

СИНТЕЗ И ТИОН-ТИОЛЬНАЯ ТАУТОМЕРИЯ 5-ТИОКСОПИРАНО[3,4-*c*][1,2,4]ТРИАЗОЛО- [4,3-*a*]ПИРИДИНОВ

© 2020 г. Е. Г. Пароникян, Ш. Ш. Дашян*, С. С. Мамян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26

*e-mail: Shdashyan@gmail.com

Поступила в редакцию 13 марта 2020 г.

После доработки 21 марта 2020 г.

Принята к публикации 24 марта 2020 г.

Нуклеофильным замещением в положении 8 пирано[3,4-*c*]пиридинового кольца разработан метод синтеза 8-гидразинопроизводных. Синтезированы производные 6-метилтио-8-гидразинопирано[3,4-*c*]пиридинов и 5-(или 3-)алкилтиопирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинов. Изучена тион-тиольная таутомерия в 5-тиоксотриазоло[4,3-*a*]пиридинах.

Ключевые слова: триазоло[4,3-*a*]пиридины, алкилтиопроизводные, тион-тиольная таутомерия.

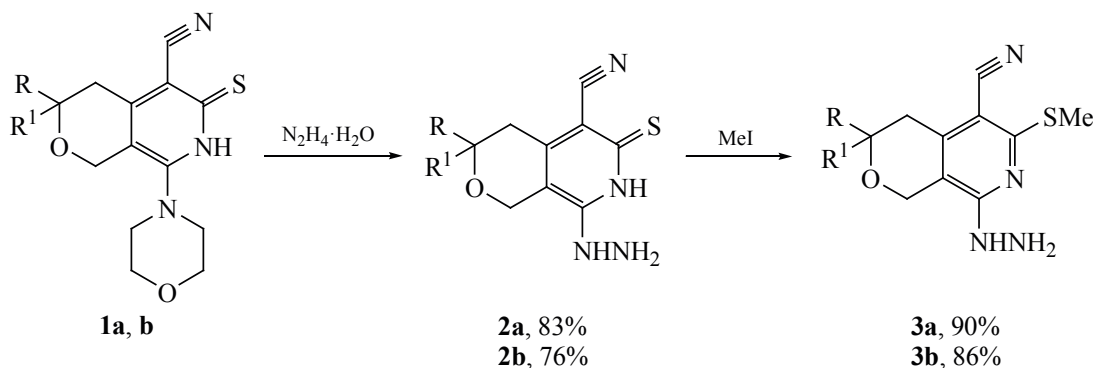
DOI: 10.31857/S0514749220080054

Азотсодержащие органические соединения, содержащие фрагменты гетероциклических молекул, благодаря многообразию структур и широкому спектру биологической активности являются привлекательным объектом органического синтеза и широко используются как структурные блоки в синтезе различных биологически активных соединений. Фрагменты пиридина и триазола присутствуют в многочисленных соединениях, обладающих широким спектром биологической активности [1–5]. Трициклические пиранотриазолопиридины довольно мало изучены, в литературе обнаружена лишь одна работа, посвященная синтезу 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пирано[3,2-*e*]пиридина [6]. На основе перегруппировки пиридинового кольца нами синтезированы производные пирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинов, у которых была выявлена противомикробная, противоопухолевая и нейротропная активность [7–9].

Данная работа посвящена синтезу тиозамещенных производных пирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинов.

В качестве исходных соединений для синтеза новых производных использованы 3,3-диметил(3-изопропил)-8-морфолин-4-ил-6-тиоксо-3,4,6,7-тетрагидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрилы **1a**, **b** [10]. При взаимодействии последних с гидразингидратом в ДМСО в результате нуклеофильного замещения происходит переаминирование в положении 8 пирано[3,4-*c*]пиридинового кольца и отщепление морфолинового цикла с образованием 8-гидразино-6-тиоксопирано[3,4-*c*]пиридинов **2a**, **b** (схема 1). Структура соединений **2a**, **b** была доказана на основе спектров ЯМР ¹H, в которых присутствуют сигналы, характерные для NH₂ групп в области 6.93 и 6.96 м.д. и для NH групп – при 9.49 и 9.50 м.д., с исчезновением сигналов протонов морфолинового кольца. В ИК спектрах соединений **2a**, **b** имеются полосы поглощения NH, NH₂ групп в области 3210–3262 см⁻¹, CN группы – в области 2202 и 2204 см⁻¹, C=S группы – в области 1267 и 1270 см⁻¹. Метилированием соединений **2a**, **b** йодистым метилом в присутствии гидроксида калия получены *S*-метилзамещенные производные **3a**, **b** (схема 1).

Схема 1.



1–3, R = R¹ = Me (a); R + R¹ = CH(Me)₂ (b).

В спектрах ЯМР ¹H последних сигналы протонов *S*-метильных групп наблюдаются при 2.59 и 2.60 м.д., а в спектрах ЯМР ¹³C – при 12.2 и 12.3 м.д., в то время как сигналы, характерные для C=S групп, отсутствуют.

8-Гидразино-6-тиоксо(метилтио)пирано[3,4-*c*]-пиридины **2a, b** и **3a** использованы в качестве ключевых промежуточных соединений для синтеза триазоло[4,3-*a*]пиридинов **4a–c** и **6**. Последние были получены двумя путями. Первый путь включает взаимодействие соединений **2a, b** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной или ортоуксусной кислот с выделением 5-тиоксопирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинов **4a–c**, у которых возможна тион-тиольная таутомерия (схема 2). В кристаллическом виде соединения **4a–c** существуют в тионной форме. Об этом свидетельствуют ИК спектральные данные. Так, в ИК спектрах соединений **4a–c** отсутствуют полосы поглощения SH группы при 2550–2600 см⁻¹ и присутствуют полосы при 1257–1270 и 3350–3385 см⁻¹, характерные для C=S и NH групп, соответственно. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4a–c** наблюдаются сигналы C=S групп при 163.6–167.3 м.д. Приведенные спектральные данные свидетельствуют о том, что соединения **4a–c** существуют в тиолактаминной форме. Однако в процессе взаимодействия тионов **4a–c** с алкилгалогенидами равновесие смещается в сторону тиолактимной формы и с выходом 85–97% образуются *S*-алкилпроизводные **5a–l** (схема 2). Реакции проводили при комнатной температуре в спиртовом растворе ацетата натрия. Региоселективность реакции объясняется большей

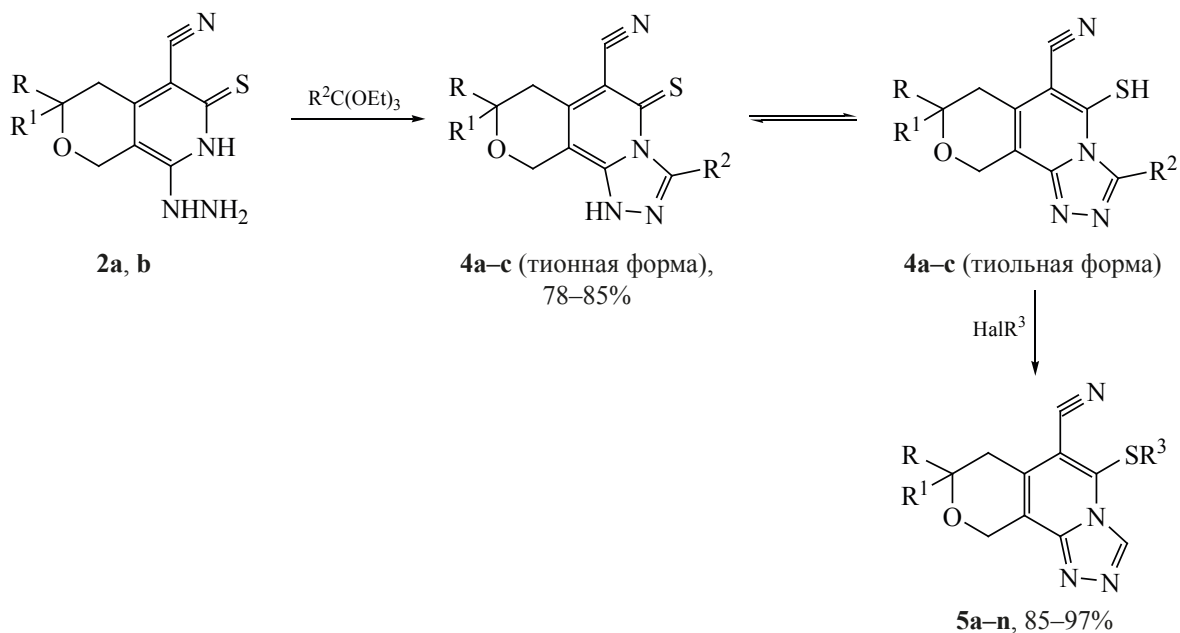
поляризуемостью атома серы по сравнению с атомом азота.

Второй путь включает конденсацию соединения **3a** с сероуглеродом в присутствии пиридина. В результате реакции получен триазоло[4,3-*a*]пиридин **6**, содержащий тиоксогруппу в триазольном кольце (схема 3).

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **6** наблюдаются сигналы NH группы в виде синглета при 14.48 м.д. и C=S группы при 162.4 м.д., соответственно. Взаимодействием соединения **6** с йодистым метилом в эквимолярном количестве водно-спиртового раствора KOH при комнатной температуре выделен 3,5-диметилтиотриазоло[4,3-*a*]пиридин **7**. При проведении алкилирования бензилхлоридом или 2-хлор-*N*-фенилацетамидом с использованием избытка основания, помимо процесса алкилирования, протекает также замещение *S*-метильной группы этоксигруппой в положении 5 (соединения **8a, b**) (схема 3).

В ходе исследования разработан метод синтеза производных 8-гидразино-6-тиоксопирано[3,4-*c*]пиридинов **2a, b**. Последние явились исходными соединениями для синтеза новых тиозамещенных пирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинов **4a–c, 5a–n, 6, 7, 8a, b**. Изучена тион-тиольная таутомерия в 5-тиоксопирано[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинах **4a–c**. Показано, что в основной среде равновесие смещается в сторону тиольной формы, в результате чего получают *S*-алкилтиозамещенные триазоло[4,3-*a*]пиридины **5a–n**.

Схема 2.



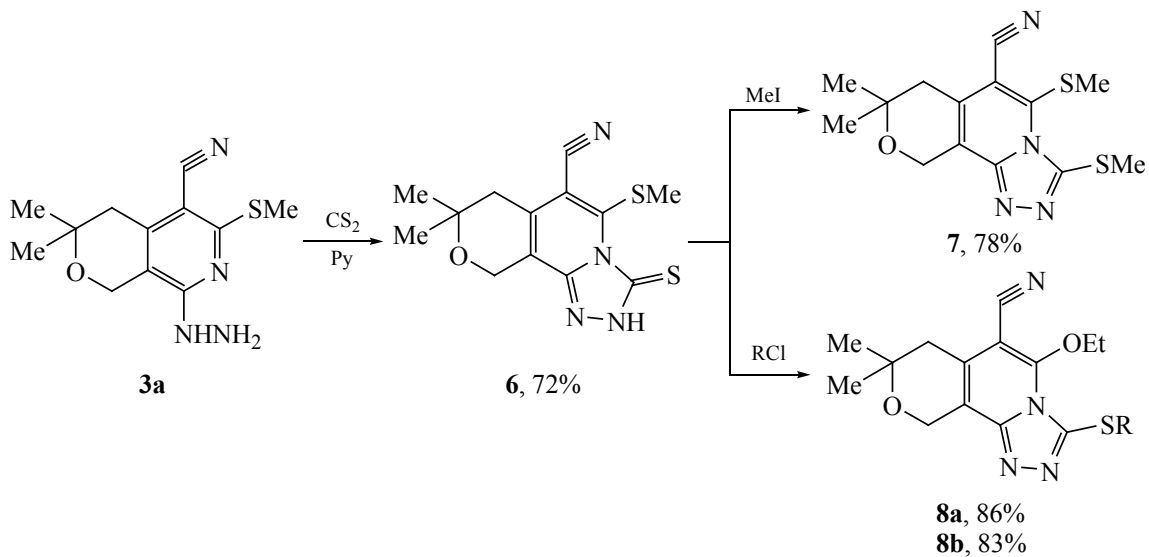
R = R¹ = Me (**2a, 4a, c, 5a-h**); R + R¹ = CH(Me)₂ (**2b, 4b, 5i-n**); R² = H (**4a, b**); R² = Me (**4c**);
 R³ = Me (**5a, i**); R³ = Et (**5b, j**); R³ = *n*-Butyl (**5c, k**); R³ = CH₂CH=CH₂ (**5d, l**); R³ = CH₂C≡CH (**5e**);
 R³ = Bn (**5f, m**); R³ = (CH₂)₃C₆H₅ (**5g**); R³ = CH₂-3,4-Cl-C₆H₃ (**5h, n**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре NicoletAvatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (δ, м.д.; КССВ *J*, Гц) зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx

(США) с частотой 300 и 75.462 МГц, соответственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C использован метод DEPT. Элементный анализ выполнен на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия).

Схема 3.



8, R = CH₂Ph (**a**), R = CH₂CONHPh (**b**).

Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius (Германия). В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

Общая методика получения соединений 2a, b. Смесь 10 ммоль соответствующего соединения **1a, b**, 4 мл гидразингидрата и 4 мл ДМСО кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из диоксана.

8-Гидразино-3,3-диметил-6-тиоксо-3,4,6,7-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (2a). Выход 2.08 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. 278–279°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3212–3259 (NH, NH₂), 2202 (CN), 1270 (C=S). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.20 с [6H, C(CH₃)₂], 2.50 с (2H, CH₂), 4.25 с (2H, CH₂), 6.96 уш.с (3H, NHNH₂), 9.49 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 25.8, 37.6, 57.1, 69.5, 98.6, 102.3, 117.6, 148.4, 149.4, 171.7. Найдено, %: C 52.93; H 5.47; N 22.56; S 12.94. C₁₁H₁₄N₄OS. Вычислено, %: C 52.78; H 5.64; N 22.38; S 12.81.

8-Гидразино-3-изопропил-6-тиоксо-3,4,6,7-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (2b). Выход 2.01 г (76%), желтые кристаллы, т.пл. 289–290°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3210–3262 (NH, NH₂), 2204 (CN), 1267 (C=S). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 0.93 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.95 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 1.76 октет [1H, C $\underline{\text{H}}$ (CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 2.42 д.д.д (1H, 4-С $\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$, *J* 17.1, 10.0, 1.3 Гц), 2.57 д.д.т (1H, 4-С $\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$, *J* 17.1, 3.6, 2.6 Гц), 3.28 д.д.д (1H, 3-С $\underline{\text{H}}$, *J* 10.0, 6.7, 3.6 Гц), 4.16 д.т (1H, ОС $\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$, *J* 17.1, 2.6 Гц), 4.48 д.д (1H, ОС $\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$, *J* 17.1, 1.3 Гц), 6.93 уш.с (3H, NHNH₂), 9.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 17.9, 29.7, 31.9, 62.4, 77.3, 98.6, 103.6, 117.6, 149.5, 149.6, 171.7. Найдено, %: C 54.65; H 5.98; N 21.05; S 12.28. C₁₂H₁₆N₄OS. Вычислено, %: C 54.52; H 6.10; N 21.19; S 12.13.

Общая методика получения соединений 3a, b. К водному раствору КОН, полученному из 0.56 г (10 ммоль) гидроксида калия и 5 мл воды, прибавляли 10 ммоль соответствующего соедине-

ния **2a, b** и 20 мл этанола. Смесь перемешивали до образования прозрачного раствора и по каплям добавляли раствор 1.42 г (10 ммоль) йодистого метила в 10 мл этанола. Смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом, сушили и перекристаллизовывали из смеси EtOH–диоксан, 1:2.

8-Гидразино-3,3-диметил-6-(метилтио)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3a). Выход 2.38 г (90%), белые кристаллы, т.пл. 226–227°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3211–3289 (NH, NH₂), 2203 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.24 с [6H, C(CH₃)₂], 2.54 с (2H, CH₂), 2.60 с (3H, SCH₃), 4.27 уш.с (2H, NH₂), 4.32 с (2H, CH₂), 8.07 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 12.2, 25.7, 37.0, 57.6, 68.9, 93.1, 107.9, 115.4, 143.0, 154.8, 159.7. Найдено, %: C 54.41; H 6.27; N 21.03; S 12.25. C₁₂H₁₆N₄OS. Вычислено, %: C 54.52; H 6.10; N 21.19; S 12.13.

8-Гидразино-3-изопропил-6-(метилтио)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3b). Выход 2.39 г (86%), белые кристаллы, т.пл. 228–229°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3210–3283 (NH, NH₂), 2205 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.00 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 1.02 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 1.79 октет [1H, C $\underline{\text{H}}$ (CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 2.47 д.д.д (1H, 4-С $\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$, *J* 17.1, 10.0, 1.3 Гц), 2.58 д.д.т (1H, 4-С $\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$, *J* 17.1, 3.6, 2.6 Гц), 2.59 с (3H, SCH₃), 3.22 д.д.д (1H, 3-С $\underline{\text{H}}$, *J* 10.0, 6.7, 3.6 Гц), 4.22 д.т (1H, ОС $\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$, *J* 17.1, 2.6 Гц), 4.35 уш.с (2H, NH₂), 4.53 д.д (1H, ОС $\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$, *J* 17.1, 1.3 Гц), 8.09 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 12.3, 17.8, 29.0, 32.1, 63.1, 77.4, 93.0, 109.2, 115.4, 144.0, 155.0, 159.6. Найдено, %: C 56.21; H 6.38; N 20.27; S 11.43. C₁₃H₁₈N₄OS. Вычислено, %: C 56.09; H 6.52; N 20.13; S 11.52.

Общая методика получения соединений 4a–c. Смесь 25 ммоль соответствующего соединения **2a, b** и 60 мл триэтилового эфира ортомуравьиной (или ортоуксусной) кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали этанолом, сушили и перекристаллизовывали из смеси CHCl₃–EtOH, 1:1.

8,8-Диметил-5-тиоксо-1,7,8,10-тетрагидро-5H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-

6-карбонитрил (4а). Выход 5.32 г (85%), желтые кристаллы, т.пл. 274–275°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3350 (NH), 2221 (CN), 1257 (C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.29 с [6H, C(CH₃)₂], 2.69 с (2H, CH₂), 4.70 с (2H, CH₂), 9.56 с (1H, CH), 11.73 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.9, 37.2, 57.3, 70.4, 102.5, 103.0, 117.4, 137.3, 141.3, 142.1, 163.6. Найдено, %: C 55.25; H 4.78; N 21.39; S 12.18. C₁₂H₁₂N₄OS. Вычислено, %: C 55.37; H 4.65; N 21.52; S 12.32.

8-Изопропил-5-тиоксо-1,7,8,10-тетрагидро-5H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (4б). Выход 5.42 г (82%), кремовые кристаллы, т.пл. > 360°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3378 (NH), 2215 (CN), 1263 (C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.05 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.07 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.87 октет [1H, CH(CH₃)₂, J 6.7 Гц], 2.60 д.д.д (1H, 7-CH₂, J 17.1, 10.0, 1.3 Гц), 2.79 д.д.т (1H, 7-CH₂, J 17.1, 3.6, 2.6 Гц), 3.40 д.д.д (1H, 8-CH, J 10.0, 6.7, 3.6 Гц), 4.60 д.т (1H, OCH₂, J 17.1, 2.6 Гц), 4.90 д.д (1H, OCH₂, J 17.1, 1.3 Гц), 6.37 уш.с (1H, NH), 9.41 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.9, 18.0, 29.4, 32.0, 62.5, 78.0, 102.3, 104.1, 117.3, 137.4, 141.4, 142.9, 163.6. Найдено, %: C 56.73; H 5.21; N 20.26; S 11.84. C₁₃H₁₄N₄OS. Вычислено, %: C 56.91; H 5.14; N 20.42; S 11.69.

3,8,8-Триметил-5-тиоксо-1,7,8,10-тетрагидро-5H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (4с). Выход 5.35 г (78%), желтые кристаллы, т.пл. 265–266°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3385 (NH), 2212 (CN), 1270 (C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.31 с [6H, C(CH₃)₂], 2.61 с (2H, CH₂), 2.99 уш.с (1H, NH), 3.27 с (3H, CH₃), 4.57 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 -CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 17.2, 25.9, 37.1, 57.2, 70.2, 101.8, 104.0, 117.7, 142.0, 143.2, 148.4, 167.3. Найдено, %: C 56.79; H 5.03; N 20.56; S 11.81. C₁₃H₁₄N₄OS. Вычислено, %: C 56.91; H 5.14; N 20.42; S 11.69.

Общая методика получения соединений 5а–п. Смесь 2 ммоль соответствующего соединения **4а**, **б**, 0.66 г (8 ммоль) ацетата натрия, 2 ммоль алкилирующего агента и 15 мл этанола перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовали из EtOH.

8,8-Диметил-5-(метилтио)-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5а). Выход 2.13 г (97%), белые кристаллы, т.пл. 230–231°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2208 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.36 с [6H, C(CH₃)₂], 2.73 с (2H, 7-CH₂), 2.77 с (3H, SCH₃), 4.95 с (2H, OCH₂), 9.38 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 -CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 17.2, 25.8, 36.4, 58.0, 70.0, 108.0, 113.4, 122.0, 130.4, 136.4, 137.6, 144.8. Найдено, %: C 57.04; H 5.27; N 20.57; S 11.54. C₁₃H₁₄N₄OS. Вычислено, %: C 56.91; H 5.14; N 20.42; S 11.69.

8,8-Диметил-5-(этилтио)-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5б). Выход 2.19 г (95%), белые кристаллы, т.пл. 224–225°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2195 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.23 т (3H, SCH₂CH₃, J 7.3 Гц), 1.30 с [6H, C(CH₃)₂], 2.74 с (2H, 7-CH₂), 3.21 к (2H, SCH₂, J 7.3 Гц), 4.92 с (2H, OCH₂), 9.61 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.9, 25.9, 29.2, 36.4, 58.0, 70.4, 109.7, 114.6, 122.0, 130.9, 136.3, 137.5, 145.3. Найдено, %: C 58.47; H 5.52; N 19.61; S 10.96. C₁₄H₁₆N₄OS. Вычислено, %: C 58.31; H 5.59; N 19.43; S 11.12.

5-(Бутилтио)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5с). Выход 2.28 г (90%), белые кристаллы, т.пл. 154–155°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2204 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH₂CH₃), 1.36 с [6H, C(CH₃)₂], 1.43–1.56 м (2H, SCH₂CH₂), 1.58–1.70 м (2H, CH₂CH₃), 2.74 с (2H, 7-CH₂), 3.20 к (2H, SCH₂, J 7.2 Гц), 4.95 с (2H, OCH₂), 9.35 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 -CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 13.0, 20.9, 25.8, 31.2, 34.5, 36.4, 58.0, 69.9, 109.2, 113.4, 122.2, 130.3, 136.1, 136.4, 144.8. Найдено, %: C 60.58; H 6.18; N 17.56; S 10.29. C₁₆H₂₀N₄OS. Вычислено, %: C 60.73; H 6.37; N 17.71; S 10.13.

5-(Аллилтио)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5д). Выход 2.12 г (88%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 151–152°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2205 (CN), 1655 (CH=CH₂). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.35 с [6H, C(CH₃)₂], 2.74 с (2H, 7-CH₂), 3.87 д.т (2H, SCH₂, J 6.9, 1.2 Гц), 4.95 с (2H, OCH₂), 4.98 д.к (1H, =CH₂, J 17.0, 1.2 Гц), 5.00 д.к (1H, =CH₂, J 10.1, 1.2 Гц),

5.90 д.д.т (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 17.0, 10.1, 6.9 Гц), 9.42 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 25.7, 36.4, 37.4, 58.0, 69.9, 110.1, 113.5, 119.1, 122.4, 130.1, 131.6, 135.0, 136.6, 144.7. Найдено, %: С 60.12; Н 5.46; N 18.49; S 10.55. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 59.98; Н 5.37; N 18.65; S 10.68.

8,8-Диметил-5-(проп-2-ин-1-илтио)-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5e). Выход 2.12 г (89%), белые кристаллы, т.пл. 175–176°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315 ($\equiv\text{CH}$), 2207 (CN), 2118 ($\text{C}\equiv\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.36 с [6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 2.77 с (2H, 7- CH_2), 2.84 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.6 Гц), 4.07 д (2H, SCH_2 , J 2.6 Гц), 4.97 с (2H, OCH_2), 9.47 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 22.7, 25.7, 36.4, 58.0, 70.0, 75.7, 77.2, 110.6, 113.4, 123.0, 130.3, 134.3, 136.8, 144.8. Найдено, %: С 60.23; Н 4.85; N 18.94; S 10.63. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 60.38; Н 4.73; N 18.78; S 10.75.

5-(Бензилтио)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5f). Выход 2.61 г (93%), белые кристаллы, т.пл. 176–177°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2203 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.36 с [6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 2.64 с (2H, 7- CH_2), 4.43 с (2H, SCH_2), 4.92 с (2H, OCH_2), 7.10–7.21 м (5H_{аром}), 9.31 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 25.7, 36.4, 38.9, 58.0, 69.9, 110.3, 113.3, 122.3, 127.4, 128.0, 128.6, 130.1, 134.9, 135.1, 136.6, 144.6. Найдено, %: С 65.28; Н 5.10; N 15.81; S 9.26. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 65.12; Н 5.18; N 15.99; S 9.15.

8,8-Диметил-5-[(3-фенилпропил)тио]-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5g). Выход 2.76 г (91%), белые кристаллы, т.пл. 143–144°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2205 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.36 с [6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.96 квинтет (2H, SCH_2CH_2 , J 7.2 Гц), 2.74 с (2H, 7- CH_2), 2.78 т (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, J 7.2 Гц), 3.20 т (2H, SCH_2 , J 7.2 Гц), 4.96 с (2H, OCH_2), 7.09–7.25 м (5H_{аром}), 9.36 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 25.8, 30.7, 33.5, 34.0, 36.4, 58.0, 70.0, 109.3, 113.5, 122.3, 125.5, 127.8, 127.9, 130.3, 135.8, 136.4, 139.9, 144.8. Найдено,

%: С 66.45; Н 5.78; N 14.66; S 8.61. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 66.64; Н 5.86; N 14.80; S 8.47.

5-[(3,4-Дихлорбензил)тио]-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5h). Выход 2.92 г (87%), белые кристаллы, т.пл. 228–229°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2204 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.34 с [6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 2.66 с (2H, 7- CH_2), 4.41 с (2H, SCH_2), 4.95 с (2H, OCH_2), 7.17 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 2.1 Гц), 7.37 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.41 д (1H_{аром}, J 2.1 Гц), 9.42 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 25.7, 36.4, 37.3, 58.0, 69.9, 110.5, 113.2, 122.7, 128.6, 130.0, 130.1, 130.8, 131.0, 131.4, 134.4, 135.9, 136.7, 144.7. Найдено, %: С 54.26; Н 3.97; N 13.53; S 7.51. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 54.42; Н 3.85; N 13.36; S 7.65.

8-Изопропил-5-(метилтио)-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5i). Выход 2.21 г (96%), белые кристаллы, т.пл. 191–192°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2205 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.06 т (3H, CH_3 , J 6.7 Гц), 1.08 т (3H, CH_3 , J 6.7 Гц), 1.90 октет [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц], 2.66 д.д.д (1H, 7- CHN , J 17.1, 10.0, 1.3 Гц), 2.76 с (3H, SCH_3), 2.79 д.д.т (1H, 7- CHN , J 17.1, 3.6, 2.6 Гц), 3.44 д.д.д (1H, 8-CH, J 10.0, 6.7, 3.6 Гц), 4.84 д.т (1H, OCHN , J 17.1, 2.6 Гц), 5.16 д.д (1H, OCHN , J 17.1, 1.3 Гц), 9.37 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 16.7, 17.2, 28.0, 31.6, 62.7, 77.6, 107.3, 112.8, 122.4, 130.8, 135.9, 136.9, 144.3. Найдено, %: С 58.15; Н 5.72; N 19.61; S 10.95. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 58.31; Н 5.59; N 19.43; S 11.12.

8-Изопропил-5-(этилтио)-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5j). Выход 2.30 г (95%), белые кристаллы, т.пл. 168–169°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2203 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.07 т (3H, CH_3 , J 6.7 Гц), 1.09 т (3H, CH_3 , J 6.7 Гц), 1.35 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 1.90 октет [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц], 2.68 д.д.д (1H, 7- CHN , J 17.1, 10.0, 1.3 Гц), 2.80 д.д.т (1H, 7- CHN , J 17.1, 3.6, 2.6 Гц), 3.24 к (1H, SCH_2 , J 7.3 Гц), 3.46 д.д.д (1H, 8-CH, J 10.0, 6.7, 3.6 Гц), 4.86 д.т (1H, OCHN , J 17.1, 2.6 Гц), 5.18 д.д (1H, OCHN , J 17.1, 1.3 Гц), 9.29 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 -

CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 14.6, 17.7, 28.5, 29.2, 32.1, 63.3, 78.1, 109.4, 113.4, 123.3, 131.2, 135.5, 136.5, 144.9. Найдено, %: С 59.74; Н 5.86; N 18.39; S 10.48. C₁₅H₁₈N₄OS. Вычислено, %: С 59.58; Н 6.00; N 18.53; S 10.60.

5-(Бутилтио)-8-изопропил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5k). Выход 2.35 г (89%), белые кристаллы, т.пл. 122–123°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2205 (CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 0.95 т (3H, CH₂CH₃, J 7.3 Гц), 1.07 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.09 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.43–1.56 м (2H, SCH₂CH₂), 1.58–1.70 м (2H, CH₂CH₃), 1.91 октет [1H, CH(CH₃)₂, J 6.7 Гц], 2.68 д.д.д (1H, 7-CH₂, J 17.1, 10.0, 1.3 Гц), 2.80 д.д.т (1H, 7-CH₂, J 17.1, 3.6, 2.6 Гц), 3.20 т (2H, SCH₂, J 7.2 Гц), 3.45 д.д.д (1H, 8-CH, J 10.0, 6.7, 3.6 Гц), 4.85 д.т (1H, ОСНН, J 17.1, 2.6 Гц), 5.18 д.д (1H, ОСНН, J 17.1, 1.3 Гц), 9.36 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.0, 17.7, 20.9, 28.5, 31.2, 32.1, 34.5, 63.3, 78.1, 109.1, 113.4, 123.2, 131.2, 135.9, 136.4, 144.9. Найдено, %: С 61.95; Н 6.62; N 17.10; S 9.59. C₁₇H₂₂N₄OS. Вычислено, %: С 61.79; Н 6.71; N 16.95; S 9.70.

5-(Аллилтио)-8-изопропил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5l). Выход 2.14 г (85%), белые кристаллы, т.пл. 139–140°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2208 (CN), 1658 (CH=CH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.06 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.08 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.90 октет [1H, CH(CH₃)₂, J 6.7 Гц], 2.67 д.д.д (1H, 7-CH₂, J 17.1, 10.0, 1.3 Гц), 2.78 д.д.т (1H, 7-CH₂, J 17.1, 3.6, 2.6 Гц), 3.45 д.д.д (1H, 8-CH, J 10.0, 6.7, 3.6 Гц), 3.87 д.т (2H, SCH₂, J 6.9, 1.2 Гц), 4.84 д.т (1H, ОСНН, J 17.1, 2.6 Гц), 4.98 д.к (1H, =CH₂, J 17.0, 1.2 Гц), 5.00 д.к (1H, =CH₂, J 10.1, 1.2 Гц), 5.16 д.д (1H, ОСНН, J 17.1, 1.3 Гц), 5.90 д.д.т (1H, CH=, J 17.0, 10.1, 6.9 Гц), 9.41 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 17.7, 28.5, 32.1, 37.4, 63.3, 78.1, 110.0, 113.4, 119.2, 123.4, 131.1, 131.6, 134.9, 136.6, 144.8. Найдено, %: С 60.95; Н 5.64; N 17.67; S 10.38. C₁₆H₁₈N₄OS. Вычислено, %: С 61.12; Н 5.77; N 17.82; S 10.20.

5-(Бензилтио)-8-изопропил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5m). Выход 2.65 г (91%), белые

кристаллы, т.пл. 179–180°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2205 (CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.05 т (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.07 т (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.89 октет [1H, CH(CH₃)₂, J 6.7 Гц], 2.60 д.д.д (1H, 7-CH₂, J 17.1, 10.0, 1.3 Гц), 2.71 д.д.т (1H, 7-CH₂, J 17.1, 3.6, 2.6 Гц), 3.42 д.д.д (1H, 8-CH, J 10.0, 6.7, 3.6 Гц), 4.44 с (2H, SCH₂), 4.89 д.т (1H, ОСНН, J 17.1, 2.6 Гц), 5.14 д.д (1H, ОСНН, J 17.1, 1.3 Гц), 7.16–7.24 м (5H_{аром}), 9.26 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 17.7, 28.4, 32.0, 63.2, 78.0, 95.5, 110.0, 113.2, 123.4, 127.4, 128.1, 128.5, 131.1, 134.9, 135.0, 136.5, 144.7. Найдено, %: С 66.07; Н 5.39; N 15.56; S 8.94. C₂₀H₂₀N₄OS. Вычислено, %: С 65.91; Н 5.53; N 15.37; S 8.80.

5-[(3,4-Дихлорбензил)тио]-8-изопропил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (5n). Выход 3.02 г (87%), белые кристаллы, т.пл. 195–196°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2205 (CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.06 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.08 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.90 октет [1H, CH(CH₃)₂, J 6.7 Гц], 2.67 д.д.д (1H, 7-CH₂, J 17.1, 10.0, 1.3 Гц), 2.72 д.д.т (1H, 7-CH₂, J 17.1, 3.6, 2.6 Гц), 3.43 д.д.д (1H, 8-CH, J 10.0, 6.7, 3.6 Гц), 4.41 с (2H, SCH₂), 4.85 д.т (1H, ОСНН, J 17.1, 2.6 Гц), 5.17 д.д (1H, ОСНН, J 17.1, 1.3 Гц), 7.21 д.д (1H_{аром}, J 8.3, 2.1 Гц), 7.39 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.44 д (1H_{аром}, J 2.1 Гц), 9.39 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 17.7, 28.5, 32.0, 63.2, 78.1, 95.6, 110.3, 113.2, 123.7, 128.6, 130.1, 130.8, 131.0, 131.1, 131.5, 134.4, 136.0, 136.8, 144.8. Найдено, %: С 55.61; Н 4.31; N 13.07; S 7.23. C₂₀H₁₈Cl₂N₄OS. Вычислено, %: С 55.43; Н 4.19; N 12.93; S 7.40.

8,8-Диметил-5-(метилтио)-3-тиоксо-2,3,7,10-тетрагидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (6). Смесь 0.53 г (2 ммоль) соединения **3a**, 2.5 мл сероуглерода и 3.5 мл пиридина нагревали на водяной бане в течение 8 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 0.44 г (72%), желтые кристаллы, т.пл. 234–235°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3020 (NH), 2220 (CN), 1244 (C=S). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.31 с [6H, C(CH₃)₂], 2.57 с (2H, 7-CH₂), 2.81 с (3H, SCH₃), 4.63 с (2H, ОСН₂), 14.48

с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 22.9, 25.8, 36.3, 57.2, 69.9, 108.9, 113.7, 122.3, 132.2, 143.5, 144.8, 162.4. Найдено, %: С 50.81; Н 4.52; N 18.46; S 21.05. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 50.96; Н 4.61; N 18.29; S 20.93.

8,8-Диметил-3,5-ди(метилтио)-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (7). К водному раствору КОН, полученному из 0.28 г (5 ммоль) гидроксида калия и 3 мл воды, прибавляли 1.53 г (5 ммоль) соединения **6** и 10 мл этанола. Смесь перемешивали до образования прозрачного раствора и по каплям добавляли раствор 0.71 г (5 ммоль) йодистого метила в 5 мл этанола. Смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом, сушили и перекристаллизовывали из EtOH. Выход 1.25 г (78%), желтые кристаллы, т.пл. 222–223°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2218 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.34 с [6H, C(CH $_3$) $_2$], 2.69 с (2H, 7-CH $_2$), 2.71 с (3H, SCH $_3$), 2.80 с (3H, SCH $_3$), 4.88 с (2H, OCH $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 15.8, 21.6, 25.7, 36.2, 57.8, 69.8, 110.9, 113.4, 123.3, 129.9, 137.6, 146.5, 147.4. Найдено, %: С 52.65; Н 5.17; N 17.31; S 19.87. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 52.48; Н 5.03; N 17.48; S 20.01.

Общая методика получения соединений 8a, b. К водному раствору КОН, полученному из 0.28 г (5 ммоль) гидроксида калия и 5 мл воды, прибавляли 0.765 г (2.5 ммоль) соединения **6** и 15 мл этанола. Смесь перемешивали до образования прозрачного раствора и добавляли 2.5 ммоль соответствующего алкилгалогенида. Смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом, сушили и перекристаллизовывали из EtOH.

3-(Бензилтио)-5-этокси-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (8a). Выход 0.85 г (86%), кремовые кристаллы, т.пл. 130–131°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.33 с [6H, C(CH $_3$) $_2$], 1.54 т (3H, CH $_2$ CH $_3$, J 7.0 Гц), 2.74 с (2H, 7-CH $_2$), 4.47 с (2H, SCH $_2$), 4.80 к (2H, CH $_2$ CH $_3$, J 7.0 Гц), 4.81 с (2H, OCH $_2$), 7.17–7.32 м (3H $_{\text{аром}}$), 7.40–7.47 м (2H $_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.:

14.9, 25.7, 34.8, 36.7, 57.9, 69.7, 71.4, 88.7, 112.5, 115.2, 126.7, 127.8, 128.4, 135.6, 136.6, 149.8, 150.4, 166.1. Найдено, %: С 63.78; Н 5.49; N 14.36; S 7.98. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.94; Н 5.62; N 14.20; S 8.13.

8,8-Диметил-5-этокси-3-[(2-оксо-3-фенилпропил)тио]-7,10-дигидро-8H-пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбонитрил (8b). Выход 0.91 г (83%), белые кристаллы, т.пл. 179–180°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2217 (CN), 1660 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.33 с [6H, C(CH $_3$) $_2$], 1.37 т (3H, CH $_2$ CH $_3$, J 7.0 Гц), 2.73 с (2H, 7-CH $_2$), 4.12 с (2H, SCH $_2$), 4.77 к (2H, CH $_2$ CH $_3$, J 7.0 Гц), 4.79 с (2H, OCH $_2$), 6.95–7.03 м (1H $_{\text{аром}}$), 7.19–7.27 м (2H $_{\text{аром}}$), 7.56–7.62 м (2H $_{\text{аром}}$), 10.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 14.7, 25.7, 35.6, 36.7, 57.9, 69.8, 71.6, 88.7, 112.6, 115.1, 118.7, 122.6, 127.9, 135.7, 138.7, 150.0, 150.4, 164.7, 166.0. Найдено, %: С 60.56; Н 5.18; N 16.18; S 7.46. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 60.39; Н 5.30; N 16.01; S 7.33.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 18Т-1D066.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Al-Otaibi J.S., Ibrahim D.A., EL Gogary T.M. *Lett. Drug Design Discov.* **2018**, *15*, 1240–1251. doi 10.2174/1570180815666180219163254
- Higgins M.A., Marcin L.R., Zusi F.Ch., Gentles R., Ding M., Pearce B.C., Easton A., Kostich W.A., Seager M.A., Bourin C., Bristow L.J., Johnson K.A., Miller R., Hogan J., Whiterock V., Gulianello M., Ferrante M., Huang Y., Hendricson A., Alt A., Macor J.E., Bronson J.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 496–513. doi 10.1016/j.bmc.2016.11.018
- Wurtz N.R., Viet A., Shaw S.A., Dilger A.K., Valente M.N., Khan J.A., Jusuf S., Narayanan R., Fernando G., Lo F., Liu X., Locke G.A., Kopcho L., Abell L.M., Sleph P.G., Basso M., Zhao L., Wexler R.R., Duclos F., Kick E.K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 1175–1180. doi 10.1021/acsmchemlett.8b00308

4. Prakash O., Hussain K., Aneja D.K., Sharma C., Aneja K.R. *Org. Med. Chem. Lett.* **2011**, *1*, 1–9. doi 10.1186/2191-2858-1-1
5. Zhao J., Fang L., Zhang X., Liang Y., Gou Sh. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3483–3493. doi 10.1016/j.bmc.2016.05.057
6. Kumar N.V., Mashelkar U.C. *Heterocycl. Commun.* **2007**, *13*, 211–214. doi 10.1515/НС.2007.13.4.211
7. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Минасян Н.С., Степанян Г.М., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А. *ХГС.* **2016**, *52*, 1078–1086. [Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Minasyan N.S., Stepanyan G.M., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 1078–1086.] doi 10.1007/s10593-017-2009-9
8. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Пароникян Р.Г. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 923–929. [Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Paronikyan R.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 818–823.] doi 10.1134/S0514749219060119
9. Paronikyan E.G., Petrou A., Fesatidou M., Geronikaki A., Dashyan Sh.Sh., Mamyan S.S., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Hakopyan H.H. *Med. Chem. Commun.* **2019**, *10*, 1399–1411. doi 10.1039/c9md00187e
10. Акопян Ш.Ф. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Ереван. **2009**.

The Synthesis and Thion-Thiol Tautomerism of 5-Thioxopyrano[3,4-*c*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridines

E. G. Paronikyan, Sh. Sh. Dashyan*, and S. S. Mamyan

*The Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry,
National Academy of Science of the Republic of Armenia,
0014, Republic of Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26
e-mail: Shdashyan@gmail.com

Received March 13, 2020; revised March 21, 2020; accepted March 24, 2020

A method for the synthesis of derivatives of 8-hydrazino 6-thioxopyrano[3,4-*c*]pyridines has been developed. Derivatives of 6-methylthio-8-hydrazinopyrano[3,4-*c*]pyridines and 5 (or 3) thioalkylpyrano[3,4-*c*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridines were synthesized. Thion-thiol tautomerism in 5-thioxopyrano[3,4-*c*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine was studied. In the basic medium, the equilibrium shifts towards the thiol form, resulting which *S*-alkylthio substituted triazolo[4,3-*a*]pyridines were synthesized.

Keywords: triazolo[4,3-*a*]pyridines, thioalkyl derivatives, thion-thiol tautomerism