9; 129.9; 137.4; 143.7; 153.9; 155.3.

15о. 20.3; 25.9; 37.5; 43.7; 58.3; 69.0; 78.5; 103.8; 116.9; 120.4; 125.8; 126.5; 127.5; 1280.0; 130.0; 137.2; 139.8; 144.3; 153.6; 155.2.

15р. 20.2; 25.8; 37.5; 40.3; 57.8; 58.2; 69.0; 70.5; 78.3; 103.9; 116.9; 120.3; 128.0; 130.1; 137.4; 144.2; 153.8; 155.2.

15с. 25.8; 37.4; 40.7; 55.4; 57.8; 58.2; 68.9; 70.2; 78.7; 104.0; 109.5; 116.5; 118.1; 119.9; 120.8; 129.0; 143.8; 147.3; 154.0; 154.7.

15т. 25.8; 37.4; 38.1; 53.2; 55.4; 56.9; 58.2; 66.0; 69.0; 78.6; 103.8; 109.5; 116.6; 118.2; 120.0; 120.8; 129.0; 143.8; 147.3; 154.0; 154.8.

15ч. 25.8; 37.4; 37.6; 53.1; 54.5; 57.0; 58.2; 66.0; 69.0; 77.6; 103.3; 112.7; 117.0; 122.7; 132.9; 144.1; 153.8; 154.5; 155.8.

Общая методика получения 6-ариламино-3,3-диметил-8-(метиламино)-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-с]пиридин-5-крбонитрилов 15а,и,к,м,у,ф,ш. Смесь 5 *ммолей* соли пириди-

ния **11а-ж** и 30 *мл* 7М метанольного раствора метиламина выдерживают при 40-50°С в течение 1 *ч*, затем охлаждают до комнатной температуры. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (2:1), (табл. 30, 31).

Спектры ЯМР ^{13}С (ДМСО-d_6):

15а. 25.8; 27.8; 37.4; 58.3; 69.0; 78.1; 104.2; 116.9; 119.7; 120.9; 127.4; 140.1; 143.6; 154.5; 155.1.

15к. 21.0; 25.8; 27.8; 37.4; 58.2; 68.9; 78.1; 104.1; 116.8; 116.9; 120.3; 121.7; 127.3; 136.5; 139.9; 143.6; 154.5; 155.1.

15м. 20.8; 25.8; 27.8; 37.4; 52.2; 69.0; 78.1; 104.3; 116.9; 119.5; 129.6; 136.5; 140.0; 143.5; 154.5; 155.3.

15ш. 25.8; 27.7; 37.4; 54.6; 58.3; 69.0; 77.2; 103.6; 112.8; 117.1; 121.8; 133.1; 143.6; 154.2; 154.5; 155.5.

Общая методика получения конденсированных 2-амино-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилов 18б-з, 19б-з. Смесь 5 *ммолей* соединения **11б-ж** или **12б-з**, 7.5 *мл,* 4N раствора едкого кали и 12 *мл* метанола кипятят с обратным холодильником 2.5 *ч*. После охлаждения к смеси прибавляют 15 *мл* воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из нитрометана (табл. 32, 33).

Спектр ЯМР ^{13}С (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

18в. 20.7; 25.9; 26.0; 37.1; 58.4; 69.0; 70.3; 109.6; 116.0; 125.2; 128.8; 129.4; 129.7; 134.0; 139.3; 143.6; 154.2; 157.9.

18д. 25.8; 26.3; 37.1; 55.2; 58.4; 69.0; 70.1; 109.3; 112.6; 116.1; 120.8; 122.2; 129.5; 130.6; 143.5; 154.3; 154.8; 157.5.

18е. 25.8; 26.0; 37.1; 54.9; 58.4; 69.0; 70.3; 109.6; 113.8; 115.1; 116.0; 120.1; 130.2; 135.1; 143.6; 154.2; 157.9; 160.4.

18ж. 25.9; 37.1; 54.8; 58.4; 69.0; 70.2; 109.5; 114.9; 116.0; 126.3; 129.3; 143.5; 154.6; 158.1; 159.5.

18з. 26.0; 37.1; 58.4; 69.0; 70.4; 109.3; 116.0; 129.8; 130.2; 132.9; 134.2; 144.0; 154.3; 157.9.

19б. 16.7; 21.5; 21.7; 22.5; 27.5; 70.2; 113.0; 116.4; 127.2; 128.2; 129.0; 131.1; 133.8; 135.9; 146.3; 153.1; 159.7.

19в. 20.7; 21.5; 21.7; 22.6; 27.5; 70.3; 113.0; 116.5; 125.2; 128.8; 129.3; 129.4; 129.5; 134.6; 139.3; 146.1; 153.4; 160.3.

19г. 20.7; 21.5; 21.7; 22.6; 27.5; 70.3; 113.1; 116.5; 128.0; 130.2; 132.0; 138.3; 146.1; 153.5; 160.3.

19д. 21.5; 21.7; 22.6; 27.5; 55.2; 70.1; 112.5; 112.8; 116.7; 120.8; 122.9; 129.5; 130.4; 146.1; 153.6; 154.8; 159.9.

19з. 21.5; 21.7; 22.5; 27.5; 70.4; 112.8; 116.5; 129.7; 130.2; 133.5; 134.1; 146.5; 153.5; 160.2.

Физико-химические данные и ЯМР ^{1}H данные соединений **18а, 19а** приведены в работе [211].

Общая методика получения конденсированных 2-метилсульфанил-8-циклоалкиламино-3-карбонитрилов 21а,б,г-е,з,и. К раствору 0.56 *г* (10 *ммолей*) KOH в 5 *мл* воды прибавляют 30 *мл* этанола и 10 *ммолей* 4-цианопиридинтиона **20а-е,и**. Смесь перемешивают до образования прозрачного раствора и при перемешивании прибавляют 1.42 *г* (10 *ммоль*) йодистого метила. Перемешивание при 20-22 ^{0}C продолжают в течение 2 *ч*. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 34, 35).

Физико-химические данные и ЯМР ^{1}H данные соединений **21в,ж** приведены в работах [33, 213].

Общая методика получения тозилатов конденсированных 1-амино-6-циклоалкиламино-3-циано-2-метилсульфанилпиридиниумов 22а-и. К раствору 2.5 *ммолей* соединения **21а-и** в 5 *мл* дихлорметана при перемешивании и охлаждении при 0-5 ^{0}C прибавляют раствор 0.5 *г* (2.6 *ммолей*) O-(n-толуолсульфонил) гидроксиламина в 5 *мл* дихлорметана. Смесь перемешивают 30 мин при 0-5 ^{0}C и далее 30 *мин* при 20 ^{0}C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из этанола (табл. 36, 37).

Общая методика получения конденсированных 2-гидроксиэтилсульфанил-6-циклоалкиламинопиридин-3-карбонитрилов 23а-з. К раствору 0.4 *г* (10 *ммолей*) NaOH в 10 *мл* H_2O добавляют раствор 10 *ммолей* соединения **20а-ж,и** в 20 *мл* MeOH. Смесь перемешивают при 20–22 °C в течение 10 *мин* до образования прозрачного раствора и затем по каплям добавляют 0.8 *г* (10 *ммолей*) 2-хлорэтанола. Раствор перемешивают при 20–22 °C в течение 10 *ч*, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 38, 39).

Общая методика получения конденсированных 2-оксо-6-циклоалкиламинопиридин-3-карбонитрилов 24а-з. К раствору 10 *ммолей* соединения **23а-з** в 50 *мл* EtOH добавляют 8 *г* (10 *ммолей*) 50% водного раствора NaOH. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 *ч*. После охлаждения белый осадок полимера тиирана **25** отфильтровывают, фильтрат разбавляют водой, промывают $CHCl_3$ для отделения непрореагировавшего исходного соеди-

нения **23а-з**. Затем водный слой подкисляют HCl, выпавшие кристаллы продукта **24а-з** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси EtOH–$CHCl_3$ (2:1), (табл. 40, 41).

Полимер тиирана **25**. Выход 0.5 *г* (83%, при получении соединения **24в**), т. пл. 160–162 °С. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 60 $[M]^+$ (100), 59 (21), 58 (52), 45 (75), 28 (23).

Общая методика получения конденсированных 2-алкокси-6-циклоалкиламинопиридин-3-карбонитрилов 27а-о. К смеси 10 *ммолей* пиридона **24а-в,д,е,з**, растворенного в 30 *мл* ДМФА, добавляют 10 *ммолей* K_2CO_3. Смесь нагревают до 70 °С и при перемешивании прибавляют 10 *ммолей* соответствующего алкилирующего агента. Нагревание продолжают при 100 °С в течение 1 *ч*. После охлаждения реакционную смесь прибавляют к 100 *мл* холодной воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 42, 43).

Спектры ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$):

27а. 25.4; 26.3; 38.8; 49.6; 60.5; 66.6; 69.5; 81.9; 107.4; 116.6; 117.3; 133.2; 148.5; 155.7; 161.9.

27б. 25.8; 26.7; 39.2; 50.0; 53.8; 60.9; 69.9; 74.4; 74.5; 79.5; 82.5; 108.4; 116.6; 149.2; 155.9; 161.3.

27в. 24.5; 25.9; 26.8; 38.7; 50.1; 59.9; 66.8; 70.2; 85.7; 112.1; 115.8; 117.5; 133.0; 149.9; 159.1; 162.0.

27г. 21.3; 23.5; 25.7; 26.6; 40.1; 51.0; 57.2; 62.4; 70.0; 72.4; 78.5; 80.9; 113.7; 115.3; 160.3; 161.3; 163.1.

27д. 26.7; 38.7; 49.4; 59.7; 66.7; 67.1; 70.2; 87.4; 112.4; 115.3; 117.8; 132.8; 150.6; 158.4; 162.1.

27е. 26.7; 38.8; 49.4; 53.8; 59.7; 66.7; 70.2; 74.5; 78.6; 87.3; 112.9; 115.0; 150.8; 158.1; 161.0.

27з. 21.8; 22.8; 24.5; 25.9; 26.4; 28.3; 49.9; 66.5; 86.0; 115.5; 116.1; 117.2; 133.2; 152.5; 161.3; 161.9.

27и. 22.3; 23.3; 25.0; 26.4; 27.0; 28.9; 50.4; 53.8; 74.4; 74.4; 79.5; 86.6; 116.3; 116.5; 153.2; 160.7; 162.1.

27к. 21.8; 22.7; 26.4; 28.4; 49.2; 66.7; 87.4; 115.7; 115.8; 117.4; 133.0; 153.2; 161.0; 161.3.

27л. 21.8; 22.7; 26.6; 28.5; 49.2; 53.6; 66.8; 74.2; 78.9; 87.5; 115.5; 116.3; 153.6; 160.3; 160.8.

27н. 25.1; 32.4; 32.6; 46.9; 66.8; 67.1; 81.4; 115.8; 116.3; 117.3; 133.0; 156.0; 162.0; 162.5.

27о. 25.5; 32.8; 33.1; 47.4; 54.3; 67.2; 74.5; 74.6; 79.3; 82.1; 116.3; 116.7; 156.2; 161.4; 163.2.

Общая методика получения конденсированных 2-алкилсульфанил-3-циано-6-циклоалкиламинопиридинов 28а-г, 29а-д, 30а,б. К раствору 3 *ммолей* соединения **20б-г,е,ж-и** в

10 *мл* ДМФА при перемешивании прибавляют 2 *мл* водного раствора 0.2 *г* KOH (3.5 *ммоля*) и 3.5 *ммоля* соответствующего хлорпроизводного. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 *ч* при комнатной температуре и прибавляют к 50 *мл* ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:1), (табл. 44, 45).

Общая методика получения конденсированных 5-ариламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-карбонитрилов 31а-ж, 32а-з. Смесь 5 *ммолей* соединения **13а-ж** или **14а-з** и 40 *мл* триэтоксиметана нагревают в течение 8 *ч* с обратным холодильником. После охлаждения полученные кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOH–$CHCl_3$ (1:1), (табл. 46, 47).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

31а. 25.9; 36.6; 57.9; 69.8; 83.1; 112.0; 113.5; 121.6; 124.3; 128.6; 131.7; 133.9; 138.1; 140.6; 145.7.

31б. 20.1; 25.9; 36.9; 57.8; 69.8; 80.2; 110.7; 113.2; 121.1; 124.5; 126.1; 128.0; 135.9; 136.9; 137.5; 143.0; 147.7; 153.3.

31в. 20.6; 25.9; 36.9; 57.8; 69.8; 79.5; 110.3; 113.2; 124.5; 128.8; 134.3; 134.8; 136.0; 143.3; 147.6; 153.3.

31г. 25.9; 36.9; 54.9; 57.9; 69.8; 78.6; 109.6; 111.0; 113.2; 119.8; 124.2; 127.5; 128.0; 135.8; 142.9; 147.4; 153.3; 154.4.

31д. 25.9; 36.6; 54.7; 57.9; 69.8; 83.8; 107.3; 109.8; 112.3; 113.4; 113.6; 129.3; 131.7; 133.9; 139.3; 140.4; 145.7; 159.8.

31е. 25.9; 36.6; 54.8; 57.9; 69.8; 79.2; 110.0; 113.6; 113.9; 125.7; 130.0; 132.2; 133.9; 142.1; 145.7; 157.5.

31ж. 25.9; 36.6; 57.9; 69.8; 83.7; 112.6; 113.6; 122.7; 128.6; 128.7; 131.7; 133.9; 137.1; 140.3; 145.7.

32а. 20.9; 21.7; 22.9; 26.8; 85.4; 114.0; 115.8; 120.4; 123.5; 128.7; 134.0; 134.3; 138.8; 139.4; 148.6.

32б. 17.5; 21.0; 21.8; 22.9; 27.2; 78.3; 112.7; 113.1; 125.8; 127.3; 127.6; 130.0; 135.3; 135.7; 139.0; 143.1; 150.5; 153.1.

32г. 20.5; 21.0; 21.8; 23.0; 27.2; 80.6; 113.6; 113.7; 123.8; 128.7; 134.2; 134.8; 138.8; 142.4; 150.7; 153.1.

32д. 20.9; 21.8; 22.8; 26.8; 55.1; 81.1; 111.4; 113.3; 113.9; 120.2; 125.1; 126.0; 126.8; 133.6; 134.6; 140.5; 148.4; 153.2.

32е. 20.8; 21.7; 22.9; 26.8; 54.6; 86.1; 106.1; 109.0; 112.2; 114.0; 116.1; 129.4; 134.0; 134.3; 139.1; 140.0; 148.6; 159.8.

32ж. 20.9; 21.8; 22.7; 26.8; 54.8; 81.0; 113.5; 113.9; 114.1; 124.7; 130.7; 133.6; 134.8; 140.9; 148.5; 156.9.

32з. 20.8; 21.7; 22.9; 26.8; 85.9; 114.0; 116.2; 121.5; 127.8; 128.6; 134.0; 134.3; 137.8; 139.1; 148.6.

Общая методика получения 8,8-диметил-5-ариламино-3-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8*H*-пирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-карбонитрилов 33а-д. Смесь 5 *ммолей* соединения **13а-в,д,е**, 10 *мл* сероуглерода и 20 *мл* пиридина нагревают в течение 15 *ч* с обратным холодильником. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяют в водно-этанольном растворе гидроксида калия, полученного из 0.28 *г* (5 *ммолей*) KOH, 10 *мл* воды и 30 *мл* этанола. Затем раствор подкисляют 10 %-ной соляной кислотой, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$, (1:1), (табл. 48, 49).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

33а. 25.8; 36.5; 57.0; 69.7; 76.4; 108.9; 113.2; 124.4; 126.3; 128.6; 135.6; 144.2; 148.0; 160.0.

33б. 20.8; 25.8; 36.5; 57.0; 69.7; 76.2; 108.7; 113.2; 121.5; 124.9; 127.1; 128.3; 135.4; 135.7; 138.1; 144.2; 148.0; 160.0.

33в. 20.6; 25.8; 36.5; 57.0; 69.7; 75.8; 108.5; 113.2; 124.7; 129.2; 132.9; 135.8; 135.9; 144.2; 148.3; 160.0.

33г. 25.8; 36.5; 54.7; 57.0; 69.7; 76.7; 108.9; 110.2; 112.3; 113.2; 116.5; 129.2; 135.7; 136.7; 144.2; 147.9; 159.6; 160.0.

33д. 25.8; 36.5; 54.8; 56.9; 69.7; 75.0; 107.9; 113.2; 113.9; 127.1; 128.1; 135.9; 144.2; 149.1; 158.3; 160.0.

Общая методика получения конденсированных 5-ариламино-3-алкилсульфанил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-карбонитрилов 34а-м, 35а,б, 36а-л. Соединения **33а-д** (2 *ммоля*) добавляют к водно-этанольному раствору KOH, полученному из 112 *мг* (2 *ммоля*) едкого кали в 2 *мл* воды и в 12 *мл* этанола. После полного растворения при охлаждении добавляют 2 *ммоля* соответствующего алкилгалогенида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 *ч*. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOH–$CHCl_3$ (2:1), (табл. 48, 49).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

34а. 25.8; 36.3; 39.2; 57.7; 69.8; 92.6; 113.0; 116.4; 117.3; 118.9; 121.7; 122.9; 128.0; 128.7; 131.7; 138.4; 141.2; 141.3; 142.4; 148.4; 165.3.

34б. 14.4; 25.9; 36.3; 39.3; 57.7; 62.6; 69.8; 92.2; 113.0; 113.7; 116.2; 117.4; 120.4; 121.8; 128.7; 131.3; 131.8; 141.1; 141.3; 142.3; 148.4; 154.5; 164.8.

35а. 15.2; 21.0; 26.0; 36.3; 57.8; 69.8; 95.2; 113.0; 113.1; 116.5; 117.9; 121.8; 128.6; 130.6; 138.1; 140.8; 142.6; 144.4; 148.4.

35б. 21.0; 25.9; 36.4; 42.1; 45.5; 57.7; 65.7; 69.8; 90.6; 113.1; 115.0; 115.3; 118.4; 123.0; 128.5; 132.1; 138.0; 140.5; 141.5; 141.8; 148.3; 165.9.

36а. 20.2; 21.7; 25.9; 26.7; 31.9; 36.3; 37.2; 57.8; 69.8; 92.7; 113.2; 116.7; 117.1; 129.2; 130.5; 130.9; 139.5; 141.5; 143.0; 148.2.

36б. 14.4; 20.3; 25.9; 36.4; 39.8; 57.7; 62.6; 69.8; 90.1; 113.1; 113.7; 115.1; 118.4; 120.3; 129.2; 131.3; 132.1; 131.4; 138.1; 141.9; 148.4; 154.5; 164.9.

36в. 20.3; 25.9; 38.8; 39.8; 54.7; 55.1; 57.8; 69.8; 91.0; 98.2; 103.4; 113.0; 115.6; 118.0; 120.3; 121.8; 129.2; 131.1; 132.0; 138.4; 141.8; 142.3; 148.5; 150.1; 156.3; 165.3.

Общая методика получения конденсированных 2-ариламино-6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)никотинонитрилов 37а-ж, 38а-з. Смесь 2 *ммоля* соединения **13а-ж** или **14а-з**, 0.40 *г* пентан-2,4-диона (4 *ммоля*) и 15 *мл* абсолютного этанола нагревают в течение 10 *ч* с обратным холодильником. После охлаждения полученные кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом, сушат и перекристаллизовывают из этанола (табл. 50, 51).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

37а. 12.7; 13.0; 26.2; 38.4; 59.5; 68.7; 90.7; 107.6; 114.3; 114.6; 122.2; 122.7; 127.6; 139.1; 140.9; 148.1; 148.2; 151.3; 153.9.

37б. 12.7; 13.0; 20.8; 26.2; 38.4; 59.4; 68.7; 90.7; 107.6; 114.2; 114.6; 119.3; 122.8; 123.6; 127.5; 136.8; 138.9; 140.9; 148.2; 148.3; 151.2; 154.0.

37в. 12.7; 13.0; 20.3; 26.2; 38.4; 59.4; 68.7; 90.3; 107.6; 113.8; 114.6; 122.5; 128.2; 131.9; 136.4; 140.9; 148.1; 148.3; 151.2; 154.1.

37г. 12.4; 13.0; 26.1; 38.3; 55.3; 59.4; 68.7; 90.9; 107.7; 110.1; 114.3; 114.5; 119.9; 121.0; 123.3; 127.6; 140.8; 148.2; 148.3; 149.4; 150.9; 153.4.

37д. 12.7; 13.0; 26.2; 38.4; 54.3; 59.4; 68.7; 90.9; 107.5; 107.6; 108.3; 114.1; 114.4; 114.5; 128.2; 140.2; 140.9; 148.1; 148.2; 151.3; 153.7; 159.1.

37е. 12.7; 13.1; 26.2; 38.5; 54.6; 59.5; 68.7; 89.7; 107.6; 113.0; 113.4; 114.7; 124.7; 131.7; 141.0; 148.1; 148.4; 151.1; 154.6; 155.7.

37ж. 12.7; 13.0; 26.1; 38.4; 59.4; 68.7; 91.1; 107.8; 114.5; 114.8; 123.2; 127.1; 127.5; 138.0; 140.9; 148.1; 148.3; 151.5; 153.6.

38а. 11.8; 13.1; 21.1; 21.8; 24.4; 28.4; 92.0; 106.3; 114.7; 118.7; 121.3; 122.3; 127.6; 139.3; 140.0; 147.5; 150.6; 153.3; 154.3.

38б. 11.6; 13.0; 17.7; 21.2; 21.9; 24.5; 28.4; 90.5; 106.3; 114.9; 117.3; 124.8; 125.5; 126.1; 129.7; 133.4; 137.4; 140.2; 147.3; 150.9; 154.0; 154.6.

38в. 11.7; 13.1; 20.9; 21.1; 21.8; 24.5; 28.4; 92.0; 106.2; 106.3; 114.7; 118.5; 118.6; 121.9; 123.2; 127.5; 136.8; 139.2; 139.9; 147.5; 150.7; 153.3; 154.3.

38г. 11.8; 13.1; 20.3; 21.2; 21.8; 24.4; 28.4; 91.6; 106.2; 114.8; 118.3; 121.7; 128.2; 131.4; 136.6; 139.9; 147.5; 150.7; 153.5; 154.2.

38д. 11.6; 13.1; 21.0; 21.7; 24.3; 28.3; 55.3; 92.1; 104.8; 106.4; 109.6; 114.4; 118.9; 119.6; 120.0; 122.4; 128.0; 139.9; 147.7; 148.5; 150.6; 152.6; 154.0.

38е. 11.8; 13.1; 21.1; 21.8; 24.4; 28.4; 54.3; 92.3; 106.2; 106.7; 107.9; 113.2; 114.6; 118.9; 128.2; 139.9; 140.5; 147.6; 150.6; 153.1; 154.4; 159.1.

38ж. 11.8; 13.0; 21.2; 21.9; 24.4; 28.3; 54.5; 91.0; 106.1; 112.9; 114.8; 117.8; 123.8; 132.0; 140.0; 147.4; 150.7; 153.9; 154.1; 155.3.

38з. 11.8; 13.1; 21.1; 21.7; 24.4; 28.4; 92.3; 106.3; 114.6; 119.2; 122.5; 126.5; 127.5; 138.2; 139.9; 147.6; 150.5; 152.9; 154.5.

Общая методика получения конденсированных 2-ариламино-6-азидоникотинонитрилов 39а-ж, 40а-з. К смеси 10 *ммолей* соединения **13а-ж** или **14а-з** и 50 *мл* ледяной уксусной кислоты, охлажденной до 0˚С, добавляют по каплям при перемешивании раствор 1.4 *г* (20 *ммолей*) нитрита натрия в 10 *мл* воды. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 12 *ч*. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH–CH_2Cl_2 (1:3), (табл. 52, 53).

Спектры ЯМР ^{13}С (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

39а. 25.8; 37.5; 57.4; 69.2; 88.7; 109.6; 114.5; 121.1; 122.4; 127.4; 138.8; 150.0; 150.9; 154.4.

39б. 20.9; 25.7; 37.5; 57.3; 69.2; 88.6; 109.5; 114.5; 118.0; 121.5; 123.1; 127.3; 136.7; 138.7; 150.0; 150.8; 154.3.

39в. 20.3; 25.8; 37.5; 57.4; 69.3; 88.3; 109.3; 114.6; 121.2; 128.0; 131.4; 136.2; 150.0; 150.9; 154.5.

39г. 25.7; 37.5; 55.4; 57.3; 69.2; 88.9; 109.7; 109.8; 114.2; 119.2; 119.9; 122.5; 127.6; 148.1; 149.7; 151.2; 153.8.

39д. 25.7; 37.5; 54.4; 57.4; 69.2; 88.9; 106.2; 108.5; 109.7; 113.1; 114.4; 128.1; 140.0; 150.1; 150.9; 154.2; 159.1.

39е. 25.8; 37.4; 54.7; 57.5; 69.2; 88.9; 109.8; 114.4; 122.1; 127.8; 130.8; 137.5; 150.1; 150.9; 154.2.

39ж. 25.7; 37.5; 57.4; 69.2; 88.9; 110.0; 114.3; 122.4; 127.3; 130.2; 137.7; 150.2; 150.8; 154.0.

Спектры ЯМР ^{13}С ($CDCl_3$):

40а. 21.7; 22.1; 22.9; 28.6; 88.6; 114.2; 116.2; 120.2; 123.4; 128.9; 138.8; 153.6; 154.0; 155.4.

40б. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 18.1; 21.9; 22.3; 23.0; 28.7; 88.6; 113.9; 116.2; 122.6; 124.4; 126.6; 129.1; 130.6; 137.0; 153.4; 155.6; 155.4.

40в. 20.9; 21.2; 21.5; 22.2; 27.8; 88.7; 112.7; 114.9; 117.6; 121.1; 122.8; 127.3; 136.7; 138.9; 153.0; 153.6; 153.8.

40г. 20.9; 21.8; 22.2; 23.0; 28.6; 88.4; 96.3; 113.4; 116.1; 120.5; 129.4; 133.0; 136.3; 153.5; 154.2; 155.4.

40д. 21.8; 22.2; 23.0; 28.6; 56.0; 89.5; 110.0; 113.8; 115.9; 119.2; 120.8; 122.5; 128.9; 148.2; 153.5; 153.9; 155.4.

40е. 21.8; 22.2; 23.0; 28.7; 55.4; 89.0; 105.6; 109.6; 112.3; 114.3; 116.0; 129.6; 140.1; 153.6; 154.0; 155.3; 160.4.

40з. 21.8; 22.2; 23.0; 28.7; 88.9; 114.6; 115.9; 121.5; 128.6; 129.0; 137.4; 153.7; 153.8; 155.4.

Общая методика получения этиловых эфиров конденсированных 3-амино-6-морфолин-4-ил-фуро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот 41а,б. К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.23 *г* (10 *ммолей*) натрия и 30 *мл* абсолютного этанола, прибавляют 10 *ммолей* соединения **27ж,м**. Смесь кипятят с обратным холодильником 0.5 *ч*, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:1), (табл. 54, 55).

Общая методика получения производных конденсированных 3-амино-6-циклоалкиламинотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот 42а,б, 43а-в, 44а-д, 45а,б.

а) К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.23 *г* (10 *ммолей*) натрия и 40 *мл* абсолютного этанола, прибавляют 10 *ммолей* соединения **28а-г** (**29а-д, 30а,б**). Смесь перемешивают при 60 ^{o}C 2 *ч*, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:1), (табл. 54, 55).

б) К раствору этилата натрия, полученного из 0.46 *г* (20 *ммолей*) натрия и 50 *мл* абсолютного этанола, прибавляют 10 *ммолей* соединения **20б-г,е-з**. Перемешивают до растворения и прибавляют 10 *ммолей* соответствующего амида или этилового эфира хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают 2*ч* при 60 ºС. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:3), (табл. 54, 55).

Физико-химические данные и ЯМР ^{1}H данные соединения **42б** приведены в работе [200].

45а. Масс - спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 331 (M^+) (100), 303 (19), 302 (20), 276 (9), 261 (15), 227 (6).

Общая методика получения конденсированных 4-амино-8-арилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онов 46а-з, 47а-з. Смесь 10 *ммолей* соединения **18а-з** или **19а-з** и 30 *мл* формами-

да кипятят с обратным холодильником 4 *ч*. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из ДМФА (табл. 56, 57).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

46г. 20.7; 25.9; 37.9; 59.4; 69.1; 97.4; 122.6; 128.2; 128.8; 134.1; 136.4; 139.0; 154.8; 155.2; 159.1; 160.4.

46д. 25.4; 26.5; 37.8; 55.5; 59.5; 69.6; 97.3; 112.1; 120.4; 122.4; 125.8; 129.4; 129.9; 139.7; 154.6; 156.0; 159.1; 160.6.

46ж. 26.0; 37.8; 55.2; 59.6; 69.6; 97.4; 114.0; 122.5; 129.6; 129.9; 139.4; 155.1; 155.8; 158.5; 159.7; 160.6.

47б. 17.2; 20.7; 22.0; 24.2; 28.6; 97.7; 125.9; 126.1; 127.3; 128.2; 129.8; 135.1; 136.9; 142.3; 153.7; 155.0; 160.3; 160.7.

47в. 20.7; 22.0; 24.2; 28.6; 97.7; 125.5; 126.1; 127.7; 128.0; 129.0; 137.4; 137.5; 142.1; 154.2; 154.8; 160.2; 161.1.

47е. 20.8; 22.0; 24.2; 28.6; 54.6; 97.7; 112.8; 114.3; 120.7; 126.1; 128.7; 138.5; 142.1; 154.1; 157.8; 159.5; 160.2; 161.0.

Физико-химические данные и ЯМР ^1H данные соединений **46а** и **47а** приведены в работах [69, 263].

Общая методика получения конденсированных 7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов 48а-д.

а) Смесь 10 *ммолей* соединения **42а (44а, 45а,б)** и 30 *мл* формамида кипятят с обратным холодильником 6 *ч*. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из ДМФА (табл. 58, 59).

б) Смесь 5 *ммолей* соединения **42б** или **45в**, 10 *мл* триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты и 10 *мл* уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 5 *ч*. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и перекристаллизовывают из ДМФА (табл. 58, 59).

48г. Масс - спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 312 (M^+) (62), 285 (11), 283 (100), 269 (20), 243 (32), 242 (13).

Общая методика получения конденсированных 3-арил-7-циклоалкиламинопиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов 49а-в, 50а-г. Смесь 10 *ммолей* соединения **43а-в** или **44а-д**, 20 *мл* ортоэфира муравьиной кислоты и 20 *мл* уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 3 *ч*. Избыток растворителя отгоняют, к остатку прибавляют 20 *мл*

этанола. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Перекристаллизовывают из EtOH–ДМСО (2:1), (табл. 58, 59).

Общая методика получения конденсированных этил 1-{[(бензоиламино)карбонотиоил]амино}-5-циклоалкиламинотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилатов 51а,б и **52а,б.** Смесь *10 ммолей* соединения **42а** или **44а**, 2.0 *г* (12 *ммолей*) бензоилизотиоцианата и 25 *мл* диоксана кипятят с обратным холодильником 3 *ч*. После охлаждения добавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром. Перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:3), (табл. 60, 61).

Физико-химические данные и ЯМР ^{1}H данные соединений **51а** и **52а** приведены в работе [177].

Общая методика получения конденсированных 5-циклоалкиламино-10-тиоксо- пиридо[3',2':4, 5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8(9*H*)-онов 53а-в и 54а-в.

а) К смеси 1.68 *г* (30 *ммолей*) KOH и 50 *мл* EtOH добавляют 10 *ммолей* соединения **42б** и 20 *мл* сероуглерода. Смесь кипятят с обратным холодильником при 60-70 °С в течение 24 *ч*. Раствор охлаждают, отгоняют избыток сероуглерода и остаток подкисляют разбавленным раствором уксусной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМСО (табл. 60, 61).

б) К раствору 0.14 *г* (2.5 *ммоля*) едкого кали в 35 *мл* 80% этанола, прибавляют 10 *ммолей* соединения **51а,б** или **52а,б**. Смесь кипятят с обратным холодильником 6 *ч*. После охлаждения добавляют воду, подкисляют соляной кислотой до нейтральной реакции. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и сушат.

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6):

53а. 25.0; 26.1; 35.9; 49.5; 59.9; 68.6; 108.9; 112.5; 114.2; 140.0; 140.1; 156.0; 156.1; 160.2; 174.6.

53в. 26.1; 35.8; 49.5; 59.2; 66.0; 69.5; 108.4; 113.5; 118.9; 140.7; 143.3; 156.9; 157.2; 159.4; 175.6.

54а. 20.9; 22.0; 25.2; 26.0; 27.1; 49.8; 108.3; 113.0; 117.7; 140.3; 143.1; 156.3; 159.4; 159.5; 174.3.

54б. 21.7; 21.8; 24.1; 24.4; 25.5; 25.8; 50.5; 121.3; 130.8; 134.1; 134.8; 144.1; 155.4; 161.8; 162.9; 166.3.

54в. 21.4; 22.0; 26.2; 26.8; 49.8; 66.2; 108.3; 113.1; 118.1; 141.3; 145.1; 154.3; 157.8; 159.2; 174.8.

Общая методика получения конденсированных 10-алкилсульфанил-5-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8(9*H*)-онов 55а-д, 56а-г. К раствору 0.28 *г* (5

ммолвй) едкого кали и 2.5 *мл* воды, добавляют 25 *мл* ДМФА и 5 *ммолей* соединения **53а-в** или **54а-в**. Затем по каплям добавляют раствор 5 *ммолей* соответствующего алкилгалогенида в 15 *мл* этанола. Смесь перемешивают в течение 5 *ч* при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из EtOH–ДМФА (2:1), (табл. 60, 61).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6):

55а. 13.1; 25.1; 26.4; 37.8; 49.6; 60.1; 68.7; 114.8; 116.4; 141.4; 152.4; 152.5; 156.3; 157.6; 158.2; 160.0.

55б. 13.1; 23.9; 25.5; 26.9; 37.0; 50.6; 59.2; 69.5; 119.3; 119.5; 141.9; 142.8; 157.7; 159.3; 159.8; 192.5; 193.4.

55в. 13.5; 21.6; 26.8; 29.9; 31.1; 37.0; 49.9; 59.2; 66.1; 69.4; 115.0; 117.9; 119.4; 119.8; 142.8; 157.8; 158.3; 158.9; 159.1.

55г. 26.5; 36.8; 38.7; 49.8; 59.0; 66.0; 69.5; 119.1; 119.5; 119.8; 123.3; 128.7; 138.8; 138.9; 143.1; 152.0; 157.7; 158.8; 158.9; 159.1; 164.8.

56а. 13.0; 22.1; 25.1; 25.4; 26.0; 26.8; 49.7; 113.7; 115.4; 141.2; 151.8; 152.3; 155.6; 157.4; 158.5; 161.0.

56в. 13.0; 20.8; 21.9; 26.0; 26.7; 49.6; 65.7; 113.2; 115.7; 141.4; 152.1; 153.5; 156.4; 157.6; 158.2; 160.5.

56г. 20.9; 21.8; 25.8; 26.8; 38.5; 49.5; 65.9; 115.6; 120.4; 121.4; 127.8; 128.2; 132.8; 135.4; 145.5; 151.7; 156.3; 157.6; 158.4; 160.9; 190.4.

Общая методика получения конденсированных 8-хлоро-5-циклоалкиламинопиридо-[3’,2’:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 57а-ж. К 30 *мл* сухого ДМФА при перемешивании и охлаждении (0-5ºС) прибавляют по каплям 9 *мл* хлорокиси фосфора, затем 10 *ммолей* соединения **48а-д**. Смесь нагревают при перемешивании в течение 5 *ч* при температуре 60 ºС и после охлаждения прибавляют к 100 *мл* ледяной воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции, сушат и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:1), (табл. 62, 63).

Физико-химические данные и ЯМР ^{1}H данные соединений **57а,ж** приведены в работах [171, 264].

Общая методика получения конденсированных 6-циклоалкиламинопиридо[3’,2’:4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-2(3*H*)-тионов 58а-г. Смесь 10 *ммолей* соединения **57а,б,г,ж**, 3.8 *г* (50 *ммолей*) тиомочевины и 60 *мл* 2-пропанола кипятят с обратным холодильником 6 *ч*. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Полученную изотиурониевую соль разлагают раствором 2.8 *г* (50 *ммолей*) KOH в 50 *мл* H_2O

и образовавшуюся смесь кипятят с обратным холодильником 2 *ч*. После охлаждения подкисляют 10 % соляной кислотой, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМСО (табл. 64, 65).

Общая методика получения конденсированных 4-алкилтио-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 59а-м. К раствору 0.112 *г* (2 *ммоля*) КОН в 20 *мл* 80% EtOH, прибавляют 2 *ммоля* соединения **58а,в,г** и к полученному раствору добавляют при перемешивании 2 *ммоля* алкилгалогенида. Смесь перемешивают при температуре 20-22 ºС в течение 6 *ч*. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (2:1), (табл. 64, 65).

59л. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3): 25.1; 31.4; 31.6; 32.1; 47.2; 66.0; 116.3, 123.0; 123.7; 124.9; 129.8; 145.3; 146.4 153.3; 153.4; 154.3; 158.1; 159.4; 159.5.

Общая методика получения конденсированных 4-мет(эт)окси-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 60а-з. К метанольному (этанольному) раствору метилата (этилата) натрия, полученному из 46 *мг* (2 *ммолей*) натрия и 15 *мл* метанола (этанола), прибавляют 2 *ммоля* соединения **57а,б,г,ж**. Смесь кипятят с обратным холодильником 10 *ч*. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из смеси MeOH–$CHCl_3$ (2:1), (табл. 64, 65).

Общая методика получения конденсированных 4-амино-7-циклоалкиламинопиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 61а-г, 62а-д, 63а-и, 64а-е. К смеси 10 *ммолей* соединения **57а,б,г,ж** и 30 *мл* BuOH прибавляют 50 *ммолей* соответствующего амина. Смесь кипятят с обратным холодильником 6 *ч*. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом, водой. Перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (3:1), (табл. 66, 67).

Общая методика получения конденсированных 4-хлоро-2-алкилсульфанил-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 65а-и. Смесь 10 *ммолей* соединения **55а,б,д** или **56а,б**, 50 *мл* хлорокиси фосфора и 2.5 *мл* пиридина кипятят с обратным холодильником 4 *ч*. Избыток хлорокиси фосфора отгоняют, к остатку прибавляют 100 *мл* ледяной воды и нейтрализовывают водным раствором аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:2), (табл. 62, 63).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

65а. 13.8; 25.1; 27.6; 36.5; 50.1; 60.3; 68.6; 115.6; 118.4; 121.5; 144.9; 151.7; 159.2; 160.5; 160.4; 165.2.

65д. 13.9; 21.1; 22.2; 25.1; 27.1; 27.4; 50.0; 115.1; 117.6; 121.1; 145.9; 151.4; 158.9; 160.3; 160.7; 167.0.

65и. 23.9; 25.4; 26.5; 34.7; 37.1; 39.0; 50.3; 59.1; 69.0; 117.3; 118.8; 122.7; 126.5; 127.8; 128.0; 136.7; 143.6; 152.4; 158.2; 160.6; 160.8; 166.7.

Физико-химические данные и ЯМР ^{1}H данные соединений **65в,г,ж,з** приведены в работе [264].

Общая методика получения конденсированных 4-амино-2-алкилсульфанил-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 66а,б, 67а-г, 68а-ж, 69а,б, 70а-в, 71, 72а,б. К 3 *ммолям* соединения **65а-з** в 40 *мл* *n*-BuOH добавляют 12 *ммолей* соответствующего амина и смесь кипятят в течение 8 *ч*. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:1), (табл. 68, 69).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

66а. 13.4; 25.0; 26.3; 37.3; 41.1; 49.5; 60.1; 68.5; 105.9; 113.9; 116.2; 122.8; 135.2; 135.6; 141.6; 146.7; 148.3; 155.4; 155.5; 156.3; 159.3, 166.1.

66б. 13.5; 25.1; 26.5; 37.0; 48.6; 49.7; 59.8; 66.5; 68.9; 107.8; 115.6; 118.4; 142.1; 154.7; 156.5; 157.2; 158.4; 165.8.

67б. 10.5; 13.5; 19.7; 24.0; 25.6; 26.7; 28.7; 37.0; 47.1; 50.8; 59.2; 69.1; 107.4; 118.6; 119.5; 142.4; 154.7; 155.5; 158.6; 159.7; 166.3.

68е. 13.4; 13.6; 22.0; 26.1; 28.7; 31.0; 26.6; 37.0; 40.1; 50.0; 59.1; 66.0; 69.0; 107.7; 118.5; 120.0; 142.8; 154.4; 155.8; 158.5; 158.5; 166.5.

68ж. 26.4; 34.3; 37.1; 45.2; 49.8; 54.1; 59.0; 65.9; 68.9; 107.1; 118.7; 118.8; 126.2; 127.7; 127.8; 137.8; 143.1; 156.6; 156.9; 158.3; 159.1; 156.4.

69а. 13.4; 13.5; 19.5; 21.6; 22.3; 25.1; 27.2; 27.4; 30.7; 40.1; 43.2; 48.0; 49.7; 104.0; 116.5; 117.3; 145.3; 155.7; 157.4; 158.0; 159.8; 165.1.

69б. 13.5; 21.5; 22.4; 25.1; 27.1; 27.2; 36.7; 49.8; 106.2; 106.6; 109.8; 117.2; 140.7; 145.2; 152.5; 155.4; 155.8; 158.4; 159.6; 165.7.

70б. 13.5; 21.8; 22.2; 24.1; 25.6; 25.8; 26.8; 44.8; 50.4; 57.4; 119.8; 121.3; 137.5; 145.6; 154.8; 155.7; 157.6; 162.2; 166.1.

71. 21.8; 22.3; 24.6; 25.1; 26.8; 34.5; 47.5; 49.8; 66.0; 108.9; 117.8; 118.6; 126.7; 127.5; 127.9; 137.8; 143.6; 157.4; 158.3; 158.7; 159.2; 166.1.

72а. 13.5; 25.1; 25.2, 31.4; 31.7; 49.4; 49.8; 65.9; 106.8; 117.5; 123.6; 152.1; 156.4; 156.9; 157.3; 158.4; 165.8.

72б. 13.5; 25.1; 31.5; 31.9; 45.5; 47.4; 65.8; 65.9; 106.3; 117.0; 123.8; 152.6; 156.6; 156.7; 157.9; 158.6; 166.1.

Общая методика получения конденсированных 4-алкокси-2-алкилсульфанил-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 73а-д. К этанольному раствору этилата натрия, полученному из 46 *мг* (2 *ммолей*) натрия и 15 *мл* абс. этанола, добавляют 2 *ммоля* соединения **65а,г,д,ж**. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 10 *ч*. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (2:1), (табл. 70, 71).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

73б. 13.5; 14.1; 25.0; 26.5; 37.1; 49.8; 59.2; 62.7; 68.8; 108.7; 115.9; 116.1; 142.8; 156.6; 156.8; 158.5; 161.2; 166.3.

73в. 14.0; 26.4; 34.5; 37.0; 49.8; 59.1; 62.5; 65.9; 68.9; 109.9; 118.6; 118.8; 126.3; 127.8; 127.9; 137.3; 142.9; 157.3; 159.1; 159.8; 162.4; 166.1.

73г. 13.6; 14.0; 21.3; 22.4; 25.0; 26.8; 27.1; 49.7; 62.4; 113.7; 115.8; 119.4; 143.6; 152.8; 157.5; 159.4; 160.5, 166.1.

73д. 14.0; 22.1; 22.4; 26.8; 27.1; 34.4; 49.7; 62.4; 65.8; 108.7; 118.5; 118.8; 126.4; 127.7; 127.8; 137.4; 142.7; 157.1; 159.4; 160.2; 162.8; 166.5.

Физико-химические данные и ЯМР ^{1}H данные соединения **74** приведены в работе [171].

Общая методика получения 2,2-диметил-8-алкилтио-10-(метилтио)-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2*H*-пирано[4",3":4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 75а-д. К раствору 0.28 *г* (5 *ммолей*) едкого кали в 30 *мл* 80 % этанола, прибавляют 2.2 *г* (5 *ммолей*) соединения **74**. Затем при перемешивании прибавляют 5.3 *ммоля* соотвествующего алкилгалогенида и смесь перемешивают при 20-22˚С в течение 8 *ч*. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом. Перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (2:1), (табл. 70, 71).

Общая методика получения конденсированных 4-гидразино-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 76а-д. К 10 *ммолям* соединения **57б-е** в 50 *мл* абс. бутанола прибавляют 5 *мл* гидразингидрата. Смесь кипятят в течение 6 *ч*. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:3), (табл. 72, 73).

Общая методика получения конденсированных 9-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]-тиено[2,3-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов 77а-д. Смесь 5 *ммолей* соединения **76а-д** и 60 *мл* триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят 5 *ч*. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:2), (табл. 74, 75).

77б. Масс - спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 350 (M^+) (100), 323 (23), 322 (23), 307 (20), 295 (14), 281 (37).

Общая методика получения конденсированных 9-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]-тиено[2,3-*c*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов 78а-д.

Метод А. Смесь 5 *ммолей* соединения **57б-е** и 20 *мл* муравьиной кислоты кипятят 2 *ч*. Избыток кислоты отгоняют, остаток охлаждают и нейтрализуют водным раствором KOH. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:2), (табл. 74, 75).

Метод Б (кислая среда): Смесь 2.5 *ммолей* соединения **77а-д** и 10 *мл* муравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником 5 *ч*. Избыток муравьиной кислоты отгоняют. Остаток охлаждают и нейтрализовывают водным раствором KOH. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Продукты **78а-д** идентичны образцам полученным по методике А. Выходы, % : **78а** (64), **78б** (61.8), **78в** (63.4), **78г** (62.5), **78д** (67).

Метод В (основная среда): К этанольному раствору этилата натрия, полученному из 1.6 *мг* (0.07 *ммолей*) натрия и 5 *мл* абс. этанола, прибавляют 1.2 *ммолей* соединений **77а-д**. Смесь кипятят 0.5 *ч* и оставляют при 20-22 °С 12 *ч*. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Продукты **78а-д** идентичны образцам полученным по методике А. Выходы, % : **78а** (73), **78б** (73.5), **78в** (72.8), **78г** (70), **78д** (69).

Общая методика получения конденсированных 4-гидразино-2-(алкилтио)-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 79а-з. К 10 *ммолям* соединения **65а-з** в 40 *мл* абс. бутанола прибавляют 5 *мл* гидразингидрата. Смесь кипятят в течение 8 *ч*. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:3), (табл. 76, 77).

79г. Масс-спектр, m/z ($I_{отн,\ \%}$): 386 $[M]^+$(100), 366 (16), 358 (49), 356 (78), 344 (34), 335(55).

Данные соединений **79е, з** приведены в работе [264].

Общая методика получения конденсированных 5-(алкилтио)-9-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов 80а-к. Смесь 10 *ммолей* соединения **79а-з** и 50 *мл* триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят 15 *ч*. Выпавшие при охлаждении реакционной смеси кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH–$CHCl_3$ (1:2), (табл. 78, 79).

80г. Масс-спектр, m/z ($I_{отн,\ \%}$): 396 $[M]^+$(24), 381 (28), 355 (48), 254 (43), 212 (34), 185 (28), 184 (100).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

80з. 23.9; 25.5; 26.4; 34.7; 37.1; 38.7; 50.7; 59.1; 68.9; 110.8; 119.1; 119.5; 127.2; 128.0; 128.1; 128.2; 133.6; 134.8; 135.2; 137.6; 141.1; 141.9; 144.7; 145.4; 157.6; 159.2.

80к. 21.3; 21.7; 25.7; 26.8; 34.9; 49.7; 65.9; 122.6; 127.4; 128.3; 128.4; 134.4; 125.3; 142.1; 144.6; 144.9; 145.5; 156.1; 160.7.

Физико-химические данные и ЯМР ^{1}H данные соединений **80е,и** приведены в работе [264].

Общая методика получения 5-этокси-9-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*е*][1,2,4]триазоло[1,5-*с*]пиримидинов 81а-ж. К раствору этилата натрия, полученному из 0.23 *г* (10 *ммолей*) натрия и 25 *мл* абс. этанола, прибавляют 10 *ммолей* соединения **80а-к**. Смесь кипятят 0.5 *ч*, затем выдерживают при комнатной температуре в течение 12 *ч*. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола (табл. 78, 79).

Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3):

81б. 13.7; 24.0; 25.5; 26.6; 36.8; 50.7; 59.2; 65.0; 69.0; 109.5; 119.0; 119.2; 141.4; 143.7; 146.9; 149.6; 153.6; 158.6; 159.3.

81в. 13.7; 26.6; 36.9; 49.9; 59.1; 65.1; 65.9; 69.0; 109.8; 119.2; 119.5; 141.8; 143.6; 147.0; 149.6; 153.7; 158.2; 158.4.

Общая методика получения 5-гидразино-9-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено-[2,3-*е*][1,2,4]триазоло[1,5-*с*]пиримидинов 82а-ж. Смесь 10 *ммолей* соединения **80а-к**, 10 *мл* гидразингидрата и 20 *мл* ДМСО кипятят 6 *ч*. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМСО (табл. 78, 79).

Таблица 22

Физико-химические характеристики конденсированных 6-амино-2-(арилимино)тиопиран-5-карбонитрилов **7б-з**

Соединение	Выход, %	R_f^*	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
7б	70	0.64	129-130	66.48	5.81	12.87	9.79	$C_{18}H_{19}N_3OS$	66.43	5.88	12.91	9.85
7в	88	0.65	109–110	66.31	6.05	12.80	9.73	$C_{18}H_{19}N_3OS$	66.43	5.88	12.91	9.85
7г	98	0.65	188–190	66.58	5.71	13.10	9.72	$C_{18}H_{19}N_3OS$	66.43	5.88	12.91	9.85
7д	79	0.60	226–228	63.47	5.75	12.14	9.25	$C_{18}H_{19}N_3O_2S$	63.32	5.61	12.31	9.39
7е	94	0.59	207-209	63.38	5.66	12.27	9.34	$C_{18}H_{19}N_3O_2S$	63.32	5.61	12.31	9.39
7ж	94	0.60	205–207	63.48	5.48	12.43	9.24	$C_{18}H_{19}N_3O_2S$	63.32	5.61	12.31	9.39
7з	81	0.58	119-120	59.12	4.63	12.22	9.18	$C_{17}H_{16}ClN_3OS$	59.04	4.66	12.15	9.27

*ТСХ в системе этанол–хлороформ, 1:1.

Таблица 23

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **7б-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
7б	1.30 (с, 6H, 2CH_3); 2.08 (с, 3H, CH_3); 2.41 (т, 2H, *J* = 1.8, 4-CH_2); 4.45 (т, 2H, *J* = 1.8, 1-CH_2); 6.66 (дд, 1H, J_1 = 7.8, J_2 = 1.2, Ar); 6.95 (т.д, 1H, J_1 = 7.5, J_2 = 1.2, Ar); 7.11-7.21 (м, 2H, Ar); 7.50 (уш. с, 2 H, NH_2).
7в	1.30 (с, 6H, 2CH_3); 2.33 (с, 3H, CH_3); 2.39 (с, 2H, 4-CH_2); 4.39 (с, 2H, 1-CH_2); 6.54-6.61 (м, 2H, Ar); 6.85 (д, 1H, *J* = 7.8, Ar); 7.20 (т, 1H, *J* = 7.8, Ar); 7.47 (уш., 2H, NH_2).
7г	1.29 (с, 6H, 2CH_3); 2.32 (с, 3H, CH_3); 2.39 (т, 2H, *J* = 1.7, 4-CH_2); 4.39 (т, 2H, *J* = 1.7, 1-CH_2); 6.64-6.69 (м, 2H, Ar); 7.10-7.15 (м, 2H, Ar); 7.47 (уш., 2H, NH_2).
7д	1.30 (с, 6H, 2CH_3); 2.40 (т, 2H, *J* = 1.8, 4-CH_2); 3.77 (с, 3H, OCH_3); 4.43 (т, 2H, *J* = 1.8, 1-CH_2); 6.67 (дд, 1H, *J* = 7.6, 1.8, Ar); 6.87-7.05 (м, 3H, Ar); 7.45 (уш., 2H, NH_2).
7е	1.29 (с, 6H, 2CH_3); 2.39 (т, 2H, *J* = 1.7, 4-CH_2); 3.77 (с, 3H, OCH_3); 4.39 (т, 2H, *J* = 1.7, 1-CH_2); 6.29-6.37 (м, 2H, Ar); 6.58 (ддд, 1H, J_1 = 8.3, J_2 = 2.5, J_3 = 0.8, Ar), 7.22 (т, 1H, *J* = 8.0, Ar), 7.52 (уш.с, 2H, NH_2).
7ж	1.29 (с, 6H, 2CH_3); 2.38 (т, 2H, *J* = 1.6, 4-CH_2); 3.77 (с, 3H, OCH_3); 4.39 (т, 2H, *J* = 1.6, 1-CH_2); 6.69-6.74 (м, 2H, Ar); 6.85–6.90 (м, 2H, Ar); 7.47 (уш., 2H, NH_2).
7з	1.29 (с, 6H, 2CH_3); 2.40 (т, 2H, *J* = 1.8, 4-CH_2); 4.39 (т, 2H, *J* = 1.8, 1-CH_2); 6.76-6.81 (м, 2H, Ar); 7.30-7.36 (м, 2H, Ar); 7.62 (уш. с, 2H, NH_2).

Таблица 24

Физико-химические характеристики конденсированных 2-амино-1-арил-6-тиоксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилов **9б-з**, **10б-з**

Соединение	Выход, %	R_f^*	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
9в	82(А) и 68(Б)	0.68	282–283	66.54	5.75	12.79	9.76	$C_{18}H_{19}N_3OS$	66.43	5.88	12.91	9.85
9г	75(А) и 72(Б)	0.66	286–287	66.31	6.03	12.78	9.77	$C_{18}H_{19}N_3OS$	66.43	5.88	12.91	9.85
9д	77(А) и 71(Б)	0.68	204–205	63.45	5.75	12.19	9.26	$C_{18}H_{19}N_3O_2S$	63.32	5.61	12.31	9.39
9е	97(А) и 75(Б)	0.67	298-300	63.37	5.68	12.25	9.33	$C_{18}H_{19}N_3O_2S$	63.32	5.61	12.31	9.39
9ж	90(А) и 73(Б)	0.68	293–294	63.47	5.50	12.46	9.27	$C_{18}H_{19}N_3O_2S$	63.32	5.61	12.31	9.39
9з	82(А) и 70(Б)	0.66	301-303	59.15	4.62	12.23	9.34	$C_{17}H_{16}ClN_3OS$	59.04	4.66	12.15	9.27
10б	70(А) и 65(Б)	0.65	243-245	69.21	5.74	14.08	10.77	$C_{17}H_{17}N_3S$	69.12	5.80	14.22	10.85
10в	75(А) и 68(Б)	0.65	239-241	69.35	5.76	14.28	10.74	$C_{17}H_{17}N_3S$	69.12	5.80	14.22	10.85
10г	78(А) и 72(Б)	0.63	247-249	69.02	5.74	14.36	10.91	$C_{17}H_{17}N_3S$	69.12	5.80	14.22	10.85
10д	80(А) и 71(Б)	0.66	296-297	65.48	5.57	13.34	10.37	$C_{17}H_{17}N_3OS$	65.57	5.50	13.49	10.30
10е	82(А) и 75(Б)	0.67	218-220	65.68	5.44	13.57	10.22	$C_{17}H_{17}N_3OS$	65.57	5.50	13.49	10.30
10ж	85(А) и 73(Б)	0.67	252-254	65.51	5.56	13.41	10.18	$C_{17}H_{17}N_3OS$	65.57	5.50	13.49	10.30
10з	88(А) и 79(Б)	0.64	256-258	60.91	4.54	13.18	10.23	$C_{16}H_{14}ClN_3S$	60.85	4.47	13.31	10.15

*ТСХ в системе пиридин–эфир 1:3

Таблица 25

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **9б-з**, **10б-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
1	2
9б	1.31 (с, 6H, 2CH_3); 2.07 (с, 3H, CH_3); 2.55 (с, 2H, 4-CH_2); 4.35 (д, 1H, *J* = 16.5, 1-C<u>H</u>H); 4.41 (д, 1H, *J* = 16.5, 1-CH<u>H</u>); 6.48 (уш.с, 2H, NH_2); 7.03-7.08 (м, 1H, Ar); 7.38-7.43 (м, 3H, Ar).
9в	1.30 (с, 6H, 2CH_3); 2.45 (с, 3H, CH_3); 2.54 (с, 2H, 4-CH_2); 4.35 (с, 2H, 1-CH_2); 6.47 (уш., 2H, NH_2); 6.92-6.98 (м, 2H, Ar); 7.28-7.33 (м, 1H, Ar); 7.44-7.50 (м, 1H, Ar).
9г	1.30 (с, 6H, 2CH_3); 2.47 (с, 3H, CH_3); 2.54 (с, 2H, 4-CH_2); 4.36 (с, 2H, 1-CH_2); 6.42 (уш., 2H, NH_2); 7.01-7.06 (м, 2H, Ar); 7.36-7.41 (м, 2H, Ar).
9д	1.30 (с, 3H, CH_3); 1.32 (с, 3H, CH_3); 2.54 (с, 2H, 4-CH_2); 3.82 (с, 3H, OCH_3); 4.35 (д, 1H, *J* = 16.7, 1-C<u>H</u>H); 4.40 (д, 1H, *J* = 16.7, 1-CH<u>H</u>); 6.48 (уш., 2H, NH_2); 7.04-7.21 (м, 3H, Ar); 7.44-7.52 (м, 1H, Ar).
9е	1.31 (с, 6H, 2CH_3); 2.54 (с, 2H, 4-CH_2); 3.84 (с, 3H, OCH_3); 4.36 (с, 2H, 1-CH_2); 6.54 (уш.с, 2H, NH_2); 6.70-6.75 (м, 2H, Ar); 7.01-7.05 (м, 1H, Ar); 7.45-7.52 (м, 1H, Ar).

Продолжение таблицы 25

1	2
9ж	1.30 (с, 6H, 2CH_3); 2.53 (с, 2H, 4-CH_2); 3.88 (с, 3H, OCH_3); 4.35 (с, 2H, 1-CH_2); 6.52 (уш., 2H, NH_2); 7.02-7.12 (м, 4H, Ar).
9з	1.30 (с, 6H, 2CH_3); 2.55 (с, 2H, 4-CH_2); 4.35 (с, 2H, 1-CH_2); 6.81 (уш. с, 2H, NH_2); 7.12-7.18 (м, 2H, Ar); 7.53-7.59 (м, 2H, Ar).
10б	1.75-1.83 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.06 (с, 3H, CH_3); 2.53-2.59 (м, 2H, 8-CH_2); 2.66-2.73 (м, 2H, 5-CH_2); 6.21 (уш. с, 2H, NH_2); 6.99-7.04 (м, 1H, Ar); 7.37-7.41 (м, 3H, Ar).
10в	1.72-1.83 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.45 (с, 3H, CH_3); 2.52-2.58 (м, 2H, 8-CH_2); 2.64-2.72 (м, 2H, 5-CH_2); 6.20 (уш. с, 2H, NH_2); 6.89-6.94 (м, 2H, Ar); 7.29 (д, 1H, J = 7.6, Ar); 7.29 (т, 1H, J = 7.6, Ar).
10г	1.74-1.82 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.47 (с, 3H, CH_3); 2.52-2.57 (м, 2H, 8-CH_2); 2.66-2.71 (м, 2H, 5-CH_2); 6.20 (уш. с, 2H, NH_2); 6.97-7.02 (м, 2H, Ar); 7.35-7.39 (м, 2H, Ar).
10д	1.74-1.82 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.52-2.58 (м, 2H, 8-CH_2); 2.66-2.71 (м, 2H, 5-CH_2); 3.81 (с, 3H, OCH_3); 6.24 (уш. с, 2H, NH_2); 7.02 (дд, 1H, J_1 = 7.8, J_2 = 1.8, Ar); 7.11 (ддд, 1H, J_1 = 7.8, J_2 = 7.3, J_3 = 1.1, Ar); 7.16 (дд, 1H, J_1 = 8.4, J_2 = 1.1, Ar); 7.46 (ддд, 1H, J_1 = 8.4, J_2 = 7.3, J_3 = 1.8, Ar).
10е	1.73-1.83 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.52-2.58 (м, 2H, 8-CH_2); 2.64-2.71 (м, 2H, 5-CH_2); 3.84 (с, 3H, OCH_3); 6.31 (уш. с, 2H, NH_2); 6.66-6.71 (м, 2H, Ar); 6.99-7.04 (м, 1H, Ar); 7.44-7.51 (м, 1H, Ar).
10ж	1.73-1.82 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.52-2.57 (м, 2H, 8-CH_2); 2.65-2.70 (м, 2H, 5-CH_2); 3.89 (с, 3H, OCH_3); 6.27 (уш. с, 2H, NH_2); 6.98-7.03 (м, 2H, Ar); 7.06-7.10 (м, 2H, Ar).
10з	1.71-1.83 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.51-2.57 (м, 2H, 8-CH_2); 2.65-2.73 (м, 2H, 5-CH_2); 6.54 (уш. с, 2H, NH_2); 7.07-7.14 (м, 2H, Ar); 7.52-7.58 (м, 2H, Ar).

Таблица 26

Физико-химические характеристики

Соединение	Выход, %	R_f^*	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
11б	78	0.75	198-200	53.26	5.63	9.27	14.14	$C_{20}H_{25}N_3O_5S_2$	53.20	5.58	9.31	14.20
11в	79	0.75	185–186	53.35	5.72	9.18	14.29	$C_{20}H_{25}N_3O_5S_2$	53.20	5.58	9.31	14.20
11г	75	0.74	132–135	53.31	5.45	9.55	14.07	$C_{20}H_{25}N_3O_5S_2$	53.20	5.58	9.31	14.20
11д	69	0.71	200–203	51.25	5.52	9.14	13.86	$C_{20}H_{25}N_3O_6S_2$	51.38	5.39	8.99	13.72
11е	74	0.70	186-187	51.45	5.47	8.92	13.67	$C_{20}H_{25}N_3O_6S_2$	51.38	5.39	8.99	13.72
11ж	76	0.75	199–202	51.50	5.51	8.87	13.83	$C_{20}H_{25}N_3O_6S_2$	51.38	5.39	8.99	13.72

*ТСХ в системе бутанол-уксусная кислота-вода, 4:2:5.

Таблица 27

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **11б-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
11б	1.38 (с, 3H, CCH_3); 1.39 (с, 3H, CCH_3); 2.10 (с, 3H, CH_3); 2.25 (с, 3H, SCH_3); 2.94 (д, 1H, *J* = 18.1, 4-C<u>H</u>H); 3.01 (д, 1H, *J* = 18.1, 4-CH<u>H</u>); 3.58 (с, 3H, OCH_3); 4.71 (д, 1H, *J* = 15.9, 1-C<u>H</u>H); 4.79 (д, 1H, *J* = 15.9, 1-CH<u>H</u>); 7.47-7.66 (м, 4H, Ar); 8.38 (ш.с, 2H, NH_2).
11в	1.37 (с, 6H, $2CH_3$); 2.24 (с, 3H, SCH_3); 2.48 (с, 3H, CH_3); 2.95 (с, 2H, 4-CH_2); 3.58 (с, 3H, OCH_3); 4.74 (с, 2H, 1-CH_2); 7.37-7.46 (м, 3H, Ar), 7.51-7.57 (м, 1H, Ar), 8.23 (уш., 2H, NH_2).
11г	1.37 (с, 6H, $2CH_3$); 2.23 (с, 3H, SCH_3); 2.51 (с, 3H, CH_3); 2.95 (с, 2H, 4-CH_2); 3.58 (с, 3H, OCH_3); 4.74 (с, 2H, 1-CH_2); 7.43-7.50 (м, 4H, Ar); 8.21 (уш., 2H, NH_2).
11д	1.38 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.21 (с, 3H, SCH_3); 2.94 (д, 1H, *J* = 18.2, 4-C<u>H</u>H); 3.01 (д, 1H, *J* = 18.2, 4-CH<u>H</u>); 3.58 (с, 3H, $SOCH_3$); 3.88 (с, 3H, $COCH_3$); 4.71 (д, 1H, *J* = 15.9, 1-C<u>H</u>H); 4.79 (д, 1H, *J* = 15.9, 4-CH<u>H</u>); 7.17-7.36 (м, 2H, Ar); 7.57-7.68 (м, 2H, Ar); 8.49 (уш., 2H, NH_2).
11е	1.37 (с, 6H, $2CH_3$); 2.23 (с, 3H, SCH_3); 2.94 (д, 1H, *J* = 18.2, 4-C<u>H</u>H); 3.01 (д, 1H, *J* = 18.2, 4-CH<u>H</u>); 3.58 (с, 3H, $SOCH_3$); 3.89 (с, 3H, $COCH_3$); 4.71 (д, 1H, *J* = 15.9, 1-C<u>H</u>H); 4.79 (д, 1H, *J* = 15.9, 1-CH<u>H</u>); 7.15-7.20 (м, 2H, Ar); 7.56-7.67 (м, 2H, Ar); 8.45 (ш.с, 2H, NH_2).
11ж	1.37 (с, 6H, $2CH_3$); 2.22 (с, 3H, SCH_3); 2.94 (с, 2H, 4-CH_2); 3.58 (с, 3H, $SOCH_3$); 3.91 (с, 3H, $COCH_3$); 4.73 (с, 2H, 1-CH_2); 7.14-7.19 (м, 2H, Ar); 7.45-7.52 (м, 2H, Ar); 8.28 (уш., 2H, NH_2).

Таблица 28

Физико-химические характеристики конденсированных 2-ариламино-6-гидразиноникотинанитрилов **13б-ж**, **14б-з**

Соединение	Выход, %	R_f^*	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
13а	78	0.62	229-230	66.08	6.15	22.58	$C_{17}H_{19}N_5O$	66.00	6.19	22.64
13б	78	0.62	254-255	66.93	6.58	21.57	$C_{18}H_{21}N_5O$	66.85	6.55	21.66
13в	75	0.61	227-229	66.78	6.52	21.74	$C_{18}H_{21}N_5O$	66.85	6.55	21.66
13г	72	0.63	235-236	63.77	6.21	20.58	$C_{18}H_{21}N_5O_2$	63.70	6.24	20.64
13д	75	0.64	217-218	63.64	6.21	20.69	$C_{18}H_{21}N_5O_2$	63.70	6.24	20.64
13е	79	0.64	228-230	63.79	6.28	20.59	$C_{18}H_{21}N_5O_2$	63.70	6.24	20.64
13ж	69	0.60	226-227	59.46	5.24	20.31	$C_{17}H_{18}ClN_5O$	59.39	5.28	20.37
14б	81	0.58	182-183	69.74	6.49	23.82	$C_{17}H_{19}N_5$	69.60	6.53	23.87
14в	78	0.58	204-205	69.68	6.57	23.79	$C_{17}H_{19}N_5$	69.60	6.53	23.87
14г	76	0.58	219-220	69.54	6.51	23.92	$C_{17}H_{19}N_5$	69.60	6.53	23.87
14д	67	0.59	233-234	65.94	6.23	22.69	$C_{17}H_{19}N_5O$	66.00	6.19	22.64

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
14е	60	0.60	193-194	66.08	6.24	22.58	$C_{17}H_{19}N_5O$	66.00	6.19	22.64
14ж	69	0.60	193-194	66.12	6.15	22.71	$C_{17}H_{19}N_5O$	66.00	6.19	22.64
14з	68	0.57	218-219	61.29	5.17	22.28	$C_{16}H_{16}ClN_5$	61.24	5.14	22.32

*ТСХ в системе пиридин–этанол, 1:3.

Таблица 29

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **13б-ж**, **14б-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
1	2
13а	1.26 (с, 6H, 2CH_3); 2.55 (с, 2H, 4-CH_2); 4.12 (уш. с, 2H, NH_2); 4.32 (с, 2H, 1-CH_2); 6.88-6.95 (м, 1H, Ar); 7.18-7.27 (м, 2H, Ar); 7.58-7.64 (м, 2H, Ar); 7.83 (уш. с, 1H, NH); 8.10 (уш. с, 1H, NH).
13б	1.26 (с, 6H, 2CH_3); 2.32 (с, 3H, CH_3); 2.55 (т, 2H, *J* = 1.5, 4-CH_2); 4.18 (уш. с, 2H, NH_2); 4.32 (т, 2H, *J* = 1.5, 1-CH_2); 6.71-6.75 (м, 1H, Ar); 7.09 (т, 1H, *J* = 7.7, Ar); 7.40-7.45 (м, 2H, Ar); 7.85 (уш. с, 1H, NH); 7.95 (уш. с, 1H, NH).
13в	1.26 (с, 6H, 2CH_3); 2.30 (с, 3H, CH_3); 2.54 (с, 2H, 4-CH_2); 4.11 (уш. с, 2H, NH_2); 4.31 (с, 2H, 1-CH_2); 7.00-7.05 (м, 2H, Ar); 7.45-7.49 (м, 2H, Ar); 7.80 (уш. с, 1H, NH); 7.95 (уш. с, 1H, NH).
13г	1.26 (с, 6H, 2CH_3); 2.55 (с, 2H, 4-CH_2); 3.96 (с, 3H, OCH_3); 4.20 (уш. с, 2H, NH_2); 4.33 (с, 2H, 1-CH_2); 6.87-6.95 (м, 3H, Ar); 7.55 (уш. с, 1H, NH); 7.92 (уш. с, 1H, NH); 8.44-8.50 (м, 1H, Ar).
13д	1.27 (с, 6H, 2CH_3); 2.55 (с, 2H, 4-CH_2); 3.77 (с, 3H, OCH_3); 4.19 (уш. с, 2H, NH_2); 4.32 (с, 2H, 1-CH_2); 6.46 (ддд, 1H, *J* = 8.0, 2.5, 1.0, Ar); 7.09 (т, 1H, *J* = 8.0, Ar); 7.17 (ддд, 1H, *J* = 8.0, 1.8, 1.0, Ar); 7.35 (дд, 1H, *J* = 2.5, 1.8, Ar); 7.87 (уш. с, 1H, NH); 8.00 (уш. с, 1H, NH).
13е	1.25 (с, 6H, 2CH_3); 2.52 (с, 2H, 4-CH_2); 3.75 (с, 3H, OCH_3); 4.19 (уш. с, 2H, NH_2); 4.29 (с, 2H, 1-CH_2); 6.75-6.82 (м, 2H, Ar); 7.45-7.51 (м, 2H, Ar); 7.80 (уш. с, 1H, NH); 8.01 (уш. с, 1H, NH).
13ж	1.25 (с, 6H, 2CH_3); 2.55 (с, 2H, 4-CH_2); 4.15 (уш. с, 2H, NH_2); 4.31 (с, 2H, 1-CH_2); 7.16-7.21 (м, 2H, Ar); 7.62-7.68 (м, 2H, Ar); 7.86 (уш. с, 1H, NH); 8.37 (уш. с, 1H, NH).
14б	1.73-1.83 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.20-2.27 (м, 2H, 8-CH_2); 2.30 (с, 3H, CH_3); 2.64-2.69 (м, 2H, 5-CH_2); 4.00 (уш. с, 2H, NH_2); 6.94 (ддд, 1H, J_1 = 8.4, J_2 = 7.8, J_3 = 1.1, Ar); 7.09-7.17 (м, 3H, NH и Ar); 7.69 (уш. с, 1H, NH); 7.77 (д, 1H, J_1 = 7.8, Ar).
14в	1.74-1.82 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.23-2.28 (м, 2H, 8-CH_2); 2.32 (с, 3H, CH_3); 2.64-2.69 (м, 2H, 5-CH_2); 4.18 (уш. с, 2H, NH_2); 6.71 (уш. д, 1H, *J* = 7.5, Ar); 7.09 (дд, 1H, J_1 = 8.8, J_2 = 7.5, Ar); 7.39-7.44 (м, 2H, Ar); 7.75 (уш. с, 1H, NH); 7.76 (уш. с, 1H, NH).
14г	1.73-1.82 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.21-2.28 (м, 2H, 8-CH_2); 2.30 (с, 3H, CH_3); 2.63-2.68 (м, 2H, 5-CH_2); 4.13 (ш, 2H, NH_2); 6.99-7.05 (м, 2H, Ar); 7.43-7.48 (м, 2H, Ar); 7.70 (уш. с, 1H, NH); 7.77 (уш. с, 1H, NH).
14д	1.74-1.84 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.24-2.29 (м, 2H, 8-CH_2); 2.65-2.70 (м, 2H, 5-CH_2); 3.96 (с, 3H, OCH_3); 4.20 (уш. с, 2H, NH_2); 6.86-6.94 (м, 3H, Ar); 7.51 (уш. с, 1H, NH); 7.72 (уш. с, 1H, NH); 8.45-8.50 (м, 1H, Ar).

Продолжение таблицы 29

1	2
14е	1.74-1.83 (м, 4Н, 6,7-CH_2); 2.23-2.28 (м, 2Н, 8-CH_2); 2.64-2.69 (м, 2Н, 5-CH_2); 3.76 (с, 3Н, OCH_3); 4.18 (уш. с, 2Н, NH_2); 6.44 (ддд, 1 Н, J_1 = 8.0, J_2 = 2.6, J_3 = 1.1, Ar); 7.08 (т, 1Н, J = 8.0, Ar); 7.15 (ддд, 1Н, J_1 = 8.0, J_2 = 1.8, J_3 = 1.1, Ar); 7.34 (дд, 1Н, J_1 = 2.6, J_2 = 1.8, Ar); 7.77 (уш. с, 1Н, NH); 7.90 (уш. с, 1Н, NH).
14ж	1.73-1.83 (м, 4Н, 6,7-CH_2); 2.23-2.28 (м, 2Н, 8-CH_2); 2.63-2.69 (м, 2Н, 5-CH_2); 3.23 (ш, 2Н, NH_2); 3.77 (с, 3Н, OCH_3); 6.75-6.81 (м, 2Н, Ar); 7.45-7.50 (м, 2Н, Ar); 7.76 (уш. с, 1Н, NH); 7.80 (уш. с, 1Н, NH).
14з	1.72-1.83 (м, 4Н, 6,7-CH_2); 2.22-2.30 (м, 2Н, 8-CH_2); 2.63-2.70 (м, 2Н, 5-CH_2); 4.14 (уш. с, 2Н, NH_2); 7.15-7.20 (м, 2Н, Ar); 7.61-7.67 (м, 2Н, Ar); 7.75 (уш. с, 1Н, NH); 8.21 (уш. с, 1Н, NH).

Таблица 30

Физико-химические характеристики 6-ариламино-8-аликиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрилов **15а-я**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
15а	86	0.65	233–235	70.25	6.42	18.29	$C_{18}H_{20}N_4O$	70.11	6.54	18.17
15б	78	0.68	179–180	69.16	7.32	19.27	$C_{21}H_{27}N_5O$	69.01	7.45	19.16
15в	82	0.66	224–226	70.42	5.80	15.11	$C_{22}H_{22}N_4O_2$	70.57	5.92	14.96
15г	76	0.66	199–200	68.28	6.75	15.79	$C_{20}H_{24}N_4O_2$	68.16	6.86	15.90
15д	81	0.67	164–166	68.26	7.55	16.74	$C_{24}H_{31}N_5O_2$	68.38	7.41	16.61
15е	69	0.65	116-117	68.77	7.08	15.34	$C_{21}H_{26}N_4O_2$	68.83	7.15	15.29
15ж	61	0.68	150-151	69.68	7.75	18.37	$C_{22}H_{29}N_5O$	69.63	7.70	18.45
15з	62	0.66	166-168	69.88	6.87	14.73	$C_{22}H_{26}N_4O_2$	69.82	6.92	14.80
15и	65	0.68	134-135	70.85	6.83	17.34	$C_{19}H_{22}N_4O$	70.78	6.88	17.38
15к	85	0.67	202–203	70.65	6.99	17.24	$C_{19}H_{22}N_4O$	70.78	6.88	17.38
15л	71	0.66	193-194	77.18	6.27	14.50	$C_{23}H_{24}N_4O_2$.	71.11	6.23	14.42
15м	92	0.65	203–205	70.67	6.76	17.49	$C_{19}H_{22}N_4O$	70.78	6.88	17.38
15н	79	0.65	190–191	72.36	7.63	15.51	$C_{22}H_{28}N_4O$	72.50	7.74	15.37
15о	66	0.67	214–215	75.47	6.69	13.93	$C_{25}H_{26}N_4O$	75.35	6.58	14.06
15п	65	0.70	217-218	68.89	7.20	15.24	$C_{21}H_{26}N_4O_2$	68.83	7.15	15.29
15р	68	0.68	195-196	68.87	7.22	15.23	$C_{21}H_{26}N_4O_2$	68.83	7.15	15.29
15с	71	0.66	158–159	65.82	6.74	14.79	$C_{21}H_{26}N_4O_3$	65.95	6.85	14.65

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
15т	77	0.67	201–202	66.02	7.25	15.87	$C_{24}H_{31}N_5O_3$	65.88	7.14	16.01
15у	61	0.69	173-174	67.51	6.49	16.62	$C_{19}H_{22}N_4O_2$	67.44	6.55	16.56
15ф	69	0.66	188-189	67.49	6.62	16.50	$C_{19}H_{22}N_4O_2$	67.44	6.55	16.56
15х	63	0.67	200-202	67.49	6.62	16.50	$C_{24}H_{25}N_5O_2$	69.38	6.06	16.86
15ц	67	0.67	165-166	65.82	7.20	16.15	$C_{24}H_{31}N_5O_3$	65.88	7.14	16.01
15ч	71	0.68	213–215	65.76	7.27	16.14	$C_{24}H_{31}N_5O_3$	65.88	7.14	16.01
15ш	68	0.70	218-219	67.49	6.50	16.62	$C_{19}H_{22}N_4O_2$	67.44	6.55	16.56
15э	70	0.67	225-226	65.89	6.91	14.70	$C_{21}H_{26}N_4O_3$	65.95	6.85	14.65
15ю	72	0.69	163-165	66.87	7.32	17.65	$C_{22}H_{29}N_5O_2$	66.81	7.39	17.71
15я	67	0.69	158-159	66.87	7.32	17.65	$C_{23}H_{28}N_4O_3$	67.63	6.91	13.72

*ТСХ в системе хлороформ–гексан, 1:3.

Таблица 31

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **15а-я**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
1	2
15а	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.54 (с, 2 H, 4-CH_2); 2.90 (д, 3 H, *J* = 4.5, NHC$\underline{H}_3$); 4.32 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.34 (ш. к, 1 H, *J* = 4.5, N$\underline{H}$$CH_3$); 6.86-6.92 (м, 1 H, Ar); 7.15-7.23 (м, 2 H, Ar); 7.62-7.69 (м, 2 H, Ar); 7.82 (уш. с, 1 H, NH).
15б	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.17 (с, 6 H, N$(CH_3)_2$); 2.41 (т, 2 H, *J* = 6.9, NCH_2); 2.55 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.43 (д, 2 H, *J* = 6.9, 5.2, NHC$\underline{H}_2$); 4.32 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.07 (уш. т, 1 H, *J* = 5.2, N$\underline{H}$$CH_2$); 6.86-6.92 (м, 1 H, Ar); 7.15-7.22 (м, 2 H, Ar); 7.57-7.63 (м, 2 H, Ar); 7.87 (уш. с, 1 H, NH).
15в	1.28 (с, 6 H, 2CH_3); 2.56 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.37 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.52 (д, 2 H, *J* = 5.6, NHC$\underline{H}_2$); 5.99 (уш. д, 1 H, *J* = 3.4, $CH_{фур.}$); 6.24 (дд, 1 H, *J* = 3.4, 1.8, $CH_{фур.}$); 6.84 (уш. т, 1 H, *J* = 5.6, N$\underline{H}$$CH_2$); 6.86-6.92 (м, 1 H, Ar); 7.13-7.19 (м, 2 H, Ar); 7.36 (уш. д, 1 H, *J* = 1.8, $CH_{фур.}$); 7.48-7.52 (м, 2 H, Ar); 7.93 (уш. с, 1 H, NH).
15г	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.55 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.27 (с, 3 H, OCH_3); 3.42-3.54 (м, 4 H, NH(C$\underline{H}_2$)$_2$); 4.33 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.31 (уш. т, 1H, *J* = 5.4, N$\underline{H}$$CH_2$); 6.87-6.93 (м, 1 H, Ar); 7.15-7.23 (м, 2 H, Ar); 7.54-7.61 (м, 2 H, Ar); 7.87 (уш. с, 1H, NH).
15д	1.28 (с, 6 H, 2CH_3); 1.67-1.77 (м, 2 H, NHCH_2C$\underline{H}_2$$CH_2$); 2.31-2.38 (м, 6 H, N$(CH_2)_3$); 2.55 (с, 2 H, 4-$CH_2$); 3.35-3.43 (м, 2 H, NHC$\underline{H}_2$$CH_2$$CH_2$); 3.54-3.60 (м, 4 H, O$(CH_2)_2$); 4.33 (с, 2 H, 1-$CH_2$); 6.43 (уш. т, 1 H, *J* = 5.4, N$\underline{H}$$CH_2$); 6.87-6.93 (м, 1 H, Ar); 7.16-7.23 (м, 2 H, Ar); 7.58-7.63 (м, 2H, Ar); 7.85 (уш. с, 1 H, NH).
15е	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 1.76-1.85 (м, 2 H, NHCH_2C$\underline{H}_2$); 2.57 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.27 (с, 3H, OCH_3); 3.36-3.41 (м, 4 H, NHC$\underline{H}_2$ и C$\underline{H}_2$OCH_3); 4.31 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.31 (уш.т, 1 H, *J* = 5.4, N$\underline{H}$$CH_2$); 6.86-6.93 (м, 1 H, Ar); 7.15-7.21 (м, 2 H, Ar); 7.58-7.63 (м, 2 H, Ar); 7.83 (уш.с, 1 H, NH).

Продолжение таблицы 31

1	2
15ж	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 1.67-1.76 (м, 2H, $NHCH_2C\underline{H_2}$); 2.18 (с, 6 H, $N(CH_3)_2$); 2.38 (т, 2 H, *J* = 6.8, NCH_2); 2.56 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.41 (т.д, 2 H, J_1 = 6.9, J_2 = 5.2, $NHC\underline{H_2}$); 4.26 (с, 2H, 1-CH_2); 6.75 (уш.т, 1H, *J* = 5.2, $N\underline{H}CH_2$); 6.85-6.92 (м, 1H, Ar); 7.18-7.24 (м, 2H, Ar); 7.58-7.65 (м, 2H, Ar); 7.79 (уш.с, 1H, NH).
15з	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 1.58-1.83 (м, 4 H, 2CH_2); 2.55 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.24-4.03 (м, 5 H, $C\underline{H_2}$, $C\underline{H}$, $NHC\underline{H_2}$); 4.35 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.33 (уш.т, 1 H, *J* = 5.4, $N\underline{H}CH_2$); 6.85-6.94 (м, 1 H, Ar); 7.18-7.23 (м, 2 H, Ar); 7.56-7.61 (м, 2 H, Ar); 7.84 (уш.с, 1 H, NH).
15и	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.31 (с, 3 H, CH_3); 2.54 (с, 2 H, 4-CH_2); 2.92 (д, 3 H, *J* = 4.5, $NHC\underline{H_3}$); 4.32 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.38 (к, 1 H, *J* = 4.5, $N\underline{H}CH_2$); 6.87-6.93 (м, 1 H, Ar); 7.05-7.17 (м, 3 H, Ar); 7.86 (уш.с, 1 H, NH).
15к	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.31 (с, 3 H, CH_3); 2.54 (с, 2 H, 4-CH_2); 2.91 (д, 3 H, *J* = 2.5, $NHC\underline{H_3}$); 4.32 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.34 (ш. к, 1 H, *J* = 2.5, $N\underline{H}CH_3$); 6.70 (дд, 1 H, *J*= 7.7, 1.6, Ar); 7.06 (дд, 1 H, *J* = 8.0, 7.7, Ar); 7.44 (дд, 1 H, *J* = 8.0, 2.4, Ar); 7.54 (дд, 1 H, *J* = 2.4, 1.6, Ar); 7.66 (уш. с, 1 H, NH).
15л	1.28 (с, 6 H, 2CH_3); 2.24 (с, 3 H, CH_3); 2.55 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.37 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.54 (д, 2 H, *J* = 5.6, $NHC\underline{H_2}$); 6.00 (дд, 1 H, J_1 = 3.2, J_2 = 0.8, $CH_{фур.}$); 6.24 (дд, 1 H, J_1 = 3.1, J_2 = 1.8, $CH_{фур.}$); 6.70 (уш.д, 1 H, *J* = 7.3, CH); 6.85 (уш.т, 1 H, *J* = 5.6, $N\underline{H}CH_2$); 7.04 (дд, 1 H, J_1 = 8.2, J_2 = 7.3, CH); 7.29 (уш.д, 1 H, *J* = 8.2, CH); 7.36 (дд, 1 H, J_1 = 1.8, J_2 = 0.8, $CH_{фур.}$); 7.42 (уш.с, 1 H, CH); 7.85 (уш.с, 1 H, NH).
15м	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.30 (с, 3 H, CH_3); 2.53 (с, 2H, 4-CH_2); 2.88 (д, 3 H, *J* = 4.5, $NHC\underline{H_3}$); 4.31 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.31 (к, 1 H, *J* = 4.5, $N\underline{H}CH_3$); 6.96-7.03 (м, 2 H, Ar); 7.49-7.56 (м, 2 H, Ar); 7.70 (уш. с, 1 H, NH).
15н	0.93 (т, 3 H, *J* = 7.3, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 1.29-1.41 (м, 2 H, $C\underline{H_2}CH_3$); 1.47-1.60 (м, 2 H, $NHCH_2C\underline{H_2}$); 2.30 (с, 3 H, CCH_3); 2.53 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.29-3.37 (м, 2H, $NHC\underline{H_2}CH_2$); 4.31 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.24 (уш. т, 1H, *J* = 5.6, $N\underline{H}CH_2$); 6.95-7.01 (м, 2H, Ar); 7.45-7.51 (м, 1H, Ar); 7.62 (уш. с, 1 H, NH).
15о	1.29 (с, 6 H, 2CH_3); 2.27 (с, 3 H, CCH_3); 2.55 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.42 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.55 (д, 2 H, *J* = 5.8, $NHC\underline{H_2}$); 6.84-6.89 (м, 2 H, Ar); 6.91 (уш. т, 1 H, *J* = 5.8, $N\underline{H}CH_2$); 7.13-7.28 (м, 7 H, Ar); 7.67 (уш. с, 1 H, NH).
15п	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 1.64-1.77 (м, 2 H, $NHCH_2C\underline{H_2}$); 2.30 (с, 3 H, $C\underline{H_3}$); 2.52 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.40-3.52 (м, 4 H, $NHC\underline{H_2}$ и $C\underline{H_2}OH$); 4.13 (т, 1 H, *J* = 5.1, OH); 4.31 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.33 (уш.т, 1 H, *J* = 5.1, $N\underline{H}CH_2$); 6.79-7.05 (м, 2 H, Ar); 7.46-7.54 (м, 2 H, Ar); 7.70 (уш.с, 1 H, NH).
15р	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.30 (с, 3 H, CH_3); 2.54 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.27 (с, 3 H, OCH_3); 3.41-3.53 (м, 4 H, $NHC\underline{H_2}C\underline{H_2}$); 4.32 (с, 2 H, 1-$CH_2$); 6.29 (уш.т, 1 H, *J* = 5.2, $N\underline{H}CH_2$); 6.96-7.03 (м, 2 H, Ar); 7.42-7.48 (м, 2 H, Ar); 7.75 (уш.с, 1 H, NH).
15с	1.27 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 2.56 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.32 (с, 3 H, OCH_3); 3.50-3.63 (м, 4 H, $NH(C\underline{H_2})_2$); 3.96 (с, 3 H, $COCH_3$); 4.34 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.44 (т, 1 H, *J* = 5.2, $N\underline{H}CH_2$); 6.81-6.93 (м, 3 H, Ar); 7.55 (уш. с, 1 H, NH); 8.37–8.43 (м, 1 H, Ar).
15т	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.40-2.45 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 2.52-2.58 (м, 4H, $NHCH_2C\underline{H_2}$ и 4-CH_2); 3.52-3.62 (м, 6 H, $NHC\underline{H_2}$, $O(CH_2)_2$); 3.96 (с, 3 H, OCH_3); 4.33 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.28 (уш. т, 1 H, *J* = 5.4, $N\underline{H}CH_2$); 6.79-6.93 (м, 3 H, Ar); 7.55 (уш. с, 1 H, NH); 8.40-8.45 (м, 1 H, Ar).
15у	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.53 (с, 2 H, 4-CH_2); 2.95 (д, 3 H, *J* = 4.4, $NHC\underline{H_3}$); 3.96 (с, 3 H, OCH_3); 4.35 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.39 (к, 1 H, *J* = 4.4, $N\underline{H}CH_2$); 6.82-6.91 (м, 3 H, Ar); 7.57 (уш.с, 1 H, NH); 8.51-8.57 (м, 1 H, Ar).
15ф	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 2.54 (с, 2 H, 4-CH_2); 2.93 (д, 3 H, *J* = 4.4, $NHC\underline{H_3}$); 3.76 (с, 3 H, OCH_3); 4.32 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.39 (к, 1 H, *J* = 4.4, $N\underline{H}CH_3$); 6.43 (дд, 1 H, J_1 = 8.4, J_2 = 2.1, Ar); 7.01-7.11 (м, 1 H, Ar); 7.17 (уш.д, 1 H, *J* = 8.4, Ar); 7.41-7.47 (м, 1 H, Ar); 7.84 (уш.с, 1 H, NH).
15х	1.28 (с, 6 H, 2CH_3); 2.56 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.70 (с, 3 H, OCH_3); 4.40 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.56 (д, 2 H, *J* = 5.8, $NHC\underline{H_2}$); 6.44 (д.т, 1 H, J_1 = 7.1, J_2 = 2.1, $N\underline{H}CH_2$); 6.93-7.05 (м, 3 H, 3CH); 7.10-7.16 (м, 2 H, 2CH); 7.52 (д.т, 1 H, J_1 = 7.8, J_2 = 2.0, CH); 7.92 (с, 1 H, NH); 8.33 (дд, 1 H, J_1 = 6.2, J_2 = 1.5, CH); 8.41 (д, 1 H, *J* = 2.0, CH).

Продолжение таблицы 31

1	2
15ц	1.27 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.33-2.37 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 2.47 (т, 2 H, *J* = 6.9, NCH_2); 2.55 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.44-3.51 (м, 2 H, $NHC\underline{H_2}$); 3.52-3.57 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.77 (с, 3 H, OCH_3); 4.32 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.15 (уш.т, 1 H, *J* = 5.2, $N\underline{H}CH_2$); 6.45 (ддд, 1 H, J_1 = 8.0, J_2 = 3.5, J_3 = 1.0, CH); 7.06 (т, 1 H, *J* = 8.0, *C*H); 7.15 (ддд, 1 H, J_1 = 8.0, J_2 = 2.9, J_3 = 1.0, CH); 7.26 (т, 1 H, *J* = 2.2, *C*H); 7.86 (уш.с, 1 H, NH).
15ч	1.26 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.28-2.34 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 2.40 (т, 2 H, *J* = 7.0, $NHCH_2C\underline{H_2}$); 2.53 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.40 (д, 2 H, *J* = 7.0, $NHC\underline{H_2}CH_2$); 3.50-3.58 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.76 (с, 3 H, OCH_3); 4.30 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.10 (уш. т, 1 H, *J* = 5.4, $N\underline{H}CH_2$); 6.71-6.79 (м, 2 H, Ar); 7.39-7.47 (м, 2 H, Ar); 7.73 (уш. с, 1 H, NH).
15ш	1.26 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.53 (с, 2 H, 4-CH_2); 2.85 (д, 3 H, *J* = 4.5, $NHC\underline{H_3}$); 3.76 (с, 3 H, OCH_3); 4.30 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.27 (к, 1 H, *J* = 4.5, $N\underline{H}CH_3$); 6.72-6.78 (м, 2H, Ar); 7.51-7.56 (м, 2 H, Ar); 7.69 (уш.с, 1 H, NH).
15э	1.27 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.53 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.31 (с, 3 H, OCH_3); 3.51-3.62 (м, 4 H, $NHC\underline{H_2}C\underline{H_2}$); 3.76 (с, 3 H, $CH_2OC\underline{H_3}$); 4.35 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.22 (т, 1 H, *J* = 5.2, $N\underline{H}CH_2$); 6.85-6.90 (м, 2 H, Ar); 7.53-7.65 (м, 2H, Ar); 7.83 (уш.с, 1 H, NH).
15ю	1.27 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.16 (с, 6 H, $N(CH_3)_2$); 2.39 (т, 2 H, *J* = 6.8, NCH_2); 2.53 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.35-3.43 (м, 2 H, $NHC\underline{H_2}$); 3.77 (с, 3 H, OCH_3); 4.31 (с, 2 H, 1-CH_2); 5.97 (уш.т, 1 H, *J* = 5.4, $N\underline{H}CH_3$); 6.71-6.78 (м, 2 H, Ar); 7.43-7.50 (м, 2 H, Ar); 7.70 (уш.с, 1 H, NH).
15я	1.26 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.56-1.81 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.54 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.38-3.64 (м, 5 H, $NHC\underline{H_2}C\underline{H_2}$, CH); 3.78 (с, 3 H, OCH_3); 4.36 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.12 (уш.т, 1 H, *J* = 5.1, $N\underline{H}CH_2$); 6.73-6.78 (м, 2 H, Ar); 7.43-7.51 (м, 2 H, Ar); 7.76 (уш.с, 1 H, NH).

Таблица 32

Физико-химические характеристики конденсированных 2-амино-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилов **18б-з, 19б-з**

Соединение	Выход, %	R_f^*	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
18б	78	0.67	146-147	69.95	6.15	13.51	$C_{18}H_{19}N_3O_2$	69.88	6.19	13.58
18в	75	0.65	270-271	69.97	6.23	13.49	$C_{18}H_{19}N_3O_2$	69.88	6.19	13.58
18г	81	0.65	265-266	69.81	6.24	13.65	$C_{18}H_{19}N_3O_2$	69.88	6.19	13.58
18д	77	0.68	253-254	66.38	5.84	12.98	$C_{18}H_{19}N_3O_3$	66.45	5.89	12.91
18е	76	0.67	258-259	66.52	5.85	12.82	$C_{18}H_{19}N_3O_3$	66.45	5.89	12.91
18ж	79	0.68	298-299	66.56	5.93	12.86	$C_{18}H_{19}N_3O_3$	66.45	5.89	12.91
18з	82	0.69	300-301	62.99	4.93	12.65	$C_{17}H_{16}ClN_3O_2$	61.91	4.89	12.74
19б	76	0.65	239-240	73.03	6.17	14.96	$C_{17}H_{17}N_3O$	73.10	6.13	15.04
19в	72	0.65	247-248	73.17	6.09	15.12	$C_{17}H_{17}N_3O$	73.10	6.13	15.04
19г	75	0.66	306-307	72.98	6.18	15.15	$C_{17}H_{17}N_3O$	73.10	6.13	15.04

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
19д	76	0.64	224-225	69.21	5.83	14.17	$C_{17}H_{17}N_3O_2$	69.14	5.80	14.23
19е	79	0.65	238-239	69.08	5.85	14.15	$C_{17}H_{17}N_3O_2$	69.14	5.80	14.23
19ж	73	0.65	290-291	69.25	5.76	14.31	$C_{17}H_{17}N_3O_2$	69.14	5.80	14.23
19з	81	0.68	258-260	64.19	4.75	13.93	$C_{16}H_{14}ClN_3O$	64.11	4.71	14.02

*ТСХ в системе пиридин–этанол, 1:1.

Таблица 33

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **18б-з**, **19б-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
18б	1.30 (с, 6 H, 2CH_3); 2.09 (с, 3 H, CH_3); 2.47 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.27 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.19 (уш.с, 2H, NH_2); 7.07-7.13 (м, 1H, Ar); 7.74-7.43 (м, 3H, Ar).
18в	1.30 (с, 6 H, 2CH_3); 2.44 (с, 3 H, CH_3); 2.45 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.23 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.18 (уш.с, 2 H, NH_2); 6.96-7.02 (м, 2 H, Ar); 7.31 (уш. д, 1 H, J = 7.7, Ar); 7.45 (т, 1 H, J = 7.7, Ar).
18г	1.29 (с, 6H, 2CH_3); 2.45 (с, 2H, 4-CH_2); 2.46 (с, 3H, CH_3); 4.26 (с, 2H, 1-CH_2); 6.12 (уш.с, 2H, NH_2); 7.05-7.11 (м, 2H, Ar); 7.34-7.38 (м, 2H, Ar).
18д	1.30 (с, 6 H, 2CH_3); 2.45 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.83 (с, 3H, OCH_3); 4.26 (с, 2H, 1-CH_2); 6.18 (уш.с, 2H, NH_2); 7.08-7.11 (м, 2 H, Ar); 7.15-7.19 (м, 1 H, Ar); 7.45-7.51 (м, 2 H, Ar).
18е	1.29 (с, 6 H, 2CH_3); 2.45 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.84 (с, 3 H, OCH_3); 4.26 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.25 (уш.с, 2 H, NH_2); 6.74-6.79 (м, 2 H, Ar); 7.04 (ддд, 1 H, J_1 = 8.3, J_2 = 2.4, J_1 = 0.9, Ar); 7.46 (т, 1 H, J = 8.3, Ar).
18ж	1.29 (с, 6 H, 2CH_3); 2.44 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.85 (с, 3 H, OCH_3); 4.26 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.19 (уш.с, 2 H, NH_2); 7.04-7.14 (м, 4 H, Ar).
18з	1.30 (с, 6 H, 2CH_3); 2.44 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.25 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.45 (уш.с, 2 H, NH_2); 7.18-7.23 (м, 2 H, Ar); 7.52-7.57 (м, 2 H, Ar).
19б	1.68-1.85 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.10 (с, 3 H, CH_3); 2.27-2.34 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.57-2.65 (м, 2 H, 5-CH_2); 5.92 (уш.с, 2 H, NH_2); 7.05-7.11 (м, 1 H, Ar); 7.34-7.44 (м, 3 H, Ar).
19в	1.66-1.82 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.24-2.31 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.44 (с, 3 H, CH_3); 2.54-2.61 (м, 2 H, 5-CH_2); 5.94 (уш.с, 2 H, NH_2); 6.93-7.00 (м, 2 H, Ar); 7.30 (уш. д, 1 H, J = 7.7, Ar); 7.44 (т, 1 H, J = 7.7, Ar).
19г	1.67-1.82 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.25-2.31 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.45 (с, 3 H, CH_3); 2.55-2.61 (м, 2 H, 5-CH_2); 5.89 (уш.с, 2 H, NH_2); 7.03-7.09 (м, 2 H, Ar); 7.32-7.38 (м, 2 H, Ar).
19д	1.69-1.85 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.26-2.34 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.55-2.64 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.83 (с, 3 H, OCH_3); 5.91 (уш.с, 2 H, NH_2); 7.04-7.19 (м, 3 H, Ar); 7.43-7.52 (м, 1 H, Ar).
19е	1.70-1.83 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.24-2.31 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.53-2.60 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.85 (с, 3 H, OCH_3); 5.95 (уш.с, 2 H, NH_2); 6.76-6.82 (м, 2 H, Ar); 7.03-7.09 (м, 1 H, Ar); 7.42-7.48 (м, 1 H, Ar).
19ж	1.70-1.79 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.25-2.33 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.56-2.62 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.83 (с, 3 H, OCH_3); 5.93 (уш.с, 2 H, NH_2); 7.02-7.18 (м, 4 H, Ar).
19з	1.66-1.82 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.23-2.32 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.53-2.62 (м, 2 H, 5-CH_2); 6.18 (уш.с, 2H, NH_2); 7.13-7.20 (м, 2H, Ar); 7.50-7.57 (м, 2H, Ar).

Таблица 34

Физико-химические характеристики конденсированных 2-метилсульфанил-8-циклоалкиламино-3-карбонитрилов **21а,б,г-е,з,и**

Соединение	Выход, %	R_f*	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
21а	82.5	0.76	187-188	63.25	6.90	13.74	10.37	$C_{16}H_{21}N_3OS$	63.34	6.98	13.85	10.57
21б	78.4	0.64	146-147	64.18	7.13	13.06	9.98	$C_{17}H_{23}N_3OS$	64.32	7.30	13.24	10.10
21г	80.3	0.71	138-140	65.00	7.38	12.45	9.56	$C_{18}H_{25}N_3OS$	65.22	7.60	12.68	9.67
21д	83.7	0.72	144-146	65.78	6.86	15.20	11.53	$C_{15}H_{19}N_3S$	65.90	7.00	15.37	11.73
21е	78.6	0.61	126-127	66.45	7.22	14.38	10.90	$C_{16}H_{21}N_3S$	66.86	7.36	14.62	11.15
21з	80.6	0.66	112-114	67.60	7.47	13.68	10.46	$C_{17}H_{23}N_3S$	67.74	7.69	13.94	10.64
21и	72.1	0.65	158-160	60.85	6.03	15.08	11.42	$C_{14}H_{17}N_3OS$	61.07	6.22	15.26	11.64

*ТСХ в системе этанол–хлороформ, 3:1.

Таблица 35

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **21а,б,г-е,з,и**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
21а	1.28 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.92-1.98 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.52 (с, 3 H, SCH_3); 2.61 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.61-3.69 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.71 (с, 2 H, 1-CH_2).
21б	1.30 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.63-1.74 (м, 6 H, $3CH_2$); 2.55(с, 3 H, SCH_3); 2.67 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.25-3.29 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.45 (с, 2 H, 1-CH_2).
21г	1.00 (д, 3 H, *J* = 6.4, $CH\underline{CH_3}$); 1.22-1.36 (м, 2 H, $\underline{CH_2}CH$); 1.71-1.74 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 1.29 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.60-1.65 (м, 1 H, $\underline{CH}CH_3$); 2.55 (с, 3 H, SCH_3); 2.67 (с, 2 H, 4-CH_2); 2.90-3.67 (м, 2 H, $N(CH_2)_2$); 4.44 (с, 2 H, 1-CH_2).
21д	1.68-1.72 (м, 2 H, 6-CH_2); 1.85-1.89 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.91-1.97 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 2.60-2.65 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.75-2.78 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.60-3.67 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$).
21е	1.64-1.84 (м, 10 H, 6-CH_2, 7-CH_2, $3CH_2$); 2.48-2.53 (м, 8 H, 8-CH_2); 2.54 (с, 3 H, SCH_3); 2.77-2.80 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.24-3.27 (м, 2 H, $N(CH_2)_2$).
21з	1.00 (д, 3 H, *J* = 6.4, $CH\underline{CH_3}$); 1.22-1.37 (м, 2 H); 1.55-1.77 (м, 5 H); 1.79-1.89 (м, 10 H, 6-CH_2, 7-CH_2, $3CH_2$); 2.48-2.51 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.54 (с, 3 H, SCH_3); 2.77-2.81 (м, 2 H, 5-CH_2); 2.83-2.87 (м, 2 H, NCH_2); 3.68-3.71 (м, 2 H, NCH_2).
21и	2.05-2.10 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 2.84-2.89 (м, 2 H, 5-CH_2); 2.90-2.93 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.58-3.73 (м, 8 H, C_4H_8NO).

Таблица 36

Физико-химические характеристики тозилатов конденсированных 1-амино-6-циклоалкиламино-3-циано-2-метилсульфанилпиридиниумов **22а-и**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
22а	68.0	0.56	176-178	56.19	5.98	11.25	12.90	$C_{23}H_{30}N_4O_4S_2$	56.31	6.16	11.42	13.07
22б	57.8	0.71	180-182	56.88	6.24	10.91	12.50	$C_{24}H_{32}N_4O_4S_2$	57.12	6.39	11.10	12.71
22в	65.1	0.62	145-147	54.26	5.76	10.88	12.53	$C_{23}H_{30}N_4O_5S_2$	54.53	5.97	11.06	12.66
22г	67.0	0.57	162-166	57.76	6.42	10.69	12.21	$C_{25}H_{34}N_4O_4S_2$	57.89	6.61	10.80	12.36
22д	58.1	0.64	176-178	57.20	5.91	12.00	13.68	$C_{22}H_{28}N_4O_3S_2$	57.37	6.13	12.16	13.92
22е	61.3	0.63	178-180	57.97	6.15	11.66	13.25	$C_{23}H_{30}N_4O_3S_2$	58.20	6.37	11.80	13.51
22ж	69.4	0.63	186-188	55.32	5.78	11.52	13.19	$C_{22}H_{28}N_4O_4S_2$	55.44	5.92	11.76	13.45
22з	64.3	0.57	188-189	58.72	6.48	11.35	12.97	$C_{24}H_{32}N_4O_3S_2$	58.99	6.60	11.47	13.12
22и	60.4	0.62	179-181	54.28	5.50	11.87	13.68	$C_{21}H_{26}N_4O_4S_2$	54.53	5.67	12.11	13.86

*ТСХ в системе BuOAc:HOAc:EtOH:H_2O, 3:2:1:1.

Таблица 37

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **22а-и**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6 и $CDCl_3$*)
1	2
22а	1.32 (с, 3 H, CCH_3); 1.33 (с, 3 H, CCH_3); 1.93-1.97 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.35 (с, 3 H, $\underline{CH_3}C_6H_4$); 2.73 (д, 1 H, *J* = 18.3, 4-C<u>H</u>H); 2.76 (д, 1 H, *J* = 18.3, 4-CH<u>H</u>); 3.32 (с, 3 H, SCH_3); 3.74-3.85 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.86 (д, 1 H, *J* = 16.0, 1-C<u>H</u>H); 4.91 (д, 1 H, *J* = 16.0; 1-CH<u>H</u>); 6.76 (уш. с, 2 H, NH_2); 7.00-7.06 (м, 2 H, Ar); 7.45-7.48 (м, 2 H, Ar).
22б	1.33 (с, 3 H, CCH_3); 1.34 (с, 3 H, CCH_3); 1.66-1.73 (м, 6 H, $3CH_2$); 2.34 (с, 3 H, $\underline{CH_3}C_6H_4$); 2.80 (д, 1 H, *J* = 18.0, 4-C<u>H</u>H); 2.83 (д, 1 H, *J* = 18.0, 4-CH<u>H</u>); 3.35 (с, 3 H, SCH_3); 3.42-3.46 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.55 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.81 (уш. с, 2 H, NH_2); 7.02-7.08 (м, 2 H, Ar); 7.42-7.47 (м, 2 H, Ar).
22в	*1.34 (с, 3H, CH_3); 1.35 (с, 3H, CH_3); 2.35 (с, 3H, $\underline{CH_3}$ Ar); 2.81 (с, 2H, 4-CH_2); 3.45 (с, 3H, SCH_3); 3.41-3.47 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.67-3.71 (м, 4H, $O(CH_2)_2$); 4.52 (с, 2H, 1-CH_2); 6.92 (уш.с, 2H, NH_2); 7.05-7.11 (м, 2H, Ar); 7.55-7.58 (м, 2H, Ar).
22г	1.00 (д, 3 H, *J* = 6.3, $CH\underline{CH_3}$); 1.28-1.77 (м, 5 H, CH_2CHCH_2); 1.34 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.34 (с, 3 H, $\underline{CH_3}C_6H_4$); 2.80 (д, 1 H, *J* = 18.3, 4-C<u>H</u>H); 2.83 (д, 1 H, *J* = 18.3, 4-CH<u>H</u>); 2.88-3.05 (м, 2 H, NCH_2); 3.90-3.93 (м, 2 H, NCH_2); 3.35 (с, 3 H, SCH_3); 4.55 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.82 (уш. с, 2 H, NH_2); 7.01-7.06 (м, 2 H, Ar); 7.42-7.47 (м, 2H, Ar).
22д	1.70-1.74 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.79-1.84 (м, 2 H, 6-CH_2); 1.91-1.98 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.34 (с, 3 H, $\underline{CH_3}$Ar); 2.80-2.88 (м, 4 H, 5-CH_2, 8-CH_2); 3.30 (с, 3 H, SCH_3); 3.67-3.76 (м, 2 H, NCH_2); 3.78-3.87 (м, 2 H, NCH_2); 6.71 (уш. с, 2 H, NH_2); 7.01-7.08 (м, 2 H, Ar); 7.41-7.49 (м, 2 H, Ar).

Продолжение таблицы 37

1	2
22е	1.63-1.74 (м, 8 Н, 7-CH_2, 3CH_2); 1.87 (м, 2 Н, 6-CH_2); 2.32 (с, 3 Н, $\underline{CH_3}$Ar); 2.60-2.65 (м, 2 Н, 8-CH_2); 2.88-2.95 (м, 2 Н, 5-CH_2); 3.31 (с, 3 Н, SCH_3); 3.40-3.47 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 6.70 (уш. с, 2 Н, NH_2); 7.00-7.08 (м, 2 Н, Ar); 7.42-7.50 (м, 2 Н, Ar).
22ж	1.71-1.76 (м, 2 Н, 7-CH_2); 1.90-1.97 (м, 2 Н, 6-CH_2); 2.35 (с, 3 Н, $\underline{CH_3}$Ar); 2.60-2.67 (м, 2 Н, 8-CH_2); 2.91-2.98 (м, 2 Н, 5-CH_2); 3.36 (с, 3Н, SCH_3); 3.47-3.53 (м, 4Н, $N(CH_2)_2$); 3.70-3.76 (м, 4Н, $O(CH_2)_2$); 6.80 (уш. с, 2Н, NH_2); 6.98-7.06 (м, 2Н, Ar); 7.45-7.49 (м, 2Н, Ar).
22з	1.01 (д, 3 Н, *J* = 6.3, $CH\underline{CH_3}$); 1.28-1.90 (м, 9 Н, 6-CH_2, 7-CH_2, CH_2CHCH_2); 2.35 (с, 3 Н, $\underline{CH_3}$Ar); 2.60-2.64 (м, 2 Н, 8-CH_2); 2.89-3.02 (м, 4 Н, 5-CH_2, NCH_2); 3.35 (с, 3 Н, SCH_3); 3.87-3.93 (м, 2 Н, NCH_2); 6.78 (уш. с, 2 Н, NH_2); 7.00-7.08 (м, 2 Н, Ar); 7.39-7.47 (м, 2 Н, Ar).
22и	2.12-2.16 (м, 2Н, 6-CH_2); 2.32 (с, 3 Н, $\underline{CH_3}$Ar); 3.00-3.10 (м, 4 Н, (5-CH_2, 7-CH_2); 3.30 (с, 3 Н, SCH_3); 3.68-3.74 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.76-3.84 (м, 4 Н, $O(CH_2)_2$); 6.69 (уш. с, 2 Н, NH_2); 7.00-7.08 (м, 2 Н, Ar); 7.39-7.46 (м, 2 Н, Ar).

Таблица 38

Физико-химические характеристики конденсированных 2-гидроксиэтилсульфанил-6-циклоалкиламинопиридин-3-карбонитрилов **23а-з**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
23а	89	0.59	148–150	61.08	6.77	12.47	9.52	$C_{17}H_{23}N_3O_2S$	61.23	6.95	12.60	9.62
23б	75	0.58	151–152	62.07	7.38	11.78	9.45	$C_{18}H_{25}N_3O_2S$	62.22	7.25	12.09	9.23
23в	92	0.60	138–140	58.22	6.71	11.85	8.95	$C_{17}H_{23}N_3O_3S$	58.43	6.63	12.02	9.18
23г	80	0.56	142–144	63.58	7.10	13.61	10.45	$C_{16}H_{21}N_3OS$	63.34	6.98	13.85	10.57
23д	77	0.62	124–126	64.58	7.51	13.07	9.86	$C_{17}H_{23}N_3OS$	64.32	7.30	13.24	10.10
23е	70	0.58	108–110	60.07	6.78	13.33	9.77	$C_{16}H_{21}N_3O_2S$	60.16	6.63	13.15	10.04
23ж	73	0.61	165–167	62.18	6.80	14.63	11.21	$C_{15}H_{19}N_3OS$	62.25	6.62	14.52	11.08
23з	70	0.57	128–130	59.06	6.46	13.88	10.67	$C_{15}H_{19}N_3O_2S$	58.99	6.27	13.76	10.50

*ТСХ в системе хлороформ–этанол, 1:1.

Таблица 39

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **23а-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
1	2
23а	1.28 (с, 6 Н, 2CH_3); 1.90-2.01 (м, 4 Н, 2CH_2); 2.60 (с, 2 Н, 4-CH_2); 3.26 (т, 2 Н, J_3= 6.8, $S\underline{CH_2}CH_2$); 3.58–3.68 (м, 6 Н, $N(CH_2)_2$, $C\underline{H_2}OH$); 4.56 (уш. с, 1 Н, OH); 4.71 (с, 2 Н, 1-CH_2).

Продолжение таблицы 39

1	2
23б	1.29 (с, 6 H, 2CH_3); 1.65-1.72 (м, 6 H, 3CH_2); 2.66 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.23-3.27 (м, 6 H, N(CH_2)$_2$, SC$\underline{H}_2$$CH_2$); 3.63 (т, 2 H, J_3 = 6.7, C$\underline{H}_2$OH); 4.45 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.55 (уш. с, 1 H, OH).
23в	1.30 (с, 6 H, 2CH_3); 2.68 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.26 (т, 2 H, J_3= 6.8, SC$\underline{H}_2$$CH_2$); 3.26-3.31 (м, 4 H, N($CH_2$)$_2$); 3.62 (т, 2 H, J_3 = 6.8, C$\underline{H}_2$OH); 3.70-3.76 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 4.47 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.63 (уш. с, 1 H, OH).
23г	1.61-1.79 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 1.87–1.97 (м, 4 H, 2CH_2); 2.62 (т, 2 H, J_3= 5.9, 8-CH_2); 2.71 (т, 2 H, J_3 = 6.3, 5-CH_2); 3.22 (т, 2 H, J_3 = 6.7, SC$\underline{H}_2$$CH_2$); 3.56-3.65 (м, 6 H, N($CH_2$)$_2$, C$\underline{H}_2$OH); 4.48 (т, 1 H, J_3 = 5.6, OH).
23д	1.62-1.86 (м, 10 H, 6,7-CH_2, 3CH_2); 2.50 (т, 2 H, J_3= 6.1, 8-CH_2); 2.79 (т, 2 H, J_3 = 6.6, 5-CH_2); 3.21-3.32 (м, 6 H, N(CH_2)$_2$, SC$\underline{H}_2$$CH_2$); 3.62 (т, 2 H, J_3 = 6.7, C$\underline{H}_2$OH); 4.25 (уш. с, 1 H, OH).
23е	1.65-1.77 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.83–1.93 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.51 (т, 2 H, J_3 = 6.1, 8-CH_2); 2.82 (т, 2 H, J_3 = 6.4, 5-CH_2); 3.22–3.33 (м, 6 H, N(CH_2)$_2$, SC$\underline{H}_2$$CH_2$); 3.58–3.71 (м, 6 H, O($CH_2$)$_2$, C$\underline{H}_2$OH); 4.58 (уш. с, 1 H, OH).
23ж	1.94-2.00 (м, 4 H, 2CH_2); 2.00–2.11 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.83 (т, 2 H, ^3J = 7.6, 7-CH_2); 3.13 (т, 2 H, J_3= 7.3, 5-CH_2); 3.23 (т, 2 H, J_3 = 6.8, SC$\underline{H}_2$$CH_2$); 3.61 (т, 2 H, J_3 = 6.8, C$\underline{H}_2$OH); 3.69–3.75 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 4.48 (уш. с, 1 H, OH).
23з	2.05-2.15 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.86–2.95 (м, 4 H, 5,6-CH_2); 3.22 (т, 2 H, J_3 = 6.9, SC$\underline{H}_2$$CH_2$); 3.57-3.63 (м, 6 H, N($CH_2$)$_2$, C$\underline{H}_2$OH); 3.68-3.73 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 4.59 (уш. с, 1 H, OH).

Таблица 40

Физико-химические характеристики конденсированных 2-оксо-6-циклоалкиламинопиридин-3-карбонитрилов **24а-з**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
24а	73	0.68	255–257	65.82	6.88	15.26	$C_{15}H_{19}N_3O_2$	65.91	7.01	15.37
24б	90	0.70	244–245	66.72	7.46	14.71	$C_{16}H_{21}N_3O_2$	66.88	7.37	14.62
24в	85	0.66	280–282	62.12	6.43	14.70	$C_{15}H_{19}N_3O_3$	62.27	6.62	14.52
24г	65	0.64	272–273	69.31	7.21	17.35	$C_{14}H_{17}N_3O$	69.11	7.04	17.27
24д	65	0.68	>360	70.25	7.23	16.50	$C_{15}H_{19}N_3O$	70.01	7.44	16.33
24е	88	0.71	253–254	65.02	6.77	16.38	$C_{14}H_{17}N_3O_2$	64.85	6.61	16.20
24ж	73	0.67	>360	68.21	6.65	18.45	$C_{13}H_{15}N_3O$	68.10	6.59	18.33
24з	88	0.66	228–230	63.51	6.32	17.28	$C_{13}H_{15}N_3O_2$	63.66	6.16	17.13

*ТСХ в системе пиридин–этилацетат, 1:4.

Таблица 41

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **24а-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
24а	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 1.88-1.99 (м, 4H, 2CH_2); 2.58 (с, 2H, 4-CH_2); 3.54-3.60 (м, 4H, N(CH_2)$_2$); 4.63 (с, 2H, 1-CH_2); 10.31 (уш. с, 1H, NH).
24б	1.28 (с, 6H, 2CH_3); 1.63-1.70 (м, 6H, 3CH_2); 2.64 (с, 2H, 4-CH_2); 3.13-3.19 (м, 4H, N(CH_2)$_2$); 4.38 (с, 2H, 1-CH_2); 11.29 (уш. с, 1H, NH).
24в	1.28 (с, 6 H, 2CH_3); 2.66 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.18-3.23 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.68-3.73 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 4.43 (с, 2 H, 1-CH_2); 11.45 (уш. с, 1 H, NH).
24г	1.61-1.69 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.71-1.80 (м, 2 H, 6-CH_2); 1.88-1.96 (м, 4 H, 2CH_2); 2.55 (т, 2 H, J_3 = 6.1, 8-CH_2); 2.71 (т, 2 H, J_3 = 6.5, 5-CH_2); 3.51-3.62 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 10.60 (уш. с, 1 H, NH).
24д	1.60-1.84 (м, 10 H, 6,7-CH_2, 3CH_2); 2.41 (т, 2H, ^3J = 5.9, 8-CH_2); 2.76 (т, 2H, J_3 = 6.5, 5-CH_2); 3.13-3.18 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 11.12 (уш. с, 1 H, NH).
24е	1.63-1.85 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.45 (т, 2 H, J_3 = 5.8, 8-CH_2); 2.78 (т, 2 H, J_3 = 6.5, 5-CH_2); 3.17-3.22 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.68-3.72 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 11.17 (уш. с, 1 H, NH).
24ж	1.82-1.98 (м, 6 H, 6-CH_2, 2CH_2); 2.70 (т, 2 H, J_3 = 7.7, 7-CH_2); 3.01 (т, 2 H, J_3 = 7.2, 5-CH_2); 3.56-3.67 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 10.44 (уш. с, 1 H, NH).

Таблица 42

Физико-химические характеристики конденсированных 2-алкокси-6-циклоалкиламинопиридин-3-карбонитрилов **27а-о**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
27а	94	0.75	77–79	69.06	7.32	13.47	$C_{18}H_{23}N_3O_2$	68.98	7.40	13.41
27б	98	0.71	149–151	69.52	6.85	13.38	$C_{18}H_{21}N_3O_2$	69.43	6.80	13.49
27в	90	0.76	82–84	69.81	7.62	12.90	$C_{19}H_{25}N_3O_2$	69.70	7.70	12.83
27г	93	0.71	128–130	70.22	7.18	12.85	$C_{19}H_{23}N_3O_2$	70.13	7.12	12.91
27д	87	0.75	93–95	65.76	7.09	12.67	$C_{18}H_{23}N_3O_3$	65.63	7.04	12.76
27е	92	0.70	118–120	66.12	6.50	12.77	$C_{18}H_{21}N_3O_3$	66.04	6.47	12.84
27ж	67.9	0.68	144-145	60.71	6.67	11.26	$C_{19}H_{24}N_3O_5$	60.79	6.71	11.19
27з	88	0.76	71–73	72.76	7.76	14.02	$C_{18}H_{23}N_3O$	72.70	7.80	14.13
27и	92	0.71	95–97	73.12	7.21	14.15	$C_{18}H_{21}N_3O$	73.19	7.17	14.23
27к	92	0.74	104–106	68.26	7.10	13.95	$C_{17}H_{21}N_3O_2$	68.20	7.07	14.04
27л	89	0.75	111–113	68.74	6.38	14.21	$C_{17}H_{19}N_3O_2$	68.67	6.44	14.13
27м	75.5	0.67	106-107	62.52	6.75	12.08	$C_{18}H_{23}N_3O_4$	62.59	6.71	12.17
27н	89	0.72	117–119	67.44	6.75	17.64	$C_{16}H_{19}N_3O_2$	67.35	6.71	14.73
27о	89	0.70	164–166	67.91	6.01	14.77	$C_{16}H_{17}N_3O_2$	67.83	6.05	14.83

*ТСХ в системе хлороформ–эфир, 1:3.

Таблица 43

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **27а-о**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) ($CDCl_3$ и ДМСО-d_6*)
27а	1.22 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.80 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.63 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.53 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.71 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.78 (д, 2 H, *J* = 5.5, OCH_2); 5.14 (д, 1 H, *J* = 10.4, CH=C$\underline{H}_2$); 5.31 (д, 1 H, *J* = 17.2, CH=C$\underline{H}_2$); 5.98 (м, 1 H, C$\underline{H}$=CH_2).
27б	1.31 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.95 (т, 4 H, *J* = 6.6, $2CH_2$); 2.42 (с, 1 H, C≡CH); 2.74 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.65 (т, 4 H, *J* = 6.6, $N(CH_2)_2$); 4.81 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.97 (д, 2 H, *J* = 2.4, OCH_2).
27в	1.26 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.59 (м, 6 H, $3CH_2$); 2.70 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.18 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.46 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.81 (д, 2 H, *J* = 5.5, OCH_2); 5.18 (д, 1 H, *J* = 10.5, CH=C$\underline{H}_2$); 5.34 (д, 1 H, *J* = 17.2, CH=C$\underline{H}_2$); 5.99 (м, 1 H, C$\underline{H}$=CH_2).
27г	1.29 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.63 (м, 6 H, $3CH_2$); 2.40 (т, 1H, *J* = 2.3, C≡CH); 2.74 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.26 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.50 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.95 (д, 2 H, *J* = 2.2, OCH_2).
27д	1.24 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.70 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.18-3.25 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.74 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.47 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.80 (д, 2 H, *J* = 5.5, OCH_2); 5.17 (д, 1 H, *J* = 10.2, CH=C$\underline{H}_2$); 5.33 (д, 1 H, *J* = 17.2, CH=C$\underline{H}_2$); 5.97 (м, 1 H, C$\underline{H}$=CH_2).
27е	1.33 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.43 (т, 1 H, *J* = 3.1, C≡CH); 2.80 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.34 (т, 4 H, *J* = 6.1, $N(CH_2)_2$); 3.81 (т, *J* = 6.3, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.55 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.99 (д, 2 H, *J* = 2.2, OCH_2).
27ж	*1.24 (т, 3 H, *J* = 7.1, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.30 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.82 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.15-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.58-3.65 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.15 (к, 2 H, *J* = 7.1, $C\underline{H}_2CH_3$); 4.37 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.85 (с, 2 H, OCH_2).
27з	1.52-1.67 (м, 10 H, 6,7-CH_2, $3CH_2$); 2.34 (т, 2 H, *J* = 5.9, 8-CH_2); 2.70 (т, 2 H, *J* = 6.6, 5-CH_2); 3.10 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.73 (д, 2 H, *J* = 5.5, OCH_2); 5.08 (д, 1 H, *J* = 10.6, CH=C$\underline{H}_2$); 5.26 (д, 1 H, *J* = 17.2, CH=C$\underline{H}_2$); 5.91 (м, 1 H, C$\underline{H}$=CH_2).
27и	1.67-1.83 (м, 10 H, 6,7-CH_2, $3CH_2$); 2.41 (т, 1 H, *J* = 2.3, C≡CH); 2.49 (т, 2 H, *J* = 5.9, 8-CH_2); 2.86 (т, 2 H, *J* = 6.7, 5-CH_2); 3.24-3.30 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.99 (д, 2 H, *J* = 2.4, OCH_2).
27к	1.69 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.42 (т, 2 H, *J* = 5.9, 8-CH_2); 2.76 (т, 2 H, *J* = 6.6, 5-CH_2); 3.22 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.72 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.79 (д, 2 H, *J* = 5.4, OCH_2); 5.15 (д, 1 H, *J* = 10.4, CH=C$\underline{H}_2$); 5.32 (д, 1 H, *J* = 1.6, CH=C$\underline{H}_2$); 5.97 (м, 1 H, C$\underline{H}$=CH_2).
27л	1.73 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.38 (т, 1 H, *J* = 2.3, C≡CH); 2.46 (т, 2 H, *J* = 5.9, 8-CH_2); 2.85 (т, 2 H, *J* = 6.5, 5-CH_2); 3.28-3.34 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.72-3.80 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.94 (д, 2 H, *J* = 2.4, OCH_2).
27м	*1.27 (т, 3 H, *J* = 7.1, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.66-1.75 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.79-1.89 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.47-2.52 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.83-2.89 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.18-3.23 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.66-3.71 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.18 (к, 2 H, *J* = 7.1, $C\underline{H}_2CH_3$); 4.83 (с, 2 H, OCH_2).
27н	1.98-2.03 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.77-2.84 (м, 4 H, 5,7-CH_2); 3.48-3.56 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.65-3.71 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.76 (д, 2 H, *J* = 5.1, OCH_2); 5.16 (д, 1 H, *J* = 10.5, CH=C$\underline{H}_2$); 5.32 (д, 1 H, *J* = 17.2, CH=C$\underline{H}_2$); 5.96 (м, 1 H, CH).
27о	2.06-2.12 (м, 2H, 6-CH_2); 2.41 (т, 1 H, *J* = 2.3, C≡CH); 2.89 (т, 2 H, *J* = 7.2, 7-CH_2); 2.94 (т, 2 H, *J* = 7.7, 5-CH_2); 3.58-3.66 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.69-3.78 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.94 (д, 2 H, *J* = 2.2, OCH_2).

Таблица 44

Физико-химические характеристики конденсированных 2-алкилсульфанил-3-циано-6-циклоалкиламинопиридинов **28а-г, 29а-д, 30а,б**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
28а	75	0.64	139-140	61.59	6.93	10.71	8.29	$C_{20}H_{27}N_3O_3S$	61.67	6.99	10.79	8.23
28б	70	0.65	222-224	58.57	5.45	11.67	6.63	$C_{23}H_{25}ClN_4O_3S$	58.41	5.33	11.85	6.78
28в	68	0.68	168–70	59.87	5.78	12.54	7.08	$C_{22}H_{26}N_4O_4S$	59.71	5.92	12.66	7.24
28г	74	0.59	225–226	54.11	5.32	15.83	14.21	$C_{20}H_{23}N_5O_3S_2$	53.92	5.20	15.72	14.39
29а	89	0.63	140-142	61.98	7.06	12.20	9.08	$C_{18}H_{25}N_3O_2S$	62.22	7.25	12.09	9.23
29б	68	0.63	153– 54	55.23	4.75	11.67	6.83	$C_{23}H_{23}Cl_2N_3O_2S$	55.35	4.64	11.74	6.72
29в	72	0.67	140–141	66.27	6.59	12.71	7.56	$C_{24}H_{28}N_4O_2S$	66.03	6.46	12.83	7.34
29г	73	0.69	213–214	63.84	6.41	12.53	6.92	$C_{24}H_{28}N_4O_3S$	63.70	6.24	12.38	7.08
29д	68	0.69	181–182	61.38	5.89	12.15	6.92	$C_{24}H_{28}N_4O_4S$	61.52	6.02	11.96	6.84
30а	77	0.58	158-160	61.06	7.02	12.71	9.49	$C_{17}H_{23}N_3O_2S$.	61.24	6.95	12.60	9.61
30б	81	0.62	145-146	62.52	6.78	12.05	9.32	$C_{18}H_{23}N_3O_2S$	62.58	6.71	12.16	9.28

*ТСХ в системе хлороформ–этанол, 1:1.

Таблица 45

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **28а-г, 29а-д, 30а,б**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
1	2
28а	1.27 (т, 3 H, *J* = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$); 1.30 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.65-1.70 (м, 6 H, $3CH_2$); 2.69 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.20-3.24 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.94 (с, 2 H, SCH_2); 4.13 (к, 2 H, *J* = 7.1, $\underline{CH_2}CH_3$); 4.45 (с, 2 H, 1-CH_2).
28б	1.30 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.70 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.21-3.26 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.58-3.63 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.01 (с, 2 H, SCH_2); 4.46 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.98 (ддд, 1 H, J_1= 8.0, J_2= 2.0, J_3 = 1.0, H_{Ar}-2); 7.22 (дд, 1 H, J_1 = 8.2, J_2 = 8.0, H_{Ar}-3); 7.46 (ддд, 1 H, J_1 = 8.2, J_2 = 2.0, J_3 = 0.9, H_{Ar}-4); 7.74 (дд, 1 H, J_1 = 1.0, J_2 = 0.9, Ar); 10.09 (с, 1 H, NH).
28в	1.30 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.70 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.22-3.29 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.64-3.71 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.84 (с, 2 H, SCH_2); 4.27 (д, 2 H, *J* = 5.5, $NH\underline{CH_2}$,); 4.47 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.14 (дд, 1 H, J_1 = 3.1, J_2 = 0.8, H_{Ar}-3); 6.28 (дд, 1 H, J_1= 3.1, J_2 = 1.8, H_{Ar}-4); 7.36 (дд, 1 H, J_1= 1.8, J_2 = 0.8, H_{Ar}-5); 8.22 (т, 1H, *J* = 5.5, NH).
28г	1.29 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.70 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.17-3.22 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.55–3.60 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.11 (с, 2 H, SCH_2); 4.45 (с, 2 H, 1-CH_2); 6.97 (д, 1 H, *J* = 3.5, H_{Ar}-5); 7.38 (д, 1 H, *J* = 3.5, H_{Ar}-4); 12.23 (ш, 1 H, NH).
29а	1.21 (т, 3 H, *J* = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$,); 1.64 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.83 (м, 2 H, 6-CH_2); 1.92 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.64 (т, 2 H, *J* = 5.8, 8-CH_2,); 2.74 (т, 2 H, *J* = 6.3, 5-CH_2,); 3.60 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.90 (с, 2 H, SCH_2), 4.12 (к, 2 H, *J* = 7.1, $\underline{CH_2}CH_3$).

Продолжение таблицы 45

29б	1.68-1.77 (м, 2 H, 6-CH_2); 1.85-1.95 (м, 2 H, 7-CH_2); 2.49-2.56 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.82-2.96 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.19-3.27 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.65-3.74 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.13 (с, 2 H, SCH_2); 7.26 (дд, 1 H, J_1 = 8.8, J_2 = 2.3, H_{Ar}-5); 7.40 (д, 1 H, J = 2.3, H_{Ar}-3); 8.14 (д, 1 H, J = 8.8, H_{Ar}-6); 9.37 (с, 1 H, NH).
29в	1.67-1.78 (м, 2 H, 6-CH_2); 1.84-1.93 (м, 2 H, 7-CH_2); 2.64-2.70 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.77 (т, 2 H, J = 7.5, $NHCH_2\underline{CH_2}$); 2.82-1.93 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.23–3.38 (м, 6 H, $N(CH_2)_2$, $NH\underline{CH_2}$); 3.68-3.76 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.78 (с, 2H, SCH_2); 7.12-7.24 (м, 5H, Ar); 7.64-7.76 (т, 1 H, J = 5.6, NH).
29г	1.40 (т, 3 H, J = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$,); 1.70-1.78 (м, 2 H, 6-CH_2); 1.86-1.95 (м, 2 H, 7-CH_2); 2.45-2.58 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.78-2.94 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.22-3.36 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.58-3.72 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.98 (к, 2 H, J = 7.1, $\underline{CH_2}CH_3$,); 4.08 (с, 2 H, SCH_2); 6.72-6.80 (м, 2 H, Ar); 7.45-7.51 (м, 2 H, Ar); 9.77 (с, 1 H, NH).
29д	1.72-1.78 (м, 2 H, 6-CH_2); 1.83-1.94 (м, 2 H, 7-CH_2); 2.46-2.57 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.82-2.95 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.25-3.35 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.64-3.73 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.78 (с, 3 H, OCH_3); 3.80 (с, 3 H, OCH_3); 4.01 (с, 2 H, SCH_2); 6.41 (дд, 1 H, J_1 = 8.8, J_2= 2.5, H_{Ar}-5); 6.55 (д, 1 H, J = 2.5, H_{Ar}-3); 7.98 (д, 1 H, J = 8.8, H_{Ar}-6); 8.82 (с, 1 H, NH).
30а	1.26 (т, 3 H, J = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$,); 1.95 (м, 4 H, 2CH_2); 2.06 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.85 (т, 2 H, J = 7.7, 7-CH_2,); 3.14 (т, 2 H, J = 7.3, 5-CH_2,); 3.68 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.91 (с, 2 H, SCH_2); 4.12 (к, 2 H J = 7.1, $\underline{CH_2}CH_3$).
30б	1.27 (т, 3 H, J = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$); 1.57-1.74 (м, 6 H, 3CH_2); 2.05-2.15 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.86-2.94 (м, 4 H, 5,7-CH_2); 3.55-3.60 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.91 (с, 2 H, SCH_2); 4.12 (к, 2 H, J 7.1, $\underline{CH_2}CH_3$).

Таблица 46

Физуио-химические характеристики конденсированных 5-ариламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-карбонитрилов **31а-ж**, **32а-з**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
31а	71	0.71	266-267	67.78	5.33	21.86	$C_{18}H_{17}N_5O$	67.70	5.37	21.93
31б	73	0.72	175-177	68.52	5.78	20.95	$C_{19}H_{19}N_5O$	68.45	5.74	21.01
31в	80	0.72	235-236	68.37	5.77	21.08	$C_{19}H_{19}N_5O$	68.45	5.74	21.01
31г	75	0.73	127-129	65.24	5.44	21.10	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	65.32	5.48	21.04
31д	83	0.74	210-212	65.39	5.51	21.12	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	65.32	5.48	21.04
31е	78	0.74	143-145	65.26	5.52	20.97	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	65.32	5.48	21.04
31ж	70	0.72	277-278	61.17	4.52	19.71	$C_{18}H_{16}ClN_5O$	61.10	4.56	19.79
32а	77	0.71	288-290	70.65	5.19	21.14	$C_{17}H_{15}N_5$	70.57	5.23	24.21
32б	79	0.70	193-195	71.35	5.61	22.98	$C_{18}H_{17}N_5$	71.27	5.65	23.09
32в	85	0.70	257-258	71.32	5.69	23.05	$C_{18}H_{17}N_5$	71.27	5.65	23.09
32г	88	0.71	242-244	71.21	5.68	23.17	$C_{18}H_{17}N_5$	71.27	5.65	23.09

Продолжение таблицы 46

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
32д	76	0.72	263-264	67.78	5.34	21.81	$C_{18}H_{17}N_5O$	67.70	5.37	21.93
32е	73	0.72	268-269	67.81	5.31	21.84	$C_{18}H_{17}N_5O$	67.70	5.37	21.93
32ж	90.3	0.71	214-216	67.77	5.43	22.05	$C_{18}H_{17}N_5O$	67.70	5.37	21.93
32з	87.4	0.70	227-229	63.15	4.31	21.70	$C_{17}H_{14}ClN_5$	63.06	4.36	21.63

*ТСХ в системе хлороформ–этанол–эфир, 1:1:1.

Таблица 47

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **31а-ж**, **32а-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
1	2
31а	1.34 (с, 6Н, 2CH_3); 2.60 (с, 2Н, 7-CH_2); 4.86 (с, 2Н, 10-CH_2); 7.10-7.20 (м, 3Н, Ar); 7.32-7.41 (м, 2Н, Ar); 9.09 (с, 1Н, 3-СН); 9.85 (уш. с, 1 Н, NH).
31б	1.33 (с, 6 Н, 2CH_3); 2.39 (с, 3 Н, CH_3); 2.65 (с, 2 Н, 7-CH_2); 4.82 (с, 2 Н, 10-CH_2); 7.01-7.08 (м, 3 Н, Ar); 7.20-7.27 (м, 1 Н, Ar); 8.34 (с, 1 Н, 3-СН); 9.78 (уш. с, 1Н, NH).
31в	1.32 (с, 6 Н, 2CH_3); 2.41 (с, 3 Н, CH_3); 2.62 (с, 2 Н, 7-CH_2); 4.81 (с, 2 Н, 10-CH_2); 7.12-7.21 (м, 4 Н, Ar); 8.33 (с, 1 Н, 3-СН); 9.74 (уш. с, 1 Н, NH).
31г	1.32 (с, 6 Н, 2CH_3); 2.61 (с, 2 Н, 7-CH_2); 3.82 (с, 3 Н, OCH_3); 4.81 (с, 2 Н, 10-CH_2); 6.96 (т.д, 1 Н, J = 7.5, 1.2, Ar); 7.02 (дд, 1 Н, J = 8.3, 1.0, Ar); 7.26-7.34 (м, 2 Н, Ar); 8.33 (с, 1 Н, 3-СН); 9.34 (уш. с, 1 Н, NH).
31д	1.34 (с, 6 Н, 2CH_3); 2.62 (с, 2 Н, 7-CH_2); 3.80 (с, 3 Н, OCH_3); 4.86 (с, 2 Н, 10-CH_2); 6.64-6.72 (м, 3 Н, Ar); 7.20-7.27 (м, 1 Н, Ar); 9.05 (с, 1Н, 3-СН); 9.83 (уш. с, 1 Н, NH).
31е	1.32 (с, 6 Н, 2CH_3); 2.54 (с, 2 Н, 7-CH_2); 3.84 (с, 3 Н, OCH_3); 4.82 (с, 2 Н, 10-CH_2); 6.90-6.95 (м, 2 Н, Ar); 7.13-7.19 (м, 2 Н, Ar); 9.22 (с, 1 Н, 3-СН); 9.70 (уш. с, 1 Н, NH).
31ж	1.34 (с, 6Н, 2CH_3); 2.61 (с, 2Н, 7-CH_2); 4.86 (с, 2Н, 10-CH_2); 7.10-7.16 (м, 2Н, Ar); 7.31-7.36 (м, 2Н, Ar); 9.12 (с, 1Н, 3-СН); 9.90 (уш. с, 1 Н, NH).
32а	1.85-1.98 (м, 4 Н, 8,9-CH_2); 2.71-2.78 (м, 2 Н, 10-CH_2); 2.89-2.97 (м, 2 Н, 7-CH_2); 7.01-7.14 (м, 3 Н, Ar); 7.29-7.37 (м, 2 Н, Ar); 8.93 (с, 1 Н, 3-СН); 9.68 (уш. с, 1 Н, NH).
32б	1.81-1.93 (м, 4 Н, 8,9-CH_2); 2.29 (с, 3 Н, CH_3); 2.68-2.73 (м, 2 Н, 10-CH_2); 2.84-2.89 (м, 2 Н, 7-CH_2); 7.19-7.28 (м, 4 Н, Ar); 8.29 (с, 1 Н, 3-СН); 9.32 (уш. с, 1 Н, NH).
32в	1.82-1.94 (м, 4 Н, 8,9-CH_2); 2.32 (с, 3 Н, CH_3); 2.70-2.77 (м, 2 Н, 10-CH_2); 2.84-2.90 (м, 2 Н, 7-CH_2); 7.11-7.20 (м, 4 Н, Ar); 8.28 (с, 1 Н, 3-СН); 9.43 (уш. с, 1 Н, NH).
32г	1.82-1.95 (м, 4 Н, 8,9-CH_2); 2.39 (с, 3 Н, CH_3); 2.73-2.79 (м, 2 Н, 10-CH_2); 2.85-2.92 (м, 2 Н, 7-CH_2); 7.09-7.16 (м, 4 Н, Ar); 8.27 (с, 1 Н, 3-СН); 9.48 (уш. с, 1 Н, NH).
32д	1.82-1.94 (м, 4Н, 8,9-CH_2); 2.64-2.70 (м, 2Н, 10-CH_2); 2.88-2.93 (м, 2Н, 7-CH_2); 3.84 (с, 3Н, OCH_3); 6.95 (т.д, 1Н, J_1 = 7.7, J_2 = 1.3, H_{Ar}-5); 7.03 (дд, 1 Н, J_1 = 8.3, J_2 = 1.3, H_{Ar}-3); 7.15 (дд, 1Н, J_1 = 7.7, J_2 = 1.6, H_{Ar}-6); 7.24 (ддд, 1Н, J_1 = 8.3, J_2 = 7.7, J_3 = 1.6, H_{Ar}-4); 9.15 (с, 1Н, 3-СН); 9.34 (уш. с, 1Н, NH).

Продолжение таблицы 47

1	2
32е	1.85-1.98 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 2.73-2.79 (м, 2 H, 10-CH_2); 2.89-2.97 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.79 (с, 3 H, OCH_3); 6.53-6.67 (м, 3 H, Ar); 7.20 (т, 1 H, *J* = 8.1, Ar); 8.89 (с, 1 H, 3-CH); 9.67 (уш. с, 1 H, NH).
32ж	1.83-1.94 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 2.64-2.70 (м, 2 H, 10-CH_2); 2.86-2.91 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.82 (с, 3 H, OCH_3); 6.87-6.97 (м, 2 H, Ar); 7.07-7.12 (м, 2 H, Ar); 9.07 (с, 1 H, 3-CH); 9.52 (уш. с, 1 H, NH).
32з	1.83-1.98 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 2.70-2.78 (м, 2 H, 10-CH_2); 2.89-2.98 (м, 2 H, 7-CH_2); 7.00-7.08 (м, 2 H, Ar); 7.28-7.34 (м, 2 H, Ar); 8.99 (с, 1 H, 3-CH); 9.77 (уш. с, 1 H, NH).

Таблица 48

Физико-химические характеристики 8,8-диметил-5-ариламино-3-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8*H*-пирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-пиридин-6-карбонитрилов **33а-д** и конденсированных 5-ариламино-3-алкилсульфанил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-карбонитрилов **34а-м, 35а,б, 36а-л**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
33а	88	0.61	258-260	61.58	4.85	19.87	9.06	$C_{18}H_{17}N_5OS$	61.52	4.88	19.93	9.12
33б	88	0.59	247-249	62.50	5.21	19.24	8.81	$C_{19}H_{19}N_5OS$	62.44	5.24	19.16	8.77
33в	89	0.59	238-239	62.51	5.27	19.09	8.71	$C_{19}H_{19}N_5OS$	62.44	5.24	19.16	8.77
33г	85	0.62	265-267	59.88	5.06	18.42	8.34	$C_{19}H_{19}N_5O_2S$	59.82	5.02	18.36	8.41
33д	77	0.62	245-247	59.76	5.05	18.28	8.47	$C_{19}H_{19}N_5O_2S$	59.82	5.02	18.36	8.41
34а	78	0.65	210-211	64.51	4.95	17.43	6.57	$C_{26}H_{24}N_6O_2S$	64.44	4.99	17.34	6.62
34б	80	0.65	228-229	63.56	5.31	15.97	6.14	$C_{28}H_{28}N_6O_3S$	63.62	5.34	15.90	6.07
34в	62	0.66	218-219	59.08	4.32	18.45	5.97	$C_{26}H_{23}N_7O_4S$	58.97	4.38	18.51	6.06
34г	70	0.65	221-222	61.89	4.46	13.82	6.25	$C_{26}H_{22}ClN_5O_2S$	61.96	4.40	13.90	6.36
34д	60.1	0.67	206-207	69.15	5.85	14.98	6.74	$C_{27}H_{27}N_5OS$	69.06	5.80	14.91	6.83
34е	69.5	0.65	234-235	64.51	7.04	16.02	6.07	$C_{28}H_{36}N_6O_2S$	64.59	6.97	16.14	6.16
34ж	65.4	0.65	207-208	68.64	4.97	14.90	5.63	$C_{32}H_{28}N_6O_2S$	68.55	5.03	14.99	5.72
34з	61.9	0.62	216-217	65.13	5.21	16.78	6.51	$C_{27}H_{26}N_6O_2S$	65.04	5.26	16.86	6.43
34и	61.3	0.60	231-232	64.97	5.33	16.92	6.34	$C_{27}H_{26}N_6O_2S$	65.04	5.26	16.86	6.43
34к	63.6	0.63	183-184	56.51	4.05	15.07	5.71	$C_{26}H_{22}Cl_2N_6O_2S$	56.42	4.01	15.18	5.79
34л	64.5	0.62	211-212	60.78	4.27	16.45	6.12	$C_{26}H_{22}N_6O_4S$	60.69	4.31	16.33	6.23
34м	64.1	0.65	209-210	60.61	4.37	16.21	6.30	$C_{26}H_{22}N_6O_4S$	60.69	4.31	16.33	6.23
35а	76	0.59	187-189	63.38	5.54	18.52	8.37	$C_{20}H_{21}N_5OS$	63.30	5.58	18.46	8.45

Продолжение таблицы 48

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
35б	82	0.64	194-196	60.88	5.70	17.12	6.45	$C_{25}H_{28}N_6O_3S$	60.96	5.73	17.06	6.51
36а	81	0.68	183-184	66.25	6.74	16.00	7.31	$C_{24}H_{29}N_5OS$	66.18	6.71	16.08	7.36
36б	77	0.68	199-200	64.12	5.54	15.56	5.99	$C_{29}H_{30}N_6O_3S$	64.19	5.57	15.49	5.91
36в	75	0.67	203-204	62.28	5.44	15.10	5.69	$C_{29}H_{30}N_6O_4S$	62.35	5.41	15.04	5.74
36г	66.3	0.70	209-210	63.53	5.39	15.82	6.15	$C_{28}H_{28}N_6O_3S$	63.62	5.34	15.90	6.07
36д	75.6	0.70	206-207	63.71	5.26	16.01	5.98	$C_{28}H_{28}N_6O_3S$	63.62	5.34	15.90	6.07
36е	65.3	0.66	198-199	66.86	5.55	14.34	6.56	$C_{27}H_{27}N_5O_2S$	66.78	5.60	14.42	6.60
36ж	65.2	0.63	221-222	63.81	4.90	14.21	6.47	$C_{26}H_{24}ClN_5OS$	63.73	4.94	14.29	6.54
36з	67.2	0.61	217-218	57.28	4.32	14.75	5.73	$C_{27}H_{24}Cl_2N_6O_2S$	57.14	4.26	14.81	5.65
36и	68.0	0.71	225-226	62.29	4.88	16.86	6.48	$C_{26}H_{24}N_6O_3S$	62.38	4.83	16.79	6.41
36к	66.3	0.67	215-216	61.43	4.51	15.97	5.99	$C_{27}H_{24}N_6O_4S$	61.35	4.58	15.90	6.07
36л	74.6	0.65	222-223	69.08	5.20	14.54	5.67	$C_{33}H_{30}N_6O_2S$	68.97	5.26	14.62	5.58

*ТСХ в системе пиридин–этилацетат, 2:1.

Таблица 49

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **33а-д, 34а-м, 35а,б** и **36а-л**

Соед.	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3 и ДМСО-d_6*)
1	2
33а	1.29 (с, 6 H, 2CH_3); 2.42 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.54 (с, 2 H, 10-CH_2); 7.25-7.08 (м, 3 H, Ar); 7.21-7.32 (м, 2 H, Ar); 12.69 (уш. с, 1 H, 5-NH); 14.68 (уш. с, 1 H, 2-NH).
33б	1.29 (с, 6 H, 2CH_3); 2.41 (с, 3H, CH_3); 2.42 (т, 2 H, *J* = 1.8, 7-CH_2); 4.54 (т, 2 H, *J* = 1.6, 10-CH_2); 7.06-7.11 (м, 3 H, Ar); 7.26-7.31 (м, 1 H, Ar); 12.66 (уш. с, 1H, 5-NH); 14.67 (уш. с, 1 H, 2-NH).
33в	1.28 (с, 6 H, 2CH_3); 2.40 (с, 2 H, 7-CH_2); 2.41 (с, 3 H, CH_3); 4.57 (с, 2 H, 10-CH_2); 7.15-7.23 (м, 4 H, Ar); 12.64 (уш. с, 1 H, 5-NH); 14.66 (уш. с, 1 H, 2-NH).
33г	1.29 (с, 6 H, 2CH_3); 2.43 (т, 2 H, *J* = 2.0, 7-CH_2); 3.83 (с, 3 H, OCH_3); 4.54 (т, 2 H, *J* = 2.0, 10-CH_2); 6.80-6.88 (м, 3 H, Ar); 7.29 (дд, 1 H, *J* = 8.8, 7.9, Ar); 12.65 (с, 1 H, 5-NH); 14.68 (уш. с, 1 H, 2-NH).
33д	1.29 (с, 6 H, 2CH_3); 2.38 (т, 2 H, *J* = 1.7, 7-CH_2); 3.84 (с, 3 H, OCH_3); 4.51 (т, 2 H, *J* = 1.7, 10-CH_2); 6.90-6.95 (м, 2 H, Ar); 7.21-7.26 (м, 2 H, Ar); 12.60 (уш. с, 1 H, 5-NH); 14.64 (уш. с, 1 H, 2-NH).
34а	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.63 (т, 2 H, *J* = 1.8, 7-CH_2); 4.17 (с, 2 H, SCH_2); 4.84 (т, 2 H, *J* = 1.8, 10-CH_2); 6.93-7.03 (м, 4 H, Ar); 7.19-7.31 (м, 4 H, Ar); 7.51-7.56 (м, 2 H, Ar); 9.58 (уш. с, 1 H, NH); 10.17 (уш. с, 1 H, NH).
34б	*1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.37 (т, 3 H, *J* = 7.0, $CH_2C\underline{H_3}$); 2.63 (т, 2 H, *J* = 1.8, 7-CH_2); 3.97 (к, 2 H, *J* = 7.0, OCH_2); 4.13 (с, 2 H, SCH_2); 4.84 (т, 2 H, *J* = 1.8, 10-CH_2); 6.72-6.78 (м, 2 H, Ar); 6.94-7.02 (м, 3 H, Ar); 7.24-7.31 (м, 2 H, Ar); 7.39-7.45 (м, 2 H, Ar); 9.64 (с, 1 H, NH); 10.02 (с, 1 H, NH).

Продолжение таблицы 49

1	2
34в	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.63 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.22 (с, 2 H, SCH_2); 4.84 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.88-6.99 (м, 3 H, Ar); 7.21-7.33 (м, 3 H, Ar); 7.63 (т.д, 1 H, J_1 = 8.3, J_2 = 1.4, Ar); 7.98 (дд, 1 H, J_1 = 8.3, J_2= 1.4, Ar); 8.05 (дд, 1 H, J_1 = 8.3, J_2 = 1.1, Ar); 9.37 (с, 1 H, NH); 10.67 (с, 1 H, NH).
34г	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.63 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.84 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.85 (с, 2 H, SCH_2); 6.87-6.98 (м, 3 H, Ar); 7.21-7.28 (м, 2 H, Ar); 7.46-7.50 (м, 2 H, Ar); 7.99-8.04 (м, 2 H, Ar); 9.32 (уш. с, 1 H, NH).
34д	*1.36 (с, 6 H, 2CH_3); 1.93-2.04 (м, 2 H, $SCH_2C\underline{H_2}$); 2.65 (т, 2 H, J = 7.5, $C\underline{H_2}C_6H_5$); 2.65 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.15 (т, 2 H, J = 7.2, SCH_2); 4.86 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.76-6.81 (м, 2 H, Ar); 6.89-6.95 (м, 1 H, Ar); 7.04-7.77 (м, 2 H, Ar); 9.11 (уш. с, 1 H, NH).
34е	*0.91 (т, 3 H, J = 7.2, $CH_2C\underline{H_3}$); 0.96 (т, 3 H, J = 7.2, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.19-1.59 (м, 8 H, 2$(C\underline{H_2})_2CH_3$); 1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.63 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.22-3.31 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.22 (с, 2 H, SCH_2); 4.85 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.98-7.04 (м, 3 H, Ar); 7.26-7.33 (м, 2 H, Ar); 10.05 (уш. с, 1 H, NH).
34ж	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.65 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.97 (с, 2 H, SCH_2); 4.86 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.87-6.91 (м, 2 H, Ar); 6.93-6.99 (м, 1 H, Ar); 7.13-7.45 (м, 12 H, Ar); 9.41 (уш. с, 1 H, NH).
34з	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.32 (с, 3 H, CH_3); 2.63 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.15 (с, 2 H, SCH_2); 4.85 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.78-6.83 (м, 1 H, Ar); 6.94-7.02 (м, 3 H, Ar); 7.10 (т, 1 H, J = 7.7, Ar); 7.24-7.36 (м, 4 H, Ar); 9.57 (уш.с, 1H, NH); 10.07 (уш. с, 1 H, NH).
34и	*1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 2.29 (с, 3 H, CH_3); 2.61 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.14 (с, 2 H, SCH_2); 4.84 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.94-7.00 (м, 2 H, Ar); 7.00-7.05 (м, 3 H, Ar); 7.24-7.31 (м, 2 H, Ar); 7.38-7.42 (м, 2 H, Ar); 9.62 (с, 1 H, NH); 10.07 (с, 1 H, NH).
34к	*1.35 (с, 6H, 2CH_3); 2.63 (с, 2H, 7-CH_2); 4.15(с, 2H, SCH_2); 4.84 (с, 2H, 10-CH_2); 6.90-7.01 (м, 3H, Ar); 7.23-7.30 (м, 2H, Ar); 7.35 (д, 1H, J= 8.8, Ar); 7.44 (дд, 1 H, J = 8.8, 2.4, Ar); 7.85 (д, 1H, J = 2.4, Ar); 9.43 (с, 1 H, NH); 10.46 (с, 1H, NH).
34л	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.65 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.83 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.92 (с, 2 H, SCH_2); 6.86-6.96 (м, 3 H, Ar); 7.20-7.26 (м, 2 H, Ar); 7.79 (т, 1 H, J = 7.9, Ar); 8.38-8.46 (м, 2 H, Ar); 8.73 (т, 1 H, J = 1.8, Ar); 9.30 (уш. с, 1 H, NH).
34м	1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.64 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.84 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.89 (с, 2 H, SCH_2); 6.85-6.96 (м, 3 H, Ar); 7.21-7.27 (м, 2 H, Ar); 8.20-8.25 (м, 2 H, Ar); 8.28-8.33 (м, 2 H, Ar); 9.29 (уш. с, 1 H, NH).
35а	1.36 (с, 6 H, 2CH_3); 2.31 (с, 3H, CH_3); 2.64 (т, 2 H, J = 1.8, 7-CH_2); 2.65 (с, 3 H, SCH_3); 4.85 (т, 2 H, J = 1.8, 10-CH_2); 6.53 (дд, 1 H, J = 7.7, 2.0, Ar); 6.60 (дд, 1 H, J = 2.0, 1.5, Ar); 6.72 (дд, 1 H, J = 7.7, 1.5, Ar); 7.08 (т, 1 H, J = 7.7, Ar); 8.94 (уш. с, 1 H, NH)
35б	1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.35 (с, 3 H, CH_3); 2.64 (т, 2 H, J = 1.8, 7-CH_2); 3.49-3.62 (м, 8 H, $N(CH_2)_2$, $O(CH_2)_2$); 4.26 (с, 2 H, SCH_2); 4.85 (т, 2 H, J = 1.8, 10-CH_2); 6.75–6.84 (м, 3 H, Ar); 7.12-7.19 (м, 1 H, Ar); 9.94 (уш. с, 1 H, NH).
36а	0.90 (д, 6 H, J = 6.5, $CH(C\underline{H_3})_2$); 1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 1.49-1.59 (м, 2 H, $CHC\underline{H_2}$); 1.59-1.72 (м, 1 H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 2.32 (с, 3 H, CH_3); 2.62 (т, 2 H, J = 1.8, 7-CH_2); 3.12-3.19 (м, 2 H, SCH_2); 4.85 (т, 2 H, J = 1.8, 10-CH_2); 6.71-6.76 (м, 2 H, Ar); 7.01-7.07 (м, 2 H, Ar); 8.97 (с, 1 H, NH).
36б	1.34 (с, 6H, 2CH_3); 1.37 (т, 3H, J = 7.0, $CH_2C\underline{H_3}$); 2.34 (с, 3H, CH_3); 2.60 (с, 2H, 7-CH_2); 3.97 (к, 2H, J = 7.0, OCH_2); 4.11 (с, 2H, SCH_2); 4.83 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.71-6.77 (м, 2H, Ar); 6.88-6.94 (м, 2H, Ar); 7.01-7.11 (м, 2H, Ar); 7.38-7.44 (м, 2H, Ar); 9.60 (уш. с, 1H, NH); 10.00 (уш, с, 1H, NH).
36в	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 2.33 (с, 3 H, CH_3); 2.61 (т, 2 H, J = 1.6, 7-CH_2); 3.75 (с, 3 H, OCH_3); 3.81 (с, 3 H, OCH_3); 4.12 (с, 2 H, SCH_2); 4.85 (т, 2 H, J = 1.6, 10-CH_2); 6.38 (дд, 1 H, J = 8.8, 2.6, Ar); 6.45 (д, 1 H, J = 2.6, Ar); 6.84-6.89 (м, 2 H, Ar); 7.04-7.09 (м, 2 H, Ar); 7.83 (д, 1 H, J = 8.8, Ar); 9.44 (уш. с, 1 H, NH); 9.50 (уш. с, 1 H, NH).
36г	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 2.34 (с, 3 H, CH_3); 2.60 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.74 (с, 3 H, OCH_3); 4.12 (с, 2 H, SCH_2); 4.83 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.74-6.80 (м, 2 H, Ar); 6.89-6.95 (м, 2 H, Ar); 7.06-7.11 (м, 2 H, Ar); 7.39-7.45 (м, 2 H, Ar); 9.61 (с, 1 H, NH); 10.03 (с, 1 H, NH).

Продолжение таблицы 49

1	2
36д	1.36 (с, 6 H, 2CH_3); 2.33 (с, 3 H, CH_3); 2.60 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.75 (с, 3 H, OCH_3); 4.14 (с, 2 H, SCH_2); 4.83 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.54 (ддд, 1 H, J_1 = 8.1, J_2 = 2.2, J_3 = 1.0, Ar); 6.88-6.93 (м, 2 H, Ar); 7.00-7.14 (м, 4 H, Ar); 7.23 (т, 1 H, J = 2.2, Ar); 9.52 (с, 1 H, NH); 10.15 (с, 1 H, NH).
36е	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.33 (с, 3 H, CH_3); 2.60 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.74 (с, 3 H, OCH_3); 4.34 (с, 2 H, SCH_2); 4.85 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.70-6.77 (м, 4 H, Ar); 7.02-7.07 (м, 2 H, Ar); 7.12-7.16 (м, 2 H, Ar); 9.01 (с, 1 H, NH).
36ж	*1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 2.32 (с, 3 H, CH_3); 2.60 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.51 (с, 2 H, SCH_2); 4.85 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.70-6.75 (м, 2 H, Ar); 7.00-7.05 (м, 2 H, Ar); 7.12-7.24 (м, 2 H, Ar); 7.30-7.40 (м, 2 H, Ar); 9.07 (с, 1 H, NH).
36з	*1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 2.32 (с, 3 H, CH_3); 2.60 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.13 (с, 2 H, SCH_2); 4.82 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.84-6.88 (м, 2 H, Ar); 7.04-7.10 (м, 2 H, Ar); 7.35 (д, 1 H, J = 8.7, Ar); 7.43 (дд, 1 H, J_1 = 8.7, J_2 = 2.4, Ar); 7.84 (д, 1 H, J = 2.4, Ar); 9.37 (ш, 1 H, NH); 10.44 (уш. с, 1 H, NH).
36и	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.32 (с, 3 H, CH_3); 2.62 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.52 (с, 2 H, SCH_2); 4.84 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.64-6.69 (м, 2 H, Ar); 6.99-7.04 (м, 2 H, Ar); 7.54-7.59 (м, 2 H, Ar); 8.04-8.08 (м, 2 H, Ar); 8.99 (с, 1 H, NH).
36к	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.31 (с, 3 H, CH_3); 2.61 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.83 (с, 2 H, SCH_2); 4.89 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.78-6.83 (м, 2 H, Ar); 7.02-7.07 (м, 2 H, Ar); 8.20-8.25 (м, 2 H, Ar); 8.28-8.32 (м, 2 H, Ar); 9.21 (с, 1 H, NH).
36л	*1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 2.33 (с, 3 H, CH_3); 2.61 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.98 (с, 2 H, SCH_2); 4.85 (с, 2 H, 10-CH_2); 6.80-6.85 (м, 2 H, Ar); 7.04-7.09 (м, 2 H, Ar); 7.15-7.45 (м, 10 H, 2Ar); 9.39 (уш. с, 1 H, NH).

Таблица 50

Физико-химические характеристики конденсированных 2-ариламино-6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)никотинонитрилов **37а-ж**, **38а-з**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
37а	83	0.55	161-162	70.83	6.24	18.67	$C_{22}H_{23}N_5O$	70.76	6.21	18.75
37б	79	0.58	194-196	71.35	6.47	18.16	$C_{23}H_{25}N_5O$	71.29	6.50	18.07
37в	82	0.58	132-134	71.22	6.47	18.13	$C_{23}H_{25}N_5O$	71.29	6.50	18.07
37г	74	0.57	188-190	68.39	6.28	17.44	$C_{23}H_{25}N_5O_2$	68.47	6.25	17.36
37д	73	0.59	124-126	68.41	6.28	17.43	$C_{23}H_{25}N_5O_2$	68.47	6.25	17.36
37е	80	0.58	160-162	68.54	6.21	17.42	$C_{23}H_{25}N_5O_2$	68.47	6.25	17.36
37ж	80	0.60	188-189	64.85	5.41	17.23	$C_{22}H_{22}ClN_5O$	64.78	5.44	17.17
38а	83.7	0.57	206-207	73.50	6.20	20.33	$C_{21}H_{21}N_5$	73.44	6.16	20.39
38б	81.5	0.56	164-165	73.84	6.52	19.52	$C_{22}H_{23}N_5$	73.92	6.49	19.59
38в	84.1	0.56	182-183	73.87	6.45	19.67	$C_{22}H_{23}N_5$	73.92	6.49	19.59
38г	87.8	0.56	229-230	73.98	6.46	19.55	$C_{22}H_{23}N_5$	73.92	6.49	19.59

Продолжение таблицы 50

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
38д	83.3	0.58	190-191	70.82	6.24	18.67	$C_{22}H_{23}N_5O$	70.76	6.21	18.75
38е	85.6	0.58	170-171	70.69	6.16	18.70	$C_{22}H_{23}N_5O$	70.76	6.21	18.75
38ж	83.2	0.57	190-191	70.84	6.18	18.82	$C_{22}H_{23}N_5O$	70.76	6.21	18.75
38з	84.7	0.59	210-211	66.87	5.30	18.47	$C_{21}H_{20}ClN_5$	66.75	5.33	18.53

*ТСХ в системе хлороформ–эфир, 1:1.

Таблица 51

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **37а-ж, 38а-з**

Соед.	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3 и ДМСО-d_6^*)
1	2
37а	1.35 (с, 6 H, 3-C(CH_3)$_2$); 2.18 (с, 3 H, CCH_3); 2.20 (с, 3 H, CCH_3); 2.81 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.67 (с, 2 H, 1-CH_2); 5.88 (с, 1 H, =CH); 6.96-7.06 (м, 1 H, Ar); 7.19-7.29 (м, 2 H, Ar); 7.40-7.50 (м, 2 H, Ar); 8.85 (уш. с, 1 H, NH).
37б	1.35 (с, 6 H, 3-C(CH_3)$_2$); 2.20 (с, 3 H, CCH_3); 2.22 (д, 3 H, *J* = 0.8, CCH_3); 2.31 (с, 3 H, CCH_3); 2.80 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.67 (с, 2 H, 1-CH_2); 5.88 (к, 1 H, *J* = 0.8, =CH); 6.80-6.84 (м, 1 H, Ar); 7.08-7.14 (м, 1 H, Ar); 7.21-7.27 (м, 2 H, Ar); 8.71 (уш. с, 1 H, NH).
37в	1.34 (с, 6 H, 3-C(CH_3)$_2$); 2.17 (д, 3 H, *J* = 0.8, CCH_3); 2.19 (с, 3 H, CCH_3); 2.32 (с, 3 H, CCH_3); 2.79 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.65 (с, 2 H, 1-CH_2); 5.87 (к, 1 H, *J* = 0.8, =CH); 7.01-7.06 (м, 2 H, Ar); 7.28-7.32 (м, 2 H, Ar); 8.70 (уш. с, 1 H, NH).
37г	1.35 (с, 6 H, 3-C(CH_3)$_2$); 2.21 (с, 3 H, CCH_3); 2.25 (с, 3 H, CCH_3); 2.82 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.92 (с, 3 H, OCH_3); 4.66 (с, 2 H, 1-CH_2); 5.93 (с, 1 H, =CH); 6.84-7.06 (м, 3 H, Ar); 7.90 (уш. с, 1 H, NH); 7.94 (дд, 1 H, *J* = 8.0, 1.3, Ar).
37д	1.35 (с, 6 H, 3-C(CH_3)$_2$); 2.20 (с, 3 H, CCH_3); 2.24 (д, 3 H, *J* = 0.8, CCH_3); 2.80 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.73 (с, 3 H, OCH_3); 4.67 (с, 2 H, 1-CH_2); 5.90 (к, 1 H, *J* = 0.8, =CH); 6.52–6.56 (м, 1 H, Ar); 7.04-7.14 (м, 3 H, Ar); 8.81 (уш. с, 1 H, NH).
37е	1.34 (с, 6 H, 3-C(CH_3)$_2$); 2.13 (с, 3 H, CCH_3); 2.19 (с, 3 H, CCH_3); 2.78 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.77 (с, 3 H, OCH_3); 4.64 (с, 2 H, 1-CH_2); 5.86 (с, 1 H, =CH); 6.76-6.83 (м, 2 H, Ar); 7.27-7.32 (м, 2 H, Ar); 8.64 (уш. с, 1 H, NH).
37ж	1.35 (с, 6 H, 3-C(CH_3)$_2$); 2.20 (с, 6 H, 2CH_3); 2.81 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.66 (с, 2 H, 1-CH_2); 5.90 (с, 1 H, =CH); 7.18-7.24 (м, 2 H, Ar); 7.46-7.52 (м, 2 H, Ar); 9.05 (уш. с, 1 H, NH).
38а	1.67-1.76 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.83-1.92 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.17 (д, 3 H, *J* = 0.6, CH_3); 2.19 (с, 3H, CH_3); 2.57-2.62 (м, 2H, 8-CH_2); 2.92-2.97 (м, 2 H, 5-CH_2); 5.85 (уш. с, 1 H, =CH); 6.93-6.99 (м, 1 H, Ar); 7.18-7.25 (м, 2 H, Ar); 7.44-7.49 (м, 2 H, Ar); 8.65 (уш. с, 1 H, NH).
38б	1.66-1.75 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.82-1.91 (м, 2 H, 6-CH_2); 1.95 (д, 3 H, *J* = 0.6, CH_3); 2.15 (с, 3 H, CH_3); 2.23 (уш. с, 3 H, CH_3); 2.60 (т, 2 H, *J* = 6.3, 8-CH_2); 2.94 (т, 2 H, *J* = 6.3, 5-CH_2); 5.77 (с, 1 H, =CH); 7.02-7.18 (м, 3 H, Ar); 7.29 (дд, 1 H, *J* = 7.8, 1.5, Ar); 8.17 (уш. с, 1 H, NH).
38в	1.68-1.76 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.83-1.92 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.19 (с, 3 H, CH_3); 2.21 (с, 3 H, CH_3); 2.30 (с, 3 H, CH_3); 2.57-2.64 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.90-2.97 (м, 2 H, 5-CH_2); 5.86 (с, 1 H, =CH); 6.78 (д, 1 H, *J* = 7.5, Ar); 7.06-7.12 (м, 2 H, Ar); 7.27 (дд, 1 H, *J* = 2.6, 1.9, Ar); 8.54 (с, 1 H, NH).
38г	1.67-1.75 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.83-1.91 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.16 (д, 3 H, *J* = 0.6, CH_3); 2.18 (с, 3 H, CH_3); 2.30 (с, 3 H, CH_3); 2.56-2.61 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.90-2.96 (м, 2 H, 5-CH_2); 5.85 (уш. с, 1 H, =CH); 6.99-7.04 (м, 2 H, Ar); 7.30-7.35 (м, 2 H, Ar); 8.56 (с, 1 H, NH).

Продолжение таблицы 51

1	2
38д	1.68-1.77 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.84-1.92 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.23 (с, 3 H, CH_3); 2.24 (с, 3 H, CH_3); 2.61 (т, 2 H, *J* = 6.2, 8-CH_2); 2.96 (т, 2 H, *J* = 6.3, 5-CH_2); 3.94 (с, 3 H, OCH_3); 5.91 (уш. с, 1 H, =CH); 6.83-7.00 (м, 3 H, Ar); 7.85 (с, 1 H, NH); 8.06 (дд, 1 H, *J* = 8.1, 1.4, Ar).
38е	1.68-1.76 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.84-1.91 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.19 (с, 3 H, CH_3); 2.21 (с, 3 H, CH_3); 2.57-2.62 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.91-2.97 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.77 (с, 3 H, OCH_3); 5.87 (с, 1 H, =CH); 6.48-6.53 (м, 1 H, Ar); 7.07-7.16 (м, 3 H, Ar); 8.67 (уш. с, 1 H, NH).
38ж	1.66-1.74 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.82-1.92 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.13 (д, 3 H, *J* = 0.7, CH_3); 2.18 (с, 3 H, CH_3); 2.55-2.60 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.90-2.95 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.75 (с, 3 H, OCH_3); 5.83 (уш. с, 1 H, =CH); 6.74-6.79 (м, 2 H, Ar); 7.29-7.34 (м, 2 H, Ar); 8.46 (уш. с, 1 H, NH).
38з	1.67-1.77 (м, 2 H, 7-CH_2); 1.83-1.92 (м, 2 H, 6-CH_2); 2.17 (уш. с, 3 H, CH_3); 2.19 (с, 3 H, CH_3); 2.57-2.63 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.91-2.97 (м, 2 H, 5-CH_2); 5.87 (с, 1 H, =CH); 7.15-7.21 (м, 2 H, Ar); 7.47-7.53 (м, 2 H, Ar); 8.90 (уш. с, 1 H, NH).

Таблица 52

Физико-химические характеристики конденсированных 2-ариламино-6-азидоникотинонитрилов **39а-ж, 40а-з**

Соединение	Выход, %	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
39а	85	203-205	63.58	5.13	26.08	$C_{17}H_{16}N_6O$	63.74	5.03	26.23
39б	94	173-175	64.78	5.36	25.25	$C_{18}H_{18}N_6O$	64.66	5.43	25.13
39в	82	188-190	64.83	5.36	25.27	$C_{18}H_{18}N_6O$	64.66	5.43	25.13
39г	90	177-179	61.52	5.27	24.17	$C_{18}H_{18}N_6O_2$	61.70	5.18	23.99
39д	88	180-181	61.89	5.07	23.88	$C_{18}H_{18}N_6O_2$	61.70	5.18	23.99
39е	74	178-180	61.82	5.24	23.85	$C_{18}H_{18}N_6O_2$	61.70	5.18	23.99
39ж	91	200-201	57.78	4.19	23.78	$C_{17}H_{15}ClN_6O$	57.55	4.26	23.69
40а	80.1	189-190	66.27	4.83	28.88	$C_{16}H_{16}N_6$	66.19	4.86	28.95
40б	78.6	146-147	67.17	5.35	27.52	$C_{17}H_{16}N_6$	67.09	5.30	27.61
40в	80.4	157-158	67.02	5.26	27.67	$C_{17}H_{16}N_6$	67.09	5.30	27.61
40г	76.7	175-176	67.15	5.34	27.53	$C_{17}H_{16}N_6$	67.09	5.30	27.61
40д	75.8	173-174	63.68	5.08	26.16	$C_{17}H_{16}N_6O$	63.74	5.03	26.23
40е	81.2	166-167	63.80	4.97	26.32	$C_{17}H_{16}N_6O$	63.74	5.03	26.23
40ж	79.4	151-152	63.65	5.11	26.13	$C_{17}H_{16}N_6O$	63.74	5.03	26.23
40з	77.8	195-196	59.26	4.29	25.79	$C_{16}H_{13}ClN_6$	59.17	4.03	25.88

Таблица 53

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **39а-ж**, **40а-з**

Соед.	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3 и $CDCl_3^*$)
39а	1.27 (с, 5.64 H, $C(CH_3)_2$); 1.34 (с, 0.36 H, $C(CH_3)_2$); 2.69 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.38 (с, 1.88 H, 1-CH_2); 4.91 (с, 0.12 H, 1-CH_2); 6.95-7.01 (м, 1 H, Ar); 7.19-7.26 (м, 2 H, Ar); 7.56-7.61 (м, 2 H, Ar); 8.84 (уш.с, 0.94 H, NH); 10.74 (уш.с, 0.06 H, NH).
39б	1.27 (с, 5.46 H, $C(CH_3)_2$); 1.35 (с, 0.54 H, $C(CH_3)_2$); 2.32 (с, 2.73 H, CCH_3); 2.41 (с, 0.27 H, CCH_3); 2.60 (с, 1.82 H, 4-CH_2); 2.68 (с, 0.18 H, 4-CH_2); 4.38 (с, 1.82 H, 1-CH_2); 4.42 (с, 0.18 H, 1-CH_2); 6.79 (уш.д, 1 H, J = 7.5, Ar); 7.10 (т, 1 H, J = 7.8, 6-H^5 Ar); 7.33 (уш.д, 1H, J = 8.0, Ar); 7.54 (уш.т, 1H, J = 2.0, 6-H^2 Ar); 8.72 (уш.с, 0.91 H, NH); 9.57 (уш.с, 0.09 H, NH).
39в	1.27 (с, 5.4 H, $C(CH_3)_2$); 1.34 (с, 0.6 H, $C(CH_3)_2$); 2.32 (с, 3 H, CCH_3); 2.42 (с, 1.8 H, 4-CH_2); 2.67 (с, 0.2 H, 4-CH_2); 4.37 (с, 1.8 H, 1-CH_2); 4.90 (с, 0.2 H, 1-CH_2); 7.01-7.05 (м, 2 H, Ar); 7.44-7.48 (м, 2 H, Ar); 8.71 (уш.с, 0.9 H, NH); 10.64 (уш.с, 0.1 H, NH).
39г	1.27 (с, 5.4 H, $C(CH_3)_2$); 1.33 (с, 0.6 H, $C(CH_3)_2$); 2.65 (с, 1.8 H, 4-CH_2); 2.70 (с, 0.2 H, 4-CH_2); 3.80 (с, 2.7 ,H, OCH_3); 3.96 (с, 0.3 H, OCH_3); 4.40 (с, 1.9 H, 1-CH_2); 4.44 (с, 0.1 H, 1-CH_2); 6.86-6.92 (м, 1 H, Ar); 6.95-7.00 (м, 2 H, Ar); 7.91 (с, 1 H, NH); 8.25 (дд, 1 H, J = 8.0, 1.5 Ar).
39д	1.27 (с, 5.7 H, $C(CH_3)_2$); 1.35 (с, 0.3 H, $C(CH_3)_2$); 2.69 (с, 2 H, 4-CH_2); 3.77 (с, 2.85 H, OCH_3); 3.82 (с, 0.15 H, OCH_3); 4.39 (с, 1.9 H, 1-CH_2); 4.91 (с, 0.1 H, 1-CH_2); 6.53 (ддд, 0.95 H, J = 8.1, 2.5, 1.0, Ar); 6.79 (ддд, 0.05 H, J = 8.1, 2.5, 1.0, Ar); 7.10 (т, 1 H, J = 8.1, 6-H^5 Ar); 7.16-7.25 (м, 2 H, Ar); 8.79 (уш.с, 0.95 H, NH); 10.70 (уш.с, 0.05 H, NH).
39е	1.27 (с, 5.22 H, $C(CH_3)_2$); 1.34 (с, 0.78 H, $C(CH_3)_2$); 2.64 (с, 1.74 H, 4-CH_2); 2.66 (с, 0.26 H, 4-CH_2); 3.77 (с, 2.61 H, OCH_3); 3.85 (с, 0.39 H, OCH_3); 4.37 (с, 1.74 H, 1-CH_2); 4.89 (с, 0.26 H, 1-CH_2); 6.75-6.80 (м, 1.74 H, Ar); 6.90-6.95 (м, 0.26 H, Ar); 7.23-7.27 (м, 1.74 H, Ar); 7.43-7.49 (м, 0.26 H, Ar); 8.68 (уш.с, 0.87 H, NH); 10.57 (уш.с, 0.13 H, NH).
39ж	1.27 (с, 5.82 H, $C(CH_3)_2$); 1.35 (с, 0.18 H, $C(CH_3)_2$); 2.68 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.38 (с, 1.94 H, 1-CH_2); 4.92 (с, 0.06 H, 1-CH_2); 7.16-7.25 (м, 1.94 H, Ar); 7.29-7.37 (м, 0.06 H, Ar); 7.57-7.67 (м, 2 H, Ar); 9.07 (уш.с, 0.97 H, NH); 10.79 (уш.с, 0.03H, NH).
40а	*1.73-1.86 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.42-2.48 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.80-2.86 (м, 2 H, 5-CH_2); 6.92 (уш.с, 1 H, NH); 7.07-7.12 (м, 1 H, Ar); 7.31-7.39 (м, 2 H, Ar); 7.60-7.65 (м, 2 H, Ar).
40б	*1.74-1.87 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.36 (с, 3 H, CH_3); 2.41-2.48 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.80-2.88 (м, 2 H, 5-CH_2); 6.78 (уш.с, 1 H, NH); 7.02-7.09 (м, 1 H, Ar); 7.18-7.26 (м, 2 H, Ar); 7.95-8.00 (м, 1 H, Ar).
40в	*1.74-1.87 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.38 (с, 3 H, CH_3); 2.43-2.48 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.81-2.87 (м, 2 H, 5-CH_2); 6.83 (уш.с, 1 H, NH); 6.90 (уш. д, 1 H, J = 8.1, Ar); 6.90 (дд, 1 H, J_1 = 8.1, J_2 = 7.9, Ar); 7.33 (уш. д, 1 H, J = 7.9, Ar); 7.60 (уш. с, 1 H, Ar).
40г	*1.74-1.85 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.35 (с, 3 H, CH_3); 2.41-2.47 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.80-2.86 (м, 2 H, 5-CH_2); 6.86 (уш.с, 1 H, NH); 7.12-7.16 (м, 2 H, Ar); 7.46-7.51 (м, 2 H, Ar).
40д	*1.74-1.87 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.43-2.49 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.81-2.89 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.97 (с, 3 H, OCH_3); 6.89-7.03 (м, 3 H, Ar); 7.79 (уш.с, 1 H, NH); 8.46-8.51 (м, 1 H, Ar).
40е	*1.74-1.85 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.42-2.48 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.79-2.85 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.85 (с, 3 H, OCH_3); 6.63 (ддд, 1 H, J_1 = 8.1, J_2 = 2.5, J^3 = 0.7, Ar); 6.93 (уш.с, 1 H, NH); 7.05 (ддд, 1 H, J_1 = 8.1, J_2 = 2.1, J_3 = 0.7, Ar); 7.21 (т, 1 H, J = 8.1, Ar); 7.37 (дд, 1 H, J_1 = 2.5, J_2 = 2.1, Ar).
40ж	*1.73-1.85 (м, 4 H, 6,7-CH_2); 2.40-2.46 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.79-2.85 (м, 2 H, 5-CH_2); 3.82 (с, 3 H, OCH_3); 6.78 (уш.с, 1 H, NH); 6.85-6.91 (м, 2 H, Ar); 7.45-7.50 (м, 2 H, Ar).
40з	*1.73-1.87 (м, 4H, 6,7-CH_2); 2.41-2.48 (м, 2H, 8-CH_2); 2.81-2.87 (м, 2H, 5-CH_2); 6.90 (уш.с, 1H, NH); 7.28-7.34 (м, 2H, Ar); 7.55-7.60 (м, 2H, Ar).

Таблица 54

Физико-химические характеристики производных конденсированных 3-амино-6-циклоалкиламинотиено(фуро)[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот **41а,б, 42а,б, 43а-в, 44а-д, 45а,б**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
41а	81.4	0.67	239-240	60.84	6.75	11.08	–	$C_{19}H_{25}N_3O_5$	60.79	6.71	11.19	–
41б	83.3	0.65	192-193	62.67	6.68	12.11	–	$C_{18}H_{23}N_3O_4$	62.59	6.71	12.17	–
42а	97(а); 82(б)	0.70	240-241	61.59	6.93	10.84	8.19	$C_{20}H_{27}N_3O_3S$	61.67	6.99	10.79	8.23
43а	79(а); 75(б)	0.71	273 – 275	58.57	5.45	11.71	6.85	$C_{23}H_{25}ClN_4O_3S$.	58.41	5.33	11.85	6.78
43б	82(а); 78(b)	0.68	225 - 226	59.63	5.72	12.77	7.31	$C_{22}H_{26}N_4O_4S$	59.71	5.92	12.66	7.24
43в	80(а); 78(б)	0.63	195 - 196	53.77	5.28	15.85	14.45	$C_{20}H_{23}N_5O_3S_2$	53.92	5.20	15.72	14.39
44а	79(а); 76(б)	0.51	152-154	62.63	6.86	12.34	9.33	$C_{18}H_{23}N_3O_2S$.	62.58	6.71	12.16	9.48
44б	85(а); 80(б)	0.65	259 - 260	55.47	4.74	11.83	6.89	$C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_2S$	55.35	4.64	11.74	6.72
44в	77(а); 74(б)	0.61	209 – 210	66.21	6.36	12.75	7.52	$C_{24}H_{28}N_4O_2S$	66.03	6.46	12.83	7.34
44г	83(а); 79(б)	0.66	245 – 246	63.58	6.16	12.49	7.17	$C_{24}H_{28}N_4O_3S$	63.70	6.24	12.38	7.08
44д	78(а); 72(б)	0.67	253 – 255	61.63	6.13	11.78	6.71	$C_{24}H_{28}N_4O_4S$	61.52	6.02	11.96	6.84
45а	97(а); 85(б)	0.69	238-240	61.44	6.41	12.59	9.81	$C_{17}H_{21}N_3O_2S$	61.61	6.35	12.68	9.67
45б	84(а); 78(б)	0.56	126-127	62.44	6.73	12.11	9.16	$C_{18}H_{23}N_3O_2S$	62.58	6.71	12.16	9.28
45в	80(а); 72(б)	0.58	205-206	60.59	6.42	17.62	10.17	$C_{16}H_{20}N_4OS$	60.73	6.37	17.71	10.13

*ТСХ в системе ДМФА–этанол, 1:2.

Таблица 55

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **41а,б, 42а,б, 43а-в, 44а-д, 45а,б**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3 и ДМСО-d_6*)
1	2
41а	*****1.32 (с, 6H, 2CH_3); 1.39 (т, 3H, *J* = 7.1, $CH_2C\underline{H}_3$); 3.09 (с, 2H, 9-CH_2); 3.09-3.14 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.72-3.77 (м, 4H, $O(CH_2)_2$); 4.30 (к, 2H, *J* = 7.1, $C\underline{H}_2CH_3$); 4.60 (с, 2H, 4-CH_2); 5.71 (уш.с, 2 H, NH_2).
41б	*****1.39 (т, 3H, *J* = 7.1, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.70-1.79 (м, 2H, 7-CH_2); 1.83-1.92 (м, 2H, 8-CH_2); 2.60-2.66 (м, 2H, 6-CH_2); 3.11-3.16 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.72-3.77 (м, 4H, $O(CH_2)_2$); 3.16-3.22 (м, 2H, 9-CH_2); 4.30 (к, 2H, *J* = 7.1, $C\underline{H}_2CH_3$); 5.65 (уш.с, 2H, NH_2).
42а	1.32 (с, 6H, 2CH_3); 1.37 (т, 3H, *J* = 7.1, $CH_2\underline{CH}_3$); 1.60-1.75 (м, 6H, 3CH_2); 3.07-3.12 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.14 (с 2H, 9-CH_2); 4.27 (к, 2H, *J* = 7.1, $\underline{CH}_2CH_3$); 4.59 (с, 2H, 6-CH_2); 6.67 (уш. с, 2H, NH_2).

Продолжение таблицы 55

1	2
43а	*****1.33 (с, 6Н, $2CH_3$); 3.12-3.17 (м, 4Н, $N(CH_2)_2$); 3.21 (с, 2Н, 9-CH_2); 3.74-3.79 (м, 4Н, $O(CH_2)_2$); 4.64 (с, 2Н, 6-CH_2); 6.88 (ш, 2Н, NH_2); 6.97 (ддд, 1Н, J_1= 7.9, J_2 = 1.9, J_3 = 0.8, H_{Ar}-2); 7.21 (дд, 1Н, J_1 = 8.3, J_2 = 7.9, H_{Ar}-3,); 7.63 (ддд, 1Н, J_1 = 8.3, J_2 = 1.9, J_3 = 0.8, H_{Ar}-4,); 7.91 (т, 1Н, J = 0.8, H_{Ar}-6,); 9.08 (с, 1 Н, NH).
43б	*1.32 (с, 6 Н, $2CH_3$); 3.08-3.14 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.19 (с, 2 Н, 9-CH_2); 3.73-3.78 (м, 4 Н, $O(CH_2)_2$); 4.42 (д, 2 Н, J = 5.7, $NH\underline{CH_2}$,); 4.63 (с, 2 Н, 6-CH_2); 6.19-6.22 (м, 1 Н, H_{Ar}-3); 6.28-6.32 (м, 1 Н, H_{Ar}-4); 6.65 (ш, 2 Н, NH_2); 7.37-7.39 (м, 1 Н, H_{Ar}-5); 7.60 (т, 1 Н, J = 5.7, NH).
43в	*****1.32 (с, 6 Н, $2CH_3$); 3.09-3.15 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.21 (с, 2 Н, 9-CH_2); 3.72-3.78 (м, 4 Н, $O(CH_2)_2$); 4.64 (с, 2 Н, 6-CH_2); 6.94 (ш, 2 Н, NH_2); 6.95 (д, 1 Н, J = 3.5, H_{Ar}-5); 7.35 (д, 1 Н, J = 3.5, H_{Ar}-4); 12.14 (ш, 1 Н, NH).
44а	*1.36 (т, 3 Н, J = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$,); 1.66 (м, 2 Н, 7-CH_2); 1.75 (м, 2 Н, 8-CH_2); 1.89 (м, 4 Н, $2CH_2$); 2.64 (т, 2 Н, 6-CH_2, J = 5.9); 3.22 (т, 2 Н, 9-CH_2, J = 6.4); 3.53 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 4.23 (к, 2 Н, J = 7.1, $\underline{CH_2}CH_3$,); 6.53 (уш, 2Н, NH_2).
44б	*****1.69-1.78 (м, 2Н, 7-CH_2); 1.86-1.95 (м, 2Н, 8-CH_2); 2.64-2.70 (м, 2Н, 9-CH_2); 3.14-3.20 (м, 4Н, $N(CH_2)_2$); 3.28-3.35 (м, 2Н, 6-CH_2); 3.73-3.79 (м, 4Н, $O(CH_2)_2$); 6.88 (уш, 2Н, NH_2); 7.27 (дд, 1Н, J_1 = 8.8, J_2= 2.3, H_{Ar}-5); 7.42 (д, 1Н, J = 2.3, H_{Ar}-3,); 7.97 (с, 1Н, NH); 8.27 (д, 1Н, J = 8.8, H_{Ar}-6).
44в	*****1.69-1.78 (м, 2Н, 7-CH_2); 1.84-1.94 (м, 2Н, 8-CH_2); 2.64-2.71 (м, 2Н, 9-CH_2); 2.86 (т, 2Н, J = 7.1, $NHCH_2\underline{CH_2}$,); 3.11-3.17 (м, 4Н, $N(CH_2)_2$); 3.28-3.35 (м, 2Н, 6-CH_2); 3.41-3.49 (м, 2Н, $NH\underline{CH_2}CH_2$); 3.73-3.79 (м, 4Н, $O(CH_2)_2$); 5.19 (ш, 2Н, NH_2); 7.01 (т, 1Н, J = 5.4, NH); 7.12-7.29 (м, 5Н, Ar).
44г	*****1.40 (т, 3 Н, J = 7.0, $OCH_2\underline{CH_3}$,); 1.70-1.79 (м, 2 Н, 7-CH_2); 1.86-1.95 (м, 2 Н, 8-CH_2); 2.65-2.73 (м, 2 Н, 9-CH_2); 3.13-3.20 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.30-3.36 (м, 2 Н, 6-CH_2); 3.73-3.80 (м, 4 Н, $O(CH_2)_2$); 4.00 (к, 2 Н, J = 7.0, $O\underline{CH_2}CH_3$,); 6.74 (ш, 2 Н, NH_2); 6.72-6.81 (м, 2 Н, H_{Ar}-2,6); 7.50-7.56 (м, 2 Н, H_{Ar}-3,5); 8.64 (с, 1 Н, NH).
44д	*****1.70-1.79 (м, 2 Н, 7-CH_2); 1.86-1.95 (м, 2 Н, 8-CH_2); 2.64-2.71 (м, 2 Н, 9-CH_2); 3.13-3.19 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.30-3.36 (м, 2 Н, 6-CH_2); 3.73-3.79 (м, 4 Н, $O(CH_2)_2$); 3.79 (с, 3 Н, OCH_3); 3.94 (с, 3 Н, OCH_3); 5.49 (ш, 2 Н, NH_2); 6.43 (дд, 1Н, J_1 = 8.8, J_2 = 2.5, H_{Ar}-5); 6.51 (д, 1 Н, J = 2.5, H_{Ar}-3); 7.65 (с, 1 Н, NH); 8.11 (д, 1 Н, J = 8.8, H_{Ar}-6).
45а	*****1.35 (т, 3 Н, J = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$,); 1.90-1.95 (м, 4 Н, $2CH_2$); 2.12 (м, 2 Н, 7-CH_2); 3.14 (т, 2 Н, J = 7.4, 6-CH_2,); 3.22 (т, 2 Н, J = 7.6, 8-CH_2,); 3.65 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 6.29 (уш, 2 Н, NH_2).
45б	*****1.37 (т, 3 Н, J = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$); 1.62-1.73 (м, 6 Н, $3CH_2$); 2.10-2.20 (м, 2 Н, 7-CH_2); 2.88 (т, 2 Н, J = 7.2, 6-CH_2); 3.26 (т, 2 Н, J = 7.4, 8-CH_2); 3.40-3.44 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 4.25 (к, 2 Н, J = 7.1, $\underline{CH_2}CH_3$); 6.33 (уш. с, 2 Н, NH_2).
45в	*****1.63-1.71 (м, 6 Н, $3CH_2$); 2.09-2.21 (м , 2 Н, 7-CH_2); 2.87 (т, 2 Н, J = 7.2, 6-CH_2); 3.28 (т, 2 Н, J = 7.4, 8-CH_2); 3.34-3.42 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 6.40 (ш, 4 Н, $2NH_2$).

Таблица 56

Физико-химические характеристики конденсированных 4-амино-8-арилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онов **46б-з, 47б-з**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
46б	73.6	0.70	280-282	67.91	5.95	16.57	$C_{19}H_{20}N_4O_2$	67.84	5.99	16.66

Продолжение таблицы 56

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
46в	75.2	0.70	268-270	67.90	6.05	16.55	$C_{19}H_{20}N_4O_2$	67.84	5.99	16.66
46г	70.8	0.71	270-272	67.78	5.94	16.78	$C_{19}H_{20}N_4O_2$	67.84	5.99	16.66
46д	71.4	0.68	308-310	64.65	5.76	15.82	$C_{19}H_{20}N_4O_3$	64.76	5.72	15.90
46е	75.6	0.68	290-292	64.83	5.66	15.97	$C_{19}H_{20}N_4O_3$	64.76	5.72	15.90
46ж	72.7	0.68	288-290	64.70	5.77	15.80	$C_{19}H_{20}N_4O_3$	64.76	5.72	15.90
46з	76.4	0.72	299-301	60.67	4.85	15.58	$C_{18}H_{17}ClN_4O_2$	60.59	4.80	15.70
47б	77.5	0.69	278-280	70.48	5.97	18.17	$C_{18}H_{18}N_4O$	70.57	5.92	18.29
47в	78.3	0.69	280-282	70.65	5.88	18.21	$C_{18}H_{18}N_4O$	70.57	5.92	18.29
47г	76.2	0.70	275-277	70.51	5.96	18.37	$C_{18}H_{18}N_4O$	70.57	5.92	18.29
47д	74.8	0.68	279-281	67.15	5.68	17.29	$C_{18}H_{18}N_4O_2$	67.07	5.63	17.38
47е	76.1	0.68	268-270	67.18	5.59	17.31	$C_{18}H_{18}N_4O_2$	67.07	5.63	17.38
47ж	75.7	0.68	277-279	68.96	5.67	17.27	$C_{18}H_{18}N_4O_2$	67.07	5.63	17.38
47з	78.2	0.71	325-327	62.55	4.58	17.06	$C_{17}H_{15}ClN_4O$	62.48	4.63	17.15

*ТСХ в системе пиридин–этанол, 1:1.

Таблица 57

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **46б-з**, **47б-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
1	2
46б	1.29 (с, 6 H, 2CH_3); 2.40 (с, 3 H, CH_3); 2.97 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.45 (с, 2 H, 7-CH_2); 6.87 (уш. с, 2 H, NH_2); 7.12-7.20 (м, 3 H, Ar); 7.28-7.35 (м, 1 H, Ar); 7.96 (с, 1 H, 3-CH).
46в	1.31 (с, 6 H, 2CH_3); 2.43 (с, 3 H, CH_3); 2.98 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.45 (с, 2 H, 7-CH_2); 6.79-6.92 (м, 3 H, NH_2, Ar); 7.16-7.24 (м, 2 H, Ar); 7.30-7.39 (м, 1 H, Ar); 7.95 (с, 1 H, 3-CH).
46г	1.30 (с, 6 H, 2CH_3); 2.44 (с, 3 H, CH_3); 2.97 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.45 (с, 2 H, 7-CH_2); 6.85 (уш. с, 2 H, NH_2); 6.94-7.00 (м, 2 H, Ar); 7.24-7.29 (м, 2 H, Ar); 7.93 (с, 1 H, 3-CH).
46д	1.30 (с, 6 H, 2CH_3); 2.99 (с, 2 H, 10-CH_2); 3.71 (с, 3H, OCH_3); 4.46 (с, 2H, 7-CH_2); 6.82 (уш. с, 2H, NH_2); 6.99-7.10 (м, 3H, Ar); 7.35-7.43 (м, 1 H, Ar); 7.94 (с, 1 H, 3-CH).
46е	1.31 (с, 6 H, 2CH_3); 2.98 (с, 2 H, 10-CH_2); 3.82 (с, 3 H, OCH_3); 4.45 (с, 2 H, 7-CH_2); 6.61-6.69 (м, 2 H, Ar); 6.85 (уш. с, 2 H, NH_2); 6.94 (ддд, 1 H, J_1 = 8.2, J_2 = 2.5, J_3 = 0.9, Ar); 7.36 (т, 1 H, J = 8.2, Ar); 7.96 (с, 1 H, 3-CH).
46ж	1.31 (с, 6H, 2CH_3); 2.97 (с, 2H, 10-CH_2); 3.86 (с, 3H, OCH_3); 4.44 (с, 2H, 7-CH_2); 6.85 (уш.с, 2 H, NH_2); 6.95-7.03 (м, 4 H, Ar); 7.95 (с, 1 H, 3-CH).
46з	1.30 (с, 6H, 2CH_3); 2.98 (с, 2H, 10-CH_2); 4.45 (с, 2H, 7-CH_2); 6.93 (уш.с, 2H, NH_2); 7.09-7.13 (м, 2H, Ar); 7.44-7.49 (м, 2H, Ar); 7.94 (с, 1H, 3-CH).

Продолжение таблицы 57

1	2
47б	1.75-1.87 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 1.95 (с, 3 H, CH_3); 2.49-2.55 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.03-3.09 (м, 2 H, 10-CH_2); 6.76 (уш. с, 2 H, NH_2); 6.91-6.95 (м, 1 H, Ar); 7.23-7.32 (м, 3 H, Ar); 7.92 (с, 1 H, 3-CH).
47в	1.75-1.86 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 2.43 (с, 3 H, CH_3); 2.45-2.54 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.00-3.09 (м, 2 H, 10-CH_2); 6.72 (уш. с, 2 H, NH_2); 6.81-6.90 (м, 1 H, Ar); 7.19 (уш. д, 1 H, J = 7.6, Ar); 7.33 (т, 1 H, J = 7.6, Ar); 7.91 (с, 1 H, 3-CH).
47г	1.75-1.85 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 2.45 (с, 3 H, CH_3); 2.48-2.52 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.00-3.06 (м, 2 H, 10-CH_2); 6.70 (уш. с, 2 H, NH_2); 6.90-6.92 (м, 2 H, Ar); 7.22-7.28 (м, 2 H, Ar); 7.89 (с, 1 H, 3-CH).
47д	1.75-1.88 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 2.47-2.53 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.01-3.08 (м, 2 H, 10-CH_2); 3.71 (с, 3 H, CH_3); 6.67 (уш. с, 2 H, NH_2); 6.95-7.08 (м, 3 H, Ar); 7.37 (ддд, 1 H, J_1 = 8.2, J_2 = 7.1, J_3 = 2.1, Ar); 7.90 (с, 1 H, 3-CH).
47е	1.74-1.84 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 2.49-2.54 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.01-3.06 (м, 2 H, 10-CH_2); 3.81 (с, 3 H, CH_3); 6.59-6.66 (м, 2 H, Ar); 6.75 (уш. с, 2 H, NH_2); 6.93 (дд, 1 H, J_1 = 8.2, J_2 = 2.2, Ar); 7.34 (т, 1 H, J = 8.2, Ar); 7.93 (с, 1 H, 3-CH).
47ж	1.75-1.84 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 2.46-2.52 (м, 2 H, 7-CH_2); 2.99-3.07 (м, 2 H, 10-CH_2); 3.85 (с, 3 H, CH_3); 6.72 (уш. с, 2 H, NH_2); 6.93-7.00 (м, 4 H, Ar); 7.90 (с, 1 H, 3-CH).
47з	1.75-1.85 (м, 4 H, 8,9-CH_2); 2.47-2.53 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.00-3.06 (м, 2 H, 10-CH_2); 6.79 (уш. с, 2 H, NH_2); 7.05-7.10 (м, 2 H, Ar); 7.43-7.47 (м, 2 H, Ar); 7.90 (с, 1 H, 3-CH).

Таблица 58

Физико-химические характеристики конденсированных 7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов **48а-д**, **49а-в**, **50а-г**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
48а	93	0.53	319-320	61.71	5.94	15.02	8.71	$C_{19}H_{22}N_4O_2S$	61.60	5.99	15.12	8.65
48б	87	0.51	322-325	62.41	5.71	17.23	9.75	$C_{17}H_{18}N_4OS$	62.55	5.56	17.16	9.82
48в	92	0.51	>360	63.35	5.68	16.32	9.54	$C_{18}H_{20}N_4OS$	63.51	5.92	16.46	9.42
48г	84	0.61	>360	61.39	5.24	18.02	10.14	$C_{16}H_{16}N_4OS$	61.52	5.16	17.93	10.26
48д	78	0.57	329-331	62.64	5.51	17.23	9.78	$C_{17}H_{18}N_4OS$	62.55	5.56	17.16	9.82
49а	88	0.59	266 - 268	59.54	4.68	11.82	6.52	$C_{24}H_{23}ClN_4O_3S$	59.68	4.80	11.60	6.64
49б	85	0.64	217 - 218	59.88	5.47	12.53	7.24	$C_{22}H_{26}N_4O_4S$	61.05	5.35	12.38	7.08
49в	78	0.71	308 - 310	55.53	4.56	15.29	14.18	$C_{21}H_{21}N_5O_3S_2$	55.37	4.65	15.37	14.08
50а	84	0.63	286 - 288	56.47	4.23	11.63	6.49	$C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2S$	56.58	4.14	11.49	6.58
50б	79	0.73	236 - 238	67.37	5.74	12.33	7.05	$C_{25}H_{26}N_4O_2S$	67.24	5.87	12.55	7.18
50в	82	0.68	215 – 216	64.85	5.74	12.23	6.79	$C_{25}H_{26}N_4O_3S$	64.92	5.67	12.11	6.93
50г	78	0.65	295 – 296	62.55	5.29	11.86	6.78	$C_{25}H_{26}N_4O_4S$	62.75	5.48	11.71	6.70

*ТСХ в системе этанол – хлороформ, 1:3.

Таблица 59

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **48а-д, 49а-в, 50а-г**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
48а	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.63-1.78 (м, 6 H, 3CH_2); 3.15-3.19 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.14 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.64 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.05 (с, 1 H, CH); 12.57 (уш. с, 2 H, NH).
48б	1.69-1.74 (м, 2 H, 3-CH_2); 1.85-1.89 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.92-1.96 (м, 4 H, 2CH_2); 2.71 (т, 2 H, *J* = 5.8, 4-CH_2); 3.43-3.48 (м, 2H, *J* = 6.4, 1-CH_2); 3.55-3.60 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 7.98 (с, 1 H, CH); 12.38 (уш, 1 H, NH).
48в	1.72-1.90 (м, 10 H, 2,3-CH_2, 3CH_2); 2.69 (т, 2 H, *J* = 6.4, 4-CH_2); 3.12-316 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.50(т, 2 H, *J* = 6.4, 1-CH_2,); 7.97 (с, 1 H, CH); 12.40 (уш, 1 H, NH).
48г	1.87-1.90 (м, 4 H, 2CH_2); 2.05-2.10 (м, 2 H, 2-CH_2); 3.18-3.24 (м, 2 H, 3-CH_2); 3.26-3.29 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.65-3.70 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 8.20 (с, 1 H, CH); 12.50 (уш, 1 H, NH).
48д	1.65-1.73 (м, 6 H, 3CH_2); 2.11-2.22 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.95 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.39 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.48-3.54 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 8.00 (с, 1 H, CH); 12.41 (уш. с, 1 H, NH).
49а	1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 3.23-3.29 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.44 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.77-3.83 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 4.69 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.46-7.63 (м, 4 H, H_{Ar}-2,3,4,6); 8.33 (с, 1 H, 10-CH).
49б	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 3.19-3.25 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.41 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.75-3.81 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 4.67 (с, 2 H, 4-CH_2); 5.31 (с, 2 H, NCH_2); 6.37 (дд, 1 H, J_1 = 3.1, J_2 = 1.8, H_{Ar}-3); 6.49 (дд, 1 H, J_1= 3.2, J_2 = 0.8, H_{Ar}-4); 7.46 (дд, 1H, J_1 = 1.8, J_2 = 0.8, H_{Ar}-5); 8.45(с, 1 H, 10-CH).
49в	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 3.21-3.26 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.44 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.73-3.78 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 4.69 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.76 (д, 1 H, *J* = 3.5, H_{Ar}-5); 7.84 (д, 1 H, *J* = 3.5, H_{Ar}-4); 9.46 (с, 1 H, 10-CH).
50а	1.74-1.85 (м, 2 H, 3-CH_2); 1.89-2.00 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.71-2.77 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.24-3.31 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.54-3.60 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.76-3.82 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 7.56 (дд, 1 H, J_1 = 8.5, J_2 = 2.2, H_{Ar}-5); 7.66 (д, 1 H, *J* = 8.5, H_{Ar}-3); 7.70 (д, 1 H, *J* = 2.2, H_{Ar}-6); 8.13 (с, 1 H, 10-CH).
50б	1.72-1.82 (м, 2 H, 3-CH_2); 1.85-1.94 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.68-2.74 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.08 (т, 2 H, *J* = 7.2, NHCH_2<u>CH_2</u>); 3.20-3.26 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.44-3.51 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.75-3.81 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 4.25-4.29 (м, 2 H, NH<u>CH_2</u>CH_2); 7.16-7.30 (м, 5 H, Ar); 8.08 (с, 1 H, 10-CH).
50в	1.46 (т, 3 H, *J* = 7.0, OCH_2<u>CH_3</u>); 1.75-1.85 (м, 2 H, 3-CH_2); 1.89-1.99 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.70-2.77 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.24-3.30 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.51-3.58 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.76-3.83 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 4.12 (к, 2 H, *J* = 7.0, O<u>CH_2</u>CH_3); 7.01-7.07 (м, 2 H, H_{Ar}-2,6); 7.35-7.41 (м, 2 H, H_{Ar}-3,5); 8.22 (с, 1 H, 10-CH).
50г	1.75-1.84 (м, 2H, 3-CH_2); 1.89-1.99 (м, 2H, 2-CH_2); 2.71-2.77 (м, 2H, 1-CH_2); 3.23-3.30 (м, 4H, N(CH_2)$_2$); 3.53-3.60 (м, 2H, 4-CH_2); 3.77-3.83 (м, 4H, O(CH_2)$_2$); 3.84 (с, 3H, OCH_3); 3.89 (с, 3H, OCH_3); 6.63 (дд, 1H, J_1 = 8.6, J_2 = 2.2, H_{Ar}-5); 6.70 (д, 1H, *J* = 2.2, H_{Ar}-3); 7.26 (д, 1H, *J* = 8.6, H_{Ar}-6); 8.01 (с, 1H, 10-CH).

Таблица 60

Физико-химические характеристики конденсированных этил 1-{[(бензоиламино)карбонотиоил]амино}-5-циклоалкиламинотиено[2,3-*b*] пиридин-2-карбоксилатов **51а,б, 52а,б** и конденсированных 5-циклоалкиламино-10-тиоксо(алкилсульфанил)пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиримидин-8(9*H*)-онов **53а-в, 54а-в, 55а-д, 56а-г**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
51б	95	0.59	169-170	60.91	5.81	10.20	11.64	$C_{28}H_{32}N_4O_4S_2$	60.85	5.84	10.14	11.60
52б	87	0.60	194-195	62.15	5.83	10.63	12.41	$C_{27}H_{30}N_4O_3S_2$	62.04	5.79	10.72	12.27
53а	92	0.64	> 360	55.72	5.25	14.48	16.47	$C_{18}H_{20}N_4O_2S_2$	55.65	5.19	14.42	16.51
53б	92	0.64	> 360	56.78	5.47	13.83	15.86	$C_{19}H_{22}N_4O_2S_2$	56.69	5.51	13.92	15.93
53в	95	0.63	> 360	53.52	4.93	13.97	15.72	$C_{18}H_{20}N_4O_3S_2$	53.45	4.98	13.85	15.85
54а	91	0.67	> 360	56.88	5.12	15.72	17.76	$C_{17}H_{18}N_4OS_2$	56.96	5.06	15.63	17.89
54б	92	0.65	> 360	58.16	5.44	15.14	17.10	$C_{18}H_{20}N_4OS_2$	58.04	5.41	15.04	17.22
54в	91	0.64	313-315	54.61	4.90	14.88	17.21	$C_{17}H_{18}N_4O_2S_2$	54.52	4.84	14.96	17.13
55а	97	0.64	> 360	56.76	5.56	13.83	15.81	$C_{19}H_{22}N_4O_2S_2$	56.69	5.51	13.92	15.93
55б	81	0.65	> 360	57.55	5.85	13.54	15.46	$C_{20}H_{24}N_4O_2S_2$	57.67	5.81	13.45	15.40
55в	98	0.63	> 360	57.46	6.17	12.04	13.81	$C_{22}H_{28}N_4O_3S_2$	57.37	6.13	12.16	13.92
55г	96	0.67	> 360	58.16	5.10	13.15	12.10	$C_{26}H_{27}N_5O_4S_2$	58.08	5.06	13.03	11.93
55д	91	0.66	281-282	66.45	5.82	11.32	12.95	$C_{26}H_{28}N_4O_2S_2$	63.39	5.79	11.37	13.02
56а	93	0.68	> 360	58.13	5.45	14.92	17.14	$C_{18}H_{20}N_4OS_2$	58.04	5.41	15.04	17.22
56б	89	0.68	> 360	59.13	5.71	14.40	16.51	$C_{19}H_{22}N_4OS_2$	59.04	5.74	14.49	16.59
56в	95	0.67	> 360	55.73	5.15	14.33	16.41	$C_{18}H_{20}N_4O_2S_2$	55.65	5.19	14.42	16.51
56г	93	0.65	274–275	60.87	4.96	11.49	13.10	$C_{25}H_{24}N_4O_3S_2$	60.95	4.91	11.37	13.02

*ТСХ в системе пиридин–этанол, 2:1.

Таблица 61

Спектры ЯМР ^{1}H соединений**51а,б, 52а,б**, **53а-в, 54а-в, 55а-д** и **56а-г**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6)
1	2
51б	1.27 (с, 6 H, 2CH_3); 1.33 (т, 3 H, *J* = 7.0, $OCH_2C\underline{H}_3$); 1.61-1.78 (м, 6 H, 3CH_2); 3.14 (с, 2 H, 9-CH_2); 3.15-3.19 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.29 (к, 2 H, *J* = 7.0, $OC\underline{H}_2CH_3$); 4.62 (с, 2 H, 6-CH_2); 7.47-7.54 (м, 2 H, Ar); 7.59-7.65 (м, 1 H, Ar); 8.10-8.16 (м, 2 H, Ar); 11.62 (уш.с, 1 H, NH); 12.32 (уш.с, 1 H, NH).

Продолжение таблицы 61

1	2
52б	1.32 (т, 3 H, *J* = 7.1, $OCH_2C\underline{H_3}$); 1.62-1.90 (м, 10 H, 7,8-CH_2, 3CH_2); 2.65-2.72 (м, 2 H, 9-CH_2); 3.14-3.30 (м, 6 H, 6-CH_2, $N(CH_2)_2$); 4.19-4.36 (м, 2 H, $OC\underline{H_2}CH_3$); 7.46-7.55 (м, 2 H, Ar); 7.58-7.65 (м, 1 H, Ar), 8.10-8.16 (м, 2 H, Ar); 11.57 (уш.с, 1 H, NH); 12.33 (уш.с, 1 H, NH).
53а	1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 1.92-2.00 (м, 4 H, 2CH_2); 3.28 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.57-3.65 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.75 (с, 2 H, 4-CH_2); 11.04 (уш. с, 1 H, NH); 12.44 (уш. с, 1 H, NH).
53б	1.35 (с, 6H, 2CH_3); 1.60-1.78 (м, 6H, 3CH_2); 3.08-3.13 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.51 (с, 2H, 1-CH_2); 4.62 (с, 2H, 4-CH_2); 10.09 (ш, 1H, NH); 12.76 (ш, 1H, NH).
53в	1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 3.18-3.27 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.37 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.72-3.81 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.64 (с, 2 H, 4-CH_2); 11.25 (уш. с, 1 H, NH); 12.59 (уш. с, 1 H, NH).
54а	1.66-1.77 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.86-2.00 (м, 6 H, 3-CH_2, 2CH_2); 2.71 (уш. т, 2 H, *J* = 5.8, 4-CH_2); 3.35 (уш. т, 2 H, *J* = 6.3, 1-CH_2); 3.58-3.65 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 10.48 (уш. с, 1 H, NH); 12.43 (уш. с, 1 H, NH).
54б	1.62-1.78 (м, 8 H, 3-CH_2, 3CH_2); 1.89-2.00 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.66 (уш.т, 2 H, *J* = 5.7, 1-CH_2); 3.18-3.26 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.41 (уш.т, 2 H, *J* = 6.4, 4-CH_2); 10.65 (ш, 1 H, NH); 12.55 (уш.с, 1 H, NH).
54в	1.68-1.79 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.87-2.00 (м, 2 H, 3-CH_2); 2.68 (уш. т, 2 H, *J* = 5.9, 4-CH_2); 3.21-3.32 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.45 (уш. т, 2 H, *J* = 6.7, 1-CH_2); 3.72-3.81 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 10.70 (уш. с, 1 H, NH); 12.59 (уш. с, 1 H, NH).
55а	1.30 (с, 6 H, 2CH_3); 1.84-1.91 (м, 4 H, 2CH_2); 2.60 (с, 3 H, SCH_3); 3.35 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.56-3.62 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.81 (с, 2 H, 4-CH_2); 12.85 (уш. с, 1 H, NH).
55б	1.32 (с, 6 H, 2CH_3); 1.63-1.78 (м, 6 H, 3CH_2); 2.60 (с, 3 H, SCH_3); 3.14-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.43 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.64 (с, 2 H, 4-CH_2); 12.81 (ш, 1 H, NH).
55в	0.92 (т, 3 H, *J* = 7.3, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.30 (с, 6 H, 2CH_3); 1.39-1.51 (м, 2 H, $SCH_2C\underline{H_2}$); 1.67-1.77 (м, 2 H, $C\underline{H_2}CH_3$); 3.16-3.21 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.22 (т, 2 H, *J* = 7.4, SCH_2); 3.41 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.72-3.77 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.68 (с, 2 H, 4-CH_2); 12.99 (уш. с, 1 H, NH).
55г	1.13 (с, 6H, 2CH_3); 3.12-3.20 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.67-3.76 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.31 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.23 (с, 2 H, SCH_2); 4.60 (с, 2 H, 4-CH_2); 6.99-7.06 (м, 1H, Ar); 7.24-7.32 (м, 2 H, Ar); 7.52-7.58 (м, 2 H, Ar); 10.19 (уш. с, 1 H, NH); 13.14 (уш. с, 1 H, 9-NH).
55д	1.19 (с, 6 H, 2CH_3); 1.63-1.77 (м, 6 H, 3CH_2); 3.13-3.19 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.34 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.52 (с, 2 H, SCH_2); 4.61 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.19-7.32 (м, 3 H, Ar); 7.39-7.43 (м, 2 H, Ar); 12.84 (ш, 1 H, NH).
56а	1.61-1.72 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.76-1.93 (м, 6 H, 3-CH_2, 2CH_2); 2.60 (с, 3 H, SCH_3); 2.67-2.74 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.39-3.47 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.53-3.61 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 12.81 (уш. с, 1 H, NH).
56б	1.53-1.74 (м, 8 H, 3-CH_2, 3CH_2); 1.80-1.90 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.60 (с, 3 H, SCH_3); 2.64-2.71 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.12-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.48-3.54 (м, 2 H, 4-CH_2); 12.97 (ш, 1 H, NH).
56в	1.70-1.80 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.85-1.96 (м, 2 H, 3-CH_2); 2.62 (с, 3H, SCH_3); 2.68-2.74 (м, 2H, 4-CH_2); 3.19-3.24 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.75-3.80 (м, 4H, $O(CH_2)_2$); 3.51-3.57 (м, 2 H, 1-CH_2); 12.85 (уш. с, 1 H, NH).
56г	1.18-1.27 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.49-1.58 (м, 2 H, 3-CH_2); 2.57 (т, 2 H, *J* = 5.9, 4-CH_2); 3.09 (т, 2 H, *J* = 6.4, 1-CH_2); 3.14-3.21 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.71-3.78 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.90 (с, 2 H, SCH_2); 7.52-7.58 (м, 2 H, Ar); 7.61-7.68 (м, 1H, Ar); 8.05-8.11 (м, 2 H, Ar); 12.97 (уш. с, 1 H, NH).

Таблица 62

Физико-химические характеристики конденсированных 8-хлоро-5-циклоалкиламинопиридо[3’,2’:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов **57а-ж** и 4-хлоро-2-алкилсульфанил-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов **65а-и**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
57б	92	0.56	230-232	58.57	5.46	14.48	8.12	$C_{19}H_{21}ClN_4OS$	58.68	5.44	14.41	8.24
57в	64	0.51	220-221	59.08	5.12	16.39	9.56	$C_{17}H_{17}ClN_4S$	59.21	4.97	16.25	9.30
57г	79.4	0.57	196-197	60.12	5.42	15.74	9.06	$C_{18}H_{19}ClN_4S$	60.24	5.34	15.61	8.93
57д	65.2	0.69	202-204	58.16	4.46	16.78	9.87	$C_{16}H_{15}ClN_4S$	58.09	4.57	16.94	9.69
57е	95	0.68	199-200	59.06	4.93	16.30	9.21	$C_{17}H_{17}ClN_4S$	59.21	4.97	16.25	9.30
65а	81	0.67	224–226	54.30	5.09	13.15	15.33	$C_{19}H_{21}ClN_4OS_2$	54.21	5.03	13.31	15.23
65б	69	0.69	219-220	55.31	5.29	12.82	14.83	$C_{20}H_{23}C1N_4OS$	55.22	5.33	12.88	14.74
65д	77	0.66	216–217	55.38	4.96	14.22	16.52	$C_{18}H_{19}ClN_4S_2$	55.30	4.90	14.33	16.40
65е	74	0.68	200-202	56.43	5.28	13.91	15.77	$C_{19}H_{21}C1N_4S_2$	56.35	5.23	13.83	15.84
65и	76	0.67	203-204	61.15	5.36	10.89	12.51	$C_{26}H_{27}ClN_4OS_2$	61.10	5.32	10.96	12.55

*ТСХ в системе этанол–хлороформ, 2:1.

Таблица 63

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **57а-ж** и **65а-и**

Соед.	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
57б	1.38 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.68-1.79 (м, 6 H, $3CH_2$); 3.27-3.31 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.46 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.65 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.92 (с, 1 H, CH).
57в	1.71-1.81 (м, 2H, 3-CH_2); 1.86-1.94 (м, 2H, 2-CH_2); 1.95-2.01 (м, 4H, $2CH_2$); 2.74-2.80 (м, 2H, 4-CH_2); 3.45-3.51 (м, 2H, 1-CH_2); 3.64-3.72 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 8.79 (с, 1H, CH).
57г	1.65-1.83 (м, 8H, $3CH_2$, 2-CH_2); 1.92-2.01 (м, 2H, 3-CH_2); 2.68-2.74 (м, 2H, 4-CH_2); 3.26-3.32 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.51-3.59 (м, 2H, 1-CH_2); 8.89 (с, 1H, CH).
57д	1.98-2.03 (м, 4H, $2CH_2$); 2.12-2.22 (м, 2H, 2-CH_2); 3.25 (т, 2H, *J* =7.4, 3-CH_2); 3.38 (т, 2H, *J* = 7.7, 1-CH_2); 3.77-3.82 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 8.76 (с, 1H, CH).
57е	1.68-1.77 (м, 6H, $3CH_2$); 2.16-2.27 (м, 2H, 2-CH_2); 3.02 (т, 2H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.45 (т, 2H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.62-3.68 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 8.83 (с, 1H, CH).
65а	1.35 (с, 6H, $2CH_3$); 1.96-2.02 (м, 4H, $2CH_2$); 2.60 (с, 3H, SCH_3); 3.36 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.66-3.73 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 4.84 (с, 2H, 4-CH_2).
65б	1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.66-1.79 (м, 6 H, $3CH_2$); 2.63 (с, 3H, SCH_3); 3.26-3.32 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.43 (с, 2H, 1-CH_2); 4.59 (с, 2H, 4-CH_2).
65д	1.71-1.79 (м, 2H, 2-CH_2); 1.86-1.94 (м, 2H, 3-CH_2); 1.95-2.01 (м, 4H, $2CH_2$); 2.61 (с, 3H, SCH_3); 2.77 (уш. т, 2H, *J* = 5.9, 4-CH_2); 3.48 (уш. т, 2H, *J* = 6.4, 1-CH_2); 3.65-3.72 (м, 4H, $N(CH_2)_2$).
65е	1.65-1.81 (м, 8H, 3-CH_2, $3CH_2$); 1.90-2.00 (м, 2H, 2-CH_2); 2.62 (с, 3H, SCH_3); 2.69 (т, 2H, *J* = 5.8, 1-CH_2); 3.26-3.32 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.52 (т, 2H, *J* = 6.5, 4-CH_2).
65и	1.26 (с, 6H, $2CH_3$); 1.66-1.77 (м, 6H, $3CH_2$); 3.25-3.30 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3.32 (с, 2H, 1-CH_2); 4.49 (с, 2H, SCH_2); 4.61 (с, 2H, 4-CH_2); 7.18-7.30 (м, 3H, Ar); 7.41-7.45 (м, 2H, Ar).

ВЫВОДЫ

1. Предложены препаративные методы синтеза новых конденсированных три-, тетра, пентациклических систем – тиено(фуро)[2,3-b]пиридинов, пиридо[2,3-d]пиримидинов, пиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов, триазоло[4,3-c]([1,5-c])тиено[3,2-d]пиримидинов.
2. Впервые обнаружена перегруппировка пиридинового кольца в конденсированных пиридинтионах под действием гидразина и аминов. Синтезированные в результате перегруппировки гидразинопроизводные конденсированных пиридинов использованы в качестве синтонов для получения новых гетероциклических систем.
3. Установлена азид–тетразольная таутомерия в растворах конденсированных тетразоло-[1,5-a]пиридинов и возможность существования последних в азидной форме в кристаллическом состоянии.
4. Впервые в ряду конденсированных пиридинов на основе реакции внутримолекулярного замещения 2-гидроксиэтилпроизводных осуществлена S-O перегруппировка Смайлса. Предложен механизм перегруппировки.
5. Показано, что в процессе перегруппировки Димрота в ряду триазолопиримидинов в основной среде одновременно с рециклизацией происходит нуклеофильное замещение во 2-ом положении пиримидинового кольца.
6. По результатам биологических испытаний выявлены соединения, обладающие выраженной нейротропной и антимикробной активностью. Обнаружены некоторые закономерности связи между строением синтезированных соединений и их биологическим действием:
   - в ряду диаминопроизводных пирано[3,4-c]пиридинов выраженную нейротропную активность проявляют соединения с метокси группой у анилинового остатка; в ряду аминопроизводных тетрациклических пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов соединения с пирановым кольцом уступают по нейротропной активности их аналогам с алициклическими кольцами;
   - в ряду *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов высокой антимикробной активностью обладают соединения содержащие в структуре пиперидин или метилпиперидин; в ряду азидопроизводных конденсированных пиридинов соединения с циклогексановым кольцом по антимикробной активности уступают соединениям с пирановым кольцом. Наблюдается увеличение антимикробной активности при переходе от аминопроизводных к соответствующим азидопроизводным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тахтаджян А. Л. Жизнь растений. М., Просвещение, 1981, т. 5, № 2, с. 365.
2. Natarajan P. N., Wan A. S. C., Zaman V. Antimalarial, antiamoebic and toxicity tests on gentianine. *Planta Med*., 1974, v. 25, № 3, p. 258-260.
3. Рахматулаев Т. Ю., Ахрамов С. Т., Юнусов С. Ю. Алкалоиды Gentiana Oliveri. ХПС, 1969, т. 5, № 6, с. 608.
4. Саматов А., Ахрамов Ц. Т., Юнусов С. Ю. Алкалоиды Gentiana. Структута gentianadine и gentianamine. ХПС, 1967, т. 3, № 3, с. 182-187.
5. Rulko F. Izolation and study of the structure of alkaloids from gentianaceae plants. Pr. Nauk. Akad. Med. Wroclawin, 1976, v. 8, № 1, p. 3-36. // C. A., 1977, v. 86, 103037x.
6. Wu T. S., Tien H. Y., Lin C. N. Studies of the constituents of Formosan gentianaceous plants I. Constituents of Swertia randaiensis Hayata. *J. Chin. Chem. Soc.*, 1976, v. 23, № 1, p. 53-56. // C. A., 1976, v. 85, 2572s.
7. Yu Sh., Huang Q.-Q., Luo Y., Lu W. Total Synthesis of Camptothecin and SN-38. *J. Org. Chem.*, 2012, v. 77, № 1, p. 712-717.
8. Wei Ch., Jiang Zh., Tian Sh., Zhang D. Highly facile approach yo the formal total synthesis of camptothecin. *Tetreahedron Lett*., 2013, v. 54, № 24, p. 4515-4517.
9. Dewik P. M. Medicinal Natural Products. A. Biosynthetic Approach, Second Ed.-Wiley, 2002, p. 353-515.
10. Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives. 1st. ed. Pelletier S. W. 2001, v.15, p. 449-656.
11. Govindachari T. R., Nagarajan K., Rajappa S. Synthesis of gentianine. *J. Chem. Soc.*, 1957, p. 2725-2726. // C. A., 1957, v. 57, 14714i.
12. Kametani T., Takeshita M., Ihara M., Fukumoto K. Studies on the syntheses of heterocyclic compounds. 657. Total synthesis of angustine, nauklefine and gentianine. *J. Org. Chem.*, 1976, v. 41, № 15, p. 2542-2545.
13. Dobly J., Dahlbom R., Hasselgren K.-H., Nilsson J. L. G. Bicyclic Enamines. I. Rearrangement of quaternary quinuclidine-3-carboxylic acid ester and total synthesis of Gentianadine. *Acta. Chem. Scand.*, 1971, v. 25, № 2, p. 735-739.
14. Hasselgren K.-H., Dobly J., Al Holly M. M., Elander M., Nilsson J. L. G. Bicyclic enamines. VIII. Mechanistic studies of rearrangements in a quinuclidine system. *J. Org. Chem.*, 1974, v. 39, № 10, p. 1355-1359.
15. Plattner J. J., Gless R. D., Cooper G. K., Raporport H. Synthesis of some DE and CDE ring analogs of camptothecin. *J. Org. Chem.*, 1974, v. 39, № 3, p. 303-311.

16. Krohn K., Ohlendrof H.-W., Winterfeldt E. Die campotothecin-oxidation. *Chem. Ber.*, 1976, Bd. 109, № 4, S. 1389-1394.
17. Hansen J. F., Kamata K., Meyers A. I. Synthetic studies leading to DE-ring analogs of camptothecine. *J. Heter. Chem.*, 1973, v. 10, № 5, p. 711-714.
18. Yabu K., Masumoto Sh., Kanai M., Du W., Curran D. P., Shibasaki M. Catalitic enantioselective synthesis of (20*S*)-camptothecin intermediates using cyanocilylation of ketones promoted by D-glucosederived lanthanide catalyst. *Heterocycles*, 2003, v. 59, № 1, p. 369-385.
19. Panda B., Sarakar T. K. A one-pot tandem oxidation-reduction protocol for the synthesis of cyclic ethers from their diols. *Tetrahedron Lett.*, 2008, v. 49, № 47, p. 6701-6703.
20. Beger J., Wolniczak G., Muehlstaedt M. J. Decyclization of 2,6-dimethyl-4-arylalkylpyridine-3-carboxylic acids. *Z. Shem.*, 1962, Bd. 2, S. 274-275.
21. Van Allan J. A., Reinolds G. A., Petropoulos C. C., Maier D. P. Reaction of some 4-methylene-4H-pyranderivatives with primary and secondary amines. *J. Heretocycl. Chem.*, 1970, v. 7, № 3, p. 495-507.
22. Epsztajn J., Plotka M. W., Scianowski J. Application of organolithium and related reagents in synthesis. Part 11. Metallation of 2-methyl- and 4-methylnicotinic asids. A useful method for preparation of AZA-izocoumarins. *Synth. Commun.*, 1992, v. 22, № 9, p. 1239-1247.
23. Reddy B. V., Reddy S. G., Reddy M. R., Sridhar B., Shadra M. P. Aminol initiated Prins cyclization for the synthesis of octahydro-1H-pyrano[3,4-c]pyridine and hexahydro-1H-furo[3,4-c]-pyrrole derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2014, v. 55, № 34, p. 4817-4821.
24. Wenkert E., Haglid F., Mueller S. L. Anomalous reactions of 4-methylnicotinic acids. *J. Org. Chem.*, 1969, v. 34, № 1, p. 247-249.
25. Danishefsky S., Etheredge S. J., Volkmann R., Eggler J., Quick J. Nucleophilic additions to allenes. A new synthesis of α-pyridones. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, v. 93, № 21, p. 5575-5576.
26. Bankston D., Fang F., Huie E., Xie Sh. Palladium (II) acetate-tris(triphenylphosphine)rhodium (I) chloride:A novel catalytic couple for the intramolecular heck reaction. *J. Org. Chem.*, 1999, v. 64, № 10, p. 3461-3466.
27. Biedrzycki M., de Bie D. A., Van der Plas H. C. Intramulecular inverse electron demand Diels-Alder reactions of pyrazines. *Tetrahedron*, 1989, v. 45, № 19, p. 6211-6220.
28. Geurtsen B., De Bie D. A., van der Plas H. C. Intramolecular Diels-Alder reaction of quaternary pyrazinium salts and protonated pyrazinium cations. Synthesis of annelated pyridinium salts and annelated pyridines. *Tetrahedron*, 1989, v. 45, № 20, p. 6519-6530.

29. Shao B. Synthesis of fused bicyclic pyridines with microwave-assisted intramolecular hetero-Diels-Alder cycloaddition of acetylenic pyrimidines. *Tetrahedron Lett.*, 2005, v. 46, p. 3423-3427.
30. Sagi M., Wada K., Konno Sh., Yamanaka H. Studies on as-triazine derivatives. XV. Intramolecular reverse-electron demand Diels-Alder reaction of 1,2,4-triazine derivatives. *Heterocycles*, 1990, v. 30, № 2, p. 1009-1021.
31. Eskenazi C., Sliva H., Maitte P. New heterocyclic: 7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridine and 5H-pyrano[3,4-c]pyridine. *Comtes rendus*, 1970, v. 270, № 4, p. 446-448.
32. Пароникян Е. Г., Сираканян С. Н., Линдеман С. В., Алексанян М. С., Карапетян А. А., Норавян А. С., Стручков Ю. Т. Синтез и строение производных 3-оксопирано[3,4-c]пиридинов. *ХГС*, 1989, № 8, с. 1137-1142.
33. Пароникян Е. Г., Норавян А. С. Синтез конденсированных тиопиранов и пиридинов на основе шестичленных насыщенных циклических кетонов. *ХГС*, 1999, № 7, с. 914-918.
34. Mansoor A., Samad A., Zaidi M. I., Aftab K. Hypotensive effect of Genthiana olivieri and its alkaloid Gentianine in rats. *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 1998, v. 4, p. 229-230.
35. Садритинов Ф. С., Тулиганов Н. Фармакология алкалоидов глюкозидов. Ташкент, Фан., 1967, с. 128.
36. Kwak W.-J., Kim J.-H., Ryu K.-H., Cho Y.-B., Jeon S.-D., Moon Ch.-K. Effects of Gentianine on the production of pro-inflammatory cytokines in male Sprague-dawley rats treated with lipopolysaccharide (LPS). *Biol. Pharm. Bull.*, 2005, v. 28, № 4, p. 750-753.
37. Battachary S. K., Ghosal S., Chaudhuri R. K., Singh A. K., Sharm P. V. Chemical constituents of Gentianaceae XI. Antipsychotic activity of gentianine. *J. Pharm. Sci.*, 1974, v. 63, № 8, p. 1341-1342.
38. Садритинов Ф. С., Тулиганов Н. Фармакология алкалоидов и их производных. Ташкент, Фан., 1972, с. 152.
39. Negwer M. Organisch-chemische arzneimittel und ihre synonyme. Berlin, Akademie-Verlag, 1978, S. 951.
40. Negwer M. Organisch-chemische arzneimittel und ihre synonyme. Berlin, Akademie-Verlag, 1978, S. 841.
41. Ulukan H., Swaan P. W. Camptothecins. A review of their chemotherapeutic potential. *Drugs*, 2002, v. 62, № 14, p. 2039-2057.
42. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., Новая вольна, 2010, с. 995.

43. Masuo M., Shigemi K., Noriyoshi I., Noriani N. Morphinan derivatives. II. Synthesis of d-3-methyl-N-methylmorphinan, a new antitussive. *Chem. Pharm. Bull.*, 1972, v. 20, № 8, p. 1706-1710.
44. Ban I., Seo M. Synthesis of β-carbonile derivatives. Synthesis of benzindolo[2,3-a]pyridocolinium salts, including sempervirine. *Tetrahedron*, 1961, v. 16, p. 11–15.
45. Wibaut J. P., Wibaut A. J. P., Buizer F. A. Ueber dekahyroyobyrin und tetrahydroyobyrin. *Rec. Trav. Chim.*, 1949, v. 68, p. 497-505.
46. Demole E., Demole C. Chemical study of Burley tobacco flavor (Nicotina tobaccum). V. Identification and synthesis of the novel terpenoid alkaloids 1,3,6,6-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-one and 3,6,6-trymethyl-5,6-dihydro-7H-2-pyridin-7-one. *Helv. Chim. Acta.*, 1975, v. 58, № 2, p. 523–531.
47. Sen-Gupta H. K. The formation of heterocyclic compounds from cyanacetamide and hydroxymethylene ketones. *J. Chem. Soc.*, 1915, v. 107, p. 1343–1367.
48. Kaiho T., Sannohe K., Kajiua S., Suzuki T., Otsuka K., Ito T., Kamiya J., Maruyama M. Cardiotonic agents. 1-Methyl-7-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isoquinolinones and related compounds. Synthesis and activity. *J. Med. Chem.*, 1989, v. 32, № 2, p. 351–357.
49. Yokota M., Matsui H., Ishihara I., Nishinaka Y., Sobul T. MS-857: A new inotropic vasodilator. *Cardiovascular Drug Review*, 1992, v. 10, № 4, p. 425–445.
50. Лозинский М. О., Чернега А. Н., Шелякин В. В. Цилклизация нитрилов: LIX. Синтез и свойства производных 1-(2-тиенил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидро-3(2H)-изохинолинтиона. Молекулярная и кристаллическая структура 3-изобутилсульфанил-1-(2-тиенил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина. *ЖОрХ*, 2002, v. 38, вып. 11, с. 1661-1665.
51. Linden O. P. J., Wijtmans M., Roumen L., Rotteveel L., Leurs R., Esch I. J. P. Regiochemistry of the condensation of 2-aroyl-cyclohexanones and 2-cyanoacetamide: ^{13}C-Labeling studies and semiempirical MO calculations. *J. Org. Chem.*, 2012, v. 77, p. 7355-7363.
52. Pat. 6219570 Japan. Kaiho T., Otsuka K., Ito T., Kitano T., Maruyama M., Hirayama M. Isoquinoline derivatives as cardiotonic agents. // C. A., 1987, v. 106, 176194n.
53. Pat. 3725357 Germany. Kaiho T., Kajiya S., Otsuka K., Maruyama M., Hirayama M. Preparation of 7-(4 and 2-pyridyl)-3-isoquinolines as cardiotonics. // C. A., 1988, v. 109, 12932q.
54. Pat. 87187467 Japan. Fukazawa N., Kaiho T., Yamashita H. Process for preparation of 4-acetyl -1-methyl-7-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isoquinolinone //C. A., 1988, v. 108, 37667x.
55. Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М., Родиновская Л. А., Промененков В. К., Литвинов В. П. Синтез и превращения 1-бензил-4-циано-5,6,7,8-теттрагидро-3(2H)-изохинолинтиона. *ЖОрХ*, 1984, т. 20, вып. 11, с. 2442-2448.

56. Pat. 6204270 Japan. Mito K., Kajitani S., Ito T., Kitano T., Maruyama M., Hirayama M. Isoquinoline derivatives and their use as cardiotonic compositions. // C. A., 1987, v. 106, 156296u.
57. Дяченко И. В., Вовк М. В. Синтез и алкилирование 1-замещенные 3-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрилов. *ЖОрХ*, 2012, v. 48, вып. 12, с. 1544-1549.
58. Gewald K., Schafer H., Bellmann P. Reaktion von Methylenaktiven Nitrilen und Cyanamid mit acylierten Enaminen. *J. Prakt. Chem.*, 1982, Bd. 324, № 6, S. 933-941.
59. Дяченко И. В., Русанов Е. В., Гутов А. В., Вовк М. В. Синтез и алкилирование 1-алкил-(арил)-4-циано-3-дицианометилен-замещенных карбо[*c*]конденсированных пиридинов. Молекулярная и кристаллическая структура 2-(4-циано-1-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)-2-(2-оксо-2-фенилэтил)малононитрила и 10-амино-8-фенил-5-(2-хлорофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-7*H*-пиридо[2',3':3,4]циклопента[1,2-c]изохинолин-7,7,9-трикарбонитрила. *ЖОХ*, 2013, т. 83, вып. 7, с. 1383-1393.
60. Pat. 4279913 USA. Baldwin I. I., Ponticello S. I., Gerald S. Pyridinyloxypropanolamines. // C. A., 1981, v. 95, 169014e.
61. Longstreet A. R., Campbell B. S., Gupton B. F., McQuade D. T. Improved Synthesis of Mono- and Disubstituted 2-Halonicotinonitriles from Alkylidene Malononitriles. *Org. Lett.*, 2013, v. 15, № 20, p. 5298-5301.
62. Elassar A. Z. A., Elkholy Y. M. Novel synthesis of 1,8-alkanopyrido[3,4-d]pyridazine: a new ring system. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2002, v. 38, №. 12, p. 1521-1528.
63. Al-Kaabi Sh. S., Elgemele G.E.H. Studies on fused 2(1H)-pyridinethiones: New routes for the synthesis of fused 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines and fused thieno[2,3-b]pyridines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, v. 65, p. 2241-2245.
64. Elgemeie G. H., El-Enany M. M., Ismail M. M., Ahmed E.K. Nucleic acid components and their analogues: A novel and efficient method for the synthesis of a new class of bipyridyl and biheterocyclicnitro gen thioglycosides from pyridine-2(1H)thiones. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic acids*, 2002, v. 21, № 6 & 7, p. 477–493.
65. Азимов В. А., Граник В. Г., Гризик С. И., Ершов Л. В., Смецкая Н. И., Машковский М. Д., Яхонотов А. И. Поиск адреноблокаторов в ряду производных 2-(2'-окси-3'-изопропиламинопропокси)-3-циано-4-аминопиридинов. *Хим. фарм. ж.*, 1985, № 8, с. 947-952.
66. Юхневич А. Д., Гудриниеце Э. Ю. Конденсация дикарбонильных соединении с малононитрилом. Изв. АН Латв. СССР, 1973, № 6, с. 694-697.
67. Zacharias G., Wolfbeis O. S., Junek H. Chemistry of enaminoketones. IX. Anilinomethylene compounds of cyclohexanedions. *Monatsch. Chem.*, 1974, Bd. 105, № 6, S. 1283-1287.

68. Chorvat R. I., Palmer J. R., Rappo R. Total synthesis of 2-azaestratrienes. *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, № 5, p. 966-972.
69. Gewald K., Liebscher J., Keydel M. Uber die reaktion von alkylidenmalononitrilen mit isothiocyanaten und isocyanaten. *J. Prakt. Chem.*, 1970, Bd. 312, № 3, S. 533-540.
70. El-Sayed A. M., Abdel-Ghany H. One-pot synthesis of isithiachromene, isochromene, isoquinoline and tetrahedronaphthalene derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, 2000, v. 37, p. 1233-1240.
71. Sommen G. Phenyl Isothiocyanate: A very useful reagent in heterocyclic synthesis. *Synlett*, 2004, v. 7, p. 1323-1324.
72. Bogdanowicz S. K., Pilicht A. The reaction of malononitrile with enamines of some cyclic β-ketoacides and amidines. *J. Prakt. Chem.*, 1984, Bd. 326, № 5, S. 721-728.
73. Bischoff Ch., Schroder E., Grundemann E. Die nitril-carboxamid umlagerung. *Prakt. Chem.*, 1982, Bd. 324, № 4, S. 519-525.
74. Palacios F., Alonso C., Rubiales G., Ezpeleta J. M. Cycloaddition reactions of neutral 2-azadienes with enamines - regiospecific synthesis of highly substituted dihydropyridines and pyridines. *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, v. 2001, № 11, p. 2115-2122.
75. Van der Baan J. L., Bichelhaupt F. The Knowenagel reaction of malononitrile with some cyclic β-ketoesteres. *Tetrahedron*, 1974, v. 30, № 15, p. 2447-2453.
76. Baan I. L., Rickelhaupt F. Model experiments on the construction of the ABE ring system of hetisine-tupe diterpene alkaloids. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, 1975, v. 94, № 5, p. 109-112.
77. Masuo M., Noroyoshi I., Noriaki N. Morphinan derivatives. 1. Synthesis of several new 3-substituted derivatives of N-methylmorphinan having antitussive activities. *Chem. Pharm. Bull.*, 1972, v. 20, № 8, p. 1699-1705.
78. Dornow A., Neuse E. Uber kondensation von malonsaureamidamidin mit β-dicarbonyl verbindungen. *Arch. Pharm.*, 1954, Bd. 287, S. 366-376.
79. Pat. 686630 Britania. Farbenfabriken Bayer. 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-3-isoquinoline. // C. A., 1954, v. 48, 2120b.
80. Дорофеенко Г. Н., Сафарян Г. П., Дуленко В. И. Синтез 1- и 3-метоскифенильных производных 5,6,7,8-тетрагидро-2-бензопирилия. *ЖОрХ*, 1966, т. 36, вып. 5, с. 811-815.
81. Дуленко В. И., Голяк В. М., Алексеев Н. Н., Горенко Н. Ф. Бисацилирование ангидрида и эфиров 4-метил-1,2,3,4-тетрагидрофталевох кислот. *ХГС*, 1984, № 10, с. 1318-1321.
82. Parthasarathy K., Jeganmohan M., Cheng Ch.-H. Rhodium-catalyzed one-pot synthesis of substituted pyridine derivatives from α,β-unsaturated ketoximes and alkynes. *Org. Lett.*, 2008, v. 10, № 2, p. 325-328.

83. Roesch K. R., Larock R. C. Synthesis of isoquinolines and pyridines via palladium-catalyzed iminoannulation of internal acetylenes. *J. Org. Chem.*, 1998, v. 63, p. 5306-5307.
84. Martin R. M., Bergman R. G., Ellman J. A. Synthesis of pyridines from ketoximes and terminal alkynes via C−H bond functionalization. *J. Org. Chem.*, 2012, v. 77, p. 2501−2507.
85. Tsao Sh.-W., Zhu J.-L. Investigation on amino-heck cyclization of 1-(2-vinylcyclohexyl)ketone diethyl phosphinyloximes. *Heterocycles*, 2012, v. 85, № 2, p. 383-401.
86. Wang C., Wang Z., Liu L., Wang Ch., Liu G., Xi Z. Cycloaddition reactions of 1-lithio-1,3-dienes with aromatic nitriles affording multiply substituted pyridines, pyrroles, and linear butadienylimines. *J. Org. Chem.*, 2006, v. 71, p. 8565-8571.
87. Pat. 7009541 Japan. Yoshiro S., Ryoso M. Isoquinolines. // C. A., 1970, v. 73, 25318n.
88. Терентьев П. Б., Карцев В. Г., Глориозов И. П., Гулевич Ю. А., Кост А. И. Циклодимеризация винилпиридинов. *ХГС*, 1980, № 9, с. 1248-1254.
89. Nagase T. Beitrage zur Umlagerung der cyklischen imodoester. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1964, v. 37, № 8, p. 1175-1181.
90. Seitz G., Dhar R., Kompchen T. “Inverse” Dils-Alder-Additionen. 14. Mitt. Spiro tetrahydropyridin-2-one. // C. A., 1982, v. 315, № 8, p. 697-701.
91. Boger D. L., Panek J. S., Meier M. M. Dils-Alder reaction of heterocyclic azadienes. 2. Catalitic Dils-Alder reaction of in situ generated enamines with 1,2,4-triazines general pyridine annulation. *J. Org. Chem.*, 1982, v. 47, № 5, p. 895-897.
92. Geny A., Agenet N., Iannazzo L., Malacria M., Aubert C., Gandon V. Air-stable {(C_5H_5)Co} catalysts for [2+2+2] cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, v. 48, p. 1810–1813.
93. Hapke M., Weding N., Spannenberg A. Highly Reactive Cyclopentadienylcobalt (I) olefin complexes. *Organometallics*, 2010, v. 29, p. 4298–4304.
94. Hrdina R., Stara I. G., Dufkova L., Mitchel S., Cisarova I., Kotora M. Synthesis of atropoizometric pyridines via cobalt-catalyzed cocyclotrimerization of diynes with benzonitrile. *Tetrahedron*, 2006, v. 62, p. 968-976.
95. Wang Ch., Li X., Wu F., Wan B. A Simple and highly efficient iron catalyst for a [2+2+2] cycloaddition to form pyridines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, v. 50, p. 7162–7166.
96. Trost B. M., Gutierrez A. C. Ruthenium-catalyzed cycloisomerization−6π-cyclization: A novel route to pyridines. *Org. Lett.*, 2007, v. 9, № 8, p. 1473-1476.
97. Tekavec T. N., Zuo G., Simon K., Louie J. An in situ approach for nickel-catalyzed cycloiddition. *J. Org. Chem.*, 2006, v. 71, p. 5834-5836.
98. Lehmann J., Alzieu T., Martin R. E., Britton R. The Kondrat’eva reaction in flow: Direct access to annulated pyridines. *Org. Lett.*, 2013, v. 15, № 14, p. 3550-3553.

99. Kubo K., Ito N., Yasuo I., Sozu I., Arima H., Homma H., Murakami M. Studies on the synthesis of 2(1H)-pyridine derivatives. I. Synthesis and pharmacological property of 6-substituted 2(1H)-pyridines. *Yakugaku Zasshi*., 1979, v. 99, № 6, p. 588-597.
100. Pat. 7536469 Japan. Yoshitoshi K., Hirose K. Substituted acetic acid derivatives. // C. A., 1975, v. 83, 114223a.
101. Pat. 142274 Europa. Shibanuma T., Nagano N., Hara R., Nakano K., Koda A., Yamazaki A., Murakami Y. Cephalosporin compounds and their salts and medicaments containing them. // C. A., 1985, v. 103, 141746e.
102. Pat. 130729 Europa. Sih J. Ch. Alkylthio- and alkylsulfinylbenzimidazole derivatives. // C. A., 1985, v. 103, 54074r.
103. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms. Berlin: Akad.-Verlag, 1987, v. 1, p. 671.
104. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., Новая вольна, 2010, с. 841.
105. Pat. 7916096 Japan. Shimazaki, Takeshi, Kondo. 8-Ethyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-pyrrolidino-pyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate. // C. A., 1980, v. 93, 46709m.
106. Reddy M. V. R., Akula B., Cosenza S. C., Athuluridivakar S., Mallireddigari M. R., Pallela V. R., Billa V. K., Subbaiah D. R. C. V., Bharathi E. V., Carpio R. V., Padgaonkar A., Baker S. J., Reddy E. P. Discovery of 8-cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)phenylamino]-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine-6carbonitrile (7x) as a potent inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase 4 (CDK4) and AMPK-Related Kinase 5 (ARK5). *J. Med. Chem.*, 2014, v. 57, p, 578−599.
107. Dongre R. S., Bhat A. R., Meshram J. S. Anticancer activity of assorted annulated pyrimidine: A comprehensive review ARB. *Am. J. Pharm. Tech. Res.*, 2014, v. 4, № 1, p. 138-155.
108. Crawford T. D., Ndubaku Ch. O., Chen H., Boggs J. W., Bravo B. J., DeLaTorre K., Giannetti A. M., Gould S. E., Harris S. F., Magnuson S. R., McNamara E., Murray L. J., Nonomiya J., Sambrone A., Schmidt S., Smyczek T., Stanley M., Vitorino P., Wang L., West K., Wu P., Ye W. Discovery of selective 4-amino-pyridopyrimidine inhibitors of MAP4K4 using fragment-based lead identification and optimization. *J. Med. Chem.*, 2014, v. 57, p. 3484-3493.
109. Farghaly T. A., Hassaneen H. M. E. Synthesis of pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-ones as potential antimicrobial agents. *Arch. Pharm. Res.*, 2013, v. 36, № 5, p. 564-572.
110. Rosse G. Pyridopyrimidines as inhibitors of Hepatitis C virus. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, v. 5, p. 226-227.
111. Bhargava S., Rajwanshi L. K. Synthesis of some novel pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives and their antimicrobial investigations. *Indina J. Chem.*, 2013, v. 52B, p. 448-452.

112. Saundane A. R., Vijaykumar K., Vaijinath A. V., Walmik P. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of some new indole derivatives containing pyridopyrimidine and pyrazolopyridine moieties. *Med. Chem. Res.*, 2013, v. 22, p. 806–817.
113. Ibrahim D. A., Ismail N. S. M. Design, synthesis and biological study of novel pyrido[2,3-d]-pyrimidine as anti-proliferative CDK2 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, v. 46, p. 5825-5832.
114. Kumar N., Tiwari S., Yadav A. K. Pyrido[2,3-d]pyrimidines and their ribofuranosides: Synthesis and antimicrobial investigations. *Indian J. Chem.*, 2007, v. 46B, p. 702-706.
115. Zheng G. Z., Mao Y., Lee Ch., Pratt J. K., Koenig J. R., Perner R. J., Cowart M. D., Gfesser G. A., McGaraughty S., Chu K. L., Zhu Ch., Yu H., Kohlhaas K., Alexander K. M., Wismer C. T., Mikusa J., Jarvis M. F., Kowaluk E. A., Stewart A. O. Adenosine Kinase Inhibitors: Polar 7-substitutent of pyridopyrimidine derivatives improving their locomotor selectivity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, v. 13, p. 3041-3044.
116. Faidallah H. M., Rostom Sh. A. F., Khan K. A. Synthesis of some polysubstituted nicotinonitriles and derived pyrido[2,6-d]pyrimidines as in vitro cytotoxic and antimicrobial candidates. *Journal of chemistry*, 2016, v. 2016, p. 1-12.
117. DeGraw J. I., Tagawa H. An alternate synthesis of 6-substituted-5-deazapteridines. *J. Heterocycl. Chem.*, 1982, v. 19, № 6, p. 1461-1463.
118. Taulor E. C., Dumas D. I. Pteridines, 48. Utilization of 3,3-dimethoxy-2-pyrrolidinopropene for the synthesis of folic acid, *N*2'-acetyl-7-folic acid, and 5-deaza-7-folic acid. *J. Org. Chem.*, 1982, v. 46, p. 1394-1402.
119. Mahmoud M. R., Derbala H. A., Madkour H. M. F., Habashy M. M., Nassar M. H. Synthesis and spectral studies of novel pyridine, pyrido[2,3-d]pyrimidine and pyrido[2,3-d]-3,1-oxazine derivatives. *Eur. Chem. Bull.*, 2013, v. 2, № 9, p. 662-669.
120. Rashad A. E., Sayed H. H., Shamroukh A. H., Awad H. M. Preparation of some fused pyridopyrimidine and pyridothienotriazine derivatives for biological evaluation. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2005, v. 180, p. 2767-2777.
121. Оганисян А. Ш., Норавян А. С., Вартанян С. А. Конденсированные пиридопиримидины. Синтез новых производных пиранопиридо[2,3-d]пиримидинов. *ХГС*, 2001, т. 37, № 6, с. 626-630.
122. Kidwai M., Thakur R., Rastogi S. Ecofriendly synthesis of substituted pyridine and pyrido-[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2005, v. 54, №. 6, p. 1523-1526.
123. Kanth S. R., Reddy G. V., Kishore K. H., Rao P. Sh., Narsaiah B., Murthy U. S. N. Convenient synthesis of novel 4-substitutedamino-5-trifluoromethyl-2,7-disubstituted pyrido[2,3-d]-

pyrimidines and their antibacterial activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, v. 41, № 8, p. 1011-1016.

124. Pat. 75157393 Japan. Noda K., Nakagawa A.. Pyridipyrimidinedione deivatives. Hisamitsu. Pharmacentical Co. // C. A., 1976, v. 85, 5675p.
125. Dave C. G., Shah P. R., Desai V. B., Srinivasan S. Synthesis and biological activity of some pyridylthioureas and pyridopyrimidinesthiones. *Indian J. Pharm. Sci.*, 1982, v. 44, p. 83-85.
126. Dave C. G., Shah P. R., Desai V. B., Srinivasan S. Pyridopyrimidines. Part I. Synthesis and biological activity of 2-thiopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)ones. *Indian J. Chem.*, 1982, v. 21B, p. 750-752.
127. Ibrahim H. M., Behbehani H., Elnagdi M. H. Approaches towards the synthesis of a novel class of 2-amino-5-arylazonicotinate, pyridazinone and pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives as potent antimicrobial agents. *Chem. Cent. J.*, 2013, v. 7, p. 123-139.
128. Gong H., Qi H., Sun W., Zhang Y., Jiang D., Xiao J., Yang X., Wang Y., Li S. Design and synthesis of a series of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives as CCR4 antagonists. *Molecules*, 2012, v. 17, p. 9961-9970.
129. Lavecchia G., Berteina-Raboin S., Guillaumet G. Selective bifunctionalization of pyrido-[2,3-*d*]pyrimidines in positions 2 and 4 by SN_{Ar} and palladium-catalyzed coupling reactions. *Tetrahedron Lett.*, 2005, v. 46, p. 5851–5855.
130. Elgohary A. M. F., Ezz El-Arab E. M. Green and efficient synthesis of some pyrido[2,3-d]-pyrimidin-4(3H)-one derivatives via iodine catalyst in aqueous media and evaluation the synthesized compounds as anticancer. *Sci. J. Chem.*, 2013, v. 1, № 1, p. 1-6.
131. Hanafy F. I. Synthesis and antifungal activity of some new pyrido[2,3-d]pyrimidines. *Eur. J. Chem.*, 2011, v. 2, № 1, p. 65–69.
132. Galve I., Bellacasa R. P., Sanchez-Garcia D., Batllori X., Teixido J., Borrell J. Synthesis of 2-arylamino substituted 5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-ones from arylguanidines. *Mol. Divers*, 2012, v. 16, p. 639-649.
133. Mont N., Teixido J., Borrella J. I., Kappe C. O. A three-component synthesis of pyrido-[2,3-d]pyrimidines. *Tetrahedron Lett.*, 2003, v. 44, p. 5385–5387.
134. Gineinah M. M., Nasr M. N. A., Badr S. M. I., El-Husseiny W. M. Synthesis and antitumor activity of new pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Med. Chem. Res.*, 2013, v. 22, p. 3943-3952.
135. Kumaran K., Jaisankar K. R., Kamil S. R. M., Baskaran C., Jegatheesan A. Efficient synthesis, spectral characterization of novel di substituted 1-ethyl-7-methylpyrido[2,3-d]pyrimidine-

2,4,5(1H, 3H, 8H)-trione derivatives and anti-microbial studies. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, 2012, v. 4, № 3, p. 1187-1192.

136. Bhattacharyya P., Paul S., Das A. R. Facile synthesis of pyridopyrimidine and coumarin fused pyridine libraries over a Lewis base-surfactantcombined catalyst TEOA in aqueous medium. *RSC Adv.*, 2013, v. 3, p. 3203-3208.
137. Yang T., He H., Ang W., Yang Y.-H., Yang J.-Z., Lin Y.-N., Yang H.-Ch., Pi W.-Y., Li Z.-Ch., Zhao Y.-L., Luo Y.-F., Wei Y. Syntheses and cell-based phenotypic screen of novel 7-aminopyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carbonitrile derivatives as potential antiproliferative agents. *Molecules*, 2012, v. 17, p. 2351-2366.
138. Parrey I. R., Hashmi A. A. One-pot synthesis of new pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives under ultrasonic irradiation using organo catalyst 4-dimethylaminopyridine (DMAP). *Catal. Sustain. Energy*, 2016, v. 3, p. 1-6.
139. Abdolmohammadi Sh., Balalaie S. An efficient synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives via one-pot three-component reaction in aqueous media. *Inter. J. Org. Chem.*, 2012, v. 2, p. 7-14.
140. Singh S., Saquib M., Singh M., Tiwari J., Tufail F., Singh J., Singh J. Catalyst free, multicomponent-tandem facile synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines using glycerol as a recyclable promoting media. *New. J. Chem.*, 2013, v. 37, p. 1-3.
141. Devi I., Kumar B. S. D., Bhuyan P. J. A novel three-component one-pot synthesis of pyrano-[2,3-d]pyrimidines and pyrido[2,3-d]pyrimidines using microwave heating in the solid state. *Tetrahedron Lett.*, 2003, v. 44, p. 8307-8310.
142. Quiroga J., Cisneros C., Insuasty B., Abonia R., Cruz S., Nogueras M., Torre J. M., Sortino M., Zacchino S. Microwave-assisted three-component synthesis and in vitro antifungal evaluation of 6-cyano-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones. *J. Heterocycl. Chem.*, 2006, v. 43, p. 299-306.
143. El-Gazzar A. B. A., Gaafar A. M., Aly A. S. Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]pyrido-[2,3-d]pyrimidinones and isoxazolo[5',4':4,5]thiazolo[3,2-a]pyrido[2,3-d]pyrimidinone. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 2002, v. 177, p. 45–58.
144. Quiroga J., Insuasty B., Sanchaz A., Nogueras M., Meier H. Synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines in the reaction of 6-amino-2,3-dihydro-2-thioxo-4(1H)-pyrimidinone with Chalcones. *J. Heterocycl. Chem.*, 1992, v. 29, p. 1045-1048.
145. Tolstoluzhsky N., Nikolaienko P., Gorobets N., Eycken E. V., Kolos N. Efficient synthesis of uracil-derived hexa- and tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidines. *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, v. 2013, № 24, p. 5364–5369.

146. Hamama W. S., Ismail M. A., Al-Saman H. A., Zoorob H. H. Convenient selective synthesis of substituted pyrido[2,3-d]pyrimidones and annulated derivatives. *Z. Naturforsch.*, 2007, v. 62b, p. 104-110.
147. El-Gazzar A.-R. B. A., Hafez H. N. Synthesis of 4-substituted pyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-one as analgesic and anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, v. 19, p. 3392-3397.
148. Suresh M., Lavanya P., Raju N. K., Jonnalagadda S. B., Rao C. V. Synthesis and biological studies of novel 2-(4-substitutedbenzylthio)-5-amino-6-(benzo[d]thiazol-2-yl)-7-(4-chloro-phenyl)pyrido[2,3-d]-pyrimidin-4(3H)-one derivatives. *Org. Commun.*, 2011, v. 4, p. 33-41.
149. Abdel-Aziem A., El-Gendy M. S., Abdelhamid A. O. Synthesis and antimicrobial activities of pyrido[2,3-d]pyrimidine, pyridotriazolopyrimidine, triazolopyrimidine, and pyrido[2,3-d: 6,5d']dipyrimidine derivatives. *Eur. J. Chem.*, 2012, v. 3, № 4, p. 455-460.
150. Mohamed N. R., El-Saidi M. M. T., Ali Y. M., Elnagdi M. H. Utility of 6-amino-2-thiouracil as a precursor for the synthesis of bioactive pyrimidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, v. 15, p. 6227-6235.
151. El-Gazzar A. B. A., Hafez H. N., Yakout E. M. A. One-Pot Synthesis of Pyrido[2,3-d]-pyrimidine-2-thiones and a Study of their Reactivity Towards Some Reagents. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2007, v. 54, p. 1303-1312.
152. Bagley M. C., Hughes D. D., Lloyd R., Powers V. E. C. A new and highly expendient synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines. *Tetrahedron Lett.*, 2001, v. 42, p. 6585-6588.
153. Tu Sh., Zhang J., Zhu X., Xu J., Zhang Y., Wang Q., Jia R., Jiang B., Zhang J. New potencial inhibitors of cyclin-dependent kinase 4: Design and synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives under microwave irradiation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, v. 16, p. 3578-3581.
154. Tu Sh., Zhang J., Jia R., Jiang B., Zhang Y., Jiang H. An efficient route for the synthesis of a new class of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Org. Biomol. Chem.*, 2007, v. 5, p. 1450-1453.
155. Komkov A. V., Dorokhov V. A. Synthesis of 6-acylpyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives from 5-acetyl-4-aminopyrimidine hydrochlorides. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2007, v. 56, №. 11, p. 2293-2297.
156. Komkov A. V., Dorokhov V. A. Simple synthesis of alkyl 5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]-pyrimidine-7-carboxylates from 5-acetyl-4-aminopyrimidines. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, 2002, v. 51, №. 10, p. 1875-1878.
157. Suresh M., Lavanya P., Vasu K., Sudhakar D., Rao C. V. Synthesis and bioassay studies of 7-substituted pyrido[2,3-d]pyrimidines. *J. Chem. Pharm. Res.*, 2010, v. 2, № 2, p. 82-89.

158. Chaudhari P. K. Synthesis and biological studies of trihydro pyrido[2,3-d]pyrimidines 6-carbonitrile. *Int. J. Pharm. Life sci.*, 2011, v. 1, № 1, p. 71-76.
159. Shanmugasundaram P., Harikrishna N., Aanandini M. V., Kumar M. S., Sateesh J. N. Synthesis and biological evaluation of pyrido[2,3-d]pyrimidine-carboxylate derivatives. *Indian J. Chem.*, 2011, v. 50B, p. 284-289.
160. Guo X.-N., Zhong L., Tan J.-Z., Li J., Luo X.-M., Jiang H.-L., Nan F.-J., Lin L.-P., Zhang X.-W., Ding J.. In vitro pharmacological characterization of TKI-28, a broad-spectrum tyrosine kinase inhibitor with anti-tumor and anti-angiogenic effects. *Cancer Biol. Ther.*, 2005, v. 4, p. 1125-1132.
161. Abadi A. H., Hany M. S., Elsharif S. A., Eissa A. A., Gary B. D., Tinsley H. N., Piazza G. A. Modulating the cyclic guanosine monophosphate substrate selectivity of the phosphordiesterase 3 inhibitors by pyridine, pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives and their effects upon the growth of HT-29 cancer cell line. *Chem. Pharm. Bull.*, 2013, v. 61, № 4, p. 405-410.
162. Kumar N., Singh G., Yadav A. K. Synthesis of some new pyrido[2,3-d]pyrimidines and their ribofuranosides as possible antimicrobial agents. *Heteroat. Chem.*, 2001, v. 12, № 1, p. 52-56.
163. Huang H., Hutta D. A., Rinker M. J., Hu H., Parsons W. H., Schubert C., Des Jarlais R. L., Crysler C. S., Chaikin M. A., Donatelli R. R., Chen Y., Cheng D., Zhou Z., Yurkow E., Manthey C. L., Player M. R. Pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-ones: A novel class of antiinflammatory macrophage colony-stimulating factor-1 receptor inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2009, v. 52, № 4, p. 1081-1099.
164. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Вартанян С. А. Синтез, превращения и фармакологические свойства тиенопиридинов. *Хим.-фарм.ж.,* 1987, т. 21, № 5, с. 536-545.
165. Abdelhamid A. O. Convenient synthesis of some new pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, pyridine, thieno[2,3-*b*]pyridine and isoxazolo[3,4-*d*]pyridazine derivatives containing benzofuran moiet. *J. Heter. Chem.*, 2009, v. 46, № 4, p. 680-686.
166. Медведева М. И., Тугушева Н. З., Алексеева Л. М., Чернышева В. В., Авраменко Г. В., Граник В. Г. Амидные ацетали в синтезе пиридотиенопиримидинов. *Изв. РАН, Сер. Хим.*, 2010, № 10, с. 1896-1908.
167. Дабаева В. В., Багдасарян М. Р. Синтез новых конденсированных производных тиено-[2,3-b]пиридина на основе тиено[2,3-b]тиопирано[3,4-e]пиридина. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 4, с. 525-533.
168. Abdelriheem N. A., Abdel-Kadar S., Abdelhamid A. O. Synthesis of some new thieno[2,3-*b*]-pyridines, pyrimidino[4',5':4,5]thieno[2,3-*b*]pyridine and pyridines incorporating 5-bromobenzofuran-2-yl moiety. *Molecules*, 2015, v. 20, № 1, p. 822-838.

169. Abdelhamid A. O., Ismail Z. H., Abdel-Gawad S. M, Ghorab M. M., Abdel-Aziem A. Synthesis of some new thieno[2,3-*b*]pyridines, pyrimidino[4′,5′:4,5]thieno[2,3-b]pyridines, and 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazoles. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem*., 2009, v. 184, № 1, p. 58-75.
170. Agarwal A., Luise-May Sh., Thanassi J. A., Podos S. D., Cheng J., Thoma Ch., Liu C., Wiles J. A., Nelson D. M., Phadke A. S., Bradbury B. J., Deshpand M. S., Pucci M. J. Small molecule inhibitors of *E.coli* primase, a novel bacterial target. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 2007, v. 17, p. 2807-2810.
171. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Акопян Ш. Ф., Джагацпанян И. А., Назарян И. М., Пароникян Р. Г. Синтез и противосудорожная активность производных пирано-[4',3':4,5]пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов и пиримидо[5',4':2,3]тиено[2,3-c]изохинолинов. *Хим.-фарм. ж.,* 2007, т. 41, № 9, с. 14-16.
172. Hung J. M., Arabshahi H. J., Leung E., Reynisson J. Synthesis and cytotoxicity of thieno[2,3-*b*]pyridine and furo[2,3-*b*]pyridine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.,* 2014, v. 86, p. 420-427.
173. Abdel-Rahmana A. E., Bakhitea E. A., Mohameda O. S., Thabeta E. A. Some reactions of 2-functionalized 3-amino-4-aryl-6-(2′-thienyl)-thieno[2,3-*b*]pyridines: Synthesis of new pyridothienopyrimidines, pyridothienotriazines and related fused tetracyclic systems. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem*., 2003, v. 178, № 1, p. 89-106.
174. Abolghasem D., Mehdi B., Sharare M., Niloofar T.-H. Synthesis of pyrido[3',2':4,5]thieno-[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-one derivatives. *Monatsh. Chem.,* 2008, Bd. 139, S. 963-965.
175. Amr A. E., Hegab M. I., lbrahim A. A., Abdulla M. M. Synthesis and reactions of some fused oxazinone, pyrimidinone, thiopyrimidnone and triazinone derivatives with thiophene ring as analgesic, anticonvulsant and antiparkinsonian agents. *Monatsh. Chem.,* 2003, Bd. 134, S. 1395-1409.
176. Rateb N. M., Abdelaziz Sh. H., Zohdi H. F. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new heterocyclic compounds from thienopyridine and pyrazolopyridine derivatives. *Intern. J. Adv. Res.,* 2014, v. 2, № 1, p. 446-455.
177. Пароникян Е. Г., Акопян Ш. Ф., Норавян А. С., Паносян Г. А., Степанян Г. М., Гарибджанян Б. Т., Джагацпанян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и биологическая активность конденсированных производных тиено[3,2-d]тиазоло(тиазино, тиазепино)-[3,2-a]пиримидинов. *Хим.-фарм. ж.,* 2009, т. 43, № 3, с. 17-21.

178. Zhao Ch., Tovar Ch., Yin X., Xu Q., Todorov I. T., Vassilev L. T., Chen L. Synthesis and evaluation of pyrido-thieno-pyrimidines as potent and selective Cdc7 kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 2009, v. 19, p. 319-323.

179. Доценко В. В., Кривоколыско С. Г., Литвинов В. П. Синтез гекса- и октагидропиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов. *ХГС,* 2003, № 1, с. 117-119.

180. Камбулов Е. Ю., Василии В. К., Кайгородова Е. А., Конюшкин Л. Д., Крапивин Г. Д. Синтез и свойства производных новой гетероциклической системы бензо[4,5]имидазо-[1,2-*c*]пиридо[3',2': 4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидина. *ХГС,* 2003, № 2, с. 287-294.

181. Abdel-Fattah A. M. A novel synthesis of thieno[2,3-*b*]pyridine, pyridothienotriazine and pyridothienopyrimidine derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem*., 2000, v. 156, № 1, p. 53-68.

182. Abdel-Rahman A. E., Bakhite E. A., Al-Taifi E. A. Synthesis and antimicrobial activity of new pyridothienopyrimidines and pyridothienotriazines. *J. Chin. Chem. Soc*., 2002, v. 49, № 2, p. 223-231.

183. Abdel-Wadood F. K., Abdel-Monem M. I., Fahmy A. M., Geies A. A. One-pot synthesis of 1,6-naphthyridines, pyranopyridines and thiopyranopyridines. *Z. Naturforsch*, 2008, v. 63b, p. 303-312.

184. Яковлев М. Ю., Кадушкин А. В., Граник В. Г. Синтез пиридо[3',2':4,5]пирроло- и пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина с использованием реакции циклизации Торпа-Циглера. *Хим.-фарм. ж.,* 1997, т. 31, № 7, с. 18-20.

185. Пароникян Е. Г., Акопян Ш. Ф., Норавян А. С., Джагацпанян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и нейротропная активность производных 6-тиозамещенных пирано[3,4-c]пиридинов, 1-аминопирано[4,3-d]-тиено[2,3-b]пиридинов и 9-замещенных пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов. *Хим.-фарм. ж.,* 2010, т. 44, № 4, с. 19-21.

186. Bakhite E. A. Convenient heterocyclization reactions with 2-functionalized 3-amino-4-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolines: synthesis of new thienoquinolines, pyridothienoquinolines, pyranothienoquinolines and pyrimidothienoquinolines. *J. Chem. Res. (S)*, 2000, № 11, p. 500-501.

187. Кадушкин А. В., Соловьева Н. П., Граник В. Г. Диэтилацеталь ДМФА – одноуглеродный компонент в синтезе изомерных пиридотиенопиримидинов. *Хим.-фарм. ж.,* 1993, т. 27, № 3, с. 40-43.

188. Артемов В. А., Иванов В. Л., Родиновская Л. А., Шестопалов А. М., Литвинов В. П. Новый удобный метод синтеза замещенных 6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пири-

динов и 6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов. *ХГС*, 1996, № 4, с. 553-556.

189. Lockman J. W., Reeder M. D., Suzuki K., Ostanin K., Hoff R., Bhoite L., Austin H., Baichwal V., Willardsen J. A. Inhibition of eEF2-K by thieno[2,3-*b*]pyridine analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, v. 20, p. 2283-2286.
190. Иванов В. Л., Артемов В. А., Шестопалов А. М., Литвинов В. П. *N*-ацетилхлорацетамид в синтезе функционально-замещенных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов. *ХГС*, 1997, № 6, с. 837-840.
191. Шестопалов А. М., Никишин К. Г., Громова А. В., Родиновская Л. А. Одностадийный синтез 4,6-диарил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов и на их основе замещённых тиено-[2,3-*b*;4,5-*b*]дипиридинов и пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов. *Изв. РАН, Сер. хим.,* 2003, № 10, с. 2087-2090.
192. Дабаева В. В., Норавян А. С., Мадакян В. Н., Енокян Б. Д. Синтез новых конденсированных тиено[2,3-b]пиридинов, содержащих пиримидиновое и имидазольное кольца. *ХГС*, 1997, № 6, с. 847-850.
193. Bousquet E., Romeo G., Guerrera F., Caruso A., Amico-Roxas M. Sintesi ed attivita analgesica di derivati pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-oni 3-sostituiti. *Farmaco. Ed. Sci.*, 1985, v. 40, № 11, p. 869-874.
194. Hussein A. H. M., Eshak E. A. R., Abu-Shanab F. A. Nitriles in heterocyclic synthesis: Synthesis of pyrido[3’,2’:4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines derivative. *Open Access Library Journal*, 2015, v. 2, № 1: e1307.
195. Peinador C., Moreira M. J., Quintela J. M. An efficient iminophosphorane-mediated synthesis for pyrido[3′,2′:4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine derivatives. *Tetrahedron,* 1994, v. 50, № 22, p. 6705-6714.
196. Yassin A. Synthesis, reactions and biological activity of 2-substituted 3-cyano-4,6-dimethylpyridine derivatives. *ХГС*, 2009, № 1, с. 43-51.
197. El.-Sayed H. A. Heterocyclization of ethyl 3-amino-4,6-dimethylthieno[2,3-*b*]puridine-2-carboxylate. *J. Iran. Chem. Soc.*, 2014, v. 11, p. 131-145.
198. Походыло Н. Т., Матийчук В. С., Обушак Н. Д. Синтез новой гетероциклической системы – пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидина. *ХГС*, 2009, № 7, с. 1100-1103.
199. Канищева Е. А., Василин В. К., Касимова Д. Р., Строганова Т. А., Крапивин Г. Д. Синтез новой тетрациклической системы – пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]индола. *ХГС*, 2012, № 12, с. 2005-2008.

200. Пароникян Е. Г., Акопян Ш. Ф., Норавян А. С., Мамян С. С., Пароникян Р. Г., Джагацпанян И. А. Синтез и противосудорожная активность конденсированных тиено[2,3-*e*]-пирроло[1,2-*a*]пиримидин-8,12-дионов. *Хим.-фарм. ж.,* 2013, т. 47, № 2, с. 24-27.
201. Доценко В. В., Кривоколыско С. Г., Литвинов В. П. Синтез производного новой гетероциклической системы – 7-тиа-5,8,11с-триазаиндено[1,2-с]флуорена. *ХГС,* 2007, № 4, с. 623-624.
202. Elansary A. k., Moneer A. A., Kadry H. H., Gedawy E. M. Synthesis and anticancer activity of some novel fused pyridine ring system. *Arch. Pharm. Res.*, 2012, v. 35, № 11, p. 1909-1917.
203. Pat. DD257830 Germany (1988). Vieweg H., Leistner S., Wagner G., Boehm N., Krasselt U., Grupe R., Lohmann D., Laban G. Preparation of 3-substituted pyrido[3’,2’:4,5]thieno[3,2-d]-pyrimidin-4(3H)-ones as anti-inflammatories. // C. A., 1989, v. 110, 95262p.
204. Taltavull J., Serrat J., Gracia J., Gavalda A., Andres M., Cordoba M., Miralpeix M., Vilella D., Beleta J., Ryder H., Pages L. Synthesis and biological activity of pyrido[3',2':4,5]thieno-[3,2-d]pyrimidines as phosphodiesterase type 4 inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2010, v. 53, p. 6912-6922.
205. Gewald K. Addition von Schwefelkohlenstoff an Alkylidenmalonitrile und –cyanessigester. *J. prakt. Chem.*, 1966, Bd. 31, S. 205-213.
206. Gewald K., Buchwalder M., Peukert M. Uber die Reaction von 6-Amino-thiopyranthionen-(2) mit Aminen. *J. prakt. Chem.*, 1973, Bd. 315, S. 679-689.
207. Пароникян Е. Г., Мирзоян Г. В., Норавян А. С. Синтез производных пирано(тиопирано)[3,4-с]пиридин- и 2,7-нафтиридин-1-тионов. *Хим. ж. Армении*, 1995, т. 48, № 1-3, с. 132-136.
208. Paronikyan E. G., Dashyan Sh. Sh., Noravyan A. S., Tamazyan R. A., Ayvazyan A. G., Panosyan H. A. A novel and efficient synthesis of diamino derivatives of pyrano[3,4-c]pyridines. *Tetarhedron*, 2015, v. 71, p. 2686-2691.
209. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Джагацпанян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г., Минасян Н. С., Айвазян А. Г., Тамазян Р. А., Бабаев Е. В. Синтез и нейротропной активности 6,8-диаминопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов. *Биоорг. химия*, 2016, т. 42, № 2, с. 238-246.
210. Дашян Ш. Ш., Пароникян Е. Г. Перегруппировки в синтезе конденсированных производных пиридинов. Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016», Санкт-Петербург, 2016, с. 319-320.

211. Пароникян Е. Г., Мирзоян Г. В., Норавян А. С., Вартанян С. А. Синтез пирано(тиопирано)[3,4-c]пиридинов и пирано(тиопирано)[3,4-c]пиранов. *ХГС*, 1987, № 7, с. 989-992.

212. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С., Степанян Г. М., Айвазян А. Г., Тамазян Р. А. Синтез производных пирано[3,4-c][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинов и 8-(пиразол-1-ил)пирано[3,4-*c*]пиридинов на основе перегруппировки пиридинового цикла. *ХГС*, 2016, т. 52, № 12, с. 1078-1086.

213. Пароникян Е. Г., Мирзоян Г. В., Норавян А. С., Авакимян Д. А., Тер-Захарян Ю. З. Синтез и антибактериальная активность производных пирано(тиопирано)[3,4-c]пиридин-, 2,7-нафтиридин- и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2*H*)-тионов. *Хим.-фарм. ж.,* 1993, № 11, с. 24-32.

214. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С. Синтез конденсированных производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов. *Хим. ж. Армении*, 2012, т. 65, № 3, с. 326-331.

215. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норавян А. С., Минасян Н. С. Синтез (пиперидин-1-ил)тригидропирано-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d][1,2,4]триазоло[4,3-c-(1,5-c)]пиримидинов. *ЖОрХ*, 2014, т. 50, вып. 12, с. 1847-1851.

216. Пароникян Е. Г., Акопян Ш. Ф., Норавян А. С., Гайош Г., Дашян Ш. Ш., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. Синтез и антибактериальная активность *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов. *Хим.-фарм. ж.,* 2013, т. 47, № 5, с. 26-28.

217. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Арутюнян А. С., Норавян А. С. Синтез аминозамещенных конденсированных пиридинов и производных 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиридинов. Пятая международная конференция СВС 2015 "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", Санкт-Петербург, 2015, с. 224.

218. Batory S., Messmer A. Regioselectivity in methylation and phenylation of the zwitterionic pyrido[2,1-*f*]-as-triazinium-1- and 3-olates and thiolates. *J. Heterocycl. Chem.*, 1988, v. 25, p. 437-444.

219. Сираканян С. Н., Пароникян Е. Г., Гукасян М. С., Норавян А. С. Синтез 8-аминопроизводных конденсированных фуро[3,2-d]пиримидинов. *ХГС*, 2010, т. 46, № 6, с. 912-918.

220. Yamanaka M., Miyake K., Suda Sh., Ohhara H., Ogawa T. Imidazo[1,2-a]pyridines. I. Synthesis and inotropic activity of new 5-imidazo[1,2-a]pyridinyl-2(1*H*)-pyridinone derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, v. 39, № 6, p. 1556-1567.

221. Singh B., Bacon E. R., Robinson S., Fritz R. K., Lesher Z. Y., Kumar V., Dority J. A., Reuman M., Kuo G.-H., Eissenstat M. A., Pagani E. D., Bode D. C., Bentley R. G., Conell M. J., Hamel L. T., Silver P. J. Novel cAMP PDE III inhibitors: imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-ones

and thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-ones and their analogs. *J. Med. Chem*., 1994, v. 37, № 2, p. 248-254.

222. Пароникян Е. Г., Арутюнян А. С., Норавян А. С. Синтез 2-арилзамещенных пирано[4,3-d]тиено[2,3-b]пиридинов и тиено[2,3-c]изохинолинов. *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, № 2, с. 265-271.
223. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Дашян Ш. Ш., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Паносян Г. А. Синтез конденсированных 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов, основанный на перегруппировке Смайлса. *ХГС*, 2013, № 8, с. 1237-1243.
224. Dashyan Sh. Sh., Paronikyan E. G., Noravyan A. S. Smiles rearrangement in the synthesis of the condensed 3-cyanopyridines. 4-th International conference of young scientists “Chemistry Today-2014”. Yerevan, 2014, p. 65-66.
225. Дашян Ш. Ш. Синтез новых производных тиено[3,2-*d*]пиримидинов конденсированных с тетрагидропирановым или циклогексановым циклом. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 3, с. 470-478.
226. Kumar N. V., Mashelkar U. C. Synthesis of some novel 1,2,4-triazolo[4,3-a]-2H-pyrano[3,2-e]pyridine derivatives. *Heterocycl. Commun*., 2007, v. 13, № 4, p. 211-214.
227. Kumar N. V., Mashelkar U. C. Synthesis of some novel 1,2,4-triazolo[4,3-a]-2H-pyrano[3,2-e]pyridine derivatives. *Indian J. Chem*., 2008, v. 47 B(5), p. 764-766.
228. Dashyan Sh. Sh., Paronikyan E. G. Synthesis of derivatives of new heterocyclic systems – pyrano[3,4-c][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridines. The fourth international scientific conference “Advances in synthesis and complexing”. Moscow, 2017, v. 1, p. 60.
229. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С., Степанян Г. М. Азидо-тетразольная таутомерия в производных пирано[3,4-c]пиридинов. *ЖОрХ*, 2017, т. 53, вып. 6, с. 925-929.
230. Bellamy L. J. Advances in Infrared Group Frequencies. Methuen and Co. LTD, 1968, p. 70.
231. Liu Sh., Lentz D., Tzschucke C. Ch. Conversion of Pyridine N -Oxides to Tetrazolopyridines. *J. Org. Chem.*, 2014, v. 79, p. 3249-3254.
232. Починок В. Я., Авраменко Л. Ф., Григоренко П. С., Скопенко В. Н. Азидо-Тетразольная таутомерия. *Успехи химии*, 1975, т. 44, № 6, с. 1028-1051.
233. Chattopadhyay B., Vera C. I. R., Chuprakov S., Gevorgyan V. Fused Tetrazoles as Azide Surrogates in Click Reaction: Efficient Synthesis of N-Heterocycle-Substituted 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* 2010, v. 12, p. 2166-2169.
234. Lioux Th., Gosselin G., Mathe Ch. Azido/Tetrazole tautomerism in 2-azidoadenine β-D-pentofuranonucleoside derivatives. *Eur. J. Org. Chem*., 2003, v. 2003, № 20, p. 3997-4002.

235. Пароникян Е. Г., Мирзоян Г. В., Норавян А. С., Арзанунц Э. М., Сукасян Р. С., Саркисян И. С., Назарян И. М., Джагацпанян И. А. Синтез и нейротропные свойства 1-амино-2-замещенных-8,9-дигидро-6Н-пирано(тиопирано)[4,3-d]тиено[2,3-b]пиридинов и –тиено[2,3-c]-2,7-нафтиридинов. *Хим.-фарм. ж.,* 1997, т. 31, № 10, с. 34-36.
236. Пароникян Е. Г., Норавян А. С. Синтез производных 2-алкоксикарбонилпирано(тиопирано)[4,3-d]тиено[2,3-b]пиридинов, –тиено[2,3-c]-2,7-нафтиридинов и - тиено[2,3-b]изохинолинов. *Хим. ж. Армении*, 2002, т. 55, № 4, с. 67-71.
237. Disch J., S., Evindar G., Chiu C. N., Blum CH. A., Dai H., Jin L., Schuman E., Lind K. E., Belyanskaya S. L., Deng J., Coppo F., Aquilani L., Graybill T. L., Cuozzo J. W., Lavu S., Mao CH., Vlasuk G. P., Perni R. B. Discovery of thieno[3,2-d]pyrimidine-6-carboxamides as potetn inhibitors of SIRT1, SIRT2, and SIRT3. *J. Med. Chem.*, 2013, v. 56, p. 3666-3679.
238. Tan Q., Zhang Zh., Hui J., Zhao Y., Zhu L. Synthesis and anticancer activity of thieno[3,2-d]-pyrimidines as novel HDAC inhibitors. *Bioorg. and Med. Chem.*, 2014, v. 22, p. 358-365.
239. Норавян А. С., Пароникян Е. Г., Сираканян С. Н., Акопян Ш. Ф., Овакимян А. А., Арутюнян А. С., Дашян Ш. Ш. Синтез и превращения производных конденсированных тиено[3,2-d]пиримидинов. Некоторые успехи органической и фармацевтической химии. Ереван, изд. НАН РА, 2012, с. 11-19.
240. Пароникян Е. Г., Акопян Ш. Ф., Норавян А. С., Джагацпанян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и нейротропная активность конденсированных производных тиено[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидинов. *Хим.-фарм. ж.,* 2012, т. 46, № 3, с. 25-27.
241. Пароникян Е. Г., Акопян Ш. Ф., Арутюнян А. С., Норавян А. С., Пароникян Р. Г., Джагацпанян И. А. Новые конденсированные пиридо[2,3-b]тиено(фуро)[3,2-b]пиридины и пиридо[2,3-b]тиено(фуро)[3,2-d]пиримидины. Синтез и противосудорожная активность. 4-ая международная конференция “Современные аспекты химии гетероциклов”, Санкт-петербург, 2010, с. 451.
242. Dashyan Sh. Sh., Paronikyan E. G., Noravyan A. S. Synthesis of condensed amino derivatives of thieno[3,2-d]pyrimidines”. Second International Conference of young chemists. “ICYC-2012”, Tblisi, 2012, p. 42.
243. Дашян Ш. Ш., Пароникян Е. Г., Норавян А. С. Синтез производных пиримидо-[5',4':2,3]тиено[2,3-c]изохинолинов и циклопента[4',5']пиримидо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]-пиримидинов. Third International Scientific Symposium “New directions in chemistry of heterocyclic compounds”. Pyatigorsk, 2013, p. 175.

244. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С., Степанян Г. М. Синтез 5,8-диаминозамещенных пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов и пиримидо[4',5':-4,5]тиено[2,3-c]изохинолинов. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 4, с. 589-593.
245. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С., Степанян Г. М., Бабаев Е. В. Синтез 10-алкилсульфанилзамещенных производных пирано-, циклогексано- и циклопентано-аннелированных пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов. *ХГС*, 2016, т. 52, № 5, с. 337-345.
246. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норавян А. С., Джагацпанян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и нейротропная активность 2,4-дизамещенных пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов. *Биоорг. химия*, 2015, т. 41, № 6, с. 737-743.
247. Paronikyan E. G., Dashyan Sh. Sh., Paronikyan R. G. Synthesis and neurotrophic activity of functionalized derivatives of pyrano[4',3':4,5]pyrido[2,3-b]thieno[3,2-d]pyrimidines. Dombay Organic Conference cluster “DOCC-2016”, Dombay, 2016, p. 96.
248. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов; М., Химия, 1985, с. 159.
249. Каратаева Ф. Н., Клочков В. В. Спектроскопия ЯМР в органической химии; Казань, 2012, ч. 1, с. 49.
250. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норавян А. С., Минасян Н. С. Синтез производных циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов и пиримидо[5',4':2,3]тиено-[2,3-*c*]изохинолинов. *ХГС*, 2014. т. 50, № 8, с. 1286-1292.
251. Дашян Ш. Ш., Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Пароникян Р. Г. Синтез и противосудорожная активность производных 5-пирролидин-1-илпирано[4",3":4',5']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-d]пиримидинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2016, т. 50, №4, с. 15-18.
252. Dashyan Sh. Sh., Paronikyan E. G., Noravyan A. S., Dzhagatspanyan I. A., Nazaryan I. M., Akopyan A. G. Synthesis and anticonvulsant activity of amino derivatives of cyclopenta-[4',5']pyrimido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines. International Conference “Frontiers in chemistry, Armenia”, Yerevan, 2013. http:/www.armchemfront.com
253. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норавян А. С., Джагацпанян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и нейротропная активность аминопроизводных циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов и пиримидо[4',5':4,5]thieno-[2,3-c]изохинолинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2016, т. 50, № 5, с. 24-28.
254. Guetzoyan L. J., Spooner R. A., Michael Lord J., Roberts L. M., Clarkson G. J. Simple oxidation of pyrimidinylhydrazones to triazolopyrimidines and their inhibition of Shiga toxin trafficking. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, v. 45, № 1, p. 275-283.

255. Wang S. B., Piao G. C., Zhang H. J., Quan Z. S. Synthesis of 5-alkoxythieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine derivatives and evaluation of their anticonvulsant activities. *Molecules*, 2015, v. 20, p. 6827-6843.

256. Ионин Б. И., Ершов Б. А. ЯМР-спектроскопия в органической химии. Ред. Э. Т. Липпмаа. Л.: Химия, 1967, с. 69.

257. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норавян А. С., Минасян Н. С. Перегруппировка Димрота в синтезе конденсированных триазолопиримидинов. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 4, с. 611-617.

258. Dashyan Sh. Sh., Paronikyan E. G., Noravyan A. S. Synthesis of condensed pyridothienopyrimidines with a fused triazolo ring at the pyrimidine ring. 3-rd International Conference of Youang Scientists “Chemistry today - 2013”, Tbilisi, 2013, p. 63-64.

259. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норавян А. С. Синтез и перегруппировка конденсированных тиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов и тиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]пиримидинов. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М., МБФНП, 2014, т. 1, с. 369-372.

260. Shishoo C. J., Devani M. B., Ullas G.V., Ananthan S., Bhadti V. S. Studies in the synthesis and interconversion of isomeric triazolothienopyrimidines. *J. Heretocycl. Chem.*, 1981, v. 18, № 1, p. 43-46.

261. Воробьев Е. В. Автореф. дис. «Синтез и свойства [1,2,4]триазоло[4,3-c]- и [1,5-c]пиримидинов». канд. хим. наук. Ростов на Дону, 2006, 22 с.

262. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Пароникян Р. Г., Джагацпанян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г., Минасян Н. С. Синтез и нейротропная активность производных конденсированных триазоло[4,3-*c*]- и [1,5-*c*]пиримидинов. *Биоорг. химия*, 2017, т. 43, № 5, с. 563-571.

263. Пароникян Е. Г., Сираканян С. Н., Норавян А. С. Синтез производных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов конденсированных тетрагидропираном и тетрагидротиопираном. *ХГС*, 1993. т. 29, № 12, с. 1683-1687.

264. Пароникян Е. Г., Акопян Ш. Ф., Норавян А. С. Синтез пирано(тиопирано)пиридотиенопиримидинов и пиримидотиеноизохинолинов, аннелираванных по пиримидиновому циклу триазолом и тетразолом. *ХГС*, 2012. т. 48, № 9, с. 1491-1497.

П Р И Л О Ж Е Н И Е

Таблица 64

Физико-химические характеристики конденсированных 6-циклоалкиламинопиридо[3’,2’:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-2(3*H*)-тионов **58а-г** и конденсированных 4-алкилтио(оксо)-7-циклоалкиламинопиридо[3’,2’:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов **59а-м, 60а-з**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
58а	75	0.76	253-256	58.13	5.47	14.95	17.14	$C_{18}H_{20}N_4OS_2$	58.04	5.41	15.04	17.22
58б	84.5	0.75	300-302	59.15	5.70	14.41	16.53	$C_{19}H_{22}N_4OS_2$	59.04	5.74	14.49	16.59
58в	68.5	0.75	278-280	60.56	5.49	15.63	17.87	$C_{18}H_{20}N_4S_2$	60.64	5.65	15.72	17.99
58г	71.4	0.73	301-303	55.71	4.53	16.15	18.78	$C_{16}H_{16}N_4OS_2$	55.79	4.68	16.27	18.62
59а	95	0.72	199-200	58.93	5.65	14.37	16.48	$C_{19}H_{22}N_4OS_2$	59.04	5.74	14.49	16.59
59б	96	0.72	179-180	56.62	5.32	12.46	14.38	$C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$	56.73	5.44	12.60	14.43
59в	96	0.77	140-141	57.54	5.60	12.13	13.85	$C_{22}H_{26}N_4O_3S_2$	57.62	5.71	12.22	13.98
59г	71.2	0.75	213-215	59.91	6.09	13.93	16.08	$C_{20}H_{24}N_4OS_2$	59.97	6.04	13.99	16.01
59д	85.7	0.73	183-185	63.68	6.04	12.70	11.65	$C_{29}H_{33}N_5O_2S_2$	63.59	6.07	12.79	11.71
59е	80.5	0.76	253-255	62.49	5.67	13.56	12.27	$C_{27}H_{29}N_5O_2S_2$	62.40	5.62	13.48	12.34
59ж	89.6	0.77	157-158	61.67	6.13	15.26	17.48	$C_{19}H_{22}N_4S_2$	61.59	5.98	15.12	17.31
59з	70	0.74	174-175	64.26	5.91	13.96	12.84	$C_{27}H_{29}N_5OS_2$	64.38	5.80	13.90	12.73
59и	83.9	0.74	192-194	60.16	4.69	13.55	12.46	$C_{26}H_{25}N_5O_3S_2$	60.10	4.58	13.48	12.34
59к	84.1	0.73	209-210	57.15	5.23	15.54	17.97	$C_{17}H_{18}N_4OS_2$	56.96	5.06	15.63	17.89
59л	93.4	0.76	248-250	57.72	4.54	14.48	13.26	$C_{23}H_{21}N_5O_3S_2$	57.60	4.41	14.60	13.37
60а	97	0.73	209-210	61.43	5.87	15.03	8.52	$C_{19}H_{22}N_4O_2S$	61.60	5.99	15.12	8.66
60б	96	0.74	206-207	62.34	6.18	14.42	8.23	$C_{20}H_{24}N_4O_2S$	62.47	6.29	14.57	8.34
60в	84	0.71	181-182	62.55	6.34	14.49	8.26	$C_{20}H_{24}N_4O_2S$	62.47	6.29	14.57	8.34
60г	95.7	0.75	205-206	63.36	6.53	14.13	8.12	$C_{21}H_{26}N_4O_2S$	63.29	6.58	14.06	8.05
60д	89.1	0.76	149-150	64.45	6.92	15.73	8.12	$C_{18}H_{22}N_4OS$	64.38	6.86	15.81	8.05
60е	86.5	0.73	134-135	65.28	6.67	15.38	8.77	$C_{20}H_{24}N_4OS$	65.19	6.56	15.20	8.70
60ж	90.5	0.74	216-217	59.57	5.24	16.28	9.42	$C_{17}H_{18}N_4O_2S$	59.63	5.30	16.36	9.36
60з	91.2	0.70	170-171	60.72	5.73	15.81	8.89	$C_{18}H_{20}N_4O_2S$	60.65	5.66	15.72	9.00

*ТСХ в системе этилацетат–пиридин–эфир, 10:1:5.

Таблица 65

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **58а-г, 59а-м** и **60а-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3 и ДМСО-d_6^*)
1	2
58а	*1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.95-2.01 (м, 4 H, 2CH_2); 3.34 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.63-3.70 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 4.80 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.15 (с, 1 H, 10-CH); 13.78 (уш. с, 1 H, NH).
58б	*1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.65-1.78 (м, 6 H, 3CH_2); 3.19-3.25 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.39 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.64 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.17 (с, 1 H, 10-CH); 13.96 (уш. с, 1 H, NH).
58в	*1.63-1.97 (м, 10 H, 2,3-CH_2, 3CH_2); 2.69 (т, 2 H, *J* = 6.5, 4-CH_2); 3.19-3.28 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.50 (т, 2 H, *J* = 6.5, 1-CH_2); 8.18 (д, 1 H, *J* = 3.6, 10-CH); 13.91 (уш, 1 H, NH).
58г	* 2.14-2.24 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.99 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.40 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.57-3.62 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.73-3.79 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 8.18 (д, 1 H, *J* = 3.7, 10-CH); 13.84 (уш, 1 H, NH).
59а	1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 1.95-2.01 (м, 4 H, 2CH_2); 2.73 (с, 3 H, SCH_3); 3.43 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.62-3.70 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 4.82 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.83 (с, 1 H, 10-CH).
59б	1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 1.96-2.02 (м, 4 H, 2CH_2); 3.42 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.64-3.70 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.73 (с, 3 H, OCH_3); 4.21 (с, 2 H, SCH_2); 4.83 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.81 (с, 1H, 10-CH).
59в	1.29 (т, 3 H, *J* = 7.1, OCH_3); 1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 1.96-2.02 (м, 4 H, 2CH_2); 3.43 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.65-3.71 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 4.14-4.22 (м, 4 H, SCH_2, O$\underline{CH_2}$$CH_3$); 4.83 (с, 2 H, 4-$CH_2$); 8.81 (с, 1H, 10-CH).
59г	1.38 (с, 6 H, 2CH_3); 1.66-1.79 (м, 6 H, 3CH_2); 2.76 (с, 3 H, SCH_3); 3.20-3.25 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.49 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.66 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.90 (с, 1H, 10-CH).
59д	1.38 (с, 6 H, 2CH_3); 1.66-1.80 (м, 6 H, 3CH_2); 2.73-2.79 (м, 2 H, $NHCH_2C\underline{H_2}$); 3.21-3.28 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.34-3.41 (м, 2 H, $NHC\underline{H_2}$); 3.49 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.04 (с, 2 H, SCH_2); 4.66 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.06-7.20 (м, 5 H, Ar); 7.92 (т, 1 H, *J* = 5.7, NH); 8.84 (с, 1H, 10-CH).
59е	1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 1.67-1.79 (м, 6 H, 3CH_2); 3.22-3.27 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.48 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.34 (с, 2 H, SCH_2); 4.65 (с, 2 H, 4-CH_2); 6.97-7.02 (м, 1 H, Ar); 7.20-7.27 (м, 2 H, Ar); 7.56-7.61 (м, 2 H, Ar); 8.95 (с, 1H, 10-CH); 7.92 (уш.с, 1 H, NH).
59ж	1.64-2.00 (м, 10 H, 2,3-CH_2, 3CH_2); 2.71 (т, 2 H, *J* = 6.5, 4-CH_2); 2.75 (с, 3 H, SCH_3); 3.21-3.26 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.58 (т, 2 H, *J* = 6.5, 1-CH_2); 8.88 (с, 1 H, CH).
59з	1.65-2.00 (м, 10 H, 2,3-CH_2, 3CH_2); 2.72 (т, 2 H, *J* = 5.9, 4-CH_2); 3.22-3.28 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.58 (т, 2 H, *J* = 5.9, 1-CH_2); 4.14 (с, 2 H, SCH_2); 4.34 (д, 2 H, *J* = 5.9, NH$\underline{CH_2}$); 7.16-7.28 (м, 5 H, C_6H_5); 8.45 (т, 1 H, *J* = 5.9, NH); 8.88 (с, 1 H, CH).
59и	1.65-2.00 (м, 10 H, 2,3-CH_2, 3CH_2); 2.71 (т, 2 H, *J* = 6.5, 4-CH_2); 3.22-3.29 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.57 (т, 2 H, *J* = 6.5, 1-CH_2); 5.05 (с, 2 H, SCH_2); 7.83 (т, 1 H, *J* = 8.0, Ar); 8.45-8.51 (м, 2 H, Ar); 8.81(с, 1 H, CH); 8.90 (дд, 1 H, ^1J = 2.2, ^2J = 1.4, Ar).
59к	2.17-2.27 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.75 (с, 3 H, SCH_3); 3.00 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.47 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.56-3.61 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.73-3.79 (м, 4 H, O(CH_2)$_2$); 8.86 (с, 1 H, CH).

Продолжение таблицы 65

1	2
59л	2.17-2.27 (м, 2 H, 2-CH_2); 3.01 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.47 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.58-3.63 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.73-3.79 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.78 (с, 2 H, SCH_2); 7.70-7.76 (м, 2 H, Ar); 8.11-8.17 (м, 2 H, Ar); 8.90 (с, 1 H, CH).
60а	1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 1.95-2.02 (м, 4 H, 2CH_2); 3.44 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.62-3.70 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.15 (с, 3 H, OCH_3); 4.81 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.63 (с, 1H, 10-CH).
60б	1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 1.51 (т, 3 H, *J* = 7.2, $OCH_2\underline{CH_3}$); 1.95-2.01 (м, 4 H, 2CH_2); 3.44 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.63-3.68 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.62 (к, 2 H, *J* = 7.1, $O\underline{CH_2}CH_3$); 4.81 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.61 (с, 1H, 10-CH).
60в	1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 1.65-1.79 (м, 6 H, 3CH_2); 3.18-3.24 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.49 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.18 (с, 3 H, OCH_3); 4.66 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.41 (с, 1H, 10-CH).
60г	1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 1.52 (т, 3 H, *J* = 7.1, $OCH_2\underline{CH_3}$); 1.64-1.79 (м, 6 H, 3CH_2); 3.18-3.24 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.49 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.65 (к, 2 H, *J* = 7.1, $O\underline{CH_2}CH_3$); 4.66 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.67 (с, 1H, 10-CH).
60д	1.64-2.00 (м, 10 H, 2,3-CH_2, 3CH_2); 2.72 (т, 2 H, *J* = 5.8, 4-CH_2); 3.19-3.25 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.59 (т, 2 H, *J* = 6.5, 1-CH_2); 4.17 (с, 3 H, OCH_3); 8.67 (с, 1 H, CH).
60е	1.52 (т, 3 H, *J* = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$); 1.64-2.00 (м, 10 H, 2,3-CH_2, 3CH_2); 2.72 (т, 2 H, *J* = 5.8, 4-CH_2); 3.19-3.26 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.59 (т, 2 H, *J* = 6.5, 1-CH_2); 4.64 (к, 2 H, *J* = 7.1, $\underline{CH_2}CH_3$); 8.65 (с, 1 H, CH).
60ж	2.16-2.28 (м, 2 H, 2-CH_2); 3.00 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.48 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.54-3.60 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.73-3.79 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.17 (с, 3 H, OCH_3); 8.66 (с, 1 H, CH).
60з	1.52 (т, 3 H, *J* = 7.1, $CH_2\underline{CH_3}$); 2.17-2.28 (м, 2 H, 2-CH_2); 3.00 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.48 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.53-3.60 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.74-3.80 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.64 (к, 2 H, *J* = 7.1, $\underline{CH_2}CH_3$); 8.63 (с, 1 H, CH).

Таблица 66

Физико-химические характеристики конденсированных 4-амино-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов **61а-г, 62а-д, 63а-и, 64а-е**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
61а	89	0.65	203-204	67.79	6.25	15.15	6.83	$C_{26}H_{29}N_5OS$	67.94	6.36	15.24	6.98
61б	96	0.68	187-188	63.93	7.62	17.86	6.75	$C_{25}H_{36}N_6OS$	64.07	7.74	17.93	6.84
61в	96	0.69	197-198	61.43	6.78	17.86	6.75	$C_{24}H_{32}N_6O_2S$	61.51	6.88	17.93	6.84
61г	96	0.67	190-191	65.75	7.03	15.88	7.21	$C_{24}H_{31}N_5OS$	65.87	7.14	16.00	7.33

Продолжение таблицы 66

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
62а	97.1	0.68	215-216	62.92	6.60	15.84	7.21	$C_{23}H_{29}N_5O_2S$	62.84	6.65	15.93	7.29
62б	92.2	0.68	194-195	65.79	7.19	15.93	7.25	$C_{24}H_{31}N_5OS$	65.87	7.14	16.00	7.33
62в	77.6	0.65	190-191	64.23	5.99	15.51	7.21	$C_{24}H_{27}N_5O_2S$	64.12	6.05	15.58	7.13
62г	81.8	0.64	244-245	65.28	6.18	18.16	6.88	$C_{25}H_{28}N_6OS$	65.19	6.13	18.25	6.96
62д	84.2	0.68	229-230	65.12	6.07	18.20	7.03	$C_{25}H_{28}N_6OS$	65.19	6.13	18.25	6.96
63а	82	0.75	165-166	69.82	6.45	16.17	7.51	$C_{25}H_{27}N_5S$	69.90	6.34	16.30	7.46
63б	80	0.75	154-155	70.51	6.65	15.85	7.39	$C_{26}H_{29}N_5S$	70.40	6.59	15.79	7.23
63в	91	0.76	173-174	66.76	7.34	17.63	8.06	$C_{22}H_{29}N_5S$	66.80	7.39	17.70	8.10
63г	84.1	0.76	225-226	62.57	6.51	18.15	8.23	$C_{20}H_{25}N_5OS$	62.64	6.57	18.26	8.36
63д	87	0.76	138-139	64.12	7.02	16.95	7.71	$C_{22}H_{29}N_5OS$	64.20	7.10	17.02	7.79
63е	89	0.76	310-312	62.73	6.78	21.89	8.28	$C_{20}H_{26}N_6S$	62.80	6.85	21.97	8.38
63ж	95.7	0.76	160-161	65.17	6.82	16.46	7.51	$C_{23}H_{29}N_5OS$	65.22	6.90	16.53	7.57
63з	95	0.76	78-79	67.96	7.78	16.45	7.51	$C_{24}H_{33}N_5S$	68.05	7.85	16.53	7.57
63и	93.2	0.76	98-99	65.27	7.08	19.82	7.50	$C_{23}H_{30}N_6S$	65.37	7.16	19.89	7.59
64а	87.2	0.75	210-212	66.21	5.65	16.85	7.59	$C_{23}H_{23}N_5OS$	66.16	5.55	16.77	7.68
64б	82	0.76	215-216	62.57	6.48	18.17	8.28	$C_{20}H_{25}N_5OS$	62.64	6.57	18.26	8.36
64в	95.6	0.64	197-198	63.38	6.79	17.56	7.98	$C_{21}H_{27}N_5OS$	63.45	6.85	17.62	8.06
64г	93.5	0.76	219-220	58.29	5.92	22.59	8.60	$C_{18}H_{22}N_6OS$	58.36	5.99	22.68	8.65
64д	94.4	0.76	198-199	66.72	5.78	16.14	7.38	$C_{24}H_{25}N_5OS$	66.80	5.84	16.23	7.43
64е	95.2	0.76	243-245	59.13	5.93	18.09	8.27	$C_{19}H_{23}N_5O_2S$	59.20	6.01	18.17	8.32

*ТСХ в системе пиридин–этанол, 1:2.

Таблица 67

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **61а-г, 62а-д, 63а-и, 64а-е**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
1	2
61а	1.35 (с, 3 H, CH_3); 1.36 (с, 3 H, CH_3); 1.61 (д, 3 H, *J* = 7.0, CH<u>CH</u>$_3$); 1.94-2.01 (м, 4 H, 2CH_2); 3.44 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.58-3.65 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 4.77 (уш.с, 2 H, 4-CH_2); 5.53-5.65 (м, 1 H, <u>CH</u>CH_3); 7.11-7.18 (м, 1 H, Ar); 7.22-7.29 (м, 2 H, Ar); 7.37 (уш.д, 1 H, *J* = 8.0, NH); 7.40-7.46 (м, 2 H, Ar); 8.35 (с, 1 H, 10-CH).

Продолжение таблицы 67

1	2
61б	1.11 (т, 6 H, *J* = 7.2, $N(CH_2\underline{CH_3})_2$); 1.36 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 1.78-1.87 (м, 2 H, $NHCH_2\underline{CH_2}$); 1.92-2.01 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.53-2.69 (м, 6 H, $CH_2N(CH_2)_2$); 3.46 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.57-3.64 (м, 6 H, $NH\underline{CH_2}CH_2$, $N(CH_2)_2$); 4.77 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.52 (уш.т, 1 H, *J* = 5.2, NH); 8.39 (с, 1 H, 10-CH).
61в	1.35 (с, 6H, $2CH_3$); 1.93-2.01 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.48-2.51 (м, 3 H, CH_2OH); 2.62-2.67 (м, 4 H, $CH_2N(\underline{CH_2})_2$); 3.45 (с, 2 H, 1-$CH_2$); 3.54-3.63 (м, 4 H, 5-$N(CH_2)_2$, $\underline{CH_2}N(CH_2)_2$); 3.88-3.92 (м, 4 H, 8-$N(CH_2)_2$); 4.78 (с, 2 H, 4-$CH_2$), 8.45 (с, 1 H, 10-CH).
61г	1.00 (д, 3 H, *J* = 6.2, $CH\underline{CH_3}$); 1.20-1.38 (м, 2 H, $CH\underline{CH_2}$); 1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.68-1.84 (м, 3 H, $CHCH_2$); 1.93-2.02 (м, 4 H, $2CH_2$); 3.00-3.13 (м, 2 H, 8-$N\underline{CH_2}CH_2$); 3.47 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.57-3.64 (м, 4 H, 5-$N(CH_2)_2$); 4.65-4.74 (м, 2 H, 8-$NCH_2\underline{CH_2}$); 4.79 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.43 (с, 1 H, 10-CH).
62а	1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.64-1.78 (м, 6 H, $3CH_2$); 3.15-3.20 (м, 4 H, 5-$N(CH_2)_2$); 3.51 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.77-3.81 (м, 4 H, 8-$N(CH_2)_2$); 3.89-3.94 (м, 4 H, 8-$O(CH_2)_2$); 4.69 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.55 (с, 1 H, 10-CH).
62б	1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.64-1.80 (м, 12 H, $6CH_2$ пиперидин); 3.13-3.18 (м, 4 H, 5-$N(CH_2)_2$); 3.52 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.89-3.94 (м, 4 H, 8-$N(CH_2)_2$); 4.65 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.47 (с, 1 H, 10-CH).
62в	1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.61-1.79 (м, 6 H, $3CH_2$); 3.15-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.51 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.66 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.74 (д, 2 H, *J* = 5.7, $NHC\underline{H_2}$); 6.25-6.31 (м, 2 H, CH); 7.38 (дд, 1 H, J^1 = 1.9, J^2 = 0.8, CH); 7.84 (уш.т, 1 H, *J* = 5.7, NH); 8.48 (с, 1 H, 10-CH).
62г	1.35 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.65-1.77 (м, 6 H, $3CH_2$); 3.15-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.49 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.66 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.76 (д, 2 H, *J* = 6.0, $NHC\underline{H_2}$); 7.27-7.30 (м, 2 H, 2CH); 8.40-8.44 (м, 2 H, 2CH); 7.99 (уш.т, 1 H, *J* = 6.0, NH); 8.47 (с, 1 H, 10-CH).
62д	1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.64-1.79 (м, 6 H, $3CH_2$); 3.15-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.50 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.67 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.85 (д, 2 H, *J* = 5.7, $NHC\underline{H_2}$); 7.17 (ддд, 1 H, J_1 = 7.5, J_2 = 4.8, J_3 = 1.0, CH); 7.34 (дт, 1 H, J_1 = 7.8, J_2 = 1.0, CH); 7.63 (тд, 1 H, J_1 = 7.5, J_2 = 1.8, CH); 7.87 (уш.т, 1 H, *J* = 5.7, NH); 8.44 (с, 1 H, 10-CH); 8.50 (ддд, 1 H, J_1 = 4.8, J_2 = 1.8, J_3 = 1.0, CH).
63а	1.62-1.98 (м, 10 H, 2,3-CH_2, $3CH_2$); 2.72 (т, 2 H, *J* = 5.7, 4-CH_2); 3.14-3.22 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.59 (т, 2 H, *J* = 6.5, 1-CH_2); 4.77 (д, 2 H, *J* = 5.9, $NH\underline{CH_2}$); 7.14-7.40 (м, 5 H, Ar); 7.75 (уш, 1 H, NH); 8.43 (с, 1 H, CH).
63б	1.62-1.98 (м, 10 H, 2,3-CH_2, $3CH_2$); 2.72 (т, 2 H, *J* = 5.7, 4-CH_2); 2.94-3.01 (м, 2 H, $NHCH_2\underline{CH_2}$); 3.14-3.22 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.60 (т, 2 H, *J* = 6.4, 1-CH_2); 3.71-3.79 (м, 2 H, $NH\underline{CH_2}$); 7.12-7.28 (м, 6 H, NH, Ar); 8.46 (с, 1 H, CH).
63в	0.98 (д, 6 H, *J* = 6.7, $CH(\underline{CH_3})_2$); 1.62-1.98 (м, 10 H, $3CH_2$, 2,3-CH_2); 2.00-2.12 (м, 1 H, $\underline{CH}(CH_3)_2$); 2.69-2.75 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.15-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.33-3.39 (м, 2 H, $NH\underline{CH_2}$); 3.56-3.63 (м, 2 H, 1-CH_2); 7.08 (ш, 1 H, NH); 8.40 (с, 1H, CH).
63г	1.61-1.82 (м, 8 H) и 1.87-1.97 (м, 2H) ($3CH_2$, 2,3-CH_2); 2.69-2.74 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.13-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.54-3.69 (м, 6 H, $NH\underline{CH_2}$, $\underline{CH_2}OH$, 1-CH_2); 4.50 (ш, 1 H, OH); 7.06 (уш. т, 1 H, *J* = 5.0, NH); 8.42 (с, 1 H, CH).
63д	1.61-1.82 (м, 10 H) и 1.86-1.97 (м, 2 H) ($3CH_2$, 2,3-CH_2, $NHCH_2\underline{CH_2}$); 2.68-2.74 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.13-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.31 (с, 3 H, OCH_3); 3.46 (т, 2 H, *J* = 6.0, $C\underline{H_2}OCH_3$); 3.55-3.63 (м, 4 H, $NH\underline{CH_2}$, 1-CH_2); 7.09 (уш. т, 1H, *J* = 5.5, NH); 8.42 (с, 1 H, CH).
63е	1.61-1.97 (м, 10 H, $3CH_2$, 2,3-CH_2); 2.18 (ш, 2 H, NH_2); 2.68-2.74 (м, 2 H, 4-CH_2); 2.87 (т, 2 H, *J* = 6.0, $\underline{CH_2}NH_2$); 3.13-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.52-3.61 (м, 4 H, $NH\underline{CH_2}$, 1-CH_2); 7.13 (ш, 1 H, NH), 8.41 (с, 1 H, CH).
63ж	1.61-2.05 (м, 14 H, $3CH_2$, 2,3-CH_2, $OCH_2(\underline{CH_2})_2$); 2.68-2.74 (м, 2 H, 4-$CH_2$); 3.13-3.21 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.49-3.90 (м, 6 H, $NH\underline{CH_2}$, OCH_2, 1-CH_2); 4.09-4.18 (м, 1 H, $NHCH_2\underline{CH}$); 7.09 (уш. т, 1 H, *J* = 5.7, NH); 8.41 (с, 1 H, CH).

Продолжение таблицы 67

1	2
63з	1.01 (т, 6 H, *J* = 7.4, $2CH_2\underline{CH_3}$); 1.62-1.96 (м, 14 H, $3CH_2$, 2,3-CH_2, $2\underline{CH_2}CH_3$); 2.68-2.74 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.13-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.56-3.71 (м, 2 H, 1-CH_2, $N(CH_2)_2$); 8.41 (с, 1H, CH).
63и	1.61-1.97 (м, 10 H, $3CH_2$, 2,3-CH_2); 2.28 (с, 3 H, NCH_3); 2.47-2.53 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 2.68-2.74 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.13-3.19 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.56-3.63 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.86-3.94 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 8.48 (с, 1 H, CH).
64а	2.15-2.25 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.96 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.47 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.48-3.54 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.74-3.80 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.77 (д, 2 H, *J* = 5.9, $NH\underline{CH_2}$); 7.15-7.41 (м, 5 H, Ar); 7.78 (уш, 1 H, NH); 8.42 (с, 1 H, CH).
64б	0.99 (т, 3 H, *J* = 7.3, $CH_2\underline{CH_3}$); 1.37-1.49 (м, 2 H, $\underline{CH_2}CH_3$); 1.61-1.70 (м, 2 H, $\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.15-2.24 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.96 (т, 2 H, *J* = 7.0, 3-CH_2); 3.47 (т, 2 H, *J* = 7.4, 1-CH_2); 3.49-3.56 (м, 6 H, $NH\underline{CH_2}$, $N(CH_2)_2$); 3.75-3.78 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 7.06 (уш. т, 1 H, *J* = 5.5, NH); 8.39 (с, 1 H, CH).
64в	0.98 (д, 6 H, *J* = 6.5, $CH(\underline{CH_3})_2$); 1.53-1.60 (м, 1 H, $\underline{CH}(CH_3)_2$); 1.66-1.79 (м, 2 H, $CH\underline{CH_2}$); 2.15-2.25 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.96 (т, 2 H, *J* = 7.1, 3-CH_2); 3.47 (т, 2 H, *J* = 7.4, 1-CH_2); 3.48-3.51 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.53-3.57 (м, 2 H, $NH\underline{CH_2}$); 3.75-3.78 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 7.03 (уш. т, 1H, *J* = 5.5, NH); 8.39 (с, 1 H, CH).
64г	2.15-2.25 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.50 (ш, 2 H, NH_2); 2.89 (т, 2 H, *J* = 6.0, $\underline{CH_2}NH_2$); 2.96 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.47 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.48-3.53 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.55-3.62 (м, 2 H, $NH\underline{CH_2}$); 3.74-3.79 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 7.16 (уш. т, 1 H, *J* = 5.2, NH); 8.40 (с, 1 H, CH).
64д	2.15-2.26 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.91-3.01 (м, 4 H, $\underline{CH_2}C_6H_5$, 3-CH_2); 3.48 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.49-3.52 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.70-3.80 (м, 6 H, $NH\underline{CH_2}$, $O(CH_2)_2$); 7.11-7.19 (м, 1H, NH); 7.21-7.30 (м, 5 H, Ar); 8.44 (с, 1 H, CH).
64е	1.75-1.85 (м, 2 H, $NHCH_2\underline{CH_2}$); 2.14-2.25 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.96 (т, 2 H, *J* = 7.1, 3-CH_2); 3.43-3.68 (м, 9 H, $N(CH_2)_2$, 1-CH_2, CH_2OH); 3.60-3.68 (м, 2 H, $NH\underline{CH_2}$); 3.72-3.80 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 7.16 (уш. т, 1 H, *J* = 5.5, NH); 8.41 (с, 1 H, CH).

Таблица 68

Физико-химические характеристики конденсированных 4-амино-2-алкилсульфанил-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиримидинов **66а,б, 67а-г, 68а-ж, 69а,б, 70а-в, 71, 72а,б**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
66а	81	0.71	211–212	60.83	5.79	17.19	13.10	$C_{25}H_{28}N_6OS_2$	60.95	5.73	17.06	13.02
66б	78	0.71	215–216	58.64	6.25	14.78	13.49	$C_{23}H_{29}N_5O_2S_2$	58.57	6.20	14.85	13.60
67а	79	0.63	229-230	57.58	6.39	15.13	13.86	$C_{22}H_{29}N_5O_2S_2$	57.49	6.36	15.24	13.95
67б	79	0.63	104-105	61.24	7.08	14.72	13.48	$C_{24}H_{33}N_5OS_2$	61.11	7.05	14.85	13.60
67в	91	0.65	219-220	62.20	7.00	14.57	13.15	$C_{25}H_{33}N_5OS_2$	62.08	6.88	14.48	13.26

Продолжение таблицы 68

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
67г	89	0.64	252-253	59.47	6.39	14.55	13.28	$C_{24}H_{31}N_5O_2S_2$	59.35	6.43	14.42	13.20
68а	83	0.68	220-221	59.18	6.77	14.29	13.08	$C_{24}H_{33}N_5O_2S_2$	59.11	6.82	14.36	13.15
68б	86	0.68	195-196	58.75	7.15	15.76	11.99	$C_{26}H_{38}N_6O_2S_2$	58.84	7.22	15.83	12.08
68в	95	0.65	200-201	57.38	6.17	13.87	12.72	$C_{24}H_{31}N_5O_3S_2$	57.46	6.23	13.96	12.78
68г	73	0.66	172-175	57.84	5.39	14.12	12.79	$C_{24}H_{27}N_5O_3S_2$	57.93	5.47	14.07	12.89
68д	86	0.65	200-202	56.64	6.37	15.75	12.02	$C_{25}H_{34}N_6O_3S_2$.	56.58	6.46	15.84	12.08
68е	80	0.65	231–232	59.93	6.98	13.81	12.67	$C_{25}H_{35}N_5O_2S_2$.	59.85	7.03	13.96	12.78
68ж	81	0.68	206–207	62.36	6.25	14.69	11.03	$C_{30}H_{36}N_6O_2S_2$	62.47	6.29	14.57	11.12
69а	73	0.70	119–120	63.37	7.26	15.24	14.17	$C_{24}H_{33}N_5S_2$	63.26	7.30	15.37	14.07
69б	74	0.73	159–160	61.25	5.64	15.42	14.34	$C_{23}H_{25}N_5OS_2$	61.17	5.58	15.51	14.20
70а	90	0.68	135-136	60.48	6.79	15.42	13.94	$C_{23}H_{31}N_5OS_2$	60.36	6.83	15.30	14.01
70б	76	0.68	144-145	61.37	7.25	17.76	13.54	$C_{24}H_{34}N_6S_2$	61.24	7.28	17.85	13.62
70в	75	0.69	104-105	61.82	5.81	15.18	13.65	$C_{24}H_{27}N_5OS_2$	61.91	5.84	15.04	13.77
71	83	0.62	198–200	65.08	5.99	13.67	12.28	$C_{28}H_{31}N_5OS_2$	64.96	6.04	13.53	12.39
72а	80	0.59	241–242	59.08	5.83	16.49	14.88	$C_{21}H_{25}N_5OS_2$	58.99	5.89	16.38	15.00
72б	83	0.60	240–241	56.98	5.72	15.88	14.32	$C_{21}H_{25}N_5O_2S_2$	56.86	5.68	15.79	14.46

*ТСХ в системе этанол–хлороформ, 3:1.

Таблица 69

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **66а,б, 67а-г, 68а-ж, 69а,б, 70а-в, 71, 72а,б**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
1	2
66а	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.93-2.01 (м, 4 H, 2CH_2); 2.49 (с, 3 H, SCH_3); 3.45 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.59-3.65 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.73 (д, 2H, *J* = 5.9, NHC$\underline{H_2}$); 4.77 (с, 2H, 4-CH_2); 7.25 (дд, 1H, *J* = 7.7, *J* = 4.8, CH_{Py}); 7.77 (ддд, 1H, *J* = 7.7, *J* = 1.9, *J* = 1.6, CH_{Py}); 7.87 (уш. т, 1H, *J* = 5.9, NH); 8.40 (дд, 1H, *J* = 4.8, *J* = 1.6, CH_{Py}); 8.58 (д, 1 H, *J* = 1.9, CH_{Py}).
66б	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.91-2.03 (м, 4 H, 2CH_2); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 3.46 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.59-3.64 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.74-3.80 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.84-3.90 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.79 (с, 2 H, 4-CH_2).

Продолжение таблицы 69

1	2
67а	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.63-1.78 (м, 6 H, 3CH_2); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 3.00 (ш, 1 H, OH); 3.13-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.50 (с, 2 H, 1-CH_2), 3.58-3.68 (м, 4 H, $NH(C\underline{H}_2)_2$); 4.65 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.27 (уш.т, 1 H, *J* = 5.1, NH).
67б	0.95 (т, 3 H, *J* = 7.4, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.25 (д, 3 H, *J* = 6.5, $CHC\underline{H}_3$); 1.33 (с, 6 H, 2CH_3); 1.50-1.63 (м, 2 H, $C\underline{H}_2CH_3$); 1.64-1.79 (м, 6 H, 3CH_2); 2.51 (с, 3 H, SCH_3); 3.13-3.19 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.49 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.25-4.39 (м, 1 H, $C\underline{H}CH_3$); 4.64 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.00 (д, 1 H, *J* = 8.1, NH).
67в	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.64-1.79 (м, 12 H, 6CH_2); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 3.13-3.19 (м, 4 H, 5-$N(CH_2)_2$); 3.51 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.87-3.93 (м, 4 H, 8-$N(CH_2)_2$); 4.64 (с, 2 H, 4-CH_2).
67г	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.64-1.78 (м, 6 H, 3CH_2); 2.54 (с, 3 H, SCH_3); 3.14-3.20 (м, 4 H, 5-$N(CH_2)_2$); 3.51 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.76-3.81 (м, 4 H, 8-$N(CH_2)_2$); 3.88-3.93 (м, 4 H, 8-$O(CH_2)_2$); 4.75 (с, 2 H, 4-CH_2).
68а	0.98 (д, 6 H, *J* = 6.6, $CH(C\underline{H}_3)_2$); 1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.52-1.61 (м, 2 H, $CH\underline{CH}_2$); 1.64-1.78 (м, 1 H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 2.53 (с, 3 H, $SC\underline{H}_3$); 3.17-3.22 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.52 (с, 2 H, 1-$C\underline{H}_2$); 3.51-3.58 (м, 2 H, $NH\underline{CH}_2$); 3.75-3.81 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.68 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.28 (т, 1 H, *J* = 5.5, NH).
68б	1.11 (т, 6 H, *J* = 7.0, $N(CH_2)_2(\underline{CH_3})_2$); 1.34 (с, 6 H, 2$CH_3$); 1.78-1.88 (м, 2 H, $NHCH_2C\underline{H}_2$); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 2.58-2.68 (м, 6 H, $N(CH_2)_3$); 3.17-3.24 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.52 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.58-3.65 (м, 2 H, $NH\underline{CH}_2$); 3.75-3.82 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.68 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.85 (уш.т, 1 H, *J* = 5.0, NH).
68в	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.61-2.05 (м, 4 H, 2CH_2); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 3.16-3.24 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.51 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.54-3.74 (м, 3 H, $NHCH_2$, $CH\underline{H}$); 3.75-3.82 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.82-3.90 (м, 1 H, $C\underline{H}H$); 4.09-4.18 (м, 1 H, OCH); 4.68 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.37 (уш.т, 1 H, *J* = 5.7, NH).
68г	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 2.54 (с, 3 H, SCH_3); 3.18-3.24 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.51 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.76-3.82 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.68 (с, 2 H, 4-CH_2); 4.73 (д, 2 H, *J* = 5.6, $NHC\underline{H}_2$); 6.26-6.32 (м, 2 H, 2CH); 4.73 (уш.д, 1 H, *J* = 1.8, CH); 7.96 (уш.т, 1 H, *J* = 5.6, NH).
68д	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 2.54 (с, 3 H, SCH_3); 2.56 (т, 2 H, *J* = 5.6, $C\underline{H}_2OH$); 2.69-2.74 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.18-3.23 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.41 (ш, 1 H, OH); 3.53 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.59 (т, 2 H, *J* = 5.6, NCH_2); 3.76-3.82 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.94-4.00 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.67 (с, 2 H, 4-CH_2).
68е	0.91 (т, 3 H, *J* = 6.6, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.28-1.45 (м, 6 H, $CH_3(C\underline{H}_2)_3$); 1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.61-1.71 (м, 2H, $NHCH_2C\underline{H}_2$); 2.52 (с, 3 H, SCH_3); 3.15-3.25 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.46-3.56 (м, 4 H, $NHC\underline{H}_2$, 1-$C\underline{H}_2$); 3.74-3.84 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.68 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.30 (уш. т, 1 H, *J* = 5.4, NH).
68ж	1.21 (с, 6 H, 2CH_3); 2.30 (с, 3 H, NCH_3); 2.46-2.55 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.16-3.22 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.75-3.80 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.89-3.96 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.41 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.44 (с, 2 H, SCH_2); 4.64 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.15-7.29 (м, 3 H, CH); 7.37-7.43 (м, 2 H, CH).
69а	1.01 (т, 3 H, *J* = 7.3, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.30 (т, 3 H, *J* = 7.0, $NCH_2C\underline{H}_3$); 1.38-1.51 (м, 2 H, $C\underline{H}_2CH_3$); 1.66-1.78 (м, 4 H, 2,3-CH_2); 1.84-1.91 (м, 2 H, 4-CH_2); 1.91-1.99 (м, 4 H, 2CH_2); 2.51 (с, 3 H, SCH_3); 2.71 (т, 2 H, *J* = 5.9, 1-CH_2); 3.52-3.62 (м, 6 H, $NCH_2C\underline{H}_2$, $N(CH_2)_2$); 3.64-3.71 (м, 2 H, $NC\underline{H}_2CH_2$); 3.76 (к, 2H, *J* = 7.0, $NC\underline{H}_2CH_3$).
69б	1.70-1.79 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.84-1.92 (м, 2 H, 3-CH_2); 1.92-1.99 (м, 4 H, 2CH_2); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 2.71 (т, 2 H, *J* = 5.7, 4-CH_2); 3.49-3.65 (м, 6 H, $N(CH_2)_2$, 1-CH_2); 4.70 (д, 2 H, *J* = 5.6, $NHC\underline{H}_2$); 6.25-6.32 (м, 2 H, 2CH); 7.39 (дд, 1 H, J_1 = 1.7, J_2 = 0.7, CH); 7.66 (уш. т, 1 H, *J* = 5.6, NH).
70а	1.61-1.81 (м, 8 H, $NHCH_2C\underline{H}_2$, 3CH_2); 1.86-1.96 (м, 4 H, 2,3-CH_2); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 2.70 (т, 2 H, *J* = 5.9, 1-CH_2); 3.14-3.21 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.45 (т, 2 H, *J* = 6.1, OCH_2); 3.54-3.62 (м, 4 H, $NHC\underline{H}_2$, 4-CH_2); 7.21 (уш.т, 1 H, *J* = 5.6, NH).
70б	1.61-1.96 (м, 12 H, $NHCH_2C\underline{H}_2$, 2,3-CH_2, 3CH_2); 2.25 (с, 6 H, $N(CH_3)_2$); 2.37-2.43 (м, 2 H, 1-CH_2); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 2.66-2.73 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.13-3.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.54-3.62 (м, 4 H, $NHC\underline{H}_2$, NCH_2); 7.56 (уш.т, 1 H, *J* = 5.1, NH).

Продолжение таблицы 69

1	2
70в	1.54-1.96 (м, 10 H, 2,3-CH_2, 3CH_2); 2.53 (с, 3 H, SCH_3); 2.66-2.74 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.12-3.21 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.55-3.62 (м, 2 H, 4-CH_2); 4.71 (д, 2 H, *J* = 5.4, N<u>H</u>CH_2); 6.24-6.33 (м, 2 H, 2CH); 7.39 (уш.с, 1 H, CH); 7.82 (уш.т, 1 H, *J* = 5.4, NH).
71	1.69-1.79 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.81-1.91 (м, 2 H, 3-CH_2); 2.01-2.10 (м, 4 H, 2CH_2); 2.70 (т, 2 H, *J* = 5.2, 4-CH_2); 3.17-3.24 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.53 (т, 2 H, *J* = 6.5, 1-CH_2); 3.74-3.80 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.83-3.91 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.41 (с, 2 H, SCH_2); 7.14-7.28 (м, 3H, Ar); 7.37-7.42 (м, 2 H, Ar).
72а	2.00-2.10 (м, 4 H, 2CH_2); 2.12-2.24 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.52 (с, 3 H, SCH_3); 2.95 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.47 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.47-3.52 (4H, м, $N(CH_2)_2$); 3.73-3.78 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.82-3.89 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$).
72б	2.14-2.25 (м, 2H, 2-CH_2); 2.55 (с, 3 H, SCH_3); 2.98 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.48 (т, 2 H, *J* = 7.4, 1-CH_2); 3.49–3.55 (м, 4 H, 4-$N(CH_2)_2$); 3.73-3.81 (м, 8 H, 7-$N(CH_2)_2$, 4-$O(CH_2)_2$); 3.86-3.92 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$).

Таблица 70

Физико-химические характеристики конденсированных 4-алкокси-2-алкилсульфанил-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиримидинов **73а-д** и 2,2-диметил-8-алкилтио-10-(метилтио)-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2*H*-пирано[4”,3”:4’,5’]пиридо[3’,2’:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов **75а-д**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
73а	81	0.67	190-191	57.75	5.76	13.37	15.32	$C_{20}H_{24}N_4O_2S_2$	57.67	5.81	13.45	15.40
73б	77	0.66	188–189	58.49	6.15	13.15	14.78	$C_{21}H_{26}N_4O_2S_2$	58.58	6.09	13.01	14.89
73в	80	0.63	178–179	62.13	5.72	10.63	12.35	$C_{27}H_{30}N_4O_3S_2$	62.04	5.79	10.72	12.27
73г	88	0.65	206–207	59.90	6.10	14.08	16.14	$C_{20}H_{24}N_4OS_2$	59.97	6.04	13.99	16.01
73д	79	0.68	236–237	63.46	5.78	11.46	13.14	$C_{26}H_{28}N_4O_2S_2$	63.39	5.73	11.37	13.02
75а	93	0.70	193-195	58.52	6.76	10.47	18.13	$C_{26}H_{36}N_4O_2S_3$	58.61	6.81	10.52	18.06
75б	95	0.74	210-211	57.24	6.28	11.02	18.95	$C_{24}H_{32}N_4O_2S_3$	57.11	6.39	11.10	19.06
75в	92	0.72	210-211	55.51	5.75	10.72	18.46	$C_{24}H_{30}N_4O_3S_3$	55.57	5.83	10.80	18.55
75г	87	0.72	197-198	54.66	5.79	10.15	17.58	$C_{25}H_{32}N_4O_4S_3$	54.72	5.88	10.21	17.53
75д	96	0.70	230-232	60.12	5.56	10.32	17.80	$C_{27}H_{30}N_4O_2S_3$	60.19	5.61	10.40	17.86

*ТСХ в системе ДМФА–этанол, 1:2.

Таблица 71

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **73а-д** и **75а-д**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
73а	1.35 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.96-2.03 (м, 2H, $2CH_2$); 2.61 (с, 3 H, SCH_3); 3.37 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.66-3.74 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.13 (с, 3 H, OCH_3); 4.84 (с, 2 H, 4-CH_2).
73б	1.35 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.49 (т, 3 H, *J* = 7.1, $OCH_2C\underline{H}_3$); 1.95-2.00 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.58 (с, 3 H, SCH_3); 3.43 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.62-3.67 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.61 (к, 2 H, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$); 4.80 (с, 2 H, 4-CH_2).
73в	1.25 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.50 (т, 3 H, *J* = 7.0, $OCH_2C\underline{H}_3$); 3.21-3.26 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.38 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.75-3.80 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.48 (с, 2 H, SCH_2); 4.63 (к, 2 H, *J* = 7.0, $OC\underline{H}_2CH_3$); 4.65 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.17-7.30 (м, 3H, Ar); 7.39-7.45 (м, 2 H, Ar).
73г	1.49 (т, 3 H, *J* = 7.0, $OCH_2C\underline{H}_3$); 1.71-1.80 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.86-1.93 (м, 2 H, 3-CH_2); 1.93-2.00 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.59 (с, 3 H, SCH_3); 2.74 (т, 2 H, *J* = 5.9, 4-CH_2); 3.54 (т, 2 H, *J* = 6.3, 1-CH_2); 3.60-3.66 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.60 (к, 2 H, *J* = 7.0, $OC\underline{H}_2CH_3$).
73д	1.50 (т, 3 H, *J* = 7.1, $OCH_2C\underline{H}_3$); 1.71-1.81 (м, 2 H, 2-CH_2); 1.84-1.95 (м, 2 H, 3-CH_2); 2.66-2.74 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.22-3.30 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.45-3.54 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.74-3.83 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.47 (с, 2 H, SCH_2); 4.62 (к, 2H, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$); 7.17-7.32 (м, 3H, Ar); 7.38-7.46 (м, 2 H, Ar).
75а	0.91 (т, 3 H, *J* = 6.8, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.26-1.41 (м, 6 H, $3CH_2$); 1.45-1.54 (м, 2 H, $C\underline{H}_2CH_3$); 1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.74-1.85 (м, 2 H, $SCH_2C\underline{H}_2$); 2.61 (с, 3 H, SCH_3); 3.24-3.30 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.38 (т, 2 H, *J* = 7.3, SCH_2); 3.48 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.75-3.81 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.68 (с, 2 H, 4-CH_2).
75б	1.01 (д, 6 H, *J* = 6.5, $CH(C\underline{H}_3)_2$); 1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.65-1.74 (м, 2 H, $CHC\underline{H}_2$); 1.75-1.85 (м, 1 H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 2.62 (с, 3 H, SCH_3); 3.24-3.30 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.36-3.42 (м, 2 H, SCH_2); 3.49 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.76-3.81 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.67 (с, 2 H, 4-CH_2).
75в	1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.97-2.07 (м, 2 H, $SCH_2C\underline{H}_2$); 2.12 (с, 3 H, CCH_3); 2.59-2.65 (м, 2 H, CH_2CO); 2.67 (с, 3 H, SCH_3); 3.24-3.29 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.40 (т, 2 H, *J* = 7.1, SCH_2); 3.48 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.76-3.81 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.67 (с, 2 H, 4-CH_2).
75г	1.25 (т, 3 H, *J* = 7.1, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.36 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.04-2.14 (м, 2 H, $SCH_2C\underline{H}_2$); 2.46 (т, 2 H, *J* = 7.3, CH_2CO); 2.61 (с, 3 H, SCH_3); 3.24-3.30 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.45 (т, 2 H, *J* = 7.1, SCH_2); 3.47 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.76-3.82 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.10 (к, 2 H, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$); 4.67 (с, 2 H, 4-CH_2).
75д	1.37 (с, 6 H, $2CH_3$); 2.64 (с, 3 H, SCH_3); 3.05-3.12 (м, 2 H, $SCH_2C\underline{H}_2$); 3.24-3.31 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.50 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.57-3.64 (м, 2 H, SCH_2); 3.75-3.82 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.68 (с, 2 H, 4-CH_2); 7.15-7.32 (м, 5 H, Ar).

Таблица 72

Физико-химические характеристики конденсированных 4-гидразино-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 76а-д

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
76а	95	0.65	253-255	59.28	6.12	21.74	8.41	$C_{19}H_{24}N_6OS$	59.35	6.29	21.86	8.34

Продолжение таблицы 72

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
76б	89	0.63	245-247	59.77	5.82	24.85	9.28	$C_{17}H_{20}N_6S$	59.98	5.92	24.69	9.42
76в	97	0.65	231-232	60.86	6.14	23.83	8.89	$C_{18}H_{22}N_6S$	60.99	6.26	23.71	9.04
76г	98	0.55	273-275	58.65	5.68	25.87	9.70	$C_{16}H_{18}N_6OS$	58.87	5.56	25.75	9.82
76д	80	0.57	268-270	59.87	5.86	24.74	9.39	$C_{17}H_{20}N_6S$	59.98	5.92	24.69	9.42

*ТСХ в системе этанол–хлороформ, 1:3.

Таблица 73

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **76а-д**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
76а	1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 1.69-1.78 (м, 6 H, 3CH_2); 3.11-3.18 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.50 (с, 2 H, 1-CH_2); 4.58 (ш, 2 H, NH_2); 4.65 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.32 (с, 1 H, CH); 8.57 (уш. с, 1 H, NH).
76б	1.62-1.71 (м, 2 H, 3-CH_2); 1.76-1.91 (м, 6 H, 2-CH_2, 2CH_2); 2.65-2.72 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.44-3.50 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.51-3.58 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.74 (уш, 2 H, NH_2); 8.34 (с, 1 H, CH); 8.68 (уш, 1 H, NH).
76в	1.61-1.82 (м, 8 H, 3CH_2, 2-CH_2); 2.88-1.97 (м, 2 H, 3-CH_2); 2.68-2.74 (м, 4 H, 4-CH_2); 3.12-2.20 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.55-3.62 (м, 2 H, 1-CH_2); 4.52 (ш, 2 H, NH_2); 8.33 (с, 1 H, CH); 8.48 (ш, 1 H, NH).
76г	1.95-2.01 (м, 4 H, 2CH_2); 2.09-2.19 (м, 2 H, 2-CH_2); 3.21 (т, 2 H, *J* =7.3, 3-CH_2,); 3.40 (т, 2 H, J = 7.6, 1-CH_2,); 3.71-3.78 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.51 (ш, 2 H, NH_2); 8.26 (с, 1 H, CH); 8.31 (ш, 1 H, NH).
76д	1.64-1.74 (м, 6 H, 3CH_2); 2.11-2.22 (м, 2 H, 2-CH_2); 2.94 (т, 2 H, *J* = 7.2, 3-CH_2); 3.43 (т, 2 H, *J* = 7.5, 1-CH_2); 3.46-3.52 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.72 (ш, 2 H, NH_2); 8.30 (с, 1 H, CH); 8.54 (уш. с, 1 H, NH).

Таблица 74

Физико-химические характеристики конденсированных 9-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*-(1,5-*c*)]-пиримидинов **77а-д** и **78а-д**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
77а	75	0.71	327-329	60.78	5.71	21.42	8.25	$C_{20}H_{22}N_6OS$	60.89	5.62	21.30	8.13

Продолжение таблицы 74

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
77б	65	0.71	332-334	61.83	5.36	24.19	9.03	$C_{18}H_{18}N_6S$	61.69	5.18	23.98	9.15
77в	87.5	0.59	310-311	62.83	5.66	23.17	8.65	$C_{19}H_{20}N_6S$	62.61	5.53	23.06	8.80
77г	91	0.69	310-312	60.54	4.58	24.87	9.62	$C_{17}H_{16}N_6S$	60.70	4.79	24.98	9.53
77д	77	0.70	282-283	61.76	5.12	23.84	9.19	$C_{18}H_{18}N_6S$	61.69	5.18	23.98	9.15
78а	74	0.72	233-235	60.76	5.66	21.21	8.06	$C_{20}H_{22}N_6OS$	60.89	5.62	21.30	8.13
78б	81	0.71	272-273	61.83	5.36	24.19	9.03	$C_{18}H_{18}N_6S$	61.69	5.18	23.98	9.15
78в	98	0.62	210-211	62.83	5.66	23.17	8.65	$C_{19}H_{20}N_6S$	62.61	5.53	23.06	8.80
78г	72	0.67	267-269	60.54	4.58	24.87	9.62	$C_{17}H_{16}N_6S$	60.70	4.79	24.98	9.53
78д	85	0.66	201-202	61.61	5.22	23.89	9.21	$C_{18}H_{18}N_6S$	61.69	5.18	23.98	9.15

*ТСХ в системе *н*-BuOH–пиридин–этанол, 3:1:1.

Таблица 75

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **77а-д** и **78а-д**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
1	2
77а	1.38 (с, 6 H, 2CH_3); 1.63-1.79 (м, 6 H, 3CH_2); 3.15-3.21 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.49 (с, 2 H, 7-CH_2), 4.69 (с, 2 H, 10-CH_2); 9.45 (с, 1 H, 3-CH); 9.48 (с, 1 H, 5-CH).
77б	1.74-1.83 (м, 2 H, 3-CH_2); 1.89-2.01 (м, 6 H, 2-CH_2, 2CH_2); 2.73-2.79 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.53-3.58 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.59-3.66 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 9.33 (с, 1 H, 12-CH); 9.38 (с, 1 H, 10-CH).
77в	1.63-1.82 (м, 8 H, 3CH_2, 2-CH_2); 1.89-1.98 (м, 2 H, 3-CH_2); 2.70-2.76 (м, 4 H, 4-CH_2); 3.15-3.22 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.52-3.59 (м, 2 H, 1-CH_2); 9.40 (с, 1 H, 12-CH); 9.42 (с, 1 H, 10-CH).
77г	1.97-2.03 (м, 4 H, 2CH_2); 2.13-2.23 (м, 2 H, 2-CH_2); 3.25 (т, 2 H, *J* =7.3, 3-CH_2,); 3.43 (т, 2H, *J* = 7.6, 1-CH_2,); 3.73-3.79 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 9.30 (с, 1 H, 11-CH); 9.35 (с, 1 H, 9-CH).
77д	1.17-1.27 (м, 2 H, 8-CH_2); 1.70-1.74 (м, 6 H, 3CH_2); 2.99 (т, 2 H, *J* = 7.1, 9-CH_2); 3.47 (т, 2 H, *J* = 7.5, 7-CH_2); 3.50-3.54 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 9.35 (с, 1 H, 3-CH); 9.40 (с, 1 H, 5-CH).
78а	1.39 (с, 6 H, 2CH_3); 1.65-1.80 (м, 6 H, 3CH_2); 3.17-3.25 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 3.53 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.69 (с, 2 H, 10-CH_2); 8.47 (с, 1 H, 2-CH); 9.57 (с, 1 H, 5-CH).
78б	1.75-1.83 (м, 2 H, 3-CH_2); 1.90-2.01 (м, 6 H, 2-CH_2, 2CH_2); 2.74-2.80 (м, 2 H, 4-CH_2); 3.55-3.61 (м, 2 H, 1-CH_2); 3.62-3.67 (м, 4 H, N(CH_2)$_2$); 8.38 (с, 1 H, 9-CH); 9.45 (с, 1 H, 12-CH).

Продолжение таблицы 75

1	2
78в	1.65-1.86 (м, 8 H, 3CH_2, 2-CH_2); 1.94-2.03 (м, 2 H, 3-CH_2); 2.73-2.78 (м, 4 H, 4-CH_2); 3.20-3.26 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.60-3.66 (м, 2 H, 1-CH_2); 8.43 (с, 1 H, 9-CH); 9.52 (с, 1 H, 12-CH).
78г	1.98-2.03 (м, 4 H, 2CH_2); 2.15-2.26 (м, 2 H, 2-CH_2); 3.28 (т, 2 H, *J* =7.3, 3-CH_2,); 3.47 (т, 2H, *J* = 7.8, 1-CH_2,); 3.76-3.82 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 8.37 (с, 1 H, 8-CH); 9.46 (с, 1 H, 11-CH).
78д	1.69-1.74 (м, 6 H, 3CH_2); 2.18-2.29 (м, 2 H, 8-CH_2); 3.01 (т, 2 H, *J* = 7.1, 9-CH_2); 3.51 (т, 2 H, *J* = 7.5, 7-CH_2); 3.53-3.58 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 8.40 (с, 1 H, 2-CH); 9.50 (с, 1 H, 5-CH).

Таблица 76

Физико-химические характеристики конденсированных 4-гидразино-2-(алкилтио)-7-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиримидинов **79а-з**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
79а	82	0.63	266-267	54.82	5.78	20.11	15.46	$C_{19}H_{24}N_6OS_2$	54.78	5.81	20.17	15.40
79б	90	0.63	275-277	55.85	6.13	19.45	14.81	$C_{20}H_{26}N_6OS_2$	55.79	6.09	19.52	14.89
79в	88	0.61	261-262	51.81	5.62	19.37	14.76	$C_{19}H_{24}N_6O_2S_2$	52.76	5.59	19.43	14.83
79г	82	0.65	253-255	55.98	5.80	21.67	16.52	$C_{18}H_{22}N_6S_2$	55.93	5.74	21.74	16.59
79д	85	0.67	269-270	57.03	6.08	20.91	15.95	$C_{19}H_{24}N_6S_2$	56.97	6.04	20.98	16.01
79е	83	0.60	270-272	53.75	5.58	20.72	15.84	$C_{18}H_{22}N_6OS_2$	53.71	5.51	20.88	15.93
79ж	64	0.62	271-272	61.71	5.92	16.67	12.59	$C_{26}H_{30}N_6OS_2$	61.63	5.97	16.59	12.66
79з	87	0.64	272-273	60.28	5.56	17.47	13.28	$C_{24}H_{26}N_6OS_2$	60.22	5.48	17.56	13.40

*ТСХ в системе бутанол–уксусная кислота–вода, 4:2:5.

Таблица 77

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **79а-з**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
1	2
79а	1.34 (с, 6 H, 2CH_3); 1.93-2.01 (м, 4 H, 2CH_2); 2.52 (с, 3 H, SCH_3); 3.47 (с, 2 H, 1-CH_2); 3.57-3.64 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.48 (ш, 2 H, NH_2); 4.76 (с, 2 H, 4-CH_2); 8.48 (уш.с, 1 H, NH).

Продолжение таблицы 77

1	2
79б	1.33 (с, 6 Н, $2CH_3$); 1.62-1.80 (м, 6 Н, $3CH_2$); 2.53 (с, 3 Н, SCH_3); 3.12-3.19 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.51 (с, 2 Н, 1-CH_2); 4.51 (ш, 2 Н, NH_2); 4.65 (с, 2 Н, 4-CH_2); 8.65 (уш.с, 1 Н, NH).
79в	1.34 (с, 6 Н, $2CH_3$); 2.53 (с, 3 Н, SCH_3); 3.15-3.22 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.74-3.82 (м, 4 Н, $O(CH_2)_2$); 3.52 (с, 2 Н, 1-CH_2); 4.68 (с, 2 Н, 4-CH_2); 4.45 (ш, 2 Н, NH_2); 8.70 (уш.с, 1 Н, NH).
79г	1.70-1.79 (м, 2 Н, 3-CH_2); 1.83-1.93 (м, 2 Н, 2-CH_2); 1.91-2.00 (м, 4 Н, $2CH_2$); 2.53 (с, 3 Н, SCH_3); 2.70 (уш.т, 2 Н, *J* = 5.1, 4-CH_2); 3.56 (уш.т, *J* = 6.3, 2 Н, 1-CH_2); 3.56-3.62 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 4.41 (уш.с, 2 Н, NH_2); 8.41 (уш.с, 1 Н, NH).
79д	1.56-1.74 (м, 8 Н, 3-CH_2, $3CH_2$); 1.81-1.91 (м, 2 Н, 2-CH_2); 2.52 (с, 3 Н, SCH_3); 2.68 (уш.т, 2 Н, *J* = 5.8, 4-CH_2); 3.10-3.18 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.54 (уш.т, 2 Н, *J* = 6.4, 1-CH_2); 4.79 (уш.с, 2 Н, NH_2); 8.89 (уш.с, 1 Н, NH).
79ж	1.21 (с, 6 Н, $2CH_3$); 1.63-1.77 (м, 6 Н, $3CH_2$); 3.11-3.17 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.41 (с, 2 Н, 1-CH_2); 4.44 (с, 2 Н, SCH_2); 4.57 (ш, 2 Н, NH_2); 4.62 (с, 2 Н, 4-CH_2); 7.14-7.28 (м, 3 Н, Ar); 7.39-7.43 (м, 2 Н, Ar); 8.80 (уш.с, 1 Н, NH).

Таблица 78

Физико-химические характеристики конденсированных 5-(алкилтио)-9-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов **80а-к** и 5-этокси(гидразино)-9-циклоалкиламинопиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов **81а-ж, 82а-ж**

Соединение	Выход, %	R_f	$T_{пл}$, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
80а	92	0.58	269-270	56.39	5.24	19.58	14.95	$C_{20}H_{22}N_6OS_2$	56.31	5.20	19.70	15.03
80б	81	0.56	312-314	57.31	5.56	19.16	14.47	$C_{21}H_{24}N_6OS_2$	57.25	5.49	19.07	14.56
80в	85	0.56	294-295	54.35	5.06	18.87	14.40	$C_{20}H_{22}N_6O_2S_2$	54.28	5.01	18.99	14.49
80г	89	0.59	318-320	57.63	5.04	21.27	16.06	$C_{19}H_{20}N_6S_2$	57.55	5.08	21.19	16.17
80д	90	0.55	300-302	58.57	5.46	20.38	15.51	$C_{20}H_{22}N_6S_2$	58.51	5.40	20.47	15.62
80ж	90	0.60	304-306	54.32	4.58	20.98	16.01	$C_{18}H_{18}N_6OS_2$	54.25	4.55	21.09	16.09
80з	83	0.60	239-240	62.84	5.51	16.19	12.28	$C_{27}H_{28}N_6OS_2$	62.76	5.46	16.27	12.41
80к	93	0.62	274-275	61.52	4.98	17.28	12.04	$C_{25}H_{24}N_6OS_2$	61.45	4.95	17.20	13.12
81а	68	0.68	218-219	59.48	5.75	19.71	7.46	$C_{21}H_{24}N_6O_2S$	59.41	5.70	19.80	7.55
81б	70	0.68	213-214	60.32	6.02	19.25	7.24	$C_{22}H_{26}N_6O_2S$	60.25	5.98	19.16	7.31
81в	64	0.69	245-246	57.34	5.52	18.96	7.17	$C_{21}H_{24}N_6O_3S$	57.26	5.49	19.08	7.28

Продолжение таблицы 78

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
81г	71	0.65	239-240	60.97	5.68	21.18	8.04	$C_{20}H_{20}N_6OS$	60.89	5.62	21.30	8.13
81д	85	0.67	239-240	61.79	5.88	20.48	7.76	$C_{21}H_{24}N_6OS$	61.74	5.92	20.57	7.85
81е	71	0.64	271-272	58.59	5.46	20.35	7.74	$C_{20}H_{22}N_6O_2S$	58.52	5.40	20.47	7.81
81ж	65	0.65	273-274	57.62	5.05	21.13	7.98	$C_{19}H_{20}N_6O_2S$	57.56	5.08	21.20	8.09
82а	72	0.72	285-287	55.65	5.47	21.19	7.75	$C_{19}H_{22}N_8OS$	55.59	5.40	27.30	7.81
82б	85	0.75	321-323	56.65	5.76	26.31	7.47	$C_{20}H_{24}N_8OS$	56.58	5.70	26.40	7.55
82в	78	0.73	299-300	53.58	5.24	26.18	7.44	$C_{19}H_{22}N_8O_2S$	53.51	5.20	26.27	7.52
82г	79	0.75	280-282	56.86	5.27	29.34	8.36	$C_{18}H_{20}N_8S$	56.82	5.30	29.45	8.43
82д	92	0.75	298-300	57.91	5.66	28.31	8.04	$C_{19}H_{22}N_8S$	57.85	5.62	28.40	8.13
82е	84	0.73	287-288	54.58	5.12	28.19	7.98	$C_{18}H_{20}N_8OS$	54.53	5.08	28.26	8.09
82ж	79	0.71	289-290	53.45	4.78	29.21	8.29	$C_{17}H_{18}N_8OS$	53.39	4.74	29.30	8.38

*ТСХ в системе хлороформ–этанол–этилацетат, 1:1:1.

Таблица 79

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **80а-к, 81а-ж, 82а-ж**

Соединение	Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl_4:1/3)
1	2
80а	1.35 (с, 6 H, 2CH_3); 1.96-2.04 (м, 4 H, 2CH_2); 2.84 (с, 3 H, SCH_3); 3.34 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.58-3.68 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.79 (с, 2 H, 10-CH_2); 9.07 (с, 1 H, 3-CH).
80б	0.69 (с, 6 H, 2CH_3); 1.52-1.64 (м, 6 H, 3CH_2); 2.86 (с, 3 H, SCH_3); 3.02-3.08 (м, 6 H, 7-CH_2, $N(CH_2)_2$); 4.45 (с, 2 H, 10-CH_2); 8.58 (с, 1 H, 3-CH)
80в	1.37 (с, 6 H, 2CH_3); 3.01 (с, 3 H, SCH_3); 3.21 (т, 4 H, *J* = 5.1, $N(CH_2)_2$); 3.50 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.80 (т, 4 H, *J* = 4.6, $O(CH_2)_2$); 4.71 (с, 2 H, 10-CH_2); 8.61 (с, 1 H, 3-CH).
80г	1.73-1.82 (м, 2 H, 9-CH_2); 1.90-1.98 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.12-2.24 (м, 4 H, 2CH_2); 2.68-2.77 (м, 2 H, 10-CH_2); 2.85 (с, 3 H, SCH_3); 3.18-3.25 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.52-3.60 (м, 2 H, 7-CH_2); 9.28 (с, 1 H, 3-CH).
80д	1.71-1.86 (м, 8 H, 9-CH_2, 3CH_2); 1.90-1.97 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.72-2.79 (м, 2 H, 10-CH_2); 2.86 (с, 3 H, SCH_3); 3.20-3.28 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.55-3.64 (м, 2 H, 7-CH_2); 9.23 (с, 1 H, 3-CH).
80ж	2.12-2.23 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.86 (с, 3 H, SCH_3); 2.98 (т, 2 H, *J* = 7.2, 9-CH_2); 3.42 (т, 2 H, *J* = 7.7, 7-CH_2); 3.48-3.55 (м, 4 H, 10-$N(CH_2)_2$); 3.72-3.80 (м, 2 H, 10-CH_2); 9.47 (с, 1 H, 3-CH).

Продолжение таблицы 79

1	2
80з	1.23 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.64-1.78 (м, 6 H, $3CH_2$); 3.16-3.21 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.39 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.66 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.81 (с, 2 H, SCH_2); 7.24-7.36 (м, 3 H, Ar); 7.47-7.51 (м, 2 H, Ar); 9.20 (с, 1 H, 3-CH).
80к	1.73-1.93 (м, 4 H, 9-CH_2, 8-CH_2); 2.71-2.75 (м, 2 H, 10-CH_2); 3.22-3.27 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.77-3.81 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.46-3.52 (м, 2 H, 7-CH_2); 4.82 (с, 2 H, SCH_2); 7.25-7.37 (м, 3 H, Ar); 7.46-7.52 (м, 2 H, Ar); 9.20 (с, 1 H, 3-CH).
81а	1.37 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.65 (т, 3 H, *J* = 7.0, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.95-2.03 (м, 4 H, $2CH_2$); 3.43 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.60-3.68 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.79 (к, 2 H, *J* = 7.0, OCH_2); 4.80 (с, 2 H, 10-CH_2); 8.29 (с, 1 H, 2-CH).
81б	1.37 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.66 (т, 3 H, *J* = 7.1, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.69-1.80 (м, 6 H, $3CH_2$); 3.18-3.23 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.48 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.68 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.81 (к, 2 H, *J* = 7.1, OCH_2); 8.35 (с, 1 H, 2-CH).
81в	1.37 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.65 (т, 3 H, *J* = 7.0, $CH_2C\underline{H_3}$); 3.20-3.28 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.48 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.77-3.84 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.70 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.80 (к, 2 H, J = 7.0, OCH_2); 8.37 (с, 1 H, 2-CH).
81г	1.65 (т, 3 H, *J* = 7.0, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.72-1.82 (м, 2 H, 11-CH_2); 1.86-1.96 (м, 2 H, 11-CH_2); 1.96-2.04 (м, 4 H, 9-CH_2, 8-CH_2); 2.72 (уш. т, 2 H, *J* = 5.6, 10-CH_2); 3.49 (уш. т, 2 H, *J* = 6.2, 7-CH_2); 3.60-3.68 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.78 (к, 2 H, *J* = 7.1, OCH_2); 8.28 (с, 1 H, 2-CH).
81д	1.65 (т, 3 H, J = 7.1, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.62-1.84 (м, 8 H, $3CH_2$, 9-CH_2); 1.91-2.01 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.73 (уш. т, 2 H, *J* = 5.8, 10-CH_2); 3.17-3.25 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.57 (уш. т, 2 H, *J* = 6.5, 7-CH_2); 4.80 (к, 2 H, *J* = 7.1, OCH_2); 8.32 (с, 1 H, 2-CH).
81е	1.65 (т, 3 H, *J* = 7.0, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.76-1.82 (м, 2 H, 9-CH_2); 1.92-2.02 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.69-2.77 (м, 2 H, 10-CH_2); 3.20-3.30 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.53-3.61 (м, 2 H, 7-CH_2); 3.75-3.85 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.80 (к, 2 H, *J* = 7.0, OCH_2); 8.35 (с, 1 H, 2-CH).
81ж	1.61 (т, 3 H, *J* = 7.0, $CH_2C\underline{H_3}$); 2.15-2.26 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.96 (т, 2 H, *J* = 7.0, 9-CH_2); 3.42 (т, 2 H, *J* = 7.4, 8-CH_2); 3.49-3.58 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.73-3.83 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.79 (к, 2 H, *J* = 7.0, OCH_2); 8.41 (с, 1 H, 2-CH).
82а	1.37 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.91-2.01 (м, 4 H, $2CH_2$); 3.58 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.57-3.65 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 4.62 (ш, 2 H, NH_2); 4.79 (с, 2 H, 10-CH_2); 8.36 (с, 1 H, 2-CH); 8.99 (ш, 1 H, NH).
82б	1.34 (с, 6 H, $2CH_3$); 1.57-1.72 (м, 6 H, $3CH_2$); 3.11-3.16 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.63 (с, 2 H, 7-CH_2); 4.67 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.71 (уш.с, 2 H, NH_2); 8.57 (с, 1 H, 2-CH); 9.34 (уш.с, 1 H, NH).
82в	1.35 (с, 6 H, $2CH_3$); 3.15-3.21 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.66 (с, 2 H, 7-CH_2); 3.74-3.79 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 4.72 (с, 2 H, 10-CH_2); 4.74 (уш. с, 2 H, NH_2); 8.58 (с, 1 H, 2-CH); 9.35 (уш. с, 1 H, NH).
82г	1.71-1.81 (м, 2 H, 9-CH_2); 1.87-2.01 (м, 6 H, $2CH_2$, 8-CH_2); 2.74 (уш. т, 2 H, *J* = 5.7, 7-CH_2); 3.56-3.63 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.67 (уш. т, 2 H, *J* = 6.4, 10-CH_2); 4.50 (ш, 2 H, NH_2); 8.34 (с, 1 H, 2-CH); 8.90 (ш, 1 H, NH).
82д	1.63-1.83 (м, 8 H, 9-CH_2, $3CH_2$); 1.92-2.00 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.73 (т, 2 H, *J* = 5.9, 10-CH_2); 3.15-3.23 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.69 (т, 2 H, *J* = 6.5, 7-CH_2); 4.48 (ш, 2 H, NH_2); 8.31 (с, 1 H, 2-CH); 8.75 (ш, 1 H, NH).

Продолжение таблицы 79

1	2
82е	1.69-1.78 (м, 2 H, 9-CH_2); 2.85-2.94 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.70-2.75 (м, 2 H, 10-CH_2); 3.17-3.22 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.74-3.80 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.67-3.73 (м, 2 H, 7-CH_2); 4.69 (уш. с, 2 H, NH_2); 8.58 (с, 1 H, 2-CH); 9.29 (уш. с, 1 H, NH).
82ж	2.10-2.20 (м, 2 H, 8-CH_2); 2.97 (т, 2 H, *J* = 7.2, 9-CH_2); 3.46-3.51 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.72-3.78 (м, 4 H, $O(CH_2)_2$); 3.53 (т, 2 H, *J* = 7.7, 7-CH_2); 4.67 (уш. с, 2 H, NH_2); 8.54 (с, 1 H, 2-CH); 9.27 (уш. с, 1 H, NH).

УТВЕРЖДАЮ

Директор НТЦ ОФХ НАН РА,

член-корр. НАН РА, д.х.н.,

профессор В.О.Топузян

“ “ _____2017 г.

АКТ

о биологических испытаниях новых функционально замещенных гетероциклических систем – *N*-аминопроизводных пиридинов, 3-цианопиридин-2(1*H*)онов(тионов), азидопиридинов, триазоло[4,3-a]пиридинов, пиразолопиридинов, тиено(фуро)[2,3-b]пиридинов, пиридо[2,3-d]пиримидинов, тиено[3,2-d]пиримидинов, триазоло[4,3-c]([1,5-c])тиено[3,2-d]пиримидинов, конденсированных с пираноном, циклогексаноном и циклопентаноном.

Названные соединения впервые синтезированы в лаборатории синтеза психотропных препаратов Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА младшим научным сотрудником Ш.Ш.Дашян под руководством доктора химических наук, профессора Е.Г.Пароникяна, доктора химических наук, профессора, член корр. НАН РА А.С.Норавяна, с целью выявления и изучения биологических свойств синтезированных соединений. Испытания проводились в биологическом отделе института – в лабораториях “Фармакологии и патогистологии” (зав. лаб. к.б.н. Г. В. Гаспарян) и “Токсикологии и химиотерапии” (зав. лаб. к.б.н. Р. Е. Мурадян).

В лаборатории фармакологии (к.м.н., ст.н.с. И. А. Джагацпанян, к.б.н., ст.н.с. Р. Г. Пароникян, н.с. И. М. Назарян и н.с. А. Г. Акопян) проводили исследование нейротропных свойств 97 синтезированных соединений по общепринятым в психофармакологии моделям и методам [*Vogel H. G., Vogel W. H.* Psychjtropic and neurotropic activity In Drug Discovery and Evaluation: Pharmaco logical Assays. Springer/ Eds Vogel, H. E., Berlin & N-Y., 2008. p. 569-874]. Противосудорожная и прогностическая транквилизирующая активность соединений изучалась на мышах по влиянию препаратов на клонический компонент судорог, вызываемый подкожным введением коразола (90 *мг/кг*), т.е. по антагонизму с коразолом. Противосудорожную активность соединений определяли также по предупреждению тонико-экстерзорной фазы судорожного припадка максимального электрошока (МЭШ – 50 *мА*, длительность 0.2 *с*, частота колебаний 50 *имп./с*). О центральной н-холинолитической активности судили по предохранению от никотиновых тонических судорог. Никотин вводили животным внутрибрюшинно в дозе 8 *мг/кг*. На мышах исследовали также нежелательные побочные эффекты – центральный миорелаксантный эффект и нарушение координации движений по методу

“вращающегося стержня” [Vogel, H. G.,Vogel, W. H. *Psychjtropic and neurotropic activity In Drug Discovery and Evaluation. Pharmaco logical Assays Springer/* Eds Vogel, H. G., Vogel, W. H. *Berlin & N-Y.*, 1997. p. 246-350]. Седативное, активирующее и противотревожное действие изучали на крысах в тесте «открытое поле» при исследовании двигательной и ориентировочно-исследовательской активности [Джагацпанян И.А., Асрян А.Б.. *Эксперим. и клин.фармАкол.*, 1994, № 1, с. 5-8]. Для активных соединений определяли острую суточную токсичность.

Синтезированные соединения и препараты сравнения диазепам (Polfa, Польша) или этосуксимид (Pfizer, Италия) нерастворимы в воде, поэтому их вводили мышам внутрибрюшинно в виде суспензии с карбоксиметилцеллюлозой (Виади-Ингредиенты, Санкт Петербург, Россия) с твин-80 (Ferak Berlin, Германия). Синтезированные соединения вводили в диапазоне доз 10-200 *мг/кг*, а препараты сравнения – диазепам в дозах 0.1-0.3 и 1.0 *мг/кг* и этосуксимид в дозах 25-300 *мг/кг*, за 45 мин до введения судорожных агентов и нанесения электрического раздражения. Контрольным животным вводили эмульгатор. Проводилась статистическая обработка результатов с определением эффективных ($ЭД_{50}$), вызывающих противосудорожный эффект у 50% животных, нейротоксических ($ТД_{50}$), вызывающих нейротоксические эффекты у 50% животных, летальных ($ЛД_{50}$), вызывающих гибель 50% животных доз по методу Литчфильда и Уилкоксона[Беленький, М. Л., *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта Л.Медицина,* 1961. с. 152]. Определялись терапевтические (ТИ = $ЛД_{50}/ЭД_{50}$), защитные (ЗИ = $ТД_{50}/ЭД_{50}$) индексы синтезированных соединений и аналогов. Регистрацию спонтанного поведения у каждого отдельного животного осуществляли в течение 5 *мин*. О наличии седативного и активирующего действия судили по количеству горизонтальных (пересечения квадратов) и вертикальных (подъемы на задние лапы) перемещений, анксиолитический эффект оценивали по количеству обследованных ячеек у животных опытных и контрольных групп. Количество животных на этой модели составляло 8 особей для каждого изучаемого соединения, контрольной группы и референтного препарата. Для изучения исследовательской активности крыс синтезированные соединения и реферируемый препарат вводили животным внутрибрюшинно в виде суспензии, приготовленной на метилкарбоксицеллюлозе с твин-80 в дозах, не вызывающих побочные, нежелательные эффекты (50 и 2 *мг/кг* соответственно) за 45 *мин* до помещения в “открытое поле”. Контрольным животным вводили только эмульгатор.

В процессе изучения нейротропной активности производных 6,8-диаминопирано[3,4-*c*]пиридинов было установлено, что синтезированные производные обладали антикоразоловой активностью. Так, соединения **15п –** в дозе 50 *мг/кг,* **15е-и, л,р,х –** в дозе 100 *мг/кг* предупреждали судороги у 20-40 % животных. На уровне вышеуказанных доз у животных наблюда-

ли побочные нежелательные эффекты – нарушалась координация движений и появлялась миорелаксация. Иные закономерности отмечались для соединений **15у,ф,ц,ш-я.** Все они обладали выраженным потивосудорожным действием. Введение мышам соединений, начиная с дозы 25 *мг/кг*, сопрождалось предупреждением коразоловых судорог, и $ЭД_{50}$ у этих животных колебалась от 30 до 56 *мг/кг* (табл. 1). В этих дозах у мышей в основном не нарушалась координация движений, не наблюдались явления миорелаксации. Исключение составили соединения **15ц,э,ю**, которые, обладая выраженной противосудорожной активностью, в терапевтических дозах вызывали у животных миорелаксацию. В связи с этим эти соединения не были использованы в модели «открытое поле». Эффективная доза диазепама ($ЭД_{50}$ *мг/кг*) по антикоразоловому действию у мышей составила 0.5 *мг/кг*. В поведенческой модели «открытое поле» у крыс контрольной группы к диазепаму и к соединениям **15у,ф,ш,я** количество горизонтальных перемещений составляло 18.6 и 22.5, вертикальных – 1.1 и 6.5, а количество обследованных ячеек – 2.1 и 4.8 (табл. 2). Исследуемые соединения вызывают некоторые изменения показателей поведения в сравнении с контролем – при введении соединений **15у** и **15ф** наблюдается небольшая тенденция к угнетению горизонтальных перемещений животных, а соединения **15ш** и **15я** снижают способность подъема животных на задние лапки и уменьшают просесс обследования ими ячеек, что может быть связано с появлением под действием этих соединений слабой седации. Диазепам (2 *мг/кг*) вызывает значительное увеличение этих показателей, т.е., имеет место его антитревожное и активирующее действие.

При исследовании противосудорожного действия производных тетрациклических тиено-[3,2-d]пиримидинов **63**, **64** было обнаружено, что все производные в дозе 50 *мг/кг* обладают в той или иной степени антикоразоловой активностью. Однако среди них достаточно выраженная активность наблюдается у **63в,д,ж-и** и **64в,е**. Так, у **63в** и **63д** противосудорожный эффект наблюдается уже в дозе 16 *мг/кг*, а у **63и** – в дозе 21 *мг/кг*. Эффективная доза диазепама ($ЭД_{50}$ *мг/кг*) по антикоразоловому действию у мышей составляет 0.5 *мг/кг* (табл. 1). Побочные нежелательные эффекты от исследуемых препаратов – нарушение координации движений и миорелаксация у мышей в дозе 50 *мг/кг* не наблюдались, а для диазепама они отмечались в дозе 2.7 (1.4-5.5) *мг/кг*. В поведенческих опытах с «открытым полем» у крыс контрольной группы количество горизонтальных перемещений составляло 18.6 и 27.8, вертикальных – 1.1 и 7.0 и количество обследованных ячеек – 2.1 и 2.4 для диазепама и соединений, соответственно. Соединения **63д,ж-и** выраженно уменьшают количество горизонтальных и вертикальных перемещений в сравнении с собственным контролем, что позволяет думать о проявлении седативного действия.

При исследовании противосудорожного действия 2,4-дизамещенных пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов было обнаружено, что соединения **68а-д** и **75б-г** вызывают выраженный защитный противосудорожный и прогностический антитревожный эффект у мышей, который проявляется у животных, начиная с дозы 25 *мг/кг*, а статистически вычисленная доза ($ЭД_{50}$) колебалась от 23 до 56 мг/кг (табл. 1). Остальные соединения **68е,ж** и **75а,д** в дозе 50 *мг/кг* вызывают лишь у 40% животных защиту от клонических судорог и клонических подергиваний. Побочные нежелательные эффекты исследуемых препаратов – нарушение координации движений и миорелаксация у мышей в дозе 50 *мг/кг*, не наблюдались, а для диазепама они отмечались в дозе 2.7 (1.4–5.5) *мг/кг*. В поведенческих опытах с «открытым полем» у крыс контрольных групп количество горизонтальных перемещений составляло 18.6 и 43.2, вертикальных – 1.1 и 8.3 и количество обследованных ячеек – 2.1 и 2.4 для диазепама и соединений, соответственно. Среди исследуемых соединений **68в** и **75г** выраженно уменьшают количество горизонтальных перемещений. Вертикальные перемещения в сравнении с контролем меняются незначительно, а обследование ячеек угнетается предельно, что позволяет думать о проявлении седативного действия.

При исследовании противосудорожного действия триазоло[4,3-*c*(1,5-*c*)]пиримидинов **80-82** было обнаружено, что не все синтезированные производные обладали одинаковой антикоразоловой активностью. Так, среди изученных соединений **80е,ж, 81д,е** и **82в,ж –** в дозе 50 *мг/кг* предупреждали судороги лишь у 20-40 % животных. Иные закономерности отмечались в случае соединений **80в**, **81а-г,ж** и **82а,б,г,е.** Все они обладали выраженным противосудорожным действием. Введение мышам соединений, начиная с дозы 25 *мг/кг*, сопровождалось предупреждением коразоловых судорог, и $ЭД_{50}$ у этих животных колебалась от 30 до 56 *мг/кг* (табл. 1). В этих дозах у мышей не нарушалась координация движений, не наблюдались явления миорелаксации. Эффективная доза диазепама ($ЭД_{50}$ *мг/кг*) по антикоразоловому действию у мышей составила 0.5 мг/кг. Однако диазепам уже в дозе 2 *мг/кг* у мышей вызывает центральную миорелаксацию. В поведенческой модели «открытое поле» у крыс Контрольной группы к диазепаму и к соединениям **81в,г** и **82б,е** количество горизонтальных перемещений составляло 22.8, вертикальных – 5.4, а количество обследованных ячеек – 1.8 (табл. 2). Исследуемые соединения вызывают некоторые изменения показателей поведения в сравнении с контролем - при введении соединения **81г** наблюдается тенденция к угнетению горизонтальных перемещений животных (до 14.4), а остальные соединения не приводят к каким-либо изменениям показателей как горизонтальных, так и вертикальных перемещений. Однако все отобранные соединения увеличивают количество обследованных ячеек, что может быть связано с проявлением некоторой анксиолитической активности соединений.

Таблица 1

Сравнительная антикоразоловая активность соединений **15у,ф,ц,ш-я, 63в,д,ж-и**, **64в,е, 68а-д, 75б-г, 80в, 81а-г,ж, 82а,б,г,е** и диазепама

Соединения Препарат сравнения	Антагонизм с коразолом* ($ЭД_{50}$, *мг/кг*)	Соединения Препарат сравнения	Антагонизм с коразолом* ($ЭД_{50}$, *мг/кг*)
15у	30.0(17.1÷45.6)	**68в**	34.0 (25.3 ÷45.7)
15ф	32.0(20.0÷51.2)	**68г**	40.0 (23.5 ÷68.0)
15ц	56.0(36.0÷80.3)	**68д**	56.0 (36.0 ÷100.8)
15ш	33.0(24.8÷43.8)	**75б**	56.0 (36.0 ÷100.8)
15э	50.5(30.0÷72.5)	**75в**	40.0 (23.5 ÷68.0)
15ю	43.0(25.2÷73.9)	**75г**	23.0 (15.9 ÷ 33.1)
15я	41.0(23.5÷68.0)	**80в**	55.0 (39.2 ÷ 77.0)
63в	16.0 (8.8 ÷28.8)	**81а**	56.0 (43 ÷ 72.8)
63д	16.0 (8.8 ÷28.8)	**81б**	38.0 (29.2 ÷ 49.4)
63ж	26.5 (12.1 ÷ 58.3)	**81в**	35.0 (28.0 ÷ 43.75)
63з	23 (12.2 ÷ 47.5)	**81г**	40.0 (26.7 ÷ 60.0)
63и	21.0 (11.6 ÷ 37.8)	**81ж**	50.0 (39.0 ÷ 64.0)
64в	35.0 (2.8 ÷56.0)	**82а**	44.3 (35.44 ÷ 55.38)
64е	42 (26.2 ÷67.2)	**82б**	34.0 (27.86 ÷ 41.48)
68а	40.0 (23.5 ÷68.0)	**82г**	53.0 (36.6 ÷ 76.85)
68б	56.0 (36.0 ÷100.8)	**82е**	30.0(21.4 ÷ 42.0)
диазепам	0.51(0.39 ÷ 0.69)	диазепам	0.51(0.39 ÷ 0.69)

*В скобках уровни вероятности при $P = 0.05$

Таблица 2

Исследовательская активность соединений **15у,ф,ш,я, 63в,д,ж-и**, **64в,е, 68в, 75г, 81в,г, 82б,е** и диазепама на модели “открытое поле”

Соединения Препарат сравнения	Количество (в абсолютных значениях за 5 *мин*)*		
	горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	обнюхиваний ячеек
1	2	3	4
Контроль к соединениям **15у,ф,ш,я**	22.5 (19.3 ÷ 25.7)	6.5 (4.8 ÷ 8.2)	4.8 (4.0 ÷ 5.6)
Контроль к соединениям **63в,д,ж-и**, и **64в,е**	27.8 (12.3 ÷ 29.3)	7.0 (4.2 ÷ 9.8)	2.4 (1.5 ÷ 3.3)
Контроль, к соединениям **68в, 75г**	43.2 (15 ÷ 71.4)	8.3 (3.25 ÷ 13.4)	2.7 (1.5 ÷ 3.9)
Контроль - эмульгатор	22.8 (19.7 ÷ 25.9)	5.4 (3.5 ÷ 7.3)	1.8 (1.5 ÷ 2.1)
15у	14.0 (10.2 ÷ 17.8)	7.8 (5.8 ÷ 9.9)	3.6 (2.3 ÷ 4.9)
15ф	15.2 (10.4 ÷ 18.3)	3.2 (2.8 ÷ 3.6)	2.6 (1.0 ÷ 4.1)
15ш	18.3 (12.0 ÷ 24.6)	7.6 (5.7 ÷ 9.5)	3.5 (2.4 ÷ 4.6)
15я	24.3(18.2 ÷ 39.9)	4.3(2.9÷5.7)	2.8(1.1÷5.4)
63в	25.0 (16.1 ÷ 33.9)	6.0 (4.2 ÷ 7.8)	–
63д	12.8 (7.6 ÷ 18.3)	1.4 (0.9 ÷ 1.9)	–
63ж	13.6 (27.9 ÷ 34,6)	3.6 (4.9 ÷ 12.7)	–
63з	16.0 (13.9 ÷ 18.1)	4.2 (3.7 ÷ 4.7)	1.6 (1.0 ÷ 2.1)
63и	14.2 (10.1 ÷ 18.3)	2.6 (1.3 ÷ 3.9)	–

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
64в	26.3 (16.8 ÷ 33.9)	6.8 (4.1 ÷ 8.1)	1.5 (1.1 ÷ 2.8)
64е	27.2 (16.0 ÷ 38.4)	7.1 (4.3 ÷ 10.0)	2.2 (1.3 ÷ 4.4)
68в	20.2 (17.7 ÷ 32.7)	4.0 (3.1 ÷ 4.9)	–
75г	29.8 (9.3 ÷ 50.3)	7.0 (0.6 ÷ 13.4)	–
81в	20.8 (16.1 ÷ 25.5)	4.2 (3.0 ÷ 5.4)	3.2 (2.4 ÷ 4.0)
81г	14.4 (9.9 ÷ 18.9)	5.0 (2.8 ÷ 7.2)	3.5 (2.4 ÷ 4.6)
82б	22.5 (18.0 ÷ 27.0)	5.1 (3.0 ÷ 7.2)	4.0 (1.9 ÷ 6.1)
82е	26.8 (21.9 ÷ 31.7)	5.6 (4.1 ÷ 7.1)	3.8 (2.6 ÷ 5.0)
Контроль к диазепаму	18.6 (13.7 ÷ 23.5)	1.1 (0.7 ÷ 1.5)	2.1 (1.0 ÷ 3.2)
Диазепам	33.6 (29.4 ÷ 37.8)	6.4 (5.4 ÷ 7.4)	5.0 (3.7 ÷ 6.3)

*Доверительные интервалы при уровне вероятности $P = 0.05$

При исследовании противосудорожного действия алкоксипроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов **27** было обнаружено, что соединения **27е,л** в дозе 100 *мг/кг* не предупреждали коразоловые судороги, а соединение **27о** предупреждало у 40% животных. Иные закономерности отмечались среди соединений **27а,д,з,к,н**. Все они обладали выраженным потивосудорожным действием и в несколько раз превосходили активность контрольного препарата – этосуксимида. Введение мышам соединений начиная с дозы 25 *мг/кг*, сопровождалось предупреждением коразоловых судорог, и $ЭД_{50}$ у этих животных колебалась от 50 до 80 *мг/кг*. Эффективная доза этосуксимида ($ЭД_{50}$, *мг/кг*) по антикоразоловому действию у мышей составила 155 *мг/кг* (табл. 3). Побочные нежелательные эффекты от исследуемых препаратов – нарушение координации движений и миорелаксация у мышей в дозе 50 *мг/кг* и 100 *мг/кг* не наблюдались, а для этосуксимида они отмечались начиная с дозы 200 *мг/кг*.

Результаты исследований нейротропной активности конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов **60**, **61** показали, что последние не оказывают влияния на судорожное действие МЭШ и не предупреждают никотиновые судороги в указанных дозах. Однако, у соединений **60б**, **61б-г** выявлен антагонизм с коразолом. В таблице 3 представлено антикоразоловое действие соединений **60б**, **61б-г**, а также значения $ТД_{50}$, $ЛД_{50}$ этих веществ и сравнительного препарата этосуксимида (табл. 3). Надо отметить, что по антагонизму с коразолом соединения не уступают этосуксимиду. Миорелаксация и защитные индексы соединений по сравнению с аналогом находятся примерно на одинаковых уровнях, а по острой суточной токсичности и терапевтическому индексу уступают этосуксимиду.

Таблица 3

Антикоразоловая активность, миорелаксация и токсичность соединений **27а,д,з,к,н**, **60б, 61б,в,г** и этосуксимида

Соединения Препарат сравнения	Антагонизм с коразолом ($ЭД_{50}$), *мг/кг**	Миорелаксация ($ТД_{50}$), *мг/кг**	ЗИ	Острая суточная токсичность ($ЛД_{50}$), *мг/кг**	ТИ
27а	55 (44 ÷ 68.75)	–	–	–	–
27д	50 (40 ÷ 62.5)	–	–	–	–
27з	58(48.3 ÷ 69.6)	–	–	–	–
27к	75 (62.5 ÷ 90)	–	–	–	–
27н	80 (64 ÷ 100)	–	–	–	–
60б	130 (186.7 ÷ 195)**	580 (483 ÷ 696)**	4.5	780 (578 ÷ 1053)**	6.0
61б	72 (41.2 ÷ 126)**	300 (248 ÷ 363)**	4.0	370 (208 ÷ 481)**	5.0
61в	160 (128 ÷ 200)**	480 (384 ÷ 600)**	3.0	750 (564 ÷ 998)**	4.7
61г	120 (92 ÷ 156)**	475 (380 ÷ 594)**	4.0	620 (496 ÷ 775)**	5.0
Этосуксимид	155 (117 ÷ 204.5)**	520 (412.6 ÷ 655.2)**	3.4	1325 (1200 ÷ 1460)**	8.5

*$P = 0.05$, ** статистически значимые различия

В лаборатории токсикологии и химиотерапии к.б.н. Г.М. Степаняном изучено противоопухолевое действие 28-и синтезированных соединений. Изучение противоопухолевой активности синтезированных соединений проводили по общепринятым методам [З. П. Софьина, А. В. Сыркин, А. Голдина, А. Кляйна. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США, Москва, “Медицина”, 1980; Миронова А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, Москва, “Медицина”, 2012, с. 640-654]. Предварительно в острых опытах на белых беспородных мышах массой 19-21 *г* были определены абсолютно смертельная ($ЛД_{100}$) и максимально переносимая (МПД) дозы веществ. Соединения вводили мышам внутрибрюшинно, однократно в различных дозах (2500, 1500, 1000 *мг/кг*). Животные находились под наблюдением в течение 15 суток, систематически регистрируя гибель, изменения веса и различные токсические проявления.

Противоопухолевую активность изучали на прививаемой опухоли мышей – саркоме 180. В химиотерапевтических опытах соединения испытаны в виде взвеси в 0.5% растворе карбоксиметилцеллюлозы, в дозах 1/15 от $ЛД_{100}$. Испытуемые вещества вводят животным, внутрибрюшинно, спустя 48 *ч* после прививки опухоли, ежедневно в течение 6 дней. Контрольные животные в те же сроки опыта получили эквивалентный объем растворителя. Противоопухолевую активность оценивали через 48 *ч* после последней иньекции по проценту торможения роста опухоли (Т%) по отношению к контролю. Статистическую обработку результатов проводили методом Стюьдента-Фишера.

В ряду 2-*N*-замещенных пиридин-1-онов **19** противоопухолевую активность в отношении саркомы 180 проявляют соединения **19г,д,з** (48.6-50.5 %), а соединения **47г,д,з** обладают 35.2-44.8 % активностью (табл. 4).

Изучена противоопухолевая активность и острая токсичность триазолопиридинов **31, 32, 34, 36**. При изучении острой токсичности испытуемых соединений установлено, что они малотоксичны, их $ЛД_{100}$ колеблется в пределах 2000-2250 *мг/кг*, а МПД – 1000-1200 *мг/кг*. Химиотерапевтические опыты показали, что вещества **34к,л** проявляют слабую противоопухолевую активность, угнетая рост саркомы 180 на 28.8-34.6% (p=0.05), а остальные соединения практически лишены активности (табл. 4).

Из тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиримидинов **59, 60, 62** наиболее высокую противоопухолевую активность проявляют соединения **59д, 60в, 62б-г** (Т% = 38.0 - 45.3 %) (табл. 4).

Таблица 4

Противоопухолевая активность соединений **19г,д,з, 47 г,д,з, 31в,е**, **32д**, **34к-м** и **36а,б,д,з-к**

	Токсичность *мг/кг*		Противоопухолевая активность на саркоме 180		
	$ЛД_{100}$	МПД	Доля (*мг/кг*)	Т (%)	Р
19г	2500	1500	200	49.6	<0.05
19д	2000	1200	150	48.6	<0.05
19з	2500	1500	200	50.5	<0.05
47г	2500	1500	200	44.8	<0.05
47д	2500	1500	150	35.2	=0.05
47з	2500	1500	200	42.8	=0.05
31в	2500	1500	200	25.0	–
31е	2000	1250	150	–	>0.05
32д	2000	1200	150	21.2	>0.05
34к	2000	1200	200	34.6	=0.05
34л	>2500	–	250	28.8	>0.05
34м	>2500	–	250	–	–
36а	2000	1200	150	–	–
36б	>2500	–	250	19.0	>0.05
36д	>2500	–	250	21.2	>0.05
36з	2000	1200	150	–	–
36и	>2500	–	250	20.0	>0.05
36к	>2500	–	250	22.0	>0.05
59г	>2500	–	250	17.6	>0.05
59д	>2500	–	250	38.7	=0.05
59е	>2500	–	250	35.5	=0.05
60в	>2500	–	250	40.4	=0.05
60г	>2500	–	250	36.2	=0.05
62а	2500	1750	200	28.0	>0.05
62б	2500	1750	200	38.0	=0.05
62в	>2500	–	250	45.3	=0.05
62г	>2500	–	250	39.0	=0.05
62д	>2500	–	250	24.0	>0.05

В лаборатории токсикологии и химиотерапии м.н.с. Пароникян Р.В. была исследована антимикробная активность 220 синтезированных соединений**.** Изучения проводились методом “Диффузии в агаре” и серийных разведений на мясопептонном бульоне (PH = 7.2-7.4), при микробной нагрузке 20 млн. микробных тел на 1 мл среды [Н. С. Егоров, "Основы учения об антибиотиках", Москва, Высшая школа, 1969, с. 171; А. Н. Миронов Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва “Медицина”, 2012, с. 509]. В экспериментах использовали грам-положительные стафилококки (*Staphylococcus aureus 209p, 1*) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri 6858, E.coli 0-55*). Ввиду нерастворимости исследуемых веществ растворы готовили на диметилсульфоксиде (ДМСО не обладает антимикробным действием) в концентрации 1:20. В чашки Петри одинакового диаметра заливали расплавленные среды в два слоя. Для нижнего слоя использовали незасеянные среды, для верхного слоя – агаровую среду с соответствующей тесткультурой. После застывания засеянного агара на его поверхности расставляли стерильные цилиндрики и вносили по 0.1 мл (5 *мг* вещества) раствора испытуемого соединения. Учет результатов производили по диаметру (d, *мм*) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37^0С. В качестве положительного контроля использовали лекарственный препарат фуразолидон [М. Д. Машковский “Лекарственные средства”, Москва, “Новая волна”, 2010, с. 851].

При методе серийных разведений на каждый подопытный микроорганизм составляли ряды по 7-8 пробирок, содержащих питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ. Пробирки засевали одинаковым количеством бактериальной взвеси, при-готовленной из 18-тичасовой культуры. Результаты опыта учитывали визуально по интенсивности роста микробов после 20-24-х часовой инкубации в термостате при 37ºС. В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат 5 НОК [М. Д. Машковский, "Лекарственные средства", Москва, “Новая волна”, 2010, с. 838]

Изучение антимикробного действия диаминопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов **15** показали, что последние проявляют антимикробную активность с ингибированием зоны между 10-20 *мм* (табл. 5). Причем, соединения **15c,т** оказывают выраженную антимикробную активность на *Staphylococcus aureus 209p*.

Исследование антимикробной активности *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов **22а-и** показало, что испытуемые вещества проявляют выраженную бактериостатическую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 14-25 *мм* (табл. 5). Однако имеются некоторые

различия в активности. Так, соединения 2**2а,в,д,ж** обладают умеренной активностью (d = 14-20 *мм*), в то время как **22и** проявляет относительно высокую активность (d = 15-23 *мм*). Соединения **22б,г,е,з** обладают высокой антимикробной активностью, особенно в отношении стафилококков (d = 23-25 *мм*), по активности не уступая контрольному препарату 5 НОК (d = 23-26 *мм*). Наиболее активные вещества изучены также методом “двукратных серийных разведений”. Установлено, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) соединений на стафилококке 209р составляет 250-500 *мкг/мл*, а на дизентерийной палочке - 500-1000 *мкг/мл* (табл. 5). В этом отношении они существенно уступают 5 НОК (31.2 *мгк/мл*).

Таблица 5

Антимикробная активность диаминопроизводных пирано[3,4-с]пиридинов **15** и *N*-амино-производных конденсированных пиридинов **22**

	Диаметр зон ингибирования роста (*мм*)				МПК в *мкг/мл*	
	Staphylococcus aureus		*Sh. dysenteriae flexneri 6858*	*E. coli 0-55*	*Staphylococcus aureus* 209р	*Sh. dysenteriae flexneri 6858*
	209р	1				
15а	11	10	11	15	–	–
15б	12	10	14	12	–	–
15в	14	13	12	13	–	–
15г	13	12	14	17	–	–
15д	15	12	14	14	–	–
15к	12	18	11	13	–	–
15м	14	11	15	18	–	–
15н	14	12	16	15	–	–
15о	10	14	11	14	–	–
15с	18	13	15	14	–	–
15т	20	14	12	12	–	–
15ч	12	14	15	14	–	–
22а	17	17	14	14	–	–
22б	25	22	18	17	500	1000
22в	20	14	14	14	–	–
22г	24	21	19	18	250	500
22д	20	18	14	15	–	–
22е	25	23	27	23	250	500
22ж	19	17	20	17	–	–
22з	25	25	26	22	250	500
22и	23	18	16	15	500	1000
5 НОК	23	23	25	26	31.2	62.5

Исследование антимикробной активности соединений **27б,д,е,з,к,л,н,о,** содержащих О-аллиловые(пропаргиловые) группы показало, что они проявляют активность в отношении использованных штаммов: диаметр зон ингибирования роста d = 10-15 *мм* (табл. 6).

Изучение антимикробной активности новых конденсированных систем – триазоло[4,3-*a*]-пиридинов **31, 32, 34-36** и пиразолопиридинов **37, 38** показало, что исследуемые триазоло-[4,3-*a*]пиридины проявляют слабую активность в отношении всех использованных штаммов (d = 10-18 *мм*), а пиразолсодержащие представители **37, 38** оказывают такую же активность только в отношении грамотрицательных штаммов (табл. 6). Исключение составляет соединение **37ж,** которое проявляет выраженную активность в отношении всех использованных штаммов.

Исследование антимикробной активности азидопроизводных **39**, **40** показало, что они проявляют умеренную противомикробную активность в отношении всех использованных штаммов (d = 10-21 *мм*) (табл. 6).

Изучением антимикробной активности тетрациклических тиено[3,2-d]пиримидинов установлено, что соединения **59, 60, 62** проявляют слабую активность или лишены антимикробной активности (d = 0-14 *мм*), а соединения **66-70**, **73** более активны (d = 10-16 *мм*) (табл. 6)

Таблица 6

Антимикробная активность алкоксипроизводных пиридинов, триазоло[4,3-*a*]пиридинов, пиразолопиридинов, азидопиридинов, 5,8-диаминозамещенных и 8-алкоксипроизводных алкилсульфанилтиено[3,2-*d*]пиримидинов

	Диаметр зон ингибирования роста (*мм*)			
	Staphylococcus aureus		*Sh. dysenteriae flexneri 6858*	*E. coli 0-55*
	209р	1		
1	2	3	4	5
27б	12	11	14	14
27к	10	11	13	11
27л	14	12	13	11
27п	14	12	12	11
27с	12	11	12	11
27т	12	10	12	12
27ц	13	12	12	11
27ч	15	12	12	11
31а	15	14	14	16
31в	16	14	14	14
31д	10	10	11	10
32е	11	11	12	10
32ж	10	10	10	10
32з	10	10	10	10
34а	16	17	14	18
34г	10	0	11	12

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
34д	10	0	10	10
34е	0	10	10	12
34ж	0	10	11	11
34з	0	0	10	10
34к	10	0	10	10
34л	0	0	10	11
34м	10	10	10	10
35б	17	18	16	14
36а	15	14	15	14
36б	14	14	16	15
36в	14	15	14	16
36г	10	10	11	11
36д	10	11	10	10
36е	10	10	11	10
36ж	10	10	10	10
36и	0	0	10	10
36к	0	0	10	10
36л	0	0	10	11
37а	0	0	14	15
37б	0	0	10	10
37в	0	0	15	15
37г	0	0	14	14
37д	0	0	14	16
37е	0	0	11	10
37ж	17	17	19	19
38а	0	0	10	10
38в	0	0	13	12
38г	0	0	10	10
38д	0	0	13	10
38е	0	0	13	10
38ж	0	0	17	11
39а	18	17	20	18
39б	18	17	19	19
39в	10	10	13	14
39г	18	17	19	18
39д	10	10	12	15
39е	20	19	21	20
39ж	12	12	13	14
40а	16	12	12	10
40б	11	10	12	11
40в	16	14	17	13
40г	15	14	15	14
40д	11	10	12	13
40е	12	12	14	11
40ж	11	10	17	11
40з	12	12	13	10
66а	12	14	13	12
67а	10	10	10	10
67б	10	10	12	10
67г	13	12	15	12

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
68е	13	12	13	15
68ж	10	12	13	14
69б	12	11	10	15
70а	16	14	15	10
70б	13	12	14	10
70в	15	14	15	10
73б	13	10	15	14
73в	14	11	14	15
73д	10	13	11	14
Фуразолидон	25	24	24	24

Зав.лаб. фармакологии и патогисталогии, к.б.н. Г. В. Гаспарян

Зав.группой психофармакологии, к.м.н., ст.научн.сотр. И. А. Джагацпанян

Зав.группой судорожных состояний, к.б.н., ст.научн.сотр. Р. Г. Пароникян

Научн. сотр. И. М. Назарян

Научн. сотр. А. Г. Акопян

Зав.лаб. токсикологии и химиотерапии, к.б.н. Р. Е. Мурадян

Зав.группой микробиологии, к.б.н., вед.научн.сотр. Г. М. Степанян

Научн. сотр. Р. В. Пароникян