

# 7-АРИЛ-3-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-5-ОКСО-1,2,3,5-ТЕТРАГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИН-6,8-ДИКАРБОНИТРИЛЫ: СИНТЕЗ И РАСЧЕТНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2022 г. А. А. Долганов<sup>а</sup>, А. Г. Левченко<sup>а</sup>, П. Г. Дахно<sup>а</sup>, Д. Д. Гузь<sup>а</sup>, А. Р. Чикава<sup>а</sup>, В. В. Доценко<sup>а,б,\*</sup>, Н. А. Аксенов<sup>б</sup>, И. В. Аксенова<sup>б</sup>

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

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

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

Поступило в Редакцию 20 ноября 2021 г.

После доработки 12 декабря 2021 г.

Принято к печати 16 декабря 2021 г.

Аминометилирование 1,6-диамино-4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов под действием избытка формальдегида в этаноле приводит к образованию 7-арил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6,8-дикарбонитрилов. Для полученных соединений проведено предсказание параметров биодоступности *in silico*, методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени.

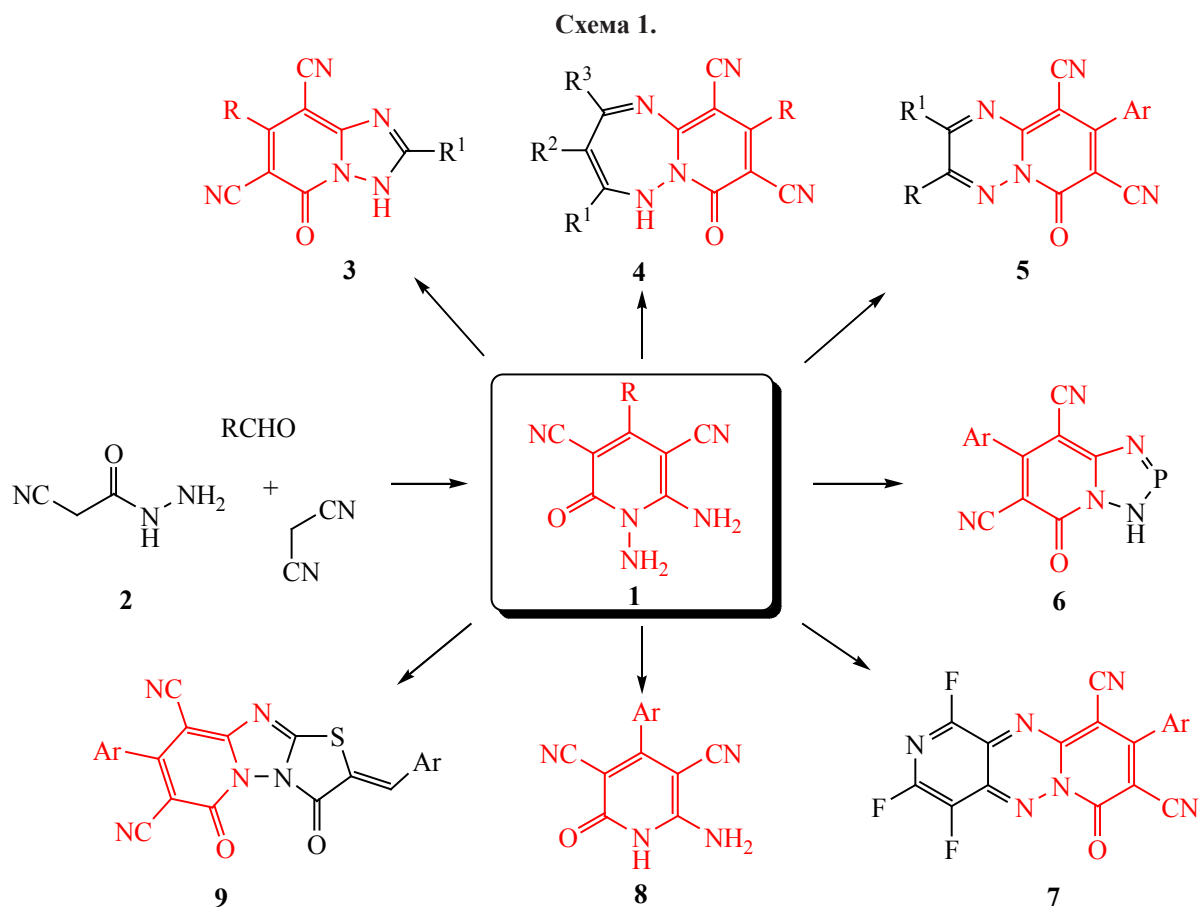
**Ключевые слова:** цианоацетогидразид, малононитрил, реакция Манниха, оксиметилирование, аминометилирование, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины

**DOI:** 10.31857/S0044460X2202007X

4-*R*-1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы **1**, легко доступные через трехкомпонентную конденсацию цианоацетогидразида **2** с малононитрилом и альдегидами (или продуктом их взаимодействия) [1–7], являются удобными исходными реагентами для получения широкого круга полиазетероциклов с мостиковым атомом азота [8]. Так, из соединений **1** получают производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **3** [9–14], пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазепины **4** [14–17], пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазины **5** [18–20], 1,2,4,3-триазафосфо[1,5-*a*]пиридины **6** [21], дипиридо[1,2-*b*:3',4'-*e*][1,2,4]триазины **7** [22], пиридоны **8** [1], тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины **9** [23] (схема 1) и др.

Наличие двух аминогрупп в структуре молекулы **1** открывает богатые синтетические возможности по использованию соединений в качестве субстрата в реакциях аминометилирования (об-

зорные работы по реакции Манниха см. [24–29]). Ранее было показано, что производные 6-амино-2-оксо-, 2-тиоксо- или 2-селеноксо-1,2-дигидропиридина выступают в реакцию Манниха с образованием, в зависимости от условий синтеза и строения субстрата, ряда новых азагетероциклов – пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов **10**, **11** [30–32], дипиридо[1,2-*a*:1'2'-*e*][1,3,5,7]тетразоцинов **12** [33], диазабициклононанов **13** [34], 3,5,7,11-тетрааза-трицикло[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]тридец-2-енов **14** [35–39] либо цвиттер-ионных соединений **15** [40] (схема 2). Аминометилирование в аналогичных условиях тетрагидропиридинов **16**, близких по строению к 1,6-диаминопиридинам **1**, приводит к необычным производным биспирина **17** [41]. В то же время, аминометилирование соединений **1** протекает неоднозначно и дает продукты реакции без участия аминного компонента – например, продукт этокси-метилирования **18** [41] (схема 2).



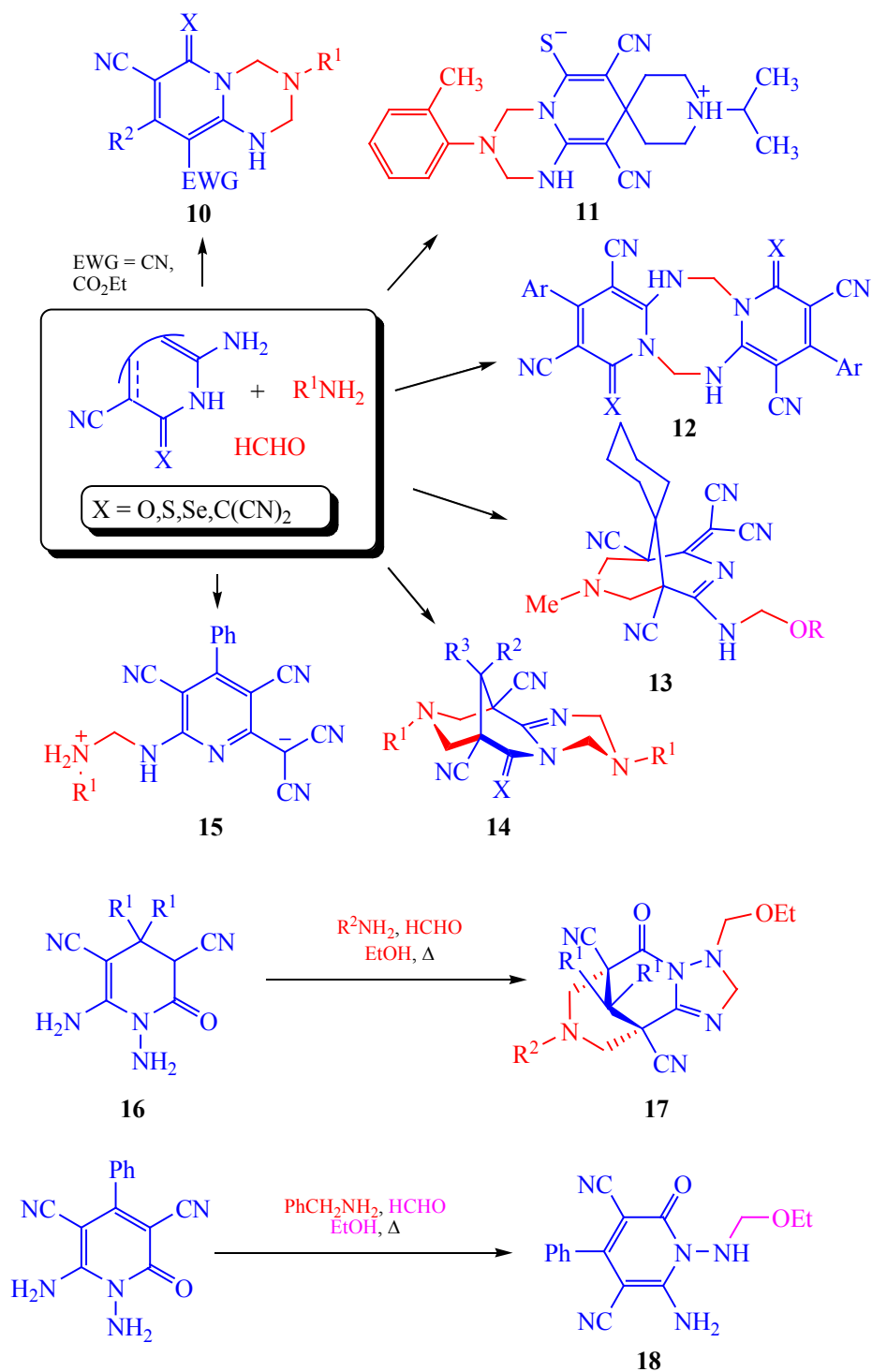
В настоящей работе мы решили изучить взаимодействие соединений **1** с избытком формальдегида в отсутствие аминов. Установлено, что длительное кипячение модельного соединения **1a** ( $R = 3,4$ -диметоксифенил) с  $\sim 10$ -кратным избытком формальдегида в этаноле приводит к образованию смеси соединений **19a** и **20**, которые удалось разделить перекристаллизацией из ацетона (схема 3). Образование продуктов реакции с участием молекул растворителя (этанола) в данном случае не наблюдалось.

Строение соединений **19a** и **20** установлено на основании анализа спектральных данных (ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  DEPTQ). Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **19a** присутствуют уширенные сигналы двух  $\text{CH}_2$ -групп (4.50 и 4.94 м. д.), триплет протона OH-группы (6.37 м. д.,  $^3J$  7.3 Гц) и уширенный синглет протона NH в области слабого поля (10.23 м. д.). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ соединения **19a** наблюдается характерный набор сигна-

лов ароматического и пиридинового колец, а также сигналы двух  $\text{CH}_2$ -групп (65.8 и 76.3 м. д.). В спектрах соединения **20** наблюдается удвоенный набор сигналов, принадлежащий двум магнитно-неэквивалентным фрагментам исходной молекулы **1a**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  также присутствуют сигналы двух  $\text{CH}_2$ -групп в том же диапазоне (4.50 и 4.94 м. д.) и сигнал эндоциклической группы NH при 10.23 м. д., однако вместо сигнала OH-группы обнаруживаются сигналы экзоциклического протона NH и  $\text{NH}_2$  при 8.25 и 8.23 м. д.

Установлено, что использование большего избытка формальдегида позволяет получать соединения **19** в качестве основных продуктов реакции и с большими выходами. Так, взаимодействие соединений **1a–г** с  $\sim 25$ – $30$  экв.  $\text{HCHO}$  в кипящем этаноле приводит к образованию 7-арил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-1,2,3,4-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6,8-дикарбонитрилов **19a–г** с умеренными выходами (43–65%) (схема 3). Сое-

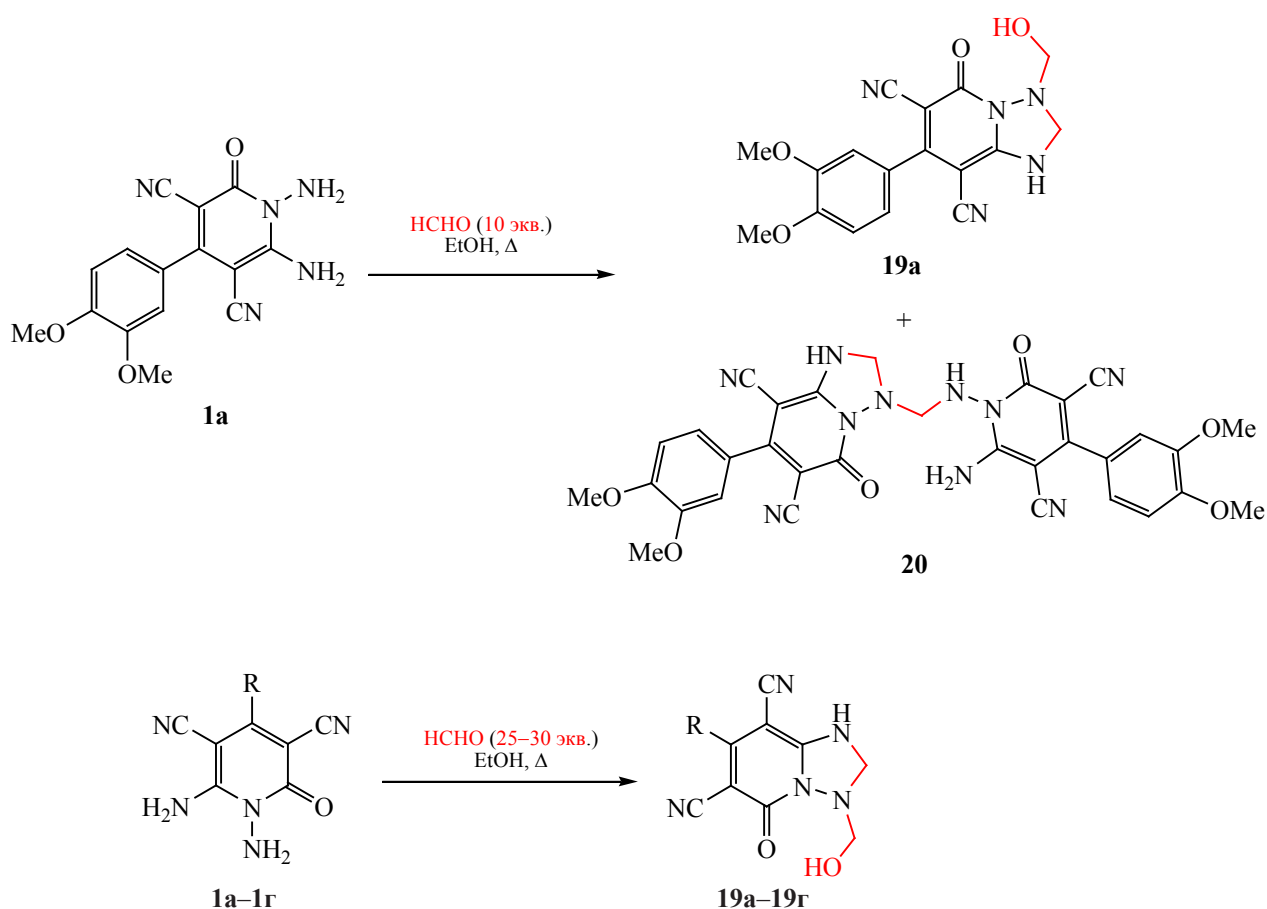
Схема 2.



динения **19a–г** представляют собой светло-желтые мелкокристаллические порошки, растворимые в водном этаноле при нагревании.

Следует отметить, что соединения группы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина представляют интерес вследствие обнаруживаемой ими биологи-

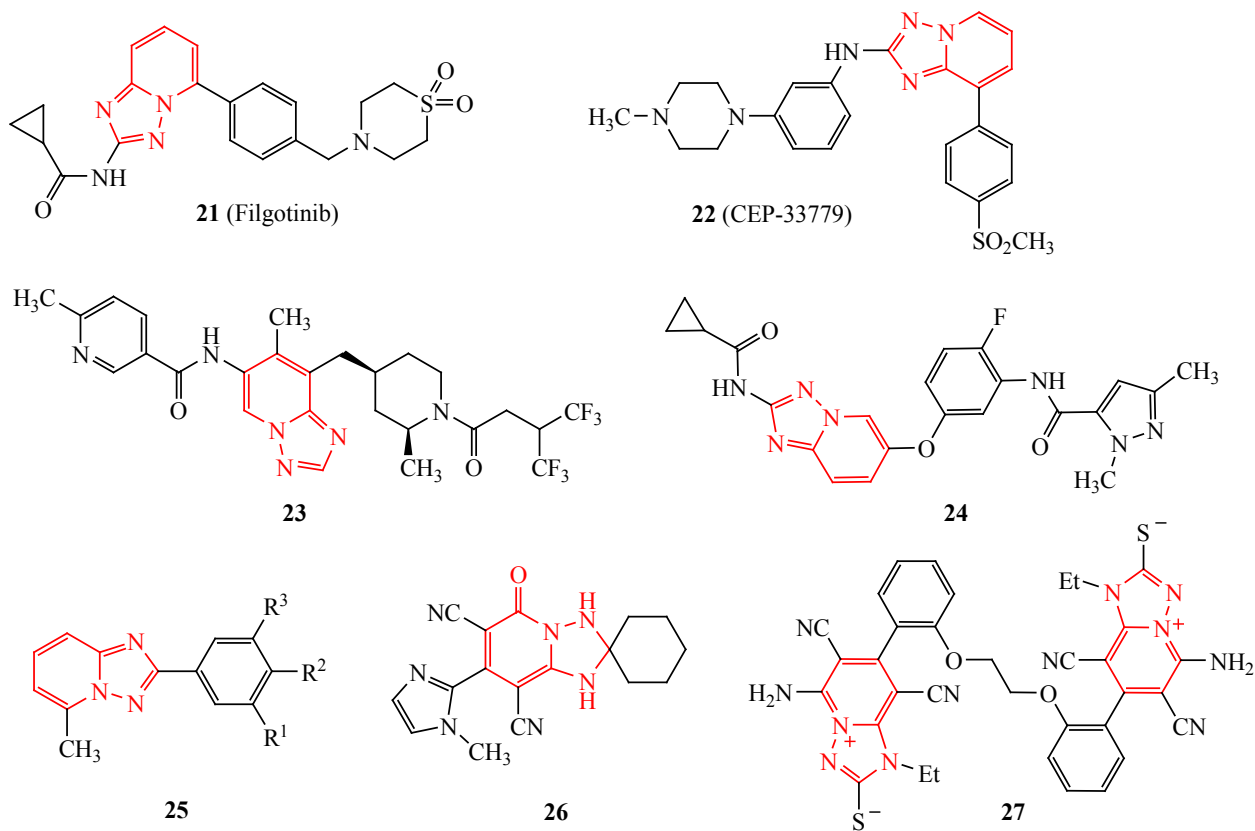
Схема 3.



ческой активности [42, 43]. В числе наиболее перспективных представителей класса стоит указать препарат филготиниб **21** (Filgotinib, GLPG0634) – новый ингибитор янус-киназ JAK1, используемый для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний [44, 45], селективный JAK2-ингибитор CEP33779 **22** с выраженным противоопухолевым и антиартритным действием [46–48], обратный агонист ядерного рецептора ROR $\gamma$ t **23** [49], ингибитор VEGFR2-киназы **24** с противоопухолевым действием [50], нестероидные препараты с антифертильным эффектом **25** [51], ингибиторы фосфодиэстеразы PDE4 **26** с антираковым действием [10], ингибиторы простагландина PGE<sub>2</sub> **27** с противовоспалительной активностью [52] и др. (схема 4).

В контексте перспективности изучения биологической активности производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина нами был проведен расчет параметров биодоступности для соединений **19a–г** *in silico*. Первичный анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [ $c\text{Log}P \leq 5.0$ , молекулярная масса (MW)  $\leq 500$ , TPSA  $\leq 140 \text{ \AA}^2$ , число акцепторов водородных связей  $\leq 10$ , доноров  $\leq 5$ ] [53–55] сделан с использованием расчетного сервиса OSIRIS Property Explorer [56]. Были оценены параметры  $c\text{Log}P$  (вычисленный логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой  $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$ ), растворимости ( $\log S$ ), площади топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), токсикологических параметров – рисков побочных

Схема 4.

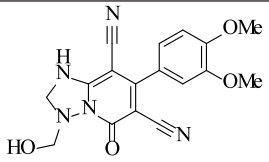
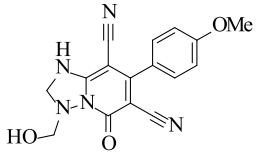
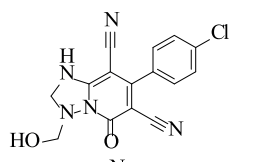
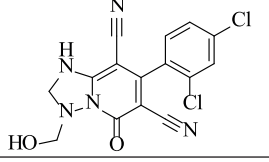


эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общей оценки фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 1. При высоких значениях drug-likeness значение параметра drug score – невелико (не выше 0.10–0.13). Во всех случаях  $c\text{Log}P \ll 5.0$ , и значение показателей  $\log S$  и молекулярной массы всех соединений **19a–г** соответствуют критериям пероральной биодоступности. Как показывает расчет, соединения **19a–г** имеют приемлемые значения показателя TPSA ( $<140 \text{ \AA}^2$ ), что указывает на вероятную способность к проникновению через клеточную мембрану или гематоэнцефалический барьер. Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) использовались программные пакеты SwissADME [57] и admetSAR [58]. Согласно критериям US EPA, по острой перо-

ральной токсичности соединения **19a–г** можно отнести к III категории ( $500 \text{ мг/кг} < LD_{50} < 5000 \text{ мг/кг}$ ) категориям. Для всех соединений прогнозируется высокая гастроэнтеральная абсорбция, а также преимущественное отсутствие ингибирующего действия в отношении цитохромов P450 (табл. 2). Оценка возможного мутагенного/канцерогенного действия в тесте Эймса указывает на вероятное отсутствие подобных эффектов.

Молекулярный докинг с целью поиска возможных протеиновых мишеней для полученных соединений **19a–г** проведен с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [59] на базе веб-сервера GalaxyWeb [60, 61]. Предварительно 3D-структуры соединений были оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using

**Таблица 1.** Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **19а–г**, спрогнозированные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer

№	Соединение	Риск токсичности <sup>а</sup>				Физико-химические параметры					
		A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug-likeness	drug score
<b>19а</b>		±	+	+	+	-1.25	-3.85	353	121.8	1.51	0.13
<b>19б</b>		±	+	+	+	-1.18	-3.83	323	112.6	0.01	0.11
<b>19в</b>		±	+	+	+	-0.5	-4.55	327	103.3	1.21	0.12
<b>19г</b>		±	+	+	+	0.11	-5.28	361	103.3	1.01	0.10

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

**Таблица 2.** Расчетные параметры ADMET для соединений **19а–г**<sup>а</sup>

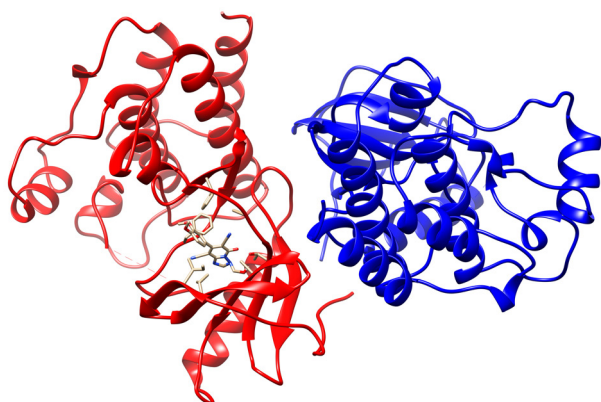
№	Проникновение через ГЭБ	Гастроинтестинальная абсорбция	Ингибирование цитохромов P450					Тест Эймса	Острая токсичность (крысы) pLD <sub>50</sub> , lg[1/(моль/кг)]
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
<b>19а</b>	- 0.6178	+	-	-	-	-	-	-	2.4525
<b>19б</b>	+ 0.6722	+	-	-	+	-	-	-	2.4833
<b>19в</b>	+ 0.7841	+	-	-	+	-	-	-	2.5615
<b>19г</b>	- -0.6178	+	-	-	-	-	-	-	2.4525

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

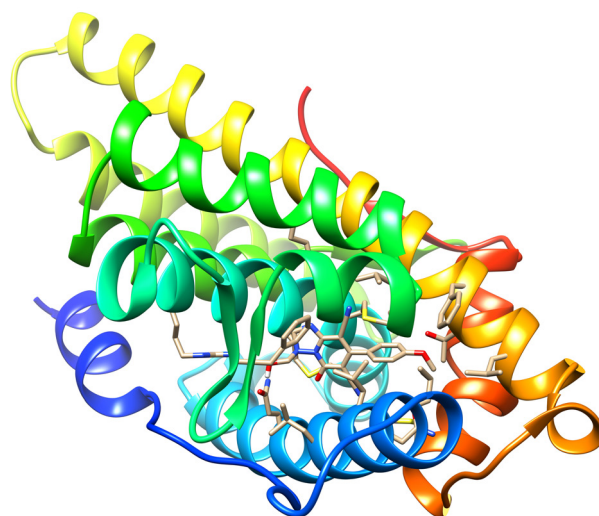
**Таблица 3.** Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений **19а–г** с использованием протокола молекулярного докинга GalaxyWeb Sagittarius

№	Структура	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докингвая оценка протеин-лигандного взаимодействия	Свободная энергия связывания $\Delta G_{\text{bind}}$ , ккал/моль	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия
<b>19а</b>		4g9r	P15056,P15056	0.113	-19.317	0.258
		3mpm	P06239	0.121	-17.622	0.254
		5w5o	O43353,O43353	0.111	-18.553	0.251
		3o9v	P27487	0.130	-15.230	0.245
		3u1l	Q9Y3Q4,Q9Y3Q4	0.077	-21.925	0.241
		3ggs	P00491,P00491	0.078	-21.423	0.239
		3u10	Q9UL51	0.087	-20.244	0.238
		1wbs	Q16539	0.087	-20.225	0.238
		5xst	P09874	0.097	-18.307	0.234
		6hx1	O75460	0.070	-21.844	0.234
<b>19б</b>		3b66	P10275	0.110	-20.874	0.266
		4hge	O60674	0.128	-16.520	0.252
		3u10	Q9UL51	0.104	-19.659	0.252
		4hhz	P09874	0.119	-17.420	0.249
		4g9r	P15056,P15056	0.111	-18.047	0.246
		3mpm	P06239	0.115	-17.524	0.246
		4bhn	Q99683	0.107	-18.301	0.244
		4z16	P52333,P52333	0.103	-17.888	0.237
		4xs2	Q9NWZ3	0.097	-18.622	0.236
		4k6z	P23458	0.108	-17.135	0.236
<b>19в</b>		4hge	O60674	0.123	-17.838	0.256
		5hcl	O60885	0.141	-15.278	0.256
		2ao6	P10275,Q15596	0.097	-20.530	0.251
		4bhn	Q99683	0.111	-18.162	0.247
		1uwj	P15056,P15056	0.099	-18.709	0.239
		4xs2	Q9NWZ3	0.101	-18.425	0.239
		5f1z	P29597	0.110	-16.811	0.236
		6gqo	P35968	0.094	-18.561	0.233
		5lvr	Q92831,Q92831	0.101	-17.410	0.231
		4mq2	Q13627,Q13627	0.088	-19.085	0.231
<b>19г</b>		4hge	O60674	0.137	-18.500	0.276
		5f1z	P29597	0.144	-17.473	0.275
		4ofu	P10275	0.094	-21.439	0.255
		4xs2	Q9NWZ3	0.116	-17.926	0.250
		5hcl	O60885	0.133	-15.566	0.250
		3t0h	P07900	0.127	-16.127	0.248
		4g9r	P15056,P15056	0.103	-18.509	0.242
		4bhn	Q99683	0.112	-17.160	0.241
		5uy6	Q96RR4	0.087	-20.095	0.237
		1wok	P09874	0.099	-18.184	0.235





**Рис. 1.** Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **19a** и серин-треониновой протеинкиназы B-raf V600E (PDB ID 4g9r).



**Рис. 2.** Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **19b** и связывающего домена андрогенного рецептора AR (PDB ID 3b66).

docking. В табл. 3 представлены результаты докинга (лучшие 10 результатов) по каждому из четырех соединений **19a–г** с указанием комплексов мишень–лиганд с минимальной свободной энергии связывания  $\Delta G_{\text{bind}}$  (ккал/моль) 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. 3, полученные соединения обнаруживают сродство к широкой группе белков – киназ, трансфераз и гидролаз. Общими протеиновыми мишенями со значениями  $\Delta G_{\text{bind}}$  порядка  $-17 \div -20$  ккал/моль для соединений **19a–г** являются янус-киназа JAK2 (PDB ID 4hge, участвует в передаче сигналов цитокиновыми рецепторами типа II – рецепторами интерферона), мутантная серин-треониновая протеинкиназа B-raf V600E (PDB ID 4g9r, определяет чувствительность клеток к ингибиторам протеасом). Ингибиторы киназы BRAF V600E рассматриваются как возможная терапевтическая стратегия при колоректальном раке с мутацией BRAF V600E. Для соединений **19a, б** вероятными мишенями также являются транспортные белки из группы HCN-каналов (управляемые циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемые каналы) (PDB ID 3ul0). Трехмерная визуализация результатов докинга

реализована средствами программного комплекса UCSF Chimera [62, 63] и представлена на рис. 1–4.

Таким образом, нами изучено взаимодействие 4-R-1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропирidin-3,5-дикарбонитрилов с большим избытком формальдегида при продолжительном кипячении в среде этанола. Показано, что реакция протекает без вовлечения молекул растворителя, и в качестве основных продуктов дает ранее не описанные 7-арил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6,8-дикарбонитрилы. Результаты молекулярного докинга и экспериментов по оценке параметров ADMET и биодоступности *in silico* позволяют рассматривать полученные соединения как перспективные объекты для дальнейшего скрининга с целью поиска противоопухолевых агентов, препаратов для лечения/терапии аутоиммунных заболеваний и новых нейрорегуляторов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах  $^1\text{H}$ ,



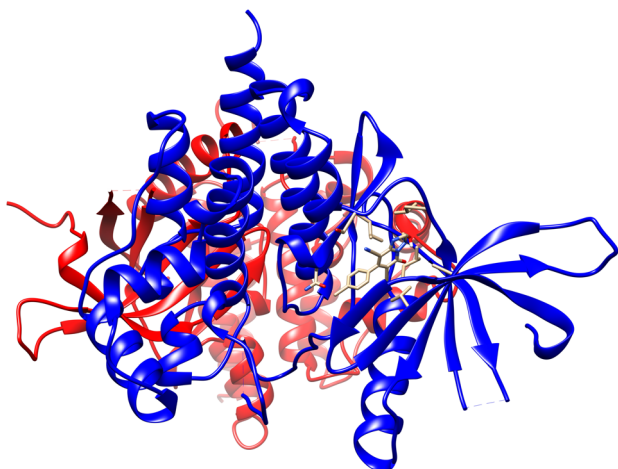


Рис. 3. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **19v** и янус-киназы JAK2 (PDB ID 4hge).

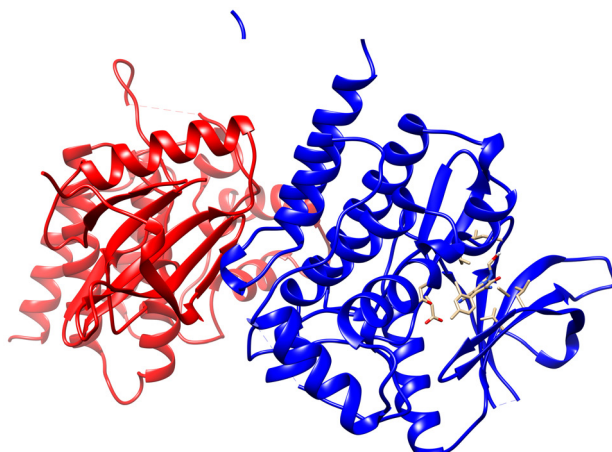


Рис. 4. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **19g** и янус-киназы JAK2 (PDB ID 4hge).

100.63 МГц –  $^{13}\text{C}$ ) в растворе  $\text{DMSO-}d_6$ , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Elementar Vario Microcube. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент – ацетон либо этилацетат, проявитель – пары иода, УФ детектор.

**Общая методика синтеза 1,6-диамино-4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов 1a–г.** К раствору 2.0 г (30.3 ммоль) малононитрила и 30.3 ммоль соответствующего альдегида в 30 мл 96%-ного  $\text{EtOH}$  при перемешивании добавляли 3 капли морфолина. Полученный раствор перемешивали 5 мин до образования осадка арилиденмалонитрила, после чего к суспензии добавляли 1.5 г (15.14 ммоль) цианоацетогидрида [64]. Смесь доводили при перемешивании до кипения, при этом начиналось образование осадка целевого продукта. Суспензию перемешивали при нагревании ( $50\text{--}60^\circ\text{C}$ ) в течение 3–4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, несколько раз промывали теплым этанолом, сушили при  $60^\circ\text{C}$  и получали соединения **1a** (84%), **1b** (83%), **1v** (89%), **1g** (91%) в аналитически чистом виде (выходы указаны в расчете на цианоацетогидрида). Результаты спектрального анализа со-

ответствуют литературным данным [1, 4, 10]. Из этанольного фильтрата при упаривании и охлаждении можно выделить побочный продукт – соответствующий замещенный бензилмалонитрил  $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CN})_2$ .

**Взаимодействие 1,6-диамино-4-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила 1a с формальдегидом (~10 экв).** Смешивали 300 мг (0.96 ммоль) соединения **1a**, 15 мл этанола и 0.8 мл (10.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. При нагревании осадок соединения **1a** растворялся в течение ~4–5 мин, полученный раствор кипятили 8 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали и кипятили 1–2 мин в 50 мл ацетона. Нерастворимый в ацетоне осадок отфильтровывали. Получали 60 мг вещества, которое, по данным ЯМР и ИК спектроскопии, представляет собой чистый триазолопиридин **19a**. Упариванием ацетонового раствора получали 100 мг вещества, представляющего собой соединение **20**.

**3-(Гидроксиметил)-7-(3,4-диметоксифенил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-пиридин-6,8-дикарбонитрил (19a).** Выход 60 мг (18%), светло-желтый порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3286, 3126 с, уш (O–H, N–H), 2214 с ( $2\text{ C}\equiv\text{N}$ ), 1645 с ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1593 с ( $\text{C}=\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.:

3.79 с (3H, MeO), 3.83 с (3H, MeO), 4.50 уш. с (2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.94 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>N), 6.37 т (1H, OH, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 7.05–7.09 м (2H, H<sup>2</sup> H<sup>5</sup>-Ar), 7.13 д (1H, H<sup>6</sup> Ar, <sup>3</sup>J 8.3 Гц), 10.23 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ, δ<sub>C</sub>, м. д.: 55.6\* (MeO), 55.7\* (MeO), 65.8 (NCH<sub>2</sub>), 70.5 (C<sup>8</sup>), 76.4 (NCH<sub>2</sub>OH), 90.0 (C<sup>6</sup>), 111.5\* (C<sup>5</sup>H-Ar), 111.8\* (C<sup>2</sup>H-Ar), 115.2 (C≡N), 116.4 (C≡N), 121.2\* (C<sup>6</sup>H-Ar), 126.0 (C<sup>1</sup>-Ar), 148.2 (C<sup>3</sup>-Ar), 150.5 (C<sup>4</sup>-Ar), 154.6 (C<sup>7</sup> или C<sup>8a</sup>), 154.9 (C<sup>8a</sup> или C<sup>7</sup>), 160.3 (C=O). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 57.75; H 4.40; N 19.75. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 57.79; H 4.28; N 19.82. M 353.33.

**3-({6-Амино-4-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-3,5-дицианопиридин-1(2H)-ил}амино)метил)-7-(3,4-диметоксифенил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (20).** Выход 100 мг (32% в расчете на соединение **1a**), светло-желтый порошок. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3286, 3132 с, уш (N–H), 2214 с (4C≡N), 1651 с (2 C=O), 1597 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.79 с (6H, MeO), 3.83 с (6H, MeO), 4.50 уш. с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.93 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>N), 7.06–7.14 м (6H, H-Ar), 8.23 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.25 уш. с (1H, N–NHCH<sub>2</sub>), 10.23 уш. с (1H, NH). Интегральная интенсивность сигналов аминогрупп занижена, вероятно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ, δ<sub>C</sub>, м. д.: 55.49\* (MeO), 55.58\* (MeO), 55.61\* (MeO), 55.67\* (MeO), 65.8 (NCH<sub>2</sub>), 70.5 (2 C<sup>8</sup>), 76.3 (NCH<sub>2</sub>), 90.0 (2 C<sup>6</sup>), 111.3\* (C<sup>5</sup>H-Ar), 111.5\* (C<sup>5</sup>H-Ar), 111.8\* (C<sup>2</sup>H-Ar), 112.6\* (C<sup>2</sup>H-Ar), 115.3 (C≡N), 116.4 (C≡N), 117.1 (C≡N), 118.6 (C≡N), 121.2\* (C<sup>6</sup>H-Ar), 121.4\* (C<sup>6</sup>H-Ar), 126.0 (C<sup>1</sup>-Ar), 128.0 (C<sup>1</sup>-Ar), 148.0 (C<sup>3</sup>-Ar), 148.3 (C<sup>3</sup>-Ar), 149.6 (C<sup>4</sup>-Ar), 150.5 (C<sup>4</sup>-Ar), 154.6 (Py), 154.8 (Py), 154.9 (Py), 156.4 (Py), 160.3 (2C=O). Найдено, %: C 59.35; H 4.23; N 21.45. C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 59.44; H 4.05; N 21.66. M 646.61.

**Общая методика синтеза 7-арил-3-(гидрокси-метил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрилов 19а–г.** К суспензии 1 ммоль соответствующего 1,6-диаминопиридина **1a–г** в 10–12 мл EtOH добавляли избыток (2.0 мл, ~26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Смесь кипятили 8–12 ч (контроль по ТСХ), затем охлаждали. Осадок отфильтровывали и сушили при 60°C, при необходимости очищали перекристаллизацией из воды или водного диоксана.

**3-(Гидроксиметил)-7-(3,4-диметоксифенил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (19а).** Выход 65%, светло-желтый порошок. Спектральные характеристики идентичны описанным выше.

**3-(Гидроксиметил)-7-(4-метоксифенил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (19б).** Выход 43%, светло-желтый порошок. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3290, 3125 с, уш (O–H, N–H), 2215 с (2 C≡N), 1649 с (C=O), 1597 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.83 с (3H, MeO), 4.52 уш. с (2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.92 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>N), 6.40 т (1H, OH, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 7.08 д (2H, H<sup>3</sup> H<sup>5</sup> Ar, <sup>3</sup>J 8.8 Гц), 7.44 д (2H, H<sup>2</sup> H<sup>6</sup> Ar, <sup>3</sup>J 8.8 Гц), 10.20 уш. с (1H, NH). Интегральная интенсивность сигналов OH- и NH-групп занижена, вероятно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ, δ<sub>C</sub>, м. д.: 55.8\* (MeO), 66.0 (NCH<sub>2</sub>), 71.1 (C<sup>8</sup>), 75.9 (NCH<sub>2</sub>OH), 88.8 (C<sup>6</sup>), 114.5\* (C<sup>3</sup>H C<sup>5</sup>H-Ar), 116.0 (C≡N), 116.9 (C≡N), 127.0 (C<sup>1</sup>-Ar), 130.1\* (C<sup>2</sup>H C<sup>6</sup>H-Ar), 155.0 (C<sup>7</sup> или C<sup>8a</sup>), 155.3 (C<sup>8a</sup> или C<sup>7</sup>), 156.0 (C–OMe), 161.0 (C=O). Найдено, %: C 59.40; H 4.12; N 21.65. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 59.44; H 4.05; N 21.66. M 323.31.

**3-(Гидроксиметил)-5-оксо-7-(4-хлорфенил)-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (19в).** Выход 53%, желтый порошок. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3323, 3128 с, уш (O–H, N–H), 2214 с (2 C≡N), 1652 с (C=O), 1600 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 4.62 уш. с (2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.95 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>N), 6.35 уш. т (1H, OH, <sup>3</sup>J 6.8 Гц), 7.52 д (2H, H-Ar, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 7.67 д (2H, H-Ar, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 10.23 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ, δ<sub>C</sub>, м. д.: 65.5 (NCH<sub>2</sub>), 70.9 (C<sup>8</sup>), 76.1 (NCH<sub>2</sub>OH), 89.4 (C<sup>6</sup>), 115.9 (C≡N), 117.0 (C≡N), 129.5\* (C<sup>3</sup>H C<sup>5</sup>H-Ar), 130.7\* (C<sup>2</sup>H C<sup>6</sup>H-Ar), 134.0 (C<sup>1</sup>-Ar), 135.4 (C<sup>4</sup>-Ar), 155.1 (Py), 156.0 (Py), 160.9 (C=O). Найдено, %: C 54.87; H 3.21; N 21.31. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 54.97; H 3.08; N 21.37. M 327.73.

**3-(Гидроксиметил)-5-оксо-7-(2,4-дихлорфенил)-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (19г).** Выход 49%, светло-желтый порошок. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3315, 3120 с, уш (O–H, N–H), 2218 с (C≡N), 1647 с (C=O), 1592 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 4.54 уш. с (2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.90 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>N), 6.30 уш. с (1H, OH), 7.67 д (1H, H Ar, <sup>3</sup>J 8.4 Гц),

7.89 с (1H, H-Ar), 8.01 д (1H, H-Ar,  $^3J$  8.4 Гц), 10.29 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 65.5 (NCH<sub>2</sub>), 70.7 (C<sup>8</sup>), 76.0 (NCH<sub>2</sub>OH), 90.0 (C<sup>6</sup>), 116.5 (C≡N), 117.5 (C≡N), 128.0\* (CH-Ar), 129.6\* (CH-Ar), 129.9 (C<sup>1</sup>-Ar), 131.1\* (CH-Ar), 135.1 (C-Cl), 136.5 (C-Cl), 154.6 (Py), 155.5 (Py), 161.2 (C=O). Найдено, %: С 49.67; Н 2.61; N 19.30. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 49.74; Н 2.50; N 19.34. M 362.17.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Долганов Алексей Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6811-722X>

Левченко Арина Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4787-7072>

Дахно Полина Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5581-0241>

Чикава Александра Руслановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8781-2631>

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и Эколого-аналитического центра Кубанского государственного университета.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и администрации Краснодарского края (проект № 20-43-235002 «р\_Наставник\_Краснодар»), а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soto J.L., Seoane C., Zamorano P., Cuadrado F.J. // *Synthesis*. 1981. N 7. P. 529. doi 10.1055/s-1981-29512
2. Al-Najjar A.A., Amer S.A., Raid M., Elghamry I., Elnagdi M.H. // *J. Chem. Res. (Synop.)*. 1996. P. 296
3. Bondock S., Tarhoni A.E.G., Fadda A.A. // *Arkivoc*. 2006. Vol. ix. P. 113. doi 10.3998/ark.5550190.0007.905
4. Hosseini H., Bayat M. // *RSC Adv*. 2018. Vol. 8. N 48. P. 27131. doi 10.1039/C8RA05690K.
5. 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
6. Hussein A.H.M. // *Heteroatom Chem*. 1997. Vol. 8. N 1. P. 1. doi 10.1002/(SICI)1098-1071(1997)8:1<1::AID-HC1>3.0.CO;2-J
7. Kshiar B., Shangpliang O.R., Myrboh B. // *Synth. Commun*. 2018. Vol. 48. N 14. P. 1816. doi 10.1080/00397911.2018.1468467
8. Ibrahim M.A., El-Gohary N.M. // *Heterocycles*. 2014. Vol. 89. N 5. P. 1125. doi 10.3987/REV-13-790
9. 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
10. Keerthy H.K., Mohan S., Bharathkumar H., Rangappa S., Svensson F., Bender A., Mohan C.D., Rangappa K.S., Bhatnagar R. // *Chem. Biodiversity*. 2019. Vol. 16. N 9. Pap. N e1900234. doi 10.1002/cbdv.201900234
11. 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
12. 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
13. Nossier E.S., El-Karim A., Somaia S., Khalifa N.M., El-Sayed A.S., Hassan E.S., El-Hallouty S.M. // *Molecules*. 2018. Vol. 23. N 12. P. 3074. doi 10.3390/molecules23123074
14. Ali T.E., Ibrahim M.A. // *J. Braz. Chem. Soc*. 2010. Vol. 21. N 7. P. 1007. doi 10.1590/S0103-50532010000600010
15. Abdel-Megid M. // *XГС*. 2009. № 12. С. 1888; Abdel-Megid M. // *Chem. Heterocycl Compd*. 2009. Vol. 45. N 12. P. 1523. doi 10.1007/s10593-010-0460-y
16. Ibrahim M.A., Abdel-Hamed M.A., El-Gohary N.M. // *J. Braz. Chem. Soc*. 2011. Vol. 22. N 6. P. 1130. doi 10.1590/S0103-50532011000600019
17. Abdel-Megid M., Ibrahim M.A., Gabr Y., El-Gohary N.M., Mohamed E.A. // *J. Heterocycl. Chem*. 2013. Vol. 3. P. 615. doi 10.1002/jhet.1608
18. Ibrahim M.A., Abdel-Rahman R.M., Abdel-Halim A.M., Ibrahim S.S., Allimony H.A. // *J. Braz.*



- Chem. Soc. 2009. Vol. 20. N 7. P. 1275. doi 10.1590/s0103-50532009000700012
19. *Khanzadeh M., Dehghanipour M., Darehkordi A., Rahmani F.* // *Can. J. Phys.* 2018. Vol. 96. N 12. P. 1288. doi 10.1139/cjp-2017-0840
20. *Barsy M.A., El Rady E.A., Abd El Latif F.M.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2008. Vol. 45. N 3. P. 773. doi 10.1002/jhet.5570450322
21. *Assiri M.A., Abdel-Kariem S.M., Ali T.E., Yahia I.S.* // *Arkivoc.* 2018. Vol. v. P. 240. doi 10.24820/ark.5550190.p010.478
22. *Ranjbar Karimi R., Darehkordi A., Bahadornia F., Poorfreidoni A.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 11. P. 2516. doi 10.1002/jhet.3283
23. *Suresh M., Jonnalagadda S.B., Rao C.V.* // *Orient. J. Chem.* 2011. Vol. 27. N 1. P. 127. doi
24. *Tramontini M.* // *Synthesis.* 1973. N 12. P. 703. doi 10.1055/s-1973-22294
25. *Karimi B., Enders D., Jafari E.* // *Synthesis.* 2013. Vol. 45. N 20. P. 2769. doi 10.1055/s-0033-1339479
26. *Subramaniapillai S. G.* // *J. Chem. Sci.* 2013. Vol. 125. N 3. P. 467. doi 10.1007/s12039-013-0405-y
27. *Ахметова В.Р., Рахимова Е.Б.* // *ЖОрХ.* 2014. Т. 50. № 12. С. 1727; *Akhmetova V.R., Rakhimova E.B.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. N 12. P. 1711. doi 10.1134/S107042801412001X
28. *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
29. *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
30. *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. Compds.* 2014. Vol. 50. N 1. P. 46. doi 10.1007/s10593-014-1447-x
31. *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
32. *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
33. *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
34. *Курскова А.О., Доценко В.В., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербачков С.В., Овчаров С.Н., Кривоколыско Д.С., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 6. С. 847; *Kurskova A.O., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N., Krivokolysko D.S., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 6. P. 971. doi 10.1134/S1070363221060037
35. *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
36. *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
37. *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
38. *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
39. *Orlov A.A., Eletskaia A.A., Frolov K.A., Golinet A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I.* // *Arch. Pharm.* 2018. Vol. 351. N 6. Paper N 1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
40. *Курскова А.О., Доценко В.В., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско Б.С., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 8. С. 1198; *Kurskova A.O., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko B.S., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 8. P. 1471. doi 10.1134/S1070363221080089
41. *Доценко В.В., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 1. С. 54; *Dotsenko V.V., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 1. P. 44. doi 10.1134/S1070363221010047

42. Jones G. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2002. Vol. 83. P. 1. doi 10.1016/S0065-2725(02)83003-3
43. Воробьев А.Ю. // ХГС. 2019. Т. 55. № 8. С. 695; Vorob'ev A.Y. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 8. P. 695. doi 10.1007/s10593-019-02522-5
44. Van Rompaey L., Galien R., van der Aar E.M., Clement-Lacroix P., Nelles L., Smets B., Lepescheux L., Christophe T., Conrath K., Vandeghinste N., Vayssiere B., De Vos S., Fletcher S., Brys R., van't Klooster G., Feyen J.H.M., Menet C. // *J. Immunol.* 2013. Vol. 191. N 7. P. 3568. doi 10.4049/jimmunol.1201348
45. Menet C.J., Fletcher S.R., Van Lommen G., Geney R., Blanc J., Smits K., Jouannigot N., Deprez P., van der Aar E.M., Clement-Lacroix P., Lepescheux L., Galien R., Vayssiere B., Nelles L., Christophe T., Brys R., Uhring M., Ciesielski F., Van Rompaey L. // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. N 22. P. 9323. doi 10.1021/jm501262q
46. Stump K.L., Lu L.D., Dobrzanski P., Serdikoff C., Gingrich D.E., Dugan B.J., Angeles T.S., Albom M.S., Ator M.A., Dorsey B.D., Ruggeri B.A., Seavey M.M. // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. N 2. Paper R68. doi 10.1186/ar3329
47. Seavey M.M., Lu L.D., Stump K.L., Wallace N.H., Hockeimer W., O'Kane T.M., Ruggeri B.A., Dobrzanski P. // *Mol. Cancer Ther.* 2012. Vol. 11. N 4. P. 984. doi 10.1158/1535-7163.MCT-11-0951
48. Cheon J.H., Kim K.S., Yadav D.K., Kim M., Kim H.S., Yoon S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 490. N 4. P. 1176. doi 10.1016/j.bbrc.2017.06.178
49. Nakajima R., Oono H., Sugiyama S., Matsueda Y., Ida T., Kakuda S., Hirata J., Baba A., Makino A., Matsuyama R., White R.D., Wurz R.P., Shin Y., Min X., Guzman-Perez A., Wang Z., Symons A., Singh S.K., Reddy Mothe S., Belyakov S., Chakrabarti A., Shuto S. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 11. N 4. P. 528. doi 10.1021/acsmchemlett.9b00649
50. 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
51. Liu T., Hu Y. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. N 17. P. 2411. doi 10.1016/S0960-894X(02)00399-2
52. Girgis A.S., Barsoum F.F. // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. P. 1972. doi 10.1016/j.ejmech.2008.09.049
53. 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
54. Lipinski C.A. // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
55. 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
56. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
57. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
58. 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
59. 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
60. 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>
61. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
62. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
63. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>
64. 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

# 7-Aryl-3-(hydroxymethyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridine-6,8-dicarbonitriles: Synthesis and Predicted Biological Activity

A. A. Dolganov<sup>a</sup>, A. G. Levchenko<sup>a</sup>, P. G. Dakhno<sup>a</sup>, D. D. Guz'<sup>a</sup>, A. R. Chikava<sup>a</sup>,  
V. V. Dotsenko<sup>a,b,\*</sup>, N. A. Aksenov<sup>b</sup>, and I. V. Aksenova<sup>b</sup>

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

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

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

Received November 20, 2021; revised December 12, 2021; accepted December 16, 2021

Aminomethylation of 1,6-diamino-4-aryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles under the action of excess formaldehyde in ethanol leads to the formation of 7-aryl-3-(hydroxymethyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-6,8-dicarbonitriles. Bioavailability parameters were predicted for the obtained compounds *in silico*, and possible protein targets were predicted by protein-ligand docking.

**Keywords:** cyanoacetohydrazide, malononitrile, aminomethylation reaction, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridines