

## ПРОИЗВОДНЫЕ 1,6-ДИАМИНО-2-ОКСОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛА В РЕАКЦИИ МАННИХА

© 2021 г. В. В. Доценко<sup>a,b,\*</sup>, А. Н. Хрусталева<sup>c</sup>, К. А. Фролов<sup>a</sup>, Н. А. Аксенов<sup>b</sup>, И. В. Аксенова<sup>b</sup>, С. Г. Кривоколыско<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

<sup>b</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

<sup>c</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия

\*e-mail: victor\_dotsenko@mail.ru

Поступило в Редакцию 17 октября 2020 г.

После доработки 17 октября 2020 г.

Принято к печати 28 октября 2020 г.

1,6-Диамино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбонитрилы под действием первичных алифатических аминов и избытка 37%-ного формалина в этаноле превращаются в производные 2,3,8,9-тетрагидро-6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,5]диазозин-6,10(7*H*)-дикарбонитрила. В то же время, реакция Манниха в случае 1,6-диамино-4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов протекает неоднозначно, и в зависимости от условий дает либо продукты N-этоксиметилирования, либо производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина. Проведен предикторный анализ биологической активности новых соединений *in silico*.

**Ключевые слова:** 2-цианоацетгидразид, аминометилирование, реакция Манниха, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны

**DOI:** 10.31857/S0044460X21010054

Химия 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов привлекает внимание исследователей благодаря высокому синтетическому потенциалу соединений данного ряда, а также вследствие разноплановой биологической активности многих производных (обзорные работы по химии и свойствам 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов см. [1–9]). Известно [10, 11], что реакция Манниха с участием 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов крайне чувствительна строению субстрата, аминного компонента и соотношения исходных реагентов. Весьма важными факторами, кардинальным образом влияющими на регионаправленность аминометилирования, являются степень насыщенности пиридинового цикла, наличие и положение донорных (NH<sub>2</sub>, OH) или акцепторных (CN, COOEt, CONHR) заместителей в кольце. Таким образом, исходя из замещенных 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов нам ранее удалось синтезировать производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]

нонана **1** [12–15], пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазина **2**, **3** [16–18], дипиридо[1,2-*a*:1'2'-*e*][1,3,5,7]тетразоцина **4** [19], 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]тридец-2-ена **5** [20–24], пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина **6** [25, 26] (схема 1), а также ряд более сложных полициклических структур.

В развитие исследований в области изучения реакции Манниха в ряду гетероциклических субстратов [27, 28], мы решили изучить аминометилирование доступных производных 1,6-диамино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбонитрила [29, 30]. Исходные соединения **7a**, **6** получали одnoreакторным методом [31], основным на конденсации соответствующего кетона с малонитрилом, цианоуксусным эфиром и гидразингидратом при ультразвуковом облучении. Установлено, что при кипячении соединений **7** с первичными алифатическими аминами и избытком HCHO протекает аминометилирование по положениям C<sup>3</sup> и C<sup>5</sup> пиридинового цикла, а так-

Схема 1.

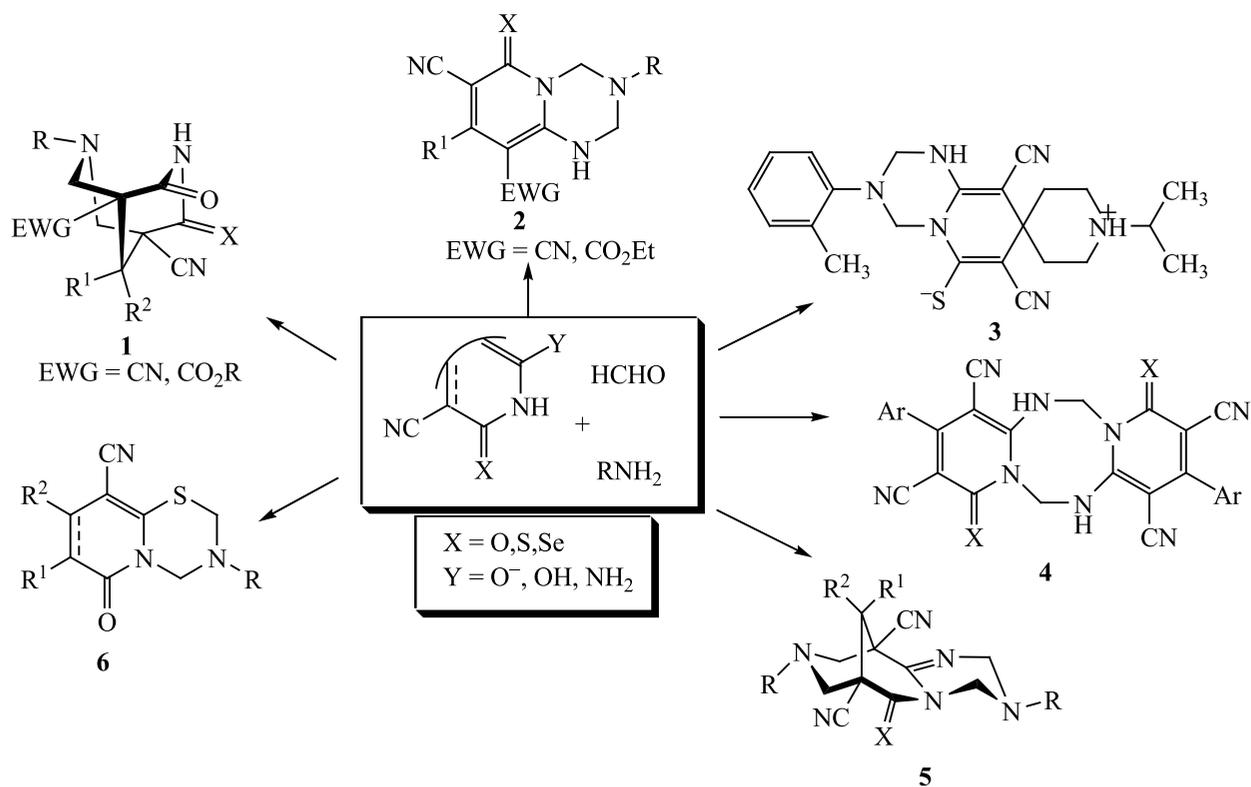
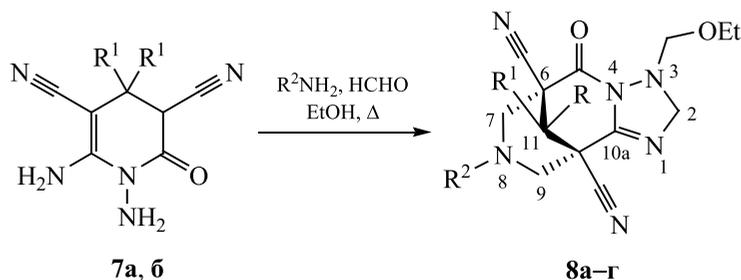


Схема 2.



$R^1 = \text{CH}_3$  (**7a**);  $R^1+R^1 = (\text{CH}_2)_5$  (**7b**);  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = i\text{-Pr}$  (**8a**);  $R^1+R^1 = (\text{CH}_2)_5$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$  (**8b**),  $\text{CH}_2\text{Ph}$  (**8в**),  $i\text{-Bu}$  (**8г**).

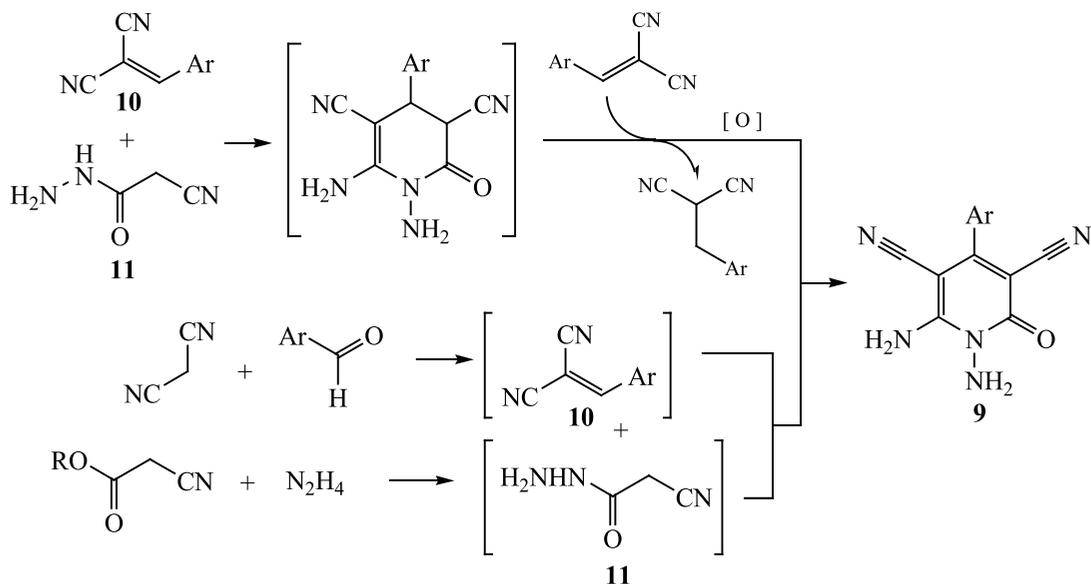
же аминотетраметилирование и этоксиметилирование с участием обеих аминогрупп, приводящие к формированию замещенного 1,2,4-триазинового цикла. В результате с выходами 29–61% были выделены ранее не описанные в литературе 3-этоксиметил-2,3,8,9-тетрагидро-6,10-метано[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,5]дизаоцин-6,10(7*H*)-дикарбонитрилы **8a–г** (схема 2). Стоит отметить, что первичный амин вступает в реакцию в количестве 1 экв. даже в том случае, если амин был взят в избытке.

Соединения **8a–г** представляют собой мелкокристаллические вещества белого цвета, плохо

растворимые в этаноле и диэтиловом эфире, умеренно растворимые в ацетоне и ДМСО. Их строение доказано комплексом спектральных данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектрометрии, а также данными элементного анализа. В ИК спектрах соединений **8a–г** не обнаруживаются полосы поглощения связей N–H, но присутствуют сильные полосы поглощения в области  $1695\text{--}1709\text{ см}^{-1}$  (C=O), а также низкоинтенсивные полосы, соответствующие валентным колебаниям несопряженных нитрильных групп при  $2247\text{--}2257\text{ см}^{-1}$ .

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **8** обнаруживаются сигналы протонов двух метиленовых групп

Схема 3.



$C^7H_2$  и  $C^9H_2$  в виде двух пар дублетов в интервале 2.88–3.30 м. д. ( $^2J$  11.5–12.2 Гц). Из числа других характерных сигналов следует также отметить АВ-систему протонов эндоциклической метиленовой группы  $C^2H_2$  (в виде двух дублетов в интервалах 4.88–4.97 и 5.06–5.15 м. д.,  $^2J$  12.4–13.0 Гц) и фрагмента  $NCH_2OCH_2CH_3$ .

С целью выявления возможности использования данного метода для получения других соединений со структурным фрагментом [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина мы изучили поведение в условиях реакции Манниха дегидрированных аналогов соединений **7** – 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов **9**. Соединения **9** были впервые получены Сото и сотр. [32] в 1981 г. катализируемой пиперидином конденсацией 2 экв. арилметилмалононитрила **10** с цианоацетгидразидом **11** (схема 3). Доступность исходных реагентов и легкость практической реализации этого способа получения N-аминопиридонов **9** привели к тому, что к настоящему времени в литературе накоплено большое многообразие практических процедур, ведущих к соединениям **9** с выходами, близкими к количественным. Общим трендом в данной области является использование многокомпонентных одnoreакторных подходов (схема 3) и новых каталитических систем. Ряд подходов описан в литературных источниках [33–53] и суммирован в табл. 1.

Нами были выборочно опробованы некоторые из описанных подходов. Установлено, что

описанные (например, в работах [33, 40–44, 46, 48, 50–53]) высокие (>70%) выходы соединений **9** недостижимы, если в реакцию вводится менее 2 экв. динитрила **10** (или 2 экв. альдегида и малононитрила) относительно гидразида **11**, что подтверждает наблюдения авторов работы [32]. Установлено, что природа основания ( $Et_3N$ , пиперидин, морфолин,  $EtONa$ ) не оказывает существенного влияния на выходы продукта. Так, взаимодействие малононитрила, бензальдегида и цианоацетгидразида **11**, взятых в мольных соотношениях 1:1:1, в присутствии каталитических количеств пиперидина в  $EtOH$  при  $25^\circ C$  дает выход целевого продукта **9a** ( $Ar = Ph$ ) 32%, а при кипячении на протяжении 2 ч – 34%.

Аналогичная трехкомпонентная реакция с участием анисового альдегида при  $25^\circ C$  дает продукт **9b** ( $Ar = 4-CH_3OC_6H_4$ ) с выходом 36%, при кипячении в течение 2 ч – 46%. Реакция (4-метоксибензильден)малононитрила **10b** с гидразидом **11** (1:1) в присутствии избытка  $EtONa$  (1.5 экв.) при кипячении в абс. этаноле (3 ч) дает соединение **9b** с выходом 41%. В то же время, использование 2 экв. нитрила **10b** относительно гидразида **11** позволяет завершить реакцию за 30 мин с выходом 83–86% при катализе морфолином или  $Et_3N$ .

По нашему мнению, использование экзотических катализаторов (например, описанных в работах [34, 35, 37, 38, 49]) с точки зрения эффективности или удешевления процесса не дает существенных преимуществ.

**Таблица 1.** Методы получения 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов **9**

Катализатор	Условия реакции	Выход %	Литературная ссылка
Пиперидин	H <sub>2</sub> O, 20°C, 11–17 ч <sup>a</sup>	75–93	[33]
Металлоорганический каркас MIL-101(Cr)-N(CH <sub>2</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O, кипячение, 20–40 мин <sup>b</sup>	74–92	[34]
KF-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	EtOH–H <sub>2</sub> O, 20°C, 30–40 мин <sup>a</sup>	84–96	[35]
Пиперидин	EtOH, 20°C, 3 ч <sup>a</sup>	65–80	[36]
0.4 мол% нано-Co <sub>3</sub> S <sub>4</sub>	EtOH, кипячение, 30–55 мин <sup>b</sup>	75–94	[37]
0.06 мол% нано-CdZr <sub>4</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub>	EtOH, кипячение, 30–45 мин <sup>b</sup>	82–93	[38]
8 мол% нано-ZnO	EtOH, кипячение, 40 мин <sup>b</sup>	82–92	[39]
Et <sub>3</sub> N	абс. EtOH, 20°C, 12 ч	71	[40]
Пиперидин	абс. EtOH, кипячение, 5 ч	85	[41]
Пиперидин	EtOH, 40°C → 20°C	80	[42]
Пиперидин	EtOH, 80–85°C	30–50	[43]
Пиперидин	абс. EtOH, кипячение, 4 ч	–	[44]
Без катализатора	абс. EtOH, кипячение, 3 ч	60	[45]
Пиперидин	абс. EtOH, кипячение, 6–8 ч	71	[46]
Vu <sub>4</sub> NBr	H <sub>2</sub> O, 70°C, 10–20 мин <sup>a</sup>	93–9	[47]
Пиперидин	абс. EtOH, 20°C, 5 ч	80–95	[48]
нано-ZrP <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	EtOH, кипячение, 20–35 мин <sup>b</sup>	83–92	[49]
Пиперидин	абс. EtOH, 20°C, ночь	71	[50]
Et <sub>3</sub> N	EtOH, 20°C, 1 ч	85	[51]
Пиперидин	абс. EtOH, кипячение, 3 ч	74–75	[52, 53]

<sup>a</sup> Многокомпонентная реакция малонитрила, альдегида и цианоацетгидразида **11**.

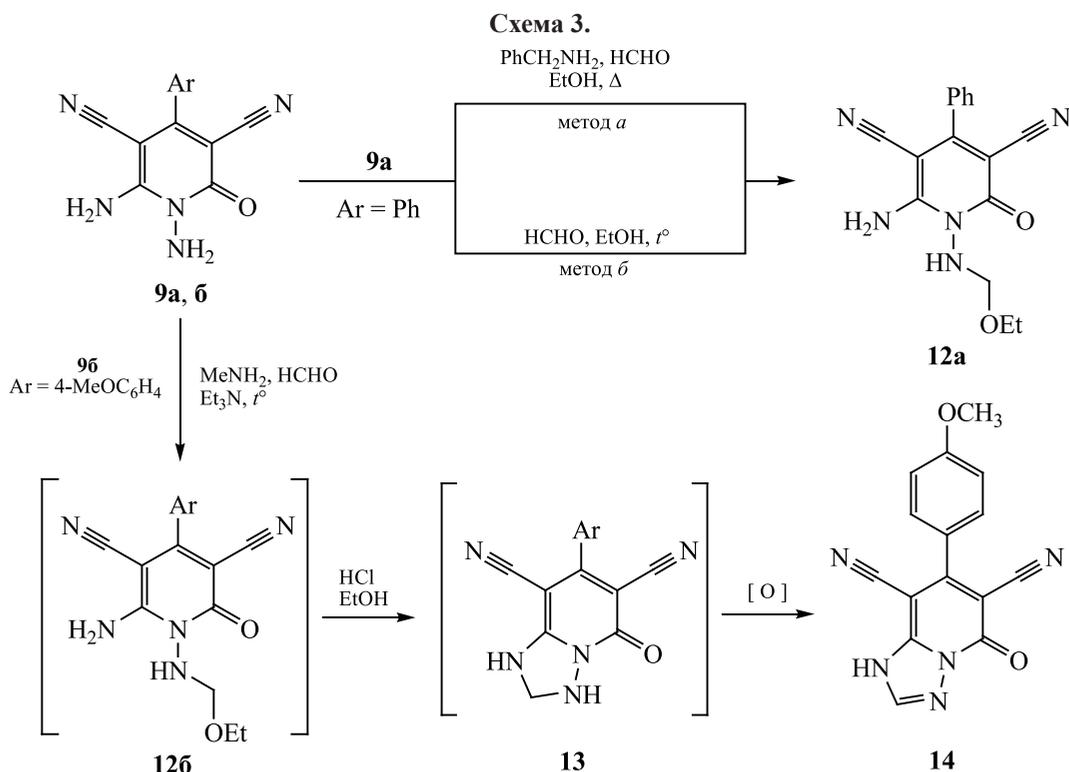
<sup>b</sup> Многокомпонентная реакция малонитрила, альдегида, цианоуксусного эфира и гидразингидрата.

Мы установили, что взаимодействие соединений **9a**, **6** с формальдегидом и первичными аминами в условиях, аналогичных таковым в синтезе с использованием тетрагидропиридинов **7**, вопреки ожиданиям не приводит к образованию соединений со структурным фрагментом [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина, аналогичных соединениям **8**. Так, при взаимодействии 1,6-диамино-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **9a** (Ar = Ph) с бензиламином и формалином в кипящем спирте (метод *a*, схема 4) был выделен только продукт N-этоксиметилирования **12a**. Это же соединение с сопоставимым выходом получается при кипячении 1-аминопиридина **9a** в этаноле с формалином и в отсутствие амина (метод *b*, схема 4). В то же время, соединение **9b** (Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) при взаимодействии с MeNH<sub>2</sub> и HCHO с последующим подкислением дает [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин **14**. Предположительно, продукт этоксиметилирования **12b** (не выделен) при обработке кислотой подвергается циклизации в конденсированное производное 1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **13**, которое

окисляется кислородом воздуха до известного соединения **14**.

Следует отметить, что в литературе описаны реакции как взаимодействия 1,6-диаминопиридин-2-онов **9** с карбонильными соединениями с образованием тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов [30, 46–48, 53], так и реакции их окисления, приводящие к триазолопиридинам, подобным соединению **14** [45, 53, 54]. Однако, насколько нам известно, в условиях реакции Манниха образования структур типа соединения **14** ранее не наблюдалось.

Строение соединений **12a** и **14** подтверждено данными ИК, ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ-МС. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения **12a** обнаруживаются сигналы ациклического фрагмента –NHCH<sub>2</sub>O– в виде дублета протонов метиленовой группы (4.34 м. д.) и триплета протона NH (7.32 м. д.) с константой спин-спинового взаимодействия <sup>3</sup>J<sub>NH-CH</sub> 3.5 Гц. При этом протоны аминогруппы обнаруживаются в виде двух уширенных пиков в области 8.22–8.68 м. д. Это соответствует химическому сдвигу протонов группы C<sup>6</sup>NH<sub>2</sub>, так как, со-



гласно литературным данным (например, [32, 33, 38]), протоны группы N–NH<sub>2</sub> резонируют в области более сильного поля (5.50–6.00 м. д.). Данные ВЭЖХ-МС соответствуют приведенным структурам.

Следует отметить, что [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины представляют интерес вследствие обширного спектра биологической активности [30, 46, 47, 55–60]. С другой стороны, наличие в молекуле трициклических структур **8a–г** 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанового (биспидинового) фрагмента, относящегося к привилегированным структурам (недавние обзоры по химии биспидинов см. [61–65]), также делает эти соединения перспективными объектами для биологических исследований.

В связи с этим мы решили провести предикторный анализ и расчет *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для новых соединений **8a–г**, **12a**, **14**. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса (MW) ≤ 500, cLogP ≤ 5.0, TPSA ≤ 140 Å<sup>2</sup>, число акцепторов водородных связей ≤ 10, доноров ≤ 5] [66–68] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [69]. Рассчитаны следующие параметры: cLogP [логарифм коэффици-

ента распределения между *n*-октанолом и водой log(*c*<sub>octanol</sub>/*c*<sub>water</sub>), растворимость (log*S*), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходство с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 2.

Как следует из приведенных в табл. 2 данных, значение cLogP для всех исследованных структур находится в диапазоне –1.19...0.40, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [66–68]. В то же время, для соединений **8b**, **12a** и **14** значение *S* < –4.0 указывает на невысокую растворимость (менее 1×10<sup>–4</sup> моль/л). Молекулярные массы всех соединений и показатели параметра TPSA соответствуют критериям пероральной биодоступности. Практически все соединения демонстрируют риск возможного влияния на репродуктивную систему. Для соединений **8a**, **12a** и **14** отмечены наивысшие значения параметра сходства с лекарством (drug-likeness) и показателя фармакологического потенциала соединения (drug

**Таблица 2.** Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **8а–г**, **12а**, **14**, спрогнозированные с помощью OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности <sup>а</sup>				Физико-химические параметры					
	А	В	С	Д	cLogP	logS	MW	TPSA	drug likeness	drug Score
<b>8а</b>	–	–	–	+	–1.15	–2.75	358	96.0	–0.81	0.34
<b>8б</b>	–	–	–	+	–1.19	–2.97	370	96.0	–3.95	0.26
<b>8в</b>	–	–	–	+	0.23	–4.29	446	96.0	–4.62	0.21
<b>8г</b>	–	–	–	+	–0.11	–3.70	412	96.0	–10.54	0.23
<b>12а</b>	–	–	–	–	–0.79	–4.15	309	115.1	–1.19	0.50
<b>14</b>	–	–	–	+	0.40	–4.24	291	101.5	0.80	0.41

<sup>а</sup> Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности; А – мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

**Таблица 3.** Расчетные параметры ADMET для соединений **8а–г**, **12а**, **14**

Соединение	Проникновение через ГЭБ <sup>а</sup>	Гастроинтестинальная абсорбция <sup>а</sup>	Ингибирование цитохромов P450 <sup>а</sup>					Тест Эймса <sup>а</sup>	Острая токсичность (крысы) pLD <sub>50</sub> , lg[1/(моль/кг)]
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
<b>8а</b>	+	+	–	–	–	–	–	–	2.7881
	0.8820	1.0000						0.5219	
<b>8б</b>	+	+	–	–	–	–	–	–	2.7965
	0.9476	1.0000						0.5000	
<b>8в</b>	+	+	–	+	+	+	+	–	2.8112
	0.9577	1.0000						0.5000	
<b>8г</b>	+	+	–	+	–	–	+	–	2.7919
	0.8961	1.0000						0.5273	
<b>12а</b>	+	+	–	–	–	–	–	–	2.5407
	0.9193	1.0000						0.5663	
<b>14</b>	+	+	+	–	–	–	–	+	2.6917
	0.9590	1.0000						0.5435	

<sup>а</sup> Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта, число означает вероятность эффекта в долях от единицы.

score). Можно также отметить, что для соединений **8** замена двух метильных групп в положении 11 трициклической системы на спиросочлененный циклогексановый фрагмент в целом неблагоприятно сказалась на фармакологическом потенциале.

Для прогнозирования биологической активности также использовали открытые программные продукты PASS Online [70, 71] и AntiBac-Pred [72]. По полученным данным, для соединения **12а** с вероятностью 0.57 прогнозируется антиконвульсантное действие, а соединение **14** с вероятностью 0.743 является усилителем экспрессии белка HMGCS2 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2). Лучшее антибактериальное действие прогнозируется для соединения **8б** в отношении патогенных бактерий *Dialister pneumosintes* и *Dialister micraerophilus* (достоверность 0.2122;

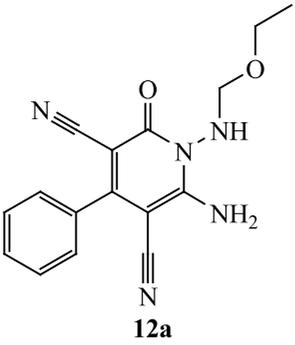
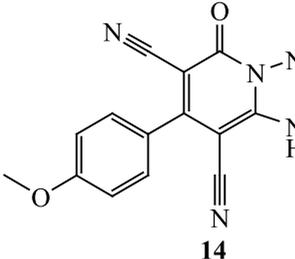
достоверность > 0, если вероятность активности больше вероятности неактивности  $P_a > P_i$ ).

Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и вероятных мишеней использовали программные пакеты SwissADME [73] и admetSAR [74]. Согласно критериям US EPA, по острой пероральной токсичности исследуемые соединения можно отнести к II (соединение **14**, 50 мг/кг < LD<sub>50</sub> < 500 мг/кг) и III (остальные соединения, 500 мг/кг < LD<sub>50</sub> < 5000 мг/кг) категориям. Для всех исследованных соединений прогнозируется высокая гастроэнтеральная абсорбция и возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также преимущественное отсутствие ингибирующего действия в отношении цитохромов P450 (табл. 3). Оценка возможного мутагенного/

Таблица 4. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений **8а-г**, **12а**, **14**

Соединение	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докингвая оценка протеин-лигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия	
<p><b>8а</b></p>	4rc3	P11309	0.226	-13.984	0.331	
	5hic	P00533	0.192	-16.361	0.315	
	2xe6	P00558	0.189	-15.353	0.305	
	4fki	P24941	0.175	-15.503	0.291	
	3o9v	P27487	0.182	-13.358	0.282	
	4k77	P23458	0.164	-15.193	0.278	
	5ekn	O15264	0.144	-16.734	0.270	
	3uuo	Q9Y233	0.167	-13.374	0.267	
	3zep	P52333, P52333	0.146	-16.026	0.267	
	2i6b	P55263	0.147	-15.628	0.264	
	<p><b>8б</b></p>	4rc3	P11309	0.244	-16.144	0.366
		5hex	P00533	0.199	-15.632	0.316
		2xe6	P00558	0.195	-15.951	0.315
		6n7a	P23458	0.185	-16.849	0.312
5kby		P27487	0.190	-15.513	0.306	
4z16		P52333, P52333	0.173	-17.451	0.304	
4fki		P24941	0.185	-15.148	0.299	
3uuo		Q9Y233	0.184	-14.592	0.294	
2i6b		P55263	0.160	-16.169	0.281	
5ekn		O15264	0.146	-17.854	0.280	
6aak		P52333	0.244	-21.954	0.409	
5tel		P11309	0.252	-20.343	0.404	
5tq4		O60674	0.221	-24.157	0.402	
<p><b>8в</b></p>		6n7a	P23458	0.231	-21.311	0.391
	5c8k	P00533	0.230	-21.071	0.388	
	4wnp	O75385	0.230	-19.987	0.380	
	2vd5	Q09013	0.214	-22.082	0.380	
	3fxz	Q13153	0.234	-19.175	0.378	
	2bro	O14757	0.215	-21.622	0.377	
	3v8w	Q08881, Q08881	0.209	-21.650	0.371	
	5c8k	P00533	0.228	-19.748	0.376	
	5ane	P24941	0.239	-17.498	0.370	
	6eo9	P00734	0.198	-21.539	0.359	
	<p><b>8г</b></p>	4rc3	P11309	0.213	-18.430	0.352
		4ivd	P23458	0.192	-20.878	0.348
		5tq4	O60674	0.178	-21.444	0.339
		4fyo	P43405	0.200	-16.634	0.325
5jzn		O15075, O15075	0.173	-19.799	0.321	
5ih9		Q14680	0.187	-17.882	0.321	
6dud		P52333	0.181	-18.561	0.320	

Таблица 4. (продолжение)

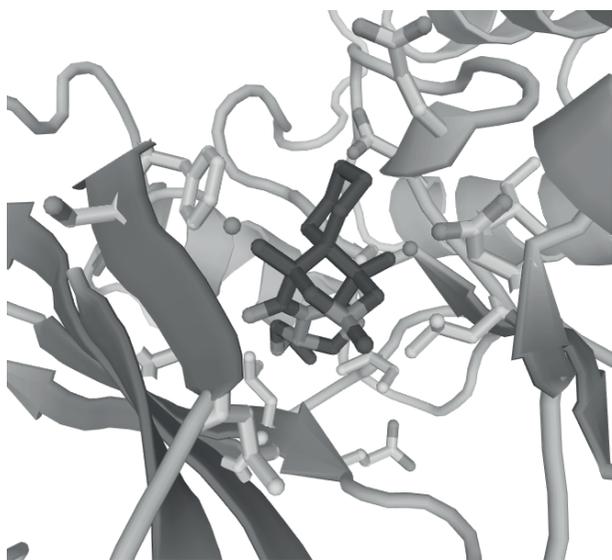
Соединение	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докингвая оценка протеин-лигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия
 <p><b>12a</b></p>	6aaj	O60674	0.215	-19.233	0.359
	1uwj	P15056, P15056	0.202	-20.223	0.354
	5hsu	P00374	0.200	-19.366	0.345
	6da4	P52333	0.200	-18.241	0.337
	3mpm	P06239	0.198	-18.207	0.334
	5kx8	Q9NWZ3	0.182	-20.178	0.333
	5kwh	P68400	0.189	-18.857	0.330
	2xir	P35968	0.193	-17.970	0.327
	2jbp	P49137	0.194	-17.716	0.327
	4mha	Q12866, Q12866	0.192	-18.038	0.327
	6hmb	P19784	0.193	-17.379	0.323
	3vhe	P35968	0.160	-19.863	0.309
	 <p><b>14</b></p>	1jwh	P67870, P68400	0.162	-18.322
5cqw		P68400	0.170	-17.195	0.299
4xmo		P08581	0.162	-17.116	0.290
4q4d		O43314	0.154	-16.934	0.281
5ji8		Q9H8M2	0.155	-15.999	0.274
3cnk		P21333, P21333	0.122	-20.190	0.273
5up3		Q99683	0.143	-17.356	0.273
5lqf		P06493, P14635	0.129	-18.688	0.269

канцерогенного эффекта в тесте Эймса на дает однозначных результатов.

Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [75] на базе веб-сервера GalaxyWeb [76, 77]. Предварительно 3D-структуры соединений были оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. 4 представлены результаты докинга по каждому из соединений **8a–г**, **12a**, **14** для 10 комплексов мишень-лиганд с минимальной свободной энергии связывания  $\Delta G_{\text{bind}}$  и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. 4, полученные соединения обнаружи-

вают сродство к широкой группе белков – трансфераз и гидролаз. В частности, для соединений **8a**, **б**, **г** прогнозируется афинность к протоонкогену Ser/Thr-протеин киназе Pim-1 [78] (PDB ID 4rc3) (см. рисунок), что делает эту группу соединений перспективной для изучения противоопухолевой активности.

Таким образом, нами разработан способ получения 3-этоксиметил-2,3,8,9-тетрагидро-6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,5]дiazоцин-6,10(7*H*)-дикарбонитрилов путем аминотетилирования 1,6-диамино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбонитрилов действием первичных аминов и HCHO в кипящем этаноле. Дегидрированные аналоги вышеуказанных пиридиновых субстратов – 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы – в условиях реакции Манниха реагируют неоднозначно. Изучение реакций алкокси- и аминотетилирования 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов требует более детального изучения и составит предмет наших дальнейших исследований. Допол-



Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **8б** и серин/треонин-протеин киназы rim-1 (PDB ID 4rc3) (получено с использованием протокола GalaxySagittarius).

нительно проведен анализ литературных данных методов получения 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов, установлены оптимальные условия синтеза. Результаты экспериментов по оценке параметров биологической активности и биодоступности *in silico* позволяют рассматривать полученные соединения как перспективные объекты для дальнейшего скрининга.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрометре ИКС-29 (ЛОМО) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах  $^1\text{H}$ , 100.63 МГц –  $^{13}\text{C}$ ) в растворе  $\text{DMSO-}d_6$  (соединения **8а–в**) и  $\text{CDCl}_3$  (**8г**), в качестве стандарта использовали ТМС и остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer. ВЭЖХ-МС-Анализ соединений проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с детекторами DAD, ELSD Sedex 75, совмещенном с масс-спектрометром Agilent LC/MSD VL, ионизация электрораспылением (ESI-API, положительный и отрицательный режимы). Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – ацетон–гексан, 1:1, проявитель – пары иода, УФ детектор. Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали.

Малононитрил является коммерчески доступным реагентом (Acros). Цианоацетгидразид получали реакцией цианоуксусного эфира с гидразингидратом по известной методике [79].

**Общая методика синтеза 5-оксо-3-этоксиметил-2,3,8,9-тетрагидро-6,10-метано[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,5]диазоцин-6,10(7*H*)-дикарбонитрилов **8а–г**.** К смеси 2.0 ммоль тетрагидропиридина **7а, б** и алифатического амина (4.0 ммоль) в 10–12 мл 96%-ного  $\text{EtOH}$  добавляли избыток (2.0 мл, 26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч, затем фильтровали через складчатый бумажный фильтр и оставляли для кристаллизации продукта при комнатной температуре. Через 72 ч отфильтровывали кристаллы продукта **8в–г** (в случае соединения **8а** потребовалось предварительное подкисление реакционной массы водн.  $\text{HCl}$  до pH 4), промывали  $\text{EtOH}$ . Соединения **8а–г** получали в аналитически чистом виде.

**8-Изопропил-11,11-диметил-5-оксо-3-(этоксиметил)-2,3,8,9-тетрагидро-6,10-метано[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,5]диазоцин-6,10(7*H*)-дикарбонитрил (**8а**).** Выход 300 мг (42%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 166–168°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2257 сл ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1709 ш. с ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.90 д [6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $^3J$  6.6 Гц], 1.06 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 1.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.80–2.88 м [1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.04 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_2$  или  $\text{C}^9\text{H}_2$ ,  $^2J$  12.2 Гц), 3.06 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}_2$  или  $\text{C}^7\text{H}_2$ ,  $^2J$  11.7 Гц), 3.21 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_2$  или  $\text{C}^9\text{H}_2$ ,  $^2J$  12.2 Гц), 3.22 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}_2$  или  $\text{C}^7\text{H}_2$ ,  $^2J$  11.7 Гц), 3.50 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 4.18 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $^2J$  9.4 Гц), 4.45 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $^2J$  9.4 Гц), 4.88 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ,  $^2J$  13.0 Гц), 5.06 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ,  $^2J$  13.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 17.3 [ $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 18.2 [ $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 19.3 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_3$ ), 38.9 ( $\text{C}^{11}$ ), 45.1 [ $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 49.3 ( $\text{C}^{10}$ ), 50.7 ( $\text{C}^6$ ), 53.2 ( $\text{C}^7$  или  $\text{C}^9$ ), 53.3 ( $\text{C}^9$  или  $\text{C}^7$ ), 63.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 77.2 ( $\text{NCH}_2\text{O}$ ), 82.8 ( $\text{C}^2$ ), 115.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 115.4 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 151.9 ( $\text{C}^{10a}$ ), 157.1 ( $\text{C}^5$ ). Найдено, %: C 60.25; H 7.35; N 23.41.  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 60.32; H 7.31; N 23.45.  $M$  358.44

**8-Метил-5-оксо-3-(этоксиметил)-2,3,8,9-тетрагидропиро[6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,5]диазоцин-11,1'-циклогексан]-6,10(5*H*,7*H*)-дикарбонитрил (**8б**).** Выход 415 мг (56%), белый мелкокристаллический порошок,

т. пл. 142–144°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2247 сл ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1695 ш. с ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.06 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 1.41–1.57 м [2H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 1.73–2.00 м [7H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2.18–2.23 м [1H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2.27 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.97–3.09 м (3H, наложение сигналов  $\text{C}^7\text{H}_2$  и  $\text{C}^9\text{H}_2$ ), 3.21 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}_2$  или  $\text{C}^7\text{H}_2$ ,  $^2J$  11.5 Гц), 3.40–3.55 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.19 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $^2J$  9.5 Гц), 4.51 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $^2J$  9.5 Гц), 4.93 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ,  $^2J$  12.7 Гц), 5.08 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ,  $^2J$  12.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 15.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 20.0 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 20.6 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 24.0 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 27.2 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 31.7 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 39.6 ( $\text{C}^{11}$ ), 42.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 44.5 ( $\text{C}^{10}$ ), 53.7 ( $\text{C}^7$  или  $\text{C}^9$ ), 54.2 ( $\text{C}^9$  или  $\text{C}^7$ ), 56.4 ( $\text{C}^6$ ), 63.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 77.1 ( $\text{NCH}_2\text{O}$ ), 82.6 ( $\text{C}^2$ ), 116.5 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 116.8 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 151.7 ( $\text{C}^{10a}$ ), 156.7 ( $\text{C}^5$ ). Найдено, %: С 61.53; Н 7.14; N 22.65.  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 61.60; Н 7.07; N 22.69. *M* 370.45

**8-Бензил-5-оксо-3-(этоксиметил)-2,3,8,9-тетрагидроспиро[6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,5]диазоцин-11,1'-циклогексан]-6,10(5*H*,7*H*)-дикарбонитрил (8в).** Выход 545 мг (61%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 175–177°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2250 сл ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1695 ш. с ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.07 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 1.44–1.53 м [2H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 1.73–1.83 м [5H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 1.92–1.97 м [2H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2.18–2.23 м [1H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2.88 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_2$  или  $\text{C}^9\text{H}_2$ ,  $^2J$  11.5 Гц), 3.07 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}_2$  или  $\text{C}^7\text{H}_2$ ,  $^2J$  12.0 Гц), 3.24 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}_2$  или  $\text{C}^7\text{H}_2$ ,  $^2J$  12.0 Гц), 3.30 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_2$  или  $\text{C}^9\text{H}_2$ ,  $^2J$  11.5 Гц), 3.46–3.55 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.68 к (2H,  $\text{PhCH}_2$ ,  $^2J$  13.6 Гц, АВ-система), 4.23 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $^2J$  9.5 Гц), 4.55 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $^2J$  9.5 Гц), 4.91 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ,  $^2J$  12.8 Гц), 5.12 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ,  $^2J$  12.8 Гц), 7.13 д (2H,  $\text{H}^2$  и  $\text{H}^6$  Ph,  $^3J$  7.0 Гц), 7.24–7.34 м (3H,  $\text{H}^3$ – $\text{H}^5$  Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 15.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 20.0 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 20.6 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 23.9 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 27.3 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 31.7 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 40.1 ( $\text{C}^{11}$ ), 44.4 ( $\text{C}^{10}$ ), 52.0 ( $\text{C}^7$  или  $\text{C}^9$ ), 54.31 ( $\text{C}^9$  или  $\text{C}^7$ ), 54.34 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 58.3 ( $\text{C}^6$ ), 63.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 77.4 ( $\text{NCH}_2\text{O}$ ), 82.8 ( $\text{C}^2$ ), 116.5 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 116.7 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 127.5 ( $\text{C}^4$  Ph), 128.3 (2C, Ph), 128.4 (2C, Ph), 136.4 ( $\text{C}^1$ -Ph), 151.9 ( $\text{C}^{10a}$ ), 156.7 ( $\text{C}^5$ ). Найдено, %: С 67.19; Н 6.88; N 18.77.  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 67.24; Н 6.77; N 18.82. *M* 446.55

**8-Изобутил-5-оксо-3-(этоксиметил)-2,3,8,9-тетрагидроспиро[6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,5]диазоцин-11,1'-циклогексан]-6,10(5*H*,7*H*)-дикарбонитрил (8г).** Выход

240 мг (29%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 101–103°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2250 сл ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1695 ш. с ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.75–0.78 м [6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.02–1.07 м [1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.14 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 1.50–1.57 м [2H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 1.61–1.71 м [2H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 1.83–2.00 м [5H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2.15–2.19 м [3H, наложение  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 3.02 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_2$  или  $\text{C}^9\text{H}_2$ ,  $^2J$  12.0 Гц), 3.07–3.16 м (3H, наложение сигналов  $\text{C}^7\text{H}_2$  и  $\text{C}^9\text{H}_2$ ), 3.48–3.54 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.09 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $^2J$  9.4 Гц), 4.71 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $^2J$  9.4 Гц), 4.97 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ,  $^2J$  12.4 Гц), 5.15 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ,  $^2J$  12.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 15.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 20.0 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 20.1 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 20.5 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 21.0 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 24.2 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 27.9 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 29.7 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 32.2 [ $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 40.6 ( $\text{C}^{11}$ ), 44.9 ( $\text{C}^{10}$ ), 53.8 ( $\text{C}^7$  или  $\text{C}^9$ ), 54.6 ( $\text{C}^9$  или  $\text{C}^7$ ), 56.5 ( $\text{C}^6$ ), 63.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 78.1 ( $\text{NCH}_2\text{O}$ ), 83.3 ( $\text{C}^2$ ), 116.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 116.5 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 152.9 ( $\text{C}^{10a}$ ), 157.3 ( $\text{C}^5$ ). Найдено, %: С 64.21; Н 8.00; N 20.23.  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 64.05; Н 7.82; N 20.37. *M* 412.53

**1,6-Диамино-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (9а)** был получен кипячением в EtOH (15 мл) смеси цианоацетгидразида **11** (0.99 г, 1 ммоль), бензальдегида (1.0 мл, 1 ммоль) и малонитрила (0.66 г, 1 ммоль) в присутствии 3 капель пиперидина на протяжении 2 ч. Выпавший в ходе кипячения осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 850 мг (34%), бледно-желтый порошок, т. пл. 240°C (т. пл. 240°C [32], 332–334°C [33], 237–239°C [39], 238–240°C [47]). Спектральные характеристики соответствуют описанным ранее.

**1,6-Диамино-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (9б)** был получен кипячением смеси цианоацетгидразида **11** (0.99 г, 1 ммоль) и 2-(4-метоксибензильден)малонитрила **10б** (1.84 г, 1 ммоль) в растворе этилата натрия (1.5 ммоль) в EtOH (15 мл) на протяжении 3 ч (выход 41%), а также реакцией **11** (1 ммоль) с **10б** (2 ммоль) в 20 мл EtOH в присутствии 3 капель морфолина при перемешивании в течение 30 мин при умеренном нагревании (50°C). Выход 86% в расчете на цианоацетгидразид, бледно-желтый порошок, т. пл. 223–224°C (т. пл. 225°C [32], 321–323°C [33], 221–224°C [35]). Спектральные характеристики соответствуют описанным в литературе.

**6-Амино-2-оксо-4-фенил-1-[(этоксиметил)-амино]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (12a).** Метод а. К смеси 500 мг (1.99 ммоль) 1,6-диаминопиридоны **9a** и 430 мг (4.0 ммоль) бензиламина в 10 мл 96%-ного EtOH добавляли избыток (2.0 мл, 26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Реакционную смесь кипятили в течение 5 мин, затем фильтровали через бумажный складчатый фильтр. Через 72 ч выделяли продукт **12a**, промывали этанолом и сушили. Выход 190 мг (31%), белый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3380 сл, 3220 ш. с (N–H), 2217 с (2 C $\equiv$ N), 1670 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.06 т (3H, OCH $_2$ CH $_3$ ,  $^3J$  7.0 Гц), 3.62 к (2H, OCH $_2$ CH $_3$ ,  $^3J$  7.0 Гц), 4.34 д (1H, NHCH $_2$ OEt,  $^3J_{\text{NH-CH}}$  3.5 Гц), 7.32 т (1H, NHCH $_2$ OEt,  $^3J_{\text{NH-CH}}$  3.5 Гц), 7.48–7.54 м (5H, Ph), 8.22 уш. с (1H, NH $_2$ ), 8.68 уш. с (1H, NH $_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 310.0 [M + H] $^+$ , 264.0 [M – EtOH] $^+$ , 320.2 [M + H $_2$ O – H] $^-$ , 308.2 [M – H] $^-$ , 262.0 [M – EtOH – H] $^-$ . Найдено, %: C 62.17; H 4.94; N 22.60. C $_{16}$ H $_{15}$ N $_5$ O $_2$ . Вычислено, %: C 62.13; H 4.89; N 22.64. M 309.32

Метод б. К смеси 500 мг (1.99 ммоль) 1,6-диаминопиридоны **9a** в 10 мл 96%-ного EtOH добавляли избыток (2.0 мл, 26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем фильтровали через бумажный складчатый фильтр и оставляли при комнатной температуре. Кристаллизация продукта **12a** наблюдается через 24 ч, через 72 ч кристаллы отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили. Выход 150 мг (25%). Аналитические данные соответствуют таковым для образца, полученного по методу а.

**7-(4-Метоксифенил)-5-оксо-1,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6,8-дикарбонитрил (14).** К смеси 560 мг (1.99 ммоль) 1,6-диаминопиридоны **9b**, 340 мг (4.0 ммоль) 40%-ного водного раствор метиламина ( $d$  0.9 г/мл) и 200 мг (1.98 ммоль) Et $_3$ N в 12 мл 96%-ного EtOH добавляли избыток (2.0 мл, 26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем фильтровали через бумажный складчатый фильтр и оставляли при комнатной температуре. Через 24 ч раствор подкисляли HCl до pH 5 (ввиду выраженной особенности производных 1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6,8-дикарбонитрила к образова-

нию солей с основаниями [80, 81]), и через 48 ч отфильтровывали кристаллы, промывали этанолом и сушили. Выход 151 мг (26%), светло-желтые кристаллы, т. пл. > 300°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3146 ш. сл (N–H), 2218 с (2 C $\equiv$ N), 1664 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.83 с (3H, OCH $_3$ ), 7.09 д (2H, H $^3$ , H $^5$  Ar,  $^3J$  8.8 Гц), 7.47 д (2H, H $^2$ , H $^6$  Ar,  $^3J$  8.8 Гц), 7.68 уш. с (1H, NH), 8.51 с (1H, H $^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.4 (OCH $_3$ ), 76.2 (C $^8$ ), 85.0 (C $^6$ ), 113.9 (C $^3$ , C $^5$  Ar), 116.3 (C $\equiv$ N), 117.9 (C $\equiv$ N), 127.4 (C $^2$ , C $^6$  Ar), 130.2 (C $^1$  Ar), 149.9 (C $^2$ ), 150.8 (C $^7$ ), 155.7 (C $^{8a}$ ), 155.9 (C–OMe), 160.3 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$ : 292.0 [M + H] $^+$ , 371.0 [M + DMCO + H] $^+$ , 290.0 [M – H] $^-$ . Найдено, %: C 61.80; H 3.24; N 24.00. C $_{15}$ H $_9$ N $_5$ O $_2$ . Вычислено, %: C 61.85; H 3.11; N 24.04. M 291.26

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45) и Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. // J. Sulfur Chem. 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951
2. Litvinov V.P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
3. Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11. С. 2123; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
4. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // ХГС. 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
5. Литвинов В.П. // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEN003619
6. Родиновская Л.А., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Шестопалов А.М. // Итоги науки и техники. Серия Органическая химия. М.: ВИНТИ, 1989. Т. 17. С. 3.
7. Литвинов В.П., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М. // Итоги науки и техники. Серия

- Органическая химия. М.: ВИНТИ, 1989. Т. 17. С. 72.
8. *El-Sayed H.A., Moustafa A.H., Said S.A., Assy M.G., Amr A.E.-G.E.* // *Synth. Commun.* 2018. Vol. 48. N 20. P. 2615. doi 10.1080/00397911.2018.1496262
  9. *Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A.* // *Synth. Commun.* 2018. Vol. 48, N 4. P. 345. doi 10.1080/00397911.2017.1394468
  10. *Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2015. Т. 51. № 2. С. 109; *Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 51. N 2. P. 109. doi 10.1007/s10593-015-1668-7
  11. *Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г.* // *Изв. АН. Сер. Хим.* 2019. № 4. С. 691; *Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
  12. *Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Панакина Е.С., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И.С.* // *ХГС.* 2016. Т. 52. № 2. С. 116; *Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Pekhtereva T.M., Suikov S.Yu., Papaianina E.S., Dmitrienko A.O., Bushmarinov I.S.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. Vol. 52. N 2. P. 116. doi 10.1007/s10593-016-1843-5
  13. *Чигорина Е.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Головешкин А.С., Бушмаринов И.С., Кривоколыско С.Г.* // *Изв. АН Сер. хим.* 2016. № 9. С. 2260; *Chigorina E.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Goloveshkin A.S., Bushmarinov I.S., Krivokolysko S.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2016. Vol. 65. N 9. P. 2260. doi 10.1007/s11172-016-1576-8
  14. *Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2017. Т. 53. № 8. С. 887; *Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 58. N 8. P. 887. doi 10.1007/s10593-017-2140-7
  15. *Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G.* // *Tetrahedron Lett.* 2017. Vol. 58. P. 4663. doi 10.1016/j.tetlet.2017.10.069
  16. *Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И. С., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2014. № 1. С. 52; *Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Dmitrienko A.O., Bushmarinov I.S., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. N 1. P. 46. doi 10.1007/s10593-014-1447-x
  17. *Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОрХ.* 2014. Т.50. № 12. С. 1823; *Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. N 12. P. 1804. doi 10.1134/S107042801412015X
  18. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // *ХГС.* 2007. № 11. С. 1709; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007. Vol. 43. N 11. P. 1455. doi 10.1007/s10593-007-0224-5
  19. *Доценко В.В., Суйков С.Ю., Пехтерева Т.М., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2013. № 7. С. 1082; *Dotsenko V.V., Suikov S.Yu., Pekhtereva T.M., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 7. P. 1009. doi 10.1007/s10593-013-1339-5
  20. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2012. № 1. С. 134; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Bull.* 2012. Vol. 61. N 1. P. 136. doi 10.1007/s11172-012-0019-4
  21. *Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Зубатюк Р.И., Шишкин О.В.* // *ХГС.* 2013. № 3. С. 507; *Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 3. P. 472. doi 10.1007/s10593-013-1270-9.
  22. *Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2013. № 6. С. 1401; *Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2013. Vol. 62. N 6. P. 1401. doi 10.1007/s11172-013-0201-3
  23. *Хрусталева А.Н., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. № 9. С. 1367; *Khrustaleva A.N., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 9. P. 1368. doi 10.1134/S1070428016090232
  24. *Orlov A.A., Eletskaia A.A., Frolov K.A., Golinets A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I.* // *Arch. Pharm.* 2018. Vol. 351. N 6. Article 1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
  25. *Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S.* // *ACS Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 4. N 9. P. 869. doi 10.1021/ml400226s
  26. *Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Papaianina O.S., Suikov S.Yu., Krivokolysko S.G.* // *ACS Comb. Sci.* 2014. Vol. 16. N 10. P. 543. doi 10.1021/co5000807
  27. *Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. № 8. С. 1199; *Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N. 8. P. 1411. doi 10.1134/S107036322008006X

28. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 522; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 4. P. 590. doi 10.1134/S1070363220040052
29. Bondock S., Tarhoni A.E.G., Fadda A.A. // Arkivoc. 2006. Vol. 9. P. 113. doi 10.3998/ark.5550190.0007.905
30. Ibrahim M.A., El-Gohary N.M. // Heterocycles. 2014. Vol. 89. N 5. P. 1125. doi 10.3987/REV-13-790
31. Yang J., Li Q., Zhang J., Lin W., Wang J., Wang Y., Huang Z., Shi D. // Molecules. 2013. Vol. 18. N 12. P.14519. doi 10.3390/molecules181214519
32. Soto J.L., Seoane C., Zamorano P., Cuadrado F.J. // Synthesis. 1981. N 7. P. 529. doi 10.1055/s-1981-29512
33. Hosseini H., Bayat M. // RSC Adv. 2018. Vol. 8. N 48. P. 27131. doi 10.1039/C8RA05690K
34. Babae S., Zarei M., Sepheh Mansourie H., Zolfigol M.A., Rostamnia S. // ACS Omega. 2020. Vol. 5. N 12. P. 6240. doi 10.1021/acsomega.9b02133
35. Kshiar B., Shangpliang O.R., Myrboh B. // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 14. P. 1816. doi 10.1080/00397911.2018.1468467
36. Abdel Latif F.F., Mekheimer R., Ahmed E.K., Abdel Aleem T.B. // Pharmazie. 1993. Vol. 48. N 10. P. 736. doi 10.24355/dbbs.084-201901181427-0.
37. Safaei-Ghomi J., Esmaili S., Teymuri R., Shahbazi-Alavi H. // Org. Prep. Proced. Int. 2019 Vol. 51. N 4. P. 388. doi 10.1080/00304948.2019.1615365
38. Safaei-Ghomi J., Shahbazi-Alavi H., Ziarati A. // Res. Chem. Intermed. 2017. Vol. 43. N 1. P. 91. doi 10.1007/s11164-016-2608-6
39. Safaei-Ghomi J., Saberi-Moghadam M.R., Shahbazi-Alavi H., Asgari-Kheirabadi M. // J. Chem. Res. 2014. Vol. 38. N 10. P. 583. doi 10.3184/174751914X14109743944636
40. Srouf A.M., Fahmy H.H., Khater M.A., El-Manawaty M.A., Shalaby E.M. // Monatsh. Chem. 2018. Vol. 149. N 6. P.1137. doi 10.1007/s00706-018-2153-7
41. Assiri M.A., Abdel-Kariem S.M., Ali T.E., Yahia I.S. // Arkivoc. 2018. Vol. 5. P. 240. doi 10.24820/ark.5550190.p010.478
42. Elmoghayar M.R., El-Agamey A.G., Nasr M.Y., Sallam M.M. // J. Heterocycl. Chem. 1984. Vol. 21. N 6. P. 1885. doi 10.1002/jhet.5570210660
43. Ranjbar-Karimi R., Darehkordi A., Bahadornia F., Poorfreidoni A. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 11. P. 2516. doi 10.1002/jhet.3283
44. Tahmasby M., Darehkordi A., Mohammadi M., Nejadkhorasani F. // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1224. Pap. N 129032. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129032
45. Basyouni W.M. // Acta Chim. Slov. 2003. Vol. 50. N 2. P. 223.
46. Mohamed K.S., Tawfik E.H., Dardeer H.M., Fadda A.A. // Acta Chim. Slov. 2018 Vol. 65. N 4. P. 787. doi 10.17344/acsi.2018.4294
47. Keerthy H.K., Mohan S., Bharathkumar H., Rangappa S., Svensson F., Bender A., Mohan C.D., Rangappa K.S., Bhatnagar R. // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. N 9. Pap. N e1900234. doi 10.1002/cbdv.201900234
48. Mohamed M.S., Zaki M.E., Khalifa N.M., Zohny Y.M. // Heterocycl. Commun. 2008. Vol. 14. N 5. P. 345. doi 10.1515/HC.2008.14.5.345
49. Safaei-Ghomi J., Shahbazi-Alavi H., Saberi-Moghadam M.R., Ziarati A. // Iran. J. Catal. 2014. Vol. 4. N 4. P. 289.
50. Khalifa N.M., Naglah A.M., Al-Omar M.A., Amr A.E. // Asian J. Chem. 2014. Vol. 26. N 23. P. 8185. doi 10.14233/ajchem.2014.17869
51. Fathy N.M., Elgemeie G.H. // J. Chem. Eng. Data. 1988. Vol. 33. N 2. P. 218. doi 10.1021/je00052a046
52. Fadda A.A., Refat H.M., Mohamed K.S. // Heterocycles. 2014. Vol. 89. N 10. P. 2318. doi 10.3987/COM-14-13072
53. Ali T.E., Ibrahim M.A. // J. Braz. Chem. Soc. 2010. Vol. 21. N 7. P. 1007. doi 10.1590/S0103-50532010000600010
54. Harb A.A. // Chem. Pap. 2004. Vol. 58. N 4. P. 260.
55. Abdel-Monem W.R. // Chem. Pap. 2004. Vol. 58. N 4. P. 276.
56. Mekheimer R.A., Sayed A.A., Ahmed E.A. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 9. P. 4169. doi 10.1021/jm2014315
57. Dugan B.J., Gingrich D.E., Mesaros E.F., Milkiewicz K.L., Curry M.A., Zulli A.L., Dobrzanski P., Serdikoff C., Jan M., Angeles T.S., Albom M.S., Mason J.L., Aimone L.D., Meyer S.L., Huang Z., Wells-Knecht K.J., Ator M.A., Ruggeri B.A., Dorsey B.D. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 11. P. 5243. doi 10.1021/jm300248q
58. Oguro Y., Cary D.R., Miyamoto N., Tawada M., Iwata H., Miki H., Hori A., Imamura S. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 15. P. 4714. doi 10.1016/j.bmc.2013.04.042
59. Luo Y., Hu Y. // Arch. Pharm. 2006. Vol. 339. N 5. P. 262. doi 10.1002/ardp.200500227
60. Girgis A.S., Barsoum F.F. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. N 5. P. 1972. doi 10.1016/j.ejmech.2008.09.049
61. Tomassoli I., Gündisch D. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. Vol. 16. N 11. P. 1314. doi 10.2174/1568026615666150915111434
62. Comba P., Kerscher M., Rück K., Starke M. // Dalton Trans. 2018. Vol. 47. N 28. P. 9202. doi 10.1039/C8DT01108G
63. Breuning M., Steiner M. // Synthesis. 2008. Vol. 2008. N 18. P. 2841. doi 10.1055/s-2008-1067241

64. Nonat A.M., Roux A., Sy M., Charbonnière L.J. // Dalton Trans. 2019. Vol. 48. N 44. P. 16476. doi 10.1039/C9DT03480C
65. Mukherjee G., Sastri C.V. // Israel J. Chem. 2020. Vol. 60. P. 1032. doi 10.1002/ijch.202000045
66. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
67. Lipinski C.A. // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
68. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
69. Sander T. OSIRIS Property Explorer. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.
70. PASS Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>.
71. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дружилковский Д.С., Погодин П.В., Пороиков В.В. // ХГС. 2014. № 3. С. 483; Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 3. P. 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
72. Way2Drug. antiBac-Pred. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://way2drug.com/antibac/>
73. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
74. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // J. Chem. Inf. Model. 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
75. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
76. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S.Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
77. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493.
78. Bachmann M., Möröy T. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005. Vol. 37. N 4. P. 726. doi 10.1016/j.biocel.2004.11.005
79. Gorobets N.Y., Yousefi B.H., Belaj F., Kappe C.O. // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. N 39. P. 8633. doi 10.1016/j.tet.2004.05.100
80. Callejo M.J., Lafuente P., Martín-León N., Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L. // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1990. N 6. P. 1687. doi 10.1039/P19900001687
81. Hadi A., Martin N., Seoane C., Soto J.L., Albert A., Cano F. // J. Heterocycl. Chem. 1992 Vol. 29. N 5. P. 1229. doi 10.1002/jhet.5570290531

## 1,6-Diamino-2-oxopyridine-3,5-dicarbonitrile Derivatives in the Mannich Reaction

V. V. Dotsenko<sup>a,b,\*</sup>, A. N. Khrustaleva<sup>c</sup>, K. A. Frolov<sup>a</sup>, N. A. Aksenov<sup>b</sup>,  
I. V. Aksenova<sup>b</sup>, and S. G. Krivokolysko<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

<sup>b</sup> North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

<sup>c</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198 Russia

\*e-mail: victor\_dotsenko@mail.ru

Received October 17, 2020; revised October 17, 2020; accepted October 28, 2020

1,6-Diamino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3,5-dicarbonitriles under the action of primary aliphatic amines and an excess of 37% formalin in ethanol were converted into 2,3,8,9-tetrahydro-6,10-methano[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*][1,5]diazocine-6,10(7*H*)-dicarbonitrile derivatives. At the same time, the Mannich reaction in the case of 1,6-diamino-4-aryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles proceeds ambiguously, and, depending on the conditions, gives either *N*-ethoxymethylation products or 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyridine derivatives. *In silico* predictive analysis of the biological activity of new compounds was carried out.

**Keywords:** 2-cianoacetylhydrazide, aminomethylation, Mannich reaction, 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyridines, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes