

Полизамещенные пираны, хромены и хроменопиридины с изоксазольным или изотиазольным фрагментом: синтез, структура и противоопухолевая активность

Владимир И. Поткин¹, Ирина А. Колесник^{1*}, Екатерина А. Акишина¹, Фёдор И. Зубков², Милана А. Федосеева², Анастасия А. Пронина², Михаил С. Григорьев³, Хонгвей Чжоу⁴, Пётр В. Курман⁵, Татьяна И. Терпинская⁶, Мария А. Рубинская⁶

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
ул. Сурганова, 13, Минск 220072, Беларусь; e-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

² Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

³ Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН,
Ленинский пр., 31/4, Москва 119071, Россия; e-mail: mickgrig@mail.ru

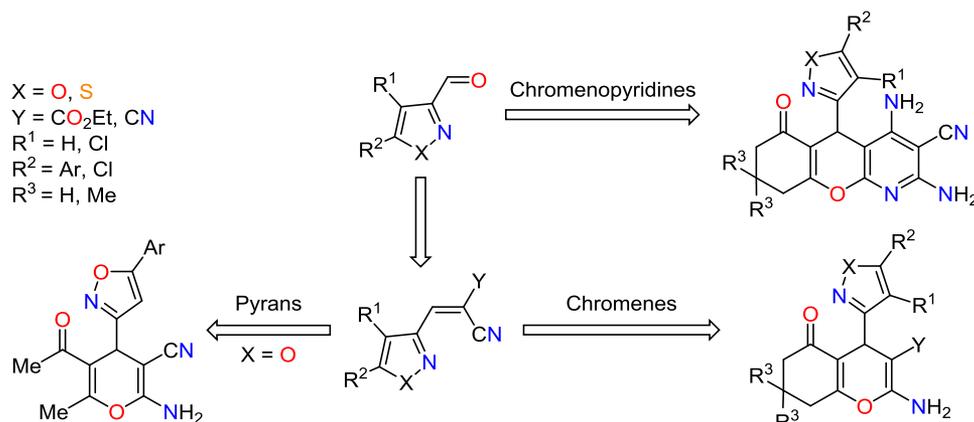
⁴ Университет Цзясин, Колледж биологических, химических наук и инженерии,
Цзясин 314001, Чжэцзян, Китай; e-mail: zhohhw@zju.edu.cn

⁵ Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, Минск 220141, Беларусь; e-mail: peter_kurman@tut.by

⁶ Институт физиологии НАН Беларуси,
ул. Академическая, 28, Минск 220072, Беларусь; e-mail: terpinskayat@mail.ru

Поступило 23.04.2024

Принято после доработки 25.05.2024



Последовательными и одностадийными трехкомпонентными реакциями 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида и 5-арил-изоксазол-3-карбальдегидов с различными 1,3-дикетонами, малонитрилом или его димером синтезированы полизамещенные производные пиранов, хроменов и хромено[2,3-*b*]пиридинов с 4,5-дихлоризотиазольным или 5-арилизоксазольным фрагментом в молекуле. Строение целевых продуктов доказано методом РСА. В частности установлено, что в молекулах (1,2-азол-3-ил)-хроменов плоскости азольных и хроменовых циклов почти перпендикулярны. Получены первые данные о наличии у ряда синтезированных веществ собственной противоопухолевой активности и эффекта синергизма в сочетании с известными цитостатиками, применяющимися в терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: альдегиды, изоксазолы, изотиазолы, пираны, хроменопиридины, хромены, реакция Кнёвенагеля.

Синтез соединений с высоким потенциалом биологической активности и подобных лекарству (drug-like) соединений входит в число приоритетных направлений органической химии. Привилегированными скаффол-

дами для конструирования перспективных биоактивных молекул являются пираны,¹ а также их бициклические и трициклические аннелированные производные – хромены² и хроменопиридины,³ которые входят

в структуры широкого ряда природных и синтетических веществ, проявляющих биологическое действие.⁴

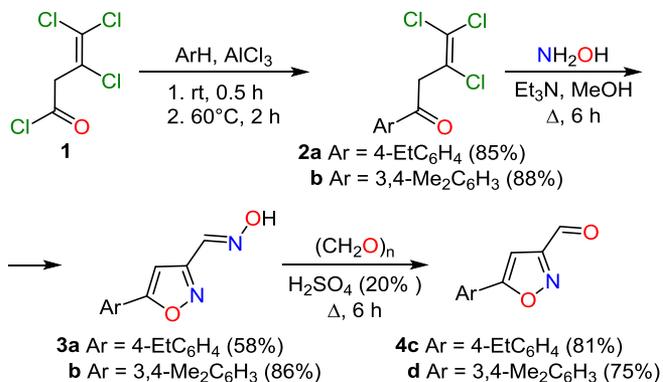
Сочетание нескольких гетероциклов разных типов в одной молекуле может привести к возрастанию и диверсификации биологической активности, что важно для разработки препаратов, действующих на различные мишени и по разным механизмам. В настоящее время наблюдается растущий интерес к исследованиям, основанным на концепции многоцелевых субстанций, из-за многофакторной природы ряда заболеваний, что приводит к необходимости многоцелевой терапии. Примером является болезнь Альцгеймера, патогенез которой неоднозначен и до конца не понят.⁵ Это же относится и к другим заболеваниям, требующим применения комплексной терапии, альтернативой которой могут быть многоцелевые биоактивные субстанции.

Цель настоящей работы заключалась в синтезе производных пиранов, хроменов и хроменопиридинов, содержащих в своей структуре фрагменты 5-арил-изоксазола и 4,5-дихлоризотиазола. Эти 1,2-азолы обладают высоким потенциалом, образуя большие группы веществ, проявляющих различное физиологическое действие.^{6,7} Упомянутые азолы интересны также и для агрохимии.⁸ Таким образом, выявленные практически полезные свойства арилизоксазолов и галогензамещенных изотиазолов, а также описанная выше концепция многоцелевой терапии, служат стимулами для поиска новых методов построения 1,2-азолов, конъюгированных с другими карбо- и гетероциклами.

Распространенным и эффективным подходом к конструированию пиранового цикла является конденсация альдегидов с соединениями, содержащими активную метиленовую группу (реакция Кнёвенагеля), и последующая гетероциклизация образующихся аддуктов с β-дикарбонильными соединениями.⁹ Применительно к нашим задачам это предполагало использование в конденсации на первой стадии соответствующих изоксазол- и изотиазолкарбальдегидов.

Синтез исходных 5-фенилизоксазол-3-карбальдегида (**4a**) и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбальдегида (**4b**) был осуществлен нами ранее.¹⁰ Неописанные 4-этилфенил-

Схема 1



и (3,4-диметилфенил)изоксазол-3-карбальдегиды **4c, d** получали согласно схеме 1. Для этого соответствующие арены ацилировали 3,4,4-трихлорбут-3-еноилхлоридом (**1**) с образованием соответственно 1-(4-этилфенил)- и 1-(3,4-диметилфенил)трихлораллилкетон **2a, b**. Взаимодействием последних с избытком гидроксил-амина получали оксими 5-арил-изоксазол-3-карбальдегидов **3a, b**. Обработка оксимов **3a, b** смесью 20% серной кислоты и параформа, как и в случае аналогов **4a, b**, приводила к целевым альдегидам **4c, d**.¹⁰

Синтезированные альдегиды **4a–d** вводили в реакцию конденсации с цианоксусным эфиром или малонитрилом (схема 2). В реакции цианоксусного эфира с альдегидами **4** выходы аддуктов – 3-(4-арил-изоксазол-3-ил)-2-цианоакрилатов **5a–d** составляли 53–70%. По данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, продукты **5a–d** образуются в виде одного геометрического изомера. Анализ литературных данных по методам получения родственных арил(гетарил)цианакрилатов, в том числе и этил-3-[5-(4-фторфенил)изоксазол-3-ил]-2-цианоакрилата, позволяет утверждать, что для алкенов **5** характерна (*E*)-конфигурация экзоциклической двойной связи.¹¹ С учетом имеющихся сведений мы предполагаем, что все полученные соединения **5a–d** также имеют (*E*)-конфигурацию.

Последующие реакции алкенов **5a–d** с ацетил-ацетоном протекали неселективно и сопровождались

Схема 2

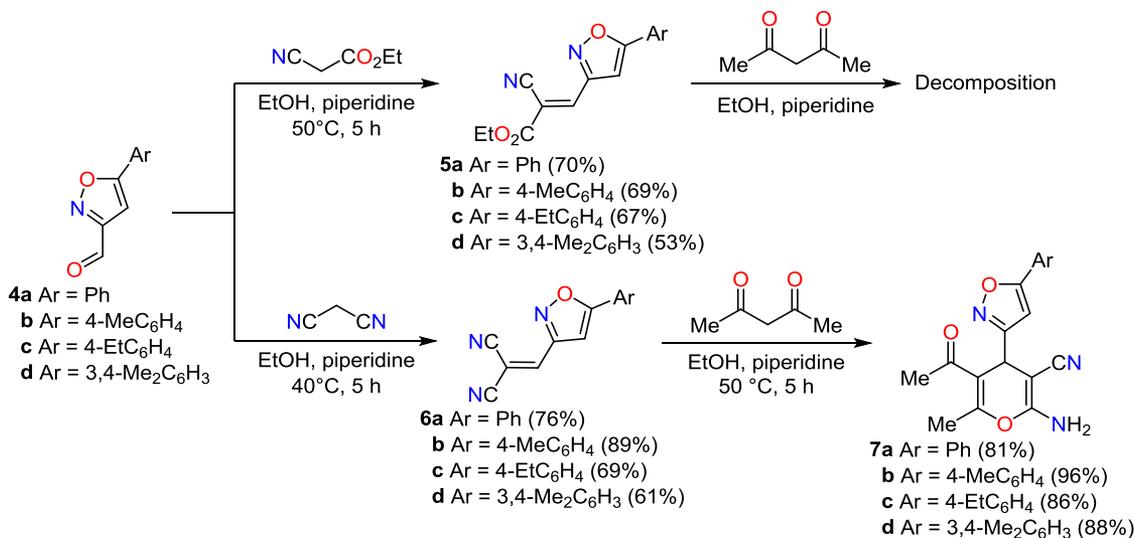
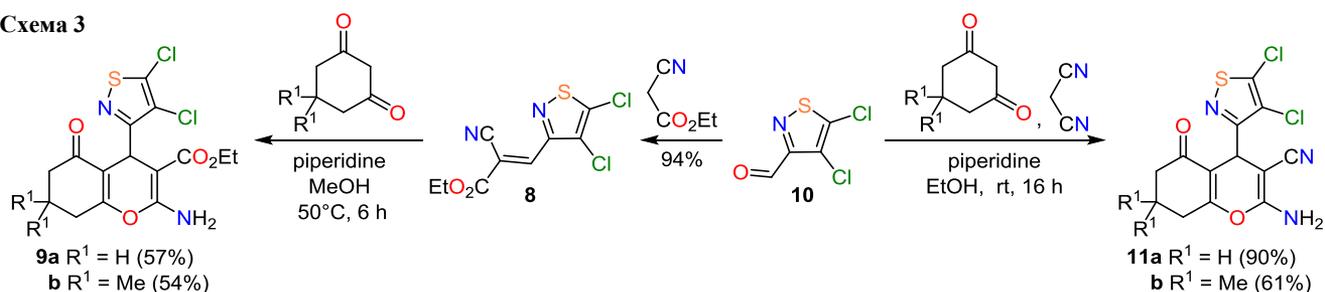


Схема 3



осмолением реакционной смеси, из которой целевые 5-арилизоказолил-4*H*-пираны не были выделены. Нам удалось их синтезировать, используя в качестве метиленового компонента малонитрил. Конденсацию с изоказолилкарбальдегидами **4a–d** осуществляли в присутствии каталитического количества пиперидина в среде этанола. Полученные 2-[(5-арилизоказол-3-ил)-метилен]малонитрилы **6a–d** далее вводили в реакцию гетероциклизации с ацетилацетоном и получали целевые замещенные 4-(5-арилизоказол-3-ил)-4*H*-пираны **7a–d** с высокими выходами. На примере 5-фенил- и 5-(*n*-толил)изоказол-3-карбальдегидов **4a,b** было установлено, что реакции с малонитрилом и ацетилацетоном можно проводить в обратной последовательности, разница в выходах целевых пиранов **7a,b** составляет 1–3%.

На примере альдегида **4b** показано, что изоказолил-4*H*-пираны можно получать трехкомпонентной реакцией изоказолил-3-карбальдегидов, малонитрила и ацетилацетона в этаноле в присутствии каталитических количеств пиперидина. Таким путем соединение **7b** было синтезировано с выходом 79%.

Апробированные подходы к конструированию 4*H*-пирана были использованы далее для синтеза производных 2-амино-4-изотиазолил(изоказолил)хромен-3-карбоксилатов или -нитрилов (схема 3). В качестве реагентов с активной метиленовой группой были использованы циклические дикетоны: циклогександион и димедон. Процесс осуществляли в двух вариантах: последовательными реакциями конденсации–гетероциклизации (двухстадийный вариант) и трехкомпонентной конденсацией (одностадийный вариант). Выбор подхода определялся эффективностью и селективностью гетероциклизации, выходом и чистотой целевого 1,2-азолилхромена (схема 3).

Для получения 4-(4,5-дихлоризотиазолил)тетрагидро-4*H*-хроменов **9a,b** с 3-этоксикарбонильным замести-

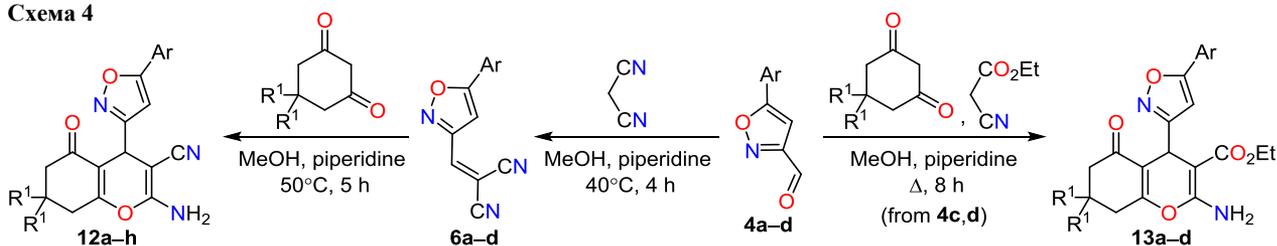
телем оптимальным оказался двухстадийный подход. Синтезированный по ранее описанной методике¹² этил-(*E*)-3-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-2-цианоакрилат (**8**) вводили во взаимодействие с циклогександионом или димедоном и получали соответственно этил-2-амино-4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромено-3-карбоксилат (**9a**) или этил-2-амино-4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромено-3-карбоксилат (**9b**).

Для получения аналогов с нитрильным заместителем в положении 3 оптимальной оказалась катализируемая пиперидином трехкомпонентная реакция 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбальдегида (**10**) с малонитрилом и циклическими дикетонами. Выходы полученных изотиазолилхроменов **11a,b** были близки к выходам для двухстадийного варианта, при этом не требовалось выделения промежуточного продукта конденсации. Характерно, что 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбальдегид (**10**) оказался более активен в реакции с цианоуксусным эфиром. Выход соответствующего этил-(*E*)-3-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-2-цианоакрилата (**8**) достигал 94%,¹² тогда как выходы аналогичных изоказолильных производных **5** в среднем существенно ниже (53–70%).

Аналогично осуществляли синтез полизамещенных 2-амино-4-(5-арилизоказол-3-ил)-5-оксо-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хроменов **12a–h** в две стадии исходя из 5-арилизоказол-3-карбальдегидов **4a–d**, однако для синтеза производных 4-(5-арилизоказол-3-ил)хроменов **13a–d** с этоксикарбонильной группой в положении 3 хроменового фрагмента использовали трехкомпонентную конденсацию, поскольку гетероциклизация аддуктов **5** в реакциях с циклодикетонами, как и в случае синтеза пиранов, протекала неселективно (схема 4).

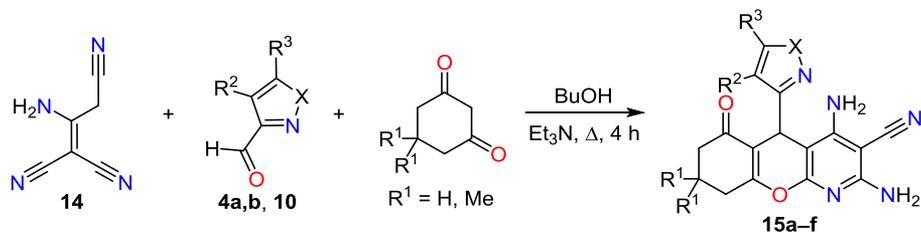
Следующей задачей, решавшейся в работе, стал синтез изотиазолил- и изоказолилхроменопиридинов, сочетающих в своих структурах несколько фармакофорных фрагментов, что делает их привлекательными

Схема 4



12 a Ar = Ph, R¹ = H (65%); **b** Ar = 4-MeC₆H₄, R¹ = H (85%); **c** Ar = 4-EtC₆H₄, R¹ = H (71%); **d** Ar = 3,4-Me₂C₆H₃, R¹ = H (65%);
e Ar = Ph, R¹ = Me (86%); **f** Ar = 4-MeC₆H₄, R¹ = Me (97%); **g** Ar = 4-EtC₆H₄, R¹ = Me (70%); **h** Ar = 3,4-Me₂C₆H₃, R¹ = Me (65%)
13 a Ar = 4-EtC₆H₄, R¹ = H (55%); **b** Ar = 3,4-Me₂C₆H₃, R¹ = H (73%); **c** Ar = 4-EtC₆H₄, R¹ = Me (57%); **d** Ar = 3,4-Me₂C₆H₃, R¹ = Me (55%)

Схема 5



4 a X = O, R² = H, R³ = Ph; **b** X = O, R² = H, R³ = 4-MeC₆H₄; **10** X = S, R² = R³ = Cl
15 a X = S, R¹ = H, R² = R³ = Cl (27%); **b** X = O, R¹ = H, R² = H, R³ = Ph (28%); **c** X = O, R¹ = H, R² = H, R³ = 4-MeC₆H₄ (25%);
d X = S, R¹ = Me, R² = R³ = Cl (51%); **e** X = O, R¹ = Me, R² = H, R³ = Ph (53%); **f** X = O, R¹ = Me, R² = H, R³ = 4-MeC₆H₄ (50%)

для последующего изучения как потенциальных фармацевтических субстанций разного назначения. Известны различные подходы к конструированию аннелированных пиранопиридиновой и хромопиридиновой систем, основанные на последовательных и многокомпонентных реакциях.¹³ В нашем случае оптимальным оказался подход, включающий трехкомпонентную циклоконденсацию соответствующих 1,2-азолил-3-карбальдегидов с циклическими дикетонами (димедоном, 1,3-циклогександионом) и 2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрилом (**14**) – димером малонитрила, удобным реагентом в синтезе хромопиридинов (схема 5).¹⁴

В качестве 1,2-азолил-3-карбальдегидов были взяты 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегид (**10**) и 5-фенил- и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбальдегиды **4a,b**, более доступные, чем впервые синтезированные альдегиды **4c,d**. Процесс проводили в среде кипящего бутанола в присутствии триэтиламина, димер малонитрила **14** получали из малонитрила по известной методике.¹⁵ Целевые хромопириимидины **15a–f** в ходе реакции кристаллизовались из реакционной смеси и не требовали дальнейшей очистки. Выходы соединений **15a–c** с фрагментом 1,3-циклогександиона оказались существенно ниже (25–28%), чем выходы их аналогов с фрагментом димедона – соединений **15d–f** (50–53%).

Увеличение продолжительности нагревания реакционной смеси, количества основания, а также замена растворителя на этанол или изопропанол не приводили к увеличению выхода продукта.

Полученные соединения идентифицированы на основании данных ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрии и элементного анализа. С целью выявления особенностей строения 1,2-азолилхромонов, соединения **9b**, **11a**, **12d** были исследованы методом РСА. Строение молекул соединений с нумерацией атомов представлено на рис. 1.

Сопряженные шестичленные циклы в структурах **9b**, **11a**, **12d** почти плоские. Существенно отклоняется от плоскости во всех случаях атом C(7) (0.574, 0.498 и 0.560 Å в соединениях **9b**, **11a**, **12d** соответственно). Плоскости пятичленных циклов, присоединенных к атомам C(4), почти перпендикулярны плоскостям шестичленных циклов (диэдральные углы составляют 90.8, 100.1 и 90.8° в соединениях **9b**, **11a**, **12d** соответственно). В структуре **9b** присутствует прочная внутримолекулярная водородная связь N–H···O (рис. 1, табл. S2, файл сопроводительных материалов), а за счет водородных связей типа N–H···N молекулы объединяются в центросимметричные димеры (рис. S7, табл. S2). Аналогичные димеры присутствуют и в структурах **11a** и **12d**, однако из-за отсутствия внутримолекулярных

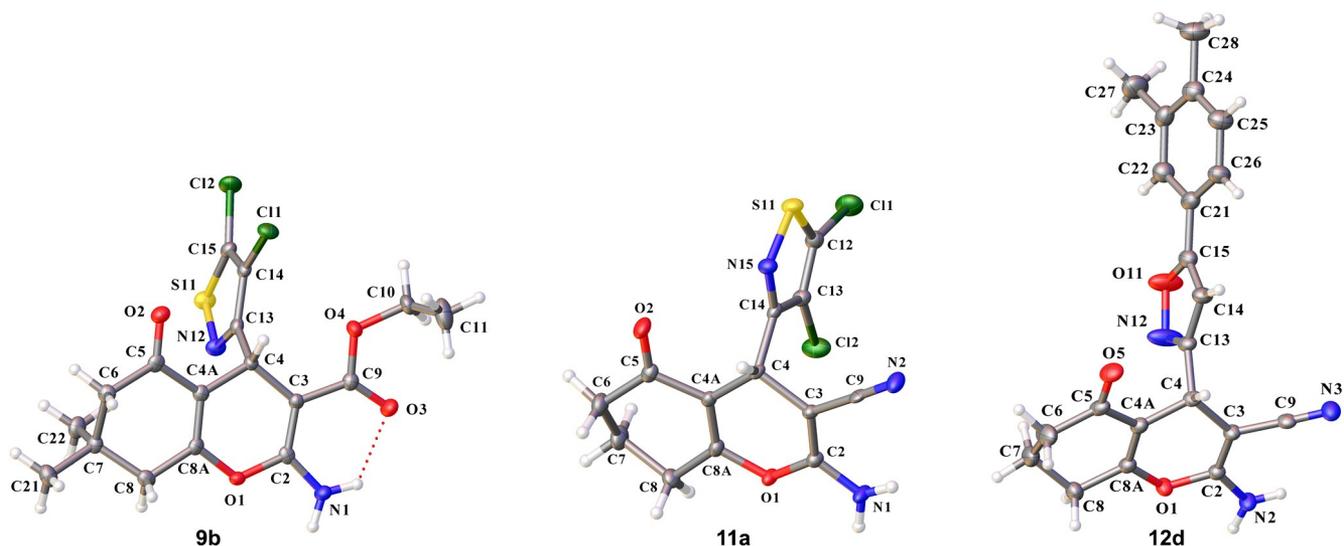


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений **9b**, **11a**, **12d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%. Пунктиром обозначена водородная связь.

водородных связей димеры объединяются в слои за счет связей типа N–H...O (рис. S8, S9, табл. S3, S4). В обеих структурах слои параллельны плоскости (1 0 0).

На клеточных линиях рака шейки матки (HeLa) и глиомы C6 было изучено противоопухолевое действие соединений **11a**, **12e** и **15a,c**, в том числе в композициях с известными противораковыми препаратами, такими как карбоплатин, рибомустин, доксорубин, циклофосфан и фторурацил.

Показано, что все протестированные соединения оказывают ингибирующее действие на рост опухолевых клеток. Они подавляют рост клеток линии HeLa на 8–77% в концентрации 200 мкМ и на 10–44% в концентрации 100 мкМ. В случае клеток глиомы C6 подавление составляло 23–85% в концентрации 200 мкМ и 21–62% в концентрации 100 мкМ. В обоих случаях наиболее активен был хромен **11a** (77 и 85% при концентрации 200 мкМ, 44 и 62% при концентрации 100 мкМ), наименее активен – хроменопиридин **15c** (8 и 38% при концентрации 200 мкМ, 10 и 21% при концентрации 100 мкМ).

Совместное применение соединений **11a**, **12e** и **15a** с перечисленными выше химиопрепаратами приводит к усилению ингибирующего действия на опухолевые клетки по сравнению с действием препаратов в отдельности, тогда как производное **15c** практически не усиливает действие препаратов. Синергические эффекты, проявляемые исследованными соединениями, оказались сходными в отношении обоих типов клеток (HeLa и глиомы C6, файл сопроводительных материалов).

Совместное применение соединения **11a** с карбоплатином приводило к усилению ингибирующего действия во всем исследованном диапазоне концентраций последнего: 10, 20 и 40 мкМ. Аналогичный, но менее выраженный эффект наблюдался при совместном использовании карбоплатина с соединением **12e**. Соединение **15a** обеспечило дополнительный эффект только при концентрации карбоплатина 20 и 40 мкМ, а соединение **15c** в комбинации с карбоплатином вызвало лишь слабую тенденцию к усилению его эффекта. При низких дозах карбоплатина (5 и 0.5 мкМ) исследуемые соединения практически не проявляли эффекта синергизма. При снижении дозы соединений **11a**, **12e** и **15a** в 2 раза – до 100 мкМ – их применение совместно с карбоплатином в концентрации 40 мкМ вызвало тенденцию к слабому дополнительному эффекту в отношении глиомы C6, а в отношении клеток HeLa такой эффект наблюдался лишь в случае соединений **11a** и **12e**.

Влияние соединений **11a**, **12e**, **15a,c** на действие рибомустина изучали при использовании последнего в дозах 5 и 0.5 мкМ. Совместное применение 5 мкМ рибомустина с исследуемыми соединениями не привело к существенному изменению эффекта по сравнению с эффектом гетероциклических соединений, тогда как при использовании 0.5 мкМ рибомустина совместно с соединениями **12e**, **15a,c** наблюдалась тенденция усиления цитостатического действия.

В экспериментах на клетках глиомы C6 показано, что гетероциклы **12e** и **15a** усиливают действие доксо-

рубицина, циклофосфана и фторурацила, соединение **15c** вызывает слабую тенденцию к усилению действия (с доксорубицином и фторурацилом) или не оказывает влияния (с циклофосфаном), тогда как соединение **11a** оказывает достаточно сильное собственное ингибирующее действие, что не позволяет наблюдать синергический эффект.

Таким образом, нами разработаны синтетические подходы к получению пиранов, хроменов и хроменопиридинов, содержащих в положении 4 пиранового цикла фрагмент 5-арилизоксазола или 4,5-дихлоризо-тиазола. Соединения такого типа с азольными фрагментами ранее не были известны, среди ближайших аналогов – пиррол-, тиофен- и фурансодержащие ксантены. В ходе биотестирования показано, что некоторые азолсодержащие хромены и хроменопиридины обладают противоопухолевым действием и способны усиливать эффективность распространенных цитостатиков, используемых в химиотерапии онкологических заболеваний.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Protege-460 фирмы Nicolet в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl_3 или $\text{DMCO}-d_6$. Внутренние стандарты – сигналы растворителей (CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.2 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMCO}-d_6$: 2.50 м. д. для ядер ^1H , 40.1 м. д. для ядер ^{13}C). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C выполнено с применением методик DEPT. Масс-спектры записаны с использованием процедур ГХ-МС и ВЭЖХ-МС. Исследования ГХ-МС выполнены на приборе Agilent 6890N с масс-селективным детектором Agilent 5975 Inert (кварцевая капиллярная колонка HP-5MS длиной 30 м с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0.25 мкм; газ-носитель – гелий с постоянным потоком 1 мл/мин; температурная программа: изотерма 80°C в течение 2 мин, нагрев до 300°C со скоростью 15°C/мин, изотерма 15 мин; температура инжектора +250°C, интерфейса +280°C, ионного источника +150°C, квадруполя +230°C; ионизация ЭУ, 70 еВ. Исследования ВЭЖХ-МС выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad (генерирование положительных ионов электрораспылением, детектирование в режиме "MS2 Scan", колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 × 50 мм, 1.8 мкм); мобильная фаза: H_2O (содержащая 0.05% (v/v) HCO_2H – MeCN (от 40 до 90% за 10 мин), скорость элюирования 0.5 мл/мин). Элементный анализ выполнялся на CHNS-анализаторе vario MICRO cube V1.9.7. Содержание хлора определено классическим микроанализом по модифицированному методу Прегля.¹⁶ Температуры плавления определены на приборе Кофлера.

Этил-(E)-2-циано-3-(4,5-дихлоризо-тиазол-3-ил)акрилат (**8**)¹² и димер малонитрила **14**¹⁵ получены по известным методикам. Реагенты и растворители приобретены

у фирм Sigma-Aldrich и Merck и использованы без дополнительной очистки.

Синтез 1-арил-3,4,4-трихлорбут-3-ен-1-онов 2a,b (общая методика). Смесь 20.79 г (100 ммоль) трихлорбутеноилхлорида **1** и 14.67 г (110 ммоль) безводного AlCl_3 перемешивают в течение 0.5 ч при комнатной температуре, к полученной смеси по каплям добавляют 12.74 г (120 ммоль) этилбензола или *o*-ксилола. Реакционную смесь перемешивают в течение 0.5 ч при комнатной температуре и затем 2 ч при 60°C (до прекращения выделения HCl), выливают на лед, добавляют 50 мл HCl , экстрагируют CH_2Cl_2 (3×70 мл) и сушат над CaCl_2 . После фильтрации растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из гексана.

3,4,4-Трихлор-1-(4-этилфенил)бут-3-ен-1-он (2a). Выход 23.6 г (85%), белый порошок, т. пл. 54–56°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3046, 2970, 2933, 2875, 1686, 1602, 1565, 1455, 1413, 1402, 1317, 1224, 1180, 1111, 1060, 993, 917, 836, 778, 759, 572, 556. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 2.72 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2); 4.27 (2H, с, CH_2); 7.32 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.88 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 16.3 (CH_3); 29.1 (CH_2); 46.2 (CH_2); 121.1; 126.1; 128.5 (2CH Ar); 128.6 (2CH Ar); 133.7; 151.1; 192.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 52.20; H 4.12; Cl 38.54. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 51.93; H 3.99; Cl 38.31.

1-(3,4-Диметилфенил)-3,4,4-трихлорбут-3-ен-1-он (2b). Выход 24.4 г (88%), белый порошок, т. пл. 69–71°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3036, 2976, 2920, 2852, 1682, 1605, 1500, 1448, 1407, 1317, 1304, 1239, 1210, 1164, 1128, 1043, 991, 921, 901, 815, 752, 702, 559. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, CH_3); 2.33 (3H, с, CH_3); 4.26 (2H, с, CH_2); 7.24 (1H, д, $J = 7.9$, H Ar); 7.68 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 1.7$, H Ar); 7.73 (1H, д, $J = 1.3$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.9 (CH_3); 20.3 (CH_3); 46.2 (CH_2); 121.1; 126.1 (CH Ar); 126.2; 129.5 (CH Ar); 130.2 (CH Ar); 133.9; 137.5; 143.7; 192.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277 $[\text{M}]^+$ (9), 133 $[\text{M}-\text{CCl}_2=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2]^+$ (100). Найдено, %: C 52.16; H 4.23; Cl 38.48. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 51.93; H 3.99; Cl 38.31.

Синтез оксимов 5-арилизоксазол-3-карбальдегидов 3a,b (общая методика). Смесь 6.95 г (100 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 29.97 мл (215 ммоль) Et_3N в 50 мл MeOH перемешивают в течение 20 мин, после чего добавляют 11.10 г (40 ммоль) 1-арил-3,4,4-трихлорбут-3-ен-1-она **2a,b** и кипятят в течение 6 ч. Далее реакционную смесь выливают в 800 мл H_2O , подкисляют HCl до pH 4, осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат при пониженном давлении до постоянного веса. Полученные оксимы 5-арилизоксазол-3-карбальдегидов **3a,b** перекристаллизовывают из CHCl_3 .

Оксим 5-(4-этилфенил)изоксазол-3-карбальдегида (3a). Выход 5.02 г (58%), светло-желтый порошок, т. пл. 127–129°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3235, 3019, 2956, 2928, 2868, 1616, 1596, 1518, 1442, 1116, 1288, 1184, 1114, 1015, 981, 945, 928, 813, 817, 797, 717, 681, 535, 509. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, т,

$J = 7.6$, CH_3); 2.63 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2); 7.17 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.34 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.82 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 8.23 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$); 12.09 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 15.8 (CH_3); 28.7 (CH_2); 97.2 (CH изоксазол); 124.6; 126.4 (2CH Ar); 129.1 (2CH Ar); 139.7 (CH=N); 147.3; 159.7; 170.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 66.51; H 5.79; N 12.99. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.65; H 5.59; N 12.96.

Оксим 5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-карбальдегида (3b). Выход 7.44 г (86%), светло-желтый порошок, т. пл. 175–177°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3230, 3137, 3019, 2969, 2941, 2920, 2856, 1643, 1614, 1600, 1561, 1520, 1488, 1407, 1441, 1409, 1384, 1283, 1262, 1171, 1061, 1022, 1001, 985, 941, 885, 865, 814, 806, 731, 713, 695, 663, 550, 437. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (3H, с, CH_3); 2.27 (3H, с, CH_3); 7.14 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.26–7.28 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.61–7.63 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 1.4$, H Ar); 7.69 (1H, с, H Ar); 8.23 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$); 12.07 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.8 (CH_3); 19.9 (CH_3); 97.0 (CH изоксазол); 123.8 (CH Ar); 124.7; 127.2 (CH Ar); 130.8 (CH Ar); 137.8; 139.7 (CH=N); 140.0; 159.7; 170.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 216 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 66.73; H 5.99; N 12.85. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.65; H 5.59; N 12.96.

Синтез 5-арилизоксазол-3-карбальдегидов 4c,d (общая методика). Суспензию 8.65 г (40 ммоль) 5-арилизоксазолилуксима **3a,b** и 2.4 г (80 ммоль) параформа в 120 мл 20% H_2SO_4 кипятят в течение 6 ч, после чего смесь охлаждают и продукт реакции экстрагируют CHCl_3 (3×30 мл). Экстракт промывают H_2O и сушат над CaCl_2 . После фильтрования и удаления растворителя твердый остаток очищают перекристаллизацией из гексана.

5-(4-Этилфенил)изоксазол-3-карбальдегид (4c). Выход 6.52 г (81%), белый порошок, т. пл. 57–58°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3130, 3044, 2968, 2927, 2864, 1709, 1615, 1593, 1508, 1456, 1441, 1416, 1368, 1258, 1185, 1128, 1040, 947, 846, 823, 780, 755, 683, 608, 530. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 2.69 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2); 6.82 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.30 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.71 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar); 10.16 (1H, с, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 15.4 (CH_3); 29.0 (CH_2); 95.8 (CH изоксазол); 124.1; 126.2 (2CH Ar); 128.8 (2CH Ar); 147.8; 162.7; 172.4; 185.0 (CH=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 133 $[\text{M}-\text{CCl}_2=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2]^+$ (100). Найдено, %: C 71.92; H 5.89; N 6.74. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 71.63; H 5.51; N 6.96.

5-(3,4-Диметилфенил)изоксазол-3-карбальдегид (4d). Выход 6.04 г (75%), белый порошок, т. пл. 62–65°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3158, 3124, 3050, 2965, 2940, 2919, 2856, 1708, 1661, 1614, 1581, 1572, 1515, 1498, 1462, 1401, 1389, 1378, 1297, 1258, 1197, 1162, 1131, 1053, 1025, 1002, 969, 940, 883, 864, 825, 755, 742, 713, 533, 436. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, CH_3); 6.79 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.21 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.51 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 1.5$, H Ar); 7.55 (1H, с, H Ar); 10.15 (1H, с, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.9 (CH_3); 20.0 (CH_3); 95.7 (CH изоксазол); 123.6 (CH Ar); 124.2; 127.1 (CH Ar); 130.5 (CH Ar); 137.7; 140.3; 162.7; 172.5; 185.0 ($\text{CH}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 201.08 $[\text{M}]^+$ (86). Найдено, %: С 71.50; Н 5.82; N 6.82. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 71.63; Н 5.51; N 6.96.

Синтез этил-3-(5-арилизоксазол-3-ил)-2-цианоакрилатов 5a–d (общая методика). К раствору 2.5 ммоль альдегида **4a–d** и 0.34 г (3.0 ммоль) этилового эфира цианоуксусной кислоты в 10 мл EtOH добавляют 2 капли пиперидина и перемешивают реакционную смесь в течение 5 ч при 50°C , после чего оставляют на ночь при 5°C . Осадок отфильтровывают, промывают холодным EtOH (2×5 мл) и сушат при пониженном давлении. Полученные продукты не требуют дальнейшей очистки.

Этил-3-(5-фенилизоксазол-3-ил)-2-цианоакрилат (5a). Выход 0.47 г (70%), белый порошок, т. пл. $132\text{--}133^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3419, 3150, 3074, 2998, 2986, 2939, 2903, 2870, 2234, 1722, 1630, 1606, 1567, 1486, 1453, 1438, 1422, 1397, 1366, 1341, 1267, 1247, 1192, 1177, 1090, 1010, 965, 948, 927, 801, 773, 745, 696, 667, 500. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.41 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.40 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.47–7.49 (3H, м, Н Ar); 7.80–7.82 (2H, м, Н Ar); 8.32 (1H, с, $-\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.2 (CH_3); 63.4 (CH_2); 98.1 (CH изоксазол); 109.9; 114.1; 126.1 (2CH Ar); 126.4; 129.3 (2CH Ar); 131.1 (CH Ar); 142.5 ($-\text{CH}=\text{O}$); 157.9; 160.9; 172.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 $[\text{M}]^+$ (83), 105 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (100). Найдено, %: С 67.26; Н 4.85; N 10.56. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.16; Н 4.51; N 10.44.

Этил-3-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]-2-цианоакрилат (5b). Выход 0.49 г (69%), белый порошок, т. пл. $105\text{--}106^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3443, 3138, 3066, 3026, 2992, 2906, 2867, 2231, 1730, 1637, 1612, 1509, 1475, 1447, 1424, 1407, 1365, 1334, 1291, 1262, 1178, 1098, 1048, 1033, 1011, 939, 815, 760, 711, 664, 504. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 4.41 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.28 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.35 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.71 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 8.32 (1H, с, $-\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.2 (CH_3); 21.7 (CH_3); 63.4 (CH_2); 97.5 (CH изоксазол); 109.8; 114.2; 123.7; 126.1 (2CH Ar); 128.0 (2CH Ar); 141.7; 142.7 ($-\text{CH}=\text{O}$); 157.8; 160.9; 172.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 $[\text{M}]^+$ (84), 119 $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$ (100). Найдено, %: С 68.21; Н 5.17; N 9.80. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.08; Н 5.00; N 9.92.

Этил-2-циано-3-[5-(4-этилфенил)изоксазол-3-ил]-акрилат (5c). Выход 0.5 г (67%), кремевый порошок, т. пл. $101\text{--}103^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 3157, 3062, 3046, 2967, 2935, 2874, 2232, 1737, 1633, 1613, 1592, 1561, 1506, 1466, 1447, 1430, 1417, 1391, 1366, 1320, 1296, 1245, 1188, 1175, 1123, 1097, 1049, 1013, 996, 947, 926, 878, 851, 835, 797, 759, 712, 665, 534, 457. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.71 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2); 4.42 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.32 (2H, д, $J = 8.4$, Н Ar); 7.37 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.75 (2H, д, $J = 8.4$,

Н Ar); 7.95 (1H, с, $-\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.2 (CH_3); 15.4 (CH_3); 29.0 (CH_2); 63.5 (CH_2); 97.6 (CH изоксазол); 109.8; 114.2; 124.0; 126.3 (2CH Ar); 128.8 (2CH Ar); 142.8 ($-\text{CH}=\text{O}$); 147.9; 157.9; 161.0; 172.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.22; Н 5.75; N 9.57. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.91; Н 5.44; N 9.45.

Этил-3-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-2-цианоакрилат (5d). Выход 0.39 г (53%), белый порошок, т. пл. $113\text{--}115^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3417, 3161, 3075, 3042, 2994, 2966, 2942, 2925, 2900, 2867, 2236, 1724, 1632, 1612, 1580, 1567, 1498, 1470, 1453, 1430, 1391, 1339, 1265, 1255, 1200, 1122, 1091, 1057, 1022, 1009, 954, 868, 830, 799, 762, 745, 738, 670, 553, 443. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3); 2.33 (3H, с, CH_3); 4.42 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.25 (1H, д, $J = 7.8$, Н Ar); 7.36 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.56–7.60 (2H, м, Н Ar); 8.34 (1H, с, $-\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.3 (CH_3); 19.9 (CH_3); 20.1 (CH_3); 63.5 (CH_2); 97.4 (CH изоксазол); 109.7; 114.3; 123.7 (CH Ar); 124.1; 127.2 (CH Ar); 130.6 (CH Ar); 137.8; 140.5; 142.9 ($-\text{CH}=\text{O}$); 157.9; 161.0; 172.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.19; Н 5.57; N 9.41. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.91; Н 5.44; N 9.45.

Синтез 2-[(5-арилизоксазол-3-ил)метилен]малононитрилов 6a–d (общая методика). К раствору 12 ммоль 5-арилизоксазол-3-карбальдегида **4a–d** в 20 мл EtOH добавляют 0.86 г (13 ммоль) малононитрила и 4 капли пиперидина. Перемешивают при 40°C в течение 5 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, осадок отфильтровывают, промывают охлажденным EtOH (2×3 мл), сушат при пониженном давлении. Полученные образцы не требуют дальнейшей очистки.

2-[(5-Фенилизоксазол-3-ил)метилен]малононитрил (6a). Выход 2.02 г (76%), белый порошок, т. пл. $159\text{--}160^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3149, 3129, 3045, 2924, 2905, 2853, 2234, 1615, 1606, 1591, 1567, 1488, 1456, 1442, 1424, 1333, 1198, 1177, 963, 939, 806, 764, 687, 661, 618, 498. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м. д.: 7.37 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.51–7.59 (3H, м, Н Ar); 7.86–7.95 (2H, м, Н Ar); 8.63 (1H, с, $-\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м. д.: 89.5; 100.4 (CH изоксазол); 112.4; 113.6; 126.2; 126.6 (2CH Ar); 130.0 (2CH Ar); 131.9 (CH Ar); 149.0 ($-\text{CH}=\text{O}$); 157.8; 171.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 70.64; Н 3.14; N 19.21. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 70.58; Н 3.19; N 19.00.

2-[(5-(*n*-Толлил)изоксазол-3-ил)метилен]малононитрил (6b). Выход 2.51 г (89%), белый порошок, т. пл. $180\text{--}181^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3226, 3141, 3063, 3052, 3038, 2960, 2937, 2924, 2855, 2237, 1920, 1864, 1614, 1591, 1583, 1566, 1505, 1446, 1426, 1410, 1375, 1335, 1320, 1186, 1126, 959, 947, 936, 825, 810, 793, 759, 617, 505. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.37 (3H, с, CH_3); 7.33 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.37 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.82 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 8.63 (1H, с, $-\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м. д.: 21.6 (CH_3); 89.4; 99.7 (CH изоксазол); 112.4; 113.6; 123.5; 126.5

(2CH Ar); 130.6 (2CH Ar); 142.0; 149.1 (–CH=); 157.7; 172.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 236 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 71.59; Н 3.71; N 17.95. C₁₄H₉N₃O. Вычислено, %: С 71.48; Н 3.86; N 17.86.

2-[[5-(4-Этилфенил)изоксазол-3-ил]метилиден]-малононитрил (6с). Выход 2.06 г (69%), ярко-розовый порошок, т. пл. 155–158°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3137, 3066, 3055, 2974, 2937, 2875, 2862, 2867, 2237, 1613, 1589, 1562, 1506, 1448, 1425, 1380, 1335, 1187, 1120, 1062, 959, 950, 933, 839, 796, 660, 617, 536. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.6$, CH₃); 2.73 (2H, к, $J = 7.6$, CH₂); 7.26 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.35 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.75 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 8.34 (1H, с, –CH=). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 15.4 (CH₃); 29.0 (CH₂); 89.5; 97.2 (CH изоксазол); 111.3; 112.2; 123.5; 126.3 (2CH Ar); 129.0 (2CH Ar); 148.3 (–CH=); 148.5; 157.2; 173.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 249 [M]⁺ (54), 234 [M–CH₃]⁺ (100). Найдено, %: С 72.41; Н 4.78; N 16.79. C₁₅H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 72.28; Н 4.45; N 16.86.

2-[[5-(3,4-Диметилфенил)изоксазол-3-ил]метилиден]-малононитрил (6d). Выход 1.82 г (61%), бледно-розовый порошок, т. пл. 145–146°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3129, 3052, 3049, 2955, 2925, 2859, 2237, 1616, 1593, 1572, 1495, 1449, 1427, 1330, 1300, 1207, 1167, 1060, 1027, 1007, 961, 933, 893, 873, 813, 794, 617, 433. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, CH₃); 2.34 (3H, с, CH₃); 7.22 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.25–7.27 (1H, д, $J = 7.8$, Н Ar); 7.55–7.58 (2H, м, Н Ar); 7.92 (1H, с, –CH=). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 19.9 (CH₃); 20.1 (CH₃); 89.3; 97.0 (CH изоксазол); 111.3; 112.2; 123.5; 123.7 (CH Ar); 127.2 (CH Ar); 130.6 (CH Ar); 138.0; 141.0; 148.3 (–CH=); 157.1; 173.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 249 [M]⁺ (100). Найдено, %: С 72.13; Н 4.59; N 16.91. C₁₅H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 72.28; Н 4.45; N 16.86.

Синтез полизамещенных 4-(1,2-азол-3-ил)-4H-пиранов 7a–d (общая методика). К раствору 2 ммоль 2-[[5-арилизоксазол-3-ил]метилиден]малононитрила **6a–d** в 8 мл EtOH добавляют 0.53 г (5.3 ммоль) ацетилацетона и 2 капли пиперидина. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 50°C. Остывшую смесь выдерживают в течение 12 ч при 5°C, осадок отфильтровывают, промывают охлажденным EtOH (2 × 2 мл) и сушат при пониженном давлении. Полученные продукты не требуют дальнейшей очистки.

2-Амино-5-ацетил-6-метил-4-(5-фенилизоксазол-3-ил)-4H-пиран-3-карбонитрил (7a). Выход 0.52 г (81%), белый порошок, т. пл. 153–155°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3394, 3303, 3188 (NH), 3133, 3063, 3022, 2967, 2925, 2851; 2188 (C≡N), 1709, 1654, 1601, 1574, 1450, 1431, 1400, 1378, 1358, 1277, 1245, 1216, 1180, 1128, 1053, 930, 792, 762, 686, 659, 554. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.24 (3H, с, CH₃); 2.27 (3H, с, CH₃); 4.74 (1H, с, CH); 6.90 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.16 (2H, уш. с, NH₂); 7.46–7.55 (3H, м, Н Ar); 7.82–7.90 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 19.4 (CH₃); 30.5 (CH); 31.9 (CH₃CO); 54.3; 99.4 (CH изоксазол); 113.3; 120.0; 126.2 (2CH Ar); 127.3; 129.8 (2CH Ar); 131.1 (CH Ar); 157.3; 160.1; 167.4; 170.1; 198.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):

665 [2M+Na]⁺ (14), 344 [M+Na]⁺ (58), 322 [M+H]⁺ (56), 177 [M–фенилизоксалолил]⁺ (100). Найдено, %: С 67.37; Н 4.82; N 13.01. C₁₈H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 67.28; Н 4.71; N 13.08.

2-Амино-5-ацетил-6-метил-4-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]-4H-пиран-3-карбонитрил (7b). Выход 0.64 г (96%), белый порошок, т. пл. 202–204°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: ИК спектр, ν , см⁻¹: 3443, 3337, 3195 (NH), 3117, 3061, 3043, 2977, 2918, 2856, 2183 (C≡N), 1674, 1657, 1602, 1568, 1511, 1452, 1407, 1381, 1356, 1323, 1279, 1242, 1201, 1167, 1109, 1068, 966, 946, 815, 783, 750, 578, 504. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (3H, с, CH₃); 2.27 (3H, с, CH₃); 2.35 (3H, с, CH₃); 4.72 (1H, с, CH); 6.82 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.15 (2H, уш. с, NH₂); 7.31 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.75 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 19.4 (CH₃); 21.6 (CH₃C₆H₄); 30.5 (CH); 31.9 (CH₃CO); 54.4; 98.8 (CH изоксазол); 113.3; 120.0; 124.7; 126.1 (2CH Ar); 130.3 (2CH Ar); 140.9; 157.3; 160.2; 167.3; 170.3; 198.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 693 [2M+Na]⁺ (100), 358 [M+Na]⁺ (53), 336 [M+H]⁺ (30), 177 [M–толилизоксалолил]⁺ (45). Найдено, %: С 68.27; Н 5.20; N 12.45. C₁₉H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: С 68.05; Н 5.11; N 12.53.

2-Амино-5-ацетил-6-метил-3-циано-4-[5-(4-этилфенил)изоксазол-3-ил]-4H-пиран (7с). Выход 0.6 г (86%), белый порошок, т. пл. 150–152°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3376, 3324, 3194, 2965, 2933, 2874, 2188, 1679, 1636, 1601, 1511, 1459, 1420, 1382, 1364, 1328, 1261, 1209, 1175, 1111, 1057, 966, 948, 851, 791, 748, 656, 581, 531. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (3H, т, $J = 7.5$, CH₃); 2.24 (3H, с, CH₃); 2.27 (3H, с, CH₃); 2.65 (2H, к, $J = 7.5$, CH₂); 4.73 (1H, с, CH); 6.83 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.17 (2H, с, NH₂); 7.35 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.78 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 15.8 (CH₃); 19.5 (CH₃); 28.6 (CH₂); 30.5 (CH₃); 31.9 (CH); 54.4; 98.9 (CH изоксазол); 113.3; 120.0; 124.9; 126.3 (2CH Ar); 129.2 (2CH Ar); 147.1; 157.3; 160.2; 167.3; 170.3; 198.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 721 [2M+Na]⁺ (100), 372 [M+Na]⁺ (41), 350 [M+H]⁺ (8), 177 [M–этилфенилизоксалолил]⁺ (9). Найдено, %: С 68.66; Н 5.46; N 12.23. C₂₀H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: С 68.75; Н 5.48; N 12.03.

2-Амино-5-ацетил-4-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-6-метил-3-циано-4H-пиран-3-карбонитрил (7d). Выход 0.61 г (88%), белый порошок, т. пл. 155–157°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3453, 3338, 3192, 3107, 2972, 2922, 2863, 2185, 1672, 1655, 1602, 1502, 1446, 1420, 1406, 1382, 1358, 1323, 1245, 1201, 1167, 1107, 1066, 1022, 963, 865, 836, 808, 784, 750, 578, 555, 437. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (3H, с, CH₃); 2.25 (3H, с, CH₃); 2.26 (3H, с, CH₃); 2.27 (3H, с, CH₃); 4.72 (1H, с, CH); 6.79 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.17 (2H, с, NH₂); 7.26 (1H, д, $J = 7.9$, Н Ar); 7.57 (1H, д, $J = 7.9$, Н Ar); 7.65 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 19.5 (CH₃); 19.8 (CH₃); 20.0 (CH₃); 30.5 (CH₃); 31.9 (CH); 54.4; 98.7 (CH изоксазол); 113.3; 120.1; 123.6 (CH Ar); 125.0; 127.2 (CH Ar); 130.8 (CH Ar); 137.9; 139.8; 157.3; 160.2; 167.3; 170.5; 198.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 721 [2M+Na]⁺ (100), 372 [M+Na]⁺ (39), 350 [M]⁺

(9), 177 [M–диметилфенилизоксазол-3-ил]⁺ (9). Найдено, %: С 68.63; Н 5.59; N 12.39. C₂₀H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: С 68.75; Н 5.48; N 12.03.

Синтез 2-амино-5-ацетил-6-метил-4-[5-(*n*-толил)-изоксазол-3-ил]-4*H*-пиран-3-карбонитрила (7b) трехкомпонентной конденсацией. К раствору 0.94 г (5 ммоль) 5-(4-*n*-толил)изоксазол-3-карбальдегида (4b), 0.5 г (5 ммоль) ацетилацетона и 0.33 г (5 ммоль) малонитрила в 70 мл EtOH добавляют 8 капель пиперидина и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Осадок образовавшегося 2-амино-5-ацетил-6-метил-4-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]-4*H*-пиран-3-карбонитрила (7b) отфильтровывают, промывают EtOH и сушат при пониженном давлении. Выход 1.39 г (79%).

Синтез полизамещенных 4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)хроменов 9a,b (общая методика). К раствору 1.11 г (4.0 ммоль) изотиазолилцианоакрилата 8 и 4.2 ммоль циклогександиона или димедона в 20 мл MeOH добавляют 3 капли пиперидина и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем в течение 6 ч при 50°C, после чего реакцию смесь выливают в H₂O и отфильтровывают осадок. Полученные 4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены 9a,b очищают колоночной хроматографией на силикагеле (Silica gel 60 (0.063–0.200 мм)), элюент гексан–EtOAc, 1:1.

Этил-2-амино-4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбоксилат (9a). Выход 0.89 г (57%), бежевый порошок, т. пл. 198–201°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3418, 3298, 3221, 3000, 2981, 2954, 2924, 2852, 1692, 1648, 1620, 1517, 1494, 1477, 1453, 1409, 1371, 1360, 1289, 1261, 1244, 1207, 1181, 1132, 1085, 1065, 1028, 999, 976, 910, 889, 873, 837, 789, 762, 721, 696, 619, 520, 494, 468. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.94–2.06 (2H, м, CH₂); 2.33–2.36 (2H, м, CH₂); 2.51–2.65 (2H, м, CH₂); 4.00–4.09 (2H, м, CH₂O); 5.04 (1H, с, CH); 6.34 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 14.3 (CH₃); 20.2 (CH₂); 27.0 (CH₂); 31.4 (CH); 36.6 (CH₂); 59.9 (CH₂); 77.9; 115.3; 124.1; 146.1; 158.8; 164.5; 168.8; 170.7; 196.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 411 [M+Na]⁺ (100). Найдено, %: С 46.44; Н 3.87; Cl 18.11; N 7.17; S 8.31. C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₄S. Вычислено, %: С 46.29; Н 3.63; Cl 18.21; N 7.20; S 8.24.

Этил-2-амино-4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбоксилат (9b). Выход 0.90 г (54%), белый порошок, т. пл. 166–168°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3359, 3253, 3201, 3134, 3063, 2961, 2933, 2876, 1697, 1664, 1619, 1536, 1495, 1460, 1362, 1292, 1259, 1228, 1198, 1168, 1129, 1096, 1041, 972, 950, 915, 869, 789, 765, 700, 654, 598, 565, 521. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 (3H, с, CH₃); 1.10 (3H, с, CH₃); 1.14 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 2.17 (1H, д, *J* = 13.2) и 2.25 (1H, д, *J* = 13.2, CH₂); 2.44 (2H, с, CH₂); 4.06 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 5.04 (1H, с, CH); 6.33 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 14.5 (CH₃); 27.5 (CH₃); 29.2 (CH₃); 31.3 (CH); 40.8 (CH₂); 50.6 (CH₂); 60.0 (CH₂); 77.9; 114.2; 124.1; 146.2; 158.9; 162.8; 168.8; 170.7; 196.7; 211.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 857 [2M+Na]⁺ (100), 439

[M+Na]⁺ (52), 417 [M+H]⁺ (19). Найдено, %: С 49.22; Н 4.49; Cl 17.22; N 6.67; S 7.79. C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₄S. Вычислено, %: С 48.93; Н 4.35; Cl 16.99; N 6.71; S 7.68.

Синтез полизамещенных 4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)хроменов 11a,b (общая методика). К раствору 1.0 г (5.5 ммоль) 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида (10), 0.36 г (5.5 ммоль) малонитрила, 5.5 ммоль циклогександиона или димедона в 40 мл EtOH добавляют 5 капель пиперидина и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Образовавшийся осадок соответствующего продукта 11a,b отфильтровывают, промывают холодным EtOH и сушат при пониженном давлении.

2-Амино-4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (11a). Выход 1.69 г (90%), белый порошок, т. пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3363, 3312, 3126, 2976, 2962, 2931, 2886, 2867, 2188, 1681, 1645, 1610, 1491, 1450, 1421, 1366, 1263, 1245, 1216, 1166, 1133, 1086, 1069, 1051, 1007, 977, 869, 747, 727, 627, 592, 540, 528, 447. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.85–1.95 (2H, м, CH₂); 2.26–2.33 (2H, м, CH₂); 2.60–2.62 (2H, м, CH₂); 4.36 (1H, м, CH); 7.25 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 20.5 (CH₂); 27.0 (CH₂); 33.6 (CH); 36.6 (CH₂); 54.4; 111.5; 119.6; 122.2; 147.6; 159.7; 166.1; 168.6; 196.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 364 [M+Na]⁺ (100). Найдено, %: С 45.40; Н 2.67; Cl 20.81; N 12.34; S 9.29. C₁₃H₉Cl₂N₃O₂S. Вычислено, %: С 45.63; Н 2.65; Cl 20.72; N 12.28; S 9.37.

2-Амино-4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (11b). Выход 1.24 г (61%), белый порошок, т. пл. 212–214°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3455, 3326, 3308, 3252, 3207, 3182, 2960, 2876, 2194, 1684, 1660, 1636, 1596, 1497, 1417, 1366, 1251, 1214, 1160, 1138, 1086, 1038, 981, 971, 868, 843, 775, 719, 686, 662, 566, 525, 461. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 (3H, с, CH₃); 1.05 (3H, с, CH₃); 2.10 (1H, д, *J* = 15.8) и 2.30 (1H, д, *J* = 16.1, CH₂); 2.42 (1H, д, *J* = 17.6) и 2.58–2.61 (1H, д, *J* = 17.6, *J* = 1.2, CH₂); 4.64 (1H, д, *J* = 1.0, CH); 7.25 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 27.1 (CH₃); 29.2 (CH₃); 33.2 (CH); 40.3 (CH₂); 50.3 (CH₂); 40.4; 54.5; 110.6; 119.6; 122.2; 147.6; 159.9; 164.4; 168.8; 196.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 763 [2M+Na] (100), 392 [M+Na]⁺ (84). Найдено, %: С 48.44; Н 3.41; Cl 19.28; N 11.22; S 8.77. C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂S. Вычислено, %: С 48.66; Н 3.54; Cl 19.15; N 11.35; S 8.66.

Синтез полизамещенных 4-(5-ариллизоксазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов 12a–h (общая методика). К раствору 1.0 ммоль соответствующего [(5-ариллизоксазол-3-ил)метилен]малонитрила 6a–d и 1.1 ммоль циклогександиона или димедона в 10 мл MeOH добавляют 4 капли пиперидина и перемешивают в течение 10–15 мин при 20°C до начала образования осадка, а затем в течение 5 ч при 50°C. Осадок отфильтровывают, промывают холодным MeOH (2 × 3 мл) и сушат при пониженном давлении.

2-Амино-5-оксо-4-(5-фенилизоксазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (12a). Выход

0.22 г (65%), белый порошок, т. пл. 219–221°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3369, 3322, 3264, 3206, 3179, 3134, 3068, 2968, 2950, 2930, 2186, 1685, 1644, 1608, 1573, 1452, 1423, 1370, 1262, 1244, 1209, 1166, 1131, 1066, 1002, 791, 760, 684, 571, 538. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.90–2.05 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.26–2.42 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); 2.62 (2H, т, $J = 5.9$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.44 (1H, с, CH); 6.87 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.24 (2H, с, NH_2); 7.44–7.57 (3H, м, Н Ar); 7.77–7.88 м (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 27.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); 28.5 (CH); 36.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 55.2; 99.7 (CH изоксазол); 111.6; 119.9; 126.1 (2CH Ar); 127.5; 129.8 (2CH Ar); 130.9 (CH Ar); 159.8; 166.2; 167.1; 169.5; 196.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 689 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (33), 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 68.59; Н 4.75; N 12.48. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.46; Н 4.54; N 12.61.

2-Амино-5-оксо-4-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (12b). Выход 0.3 г (85%), белый порошок, т. пл. 234–236°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3368, 3324, 3303, 3264, 3204, 3179, 3138, 2966, 2929, 2892, 2871, 2186, 1686, 1647, 1605, 1568, 1513, 1460, 1423, 1369, 1262, 1209, 1185, 1165, 1131, 1066, 1048, 1003, 948, 824, 810, 787, 573, 539, 505. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.92–2.03 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.31–2.40 (5H, м, CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); 2.61 (2H, т, $J = 6.0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.42 (1H, с, CH); 6.79 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.23 (2H, с, NH_2); 7.32 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.72 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 21.6 (CH_3); 27.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); 28.5 (CH); 36.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 55.2; 99.0 (CH изоксазол); 111.6; 119.9; 124.8; 126.0 (2CH Ar); 130.3 (2CH Ar); 140.8; 159.8; 166.1; 167.0; 169.7; 196.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 717 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (18), 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 68.98; Н 4.87; N 12.12. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.15; Н 4.93; N 12.10.

2-Амино-5-оксо-4-[5-(4-этилфенил)изоксазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (12c). Выход 0.26 г (71%), светло-розовый порошок, т. пл. 204–206°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3353, 3322, 3260, 3176, 2969, 2952, 2937, 2894, 2873, 2189, 1687, 1670, 1651, 1610, 1593, 1563, 1512, 1459, 1427, 1412, 1364, 1259, 1246, 1210, 1166, 1136, 1069, 1048, 1016, 1003, 949, 889, 847, 839, 812, 791, 743, 611, 573, 538. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.17–1.20 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 1.92–2.02 (2H, м, CH_2); 2.29–2.39 (2H, м, CH_2); 2.60–2.67 (4H, м, 2 CH_2); 4.43 (1H, с, CH); 6.79 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.24 (2H, уш. с, NH_2); 7.34 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.74 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 15.8 (CH_3); 20.3 (CH_2); 27.2 (CH_2); 28.5 (CH); 28.6 (CH_2); 36.8 (CH_2); 55.2; 99.0 (CH изоксазол); 111.6; 119.9; 125.1; 126.2 (2CH Ar); 129.2 (2CH Ar); 146.9; 159.8; 166.2; 167.1; 169.7; 196.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 745 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 384 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (19), 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (13). Найдено, %: С 70.09; Н 5.52; N 11.77. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.79; Н 5.30; N 11.63.

2-Амино-4-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (12d). Выход 0.23 г (65%), светло-розовый порошок,

т. пл. 227–229°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3369, 3325, 3305, 3263, 3206, 3180, 3134, 2964, 2942, 2893, 2185, 1686, 1647, 1615, 1606, 1585, 1503, 1463, 1449, 1429, 1369, 1263, 1255, 1244, 1211, 1187, 1165, 1132, 1067, 1059, 1004, 972, 907, 888, 865, 834, 813, 791, 741, 704, 620, 573, 539. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.93–2.02 (2H, м, CH_2); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.27 (3H, с, CH_3); 2.31–2.36 (2H, м, CH_2); 2.60–2.63 (2H, м, CH_2); 4.42 (1H, с, CH); 6.75 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.22 (2H, уш. с, NH_2); 7.26 (1H, д, $J = 7.9$, Н Ar); 7.54 (1H, д, $J = 7.9$, Н Ar); 7.61 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.0 (CH_3); 20.0 (CH_3); 20.4 (CH_2); 27.3 (CH_2); 28.6 (CH); 36.9 (CH_2); 55.4; 98.9 (CH изоксазол); 111.7; 120.0; 123.6 (CH Ar); 125.2; 127.1 (CH Ar); 130.8 (CH Ar); 137.9; 139.7; 159.9; 166.2; 167.0; 169.9; 196.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 745 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 384 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (17), 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (13). Найдено, %: С 69.98; Н 5.55; N 11.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.79; Н 5.30; N 11.63.

2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-фенилизоксазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (12e). Выход 0.31 г (86%), белый порошок, т. пл. 207–209°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3378, 3304, 3249, 3184, 3118, 3068, 3041, 2965, 2933, 2887, 2873, 2185, 1684, 1650, 1605, 1573, 1498, 1447, 1410, 1364, 1249, 1217, 1162, 1136, 1037, 947, 815, 792, 759, 688, 561, 546, 518. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (3H, с, CH_3); 1.06 (3H, с, CH_3); 2.19 (1H, д, $J = 16.0$) и 2.31 (1H, д, $J = 16.0$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); 2.47 (1H, д, $J = 17.8$) и 2.56 (1H, д, $J = 17.8$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.46 (1H, с, CH); 6.87 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.25 (2H, с, NH_2); 7.42–7.56 (3H, м, Н Ar); 7.78–7.88 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 27.4 (CH_3); 28.5 (CH); 29.0 (CH_3); 32.5; 40.4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); 50.4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 55.2; 99.6 (CH изоксазол); 110.6; 119.9; 126.1 (2CH Ar); 127.4; 129.8 (2CH Ar); 130.9 (1CH Ar); 159.9; 164.2; 167.0; 169.6; 196.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 745 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (10), 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.89; Н 5.51; N 11.49. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.79; Н 5.30; N 11.63.

2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (12f). Выход 0.36 г (97%), белый порошок, т. пл. 208–210°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3371, 3309, 3254, 3206, 3188, 3122, 3054, 2959, 2933, 2883, 2189, 1686, 1655, 1615, 1607, 1600, 1569, 1512, 1454, 1425, 1408, 1365, 1248, 1216, 1163, 1138, 1126, 1039, 812, 791, 771, 561, 509, 501. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (3H, с, CH_3); 1.06 (3H, с, CH_3); 2.19 (1H, д, $J = 16.0$) и 2.31 (1H, д, $J = 16.0$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); 2.35 (3H, с, CH_3 Ar); 2.47 (1H, д, $J = 17.7$) и 2.55 (1H, д, $J = 17.7$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.43 (1H, с, CH); 6.79 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.24 (2H, с, NH_2); 7.31 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.72 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.6 (CH_3 Ar); 27.4 (CH_3); 28.5 (CH); 29.0 (CH_3); 32.5; 40.4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); 50.4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 55.2; 98.9 (CH изоксазол); 110.6; 120.0; 124.8; 126.1 (2CH Ar); 130.3 (2CH Ar); 140.8; 159.9; 164.2; 167.0; 169.8; 196.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 773 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (11), 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 70.51; Н 5.84; N 11.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.38; Н 5.64; N 11.19.

2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-[5-(4-этилфенил)изоксазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбо-

нитрил (12g). Выход 0.27 г (70%), светло-розовый порошок, т. пл. 200–203°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3355, 3311, 3256, 3176, 3130, 2960, 2930, 2867, 2186, 1688, 1651, 1605, 1565, 1512, 1456, 1428, 1417, 1365, 1251, 1216, 1188, 1161, 1138, 1118, 1039, 1024, 976, 948, 844, 821, 813, 786, 780, 770, 625, 586, 563, 536, 528. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (3H, с, CH_3); 1.06 (3H, с, CH_3); 1.17–1.20 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 2.19 (1H, д, $J = 16.0$) и 2.31 (1H, д, $J = 16.0$, CH_2); 2.47 (1H, д, $J = 17.7$) и 2.56 (1H, д, $J = 17.7$, CH_2); 2.65 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2); 4.43 (1H, с, CH); 6.79 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.24 (2H, уш. с, NH_2); 7.34 (2H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 7.74 (2H, д, $J = 8.2$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 15.9 (CH_3); 27.5 (CH_3); 28.6 (CH_3); 28.7 (CH_2); 29.1 (CH); 32.6; 40.5 (CH_2); 50.5 (CH_2); 55.3; 99.1 (CH изоксазол); 110.7; 120.0; 125.1; 126.2 (2CH Ar); 129.3 (2CH Ar); 147.1; 160.0; 164.3; 167.1; 169.9; 196.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 801 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (18). Найдено, %: С 70.69; Н 6.11; N 10.72. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.93; Н 5.95; N 10.79.

2-Амино-4-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (12h). Выход 0.25 г (65%), светло-розовый порошок, т. пл. 206–208°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3454, 3323, 3305, 3252, 3192, 3121, 2969, 2964, 2206, 1683, 1664, 1637, 1618, 1596, 1464, 1447, 1422, 1412, 1395, 1364, 1334, 1245, 1204, 1155, 1137, 1126, 1119, 1062, 1031, 1002, 995, 917, 890, 864, 822, 804, 783, 775, 709, 561, 436. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (3H, с, CH_3); 1.06 (3H, с, CH_3); 2.19 (1H, д, $J = 16.0$, CH_2); 2.26 (3H, с, CH_3); 2.27 (3H, с, CH_3); 2.31 (1H, д, $J = 16.0$, CH_2); 2.48 (1H, д, $J = 17.7$) и 2.55 (1H, д, $J = 17.7$, CH_2); 4.42 (1H, с, CH); 6.76 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.23 (2H, с, NH_2); 7.26 (1H, д, $J = 7.9$, Н Ar); 7.54 (1H, д, $J = 7.9$, Н Ar); 7.62 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.0 (CH_3); 20.1 (CH_3); 27.5 (CH_3); 28.6 (CH_3); 29.1 (CH); 32.6; 40.5 (CH_2); 50.5 (CH_2); 55.4; 98.9 (CH изоксазол); 110.7; 120.0; 123.6 (CH Ar); 125.2; 127.1 (CH Ar); 130.9 (CH Ar); 138.0; 139.7; 160.0; 164.3; 167.0; 170.0; 196.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 801 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (28). Найдено, %: С 70.81; Н 5.76; N 10.85. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.93; Н 5.95; N 10.79.

Синтез полизамещенных этил-4-(5-арилизоказол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбоксилатов 13a–d (общая методика). К раствору 1.0 ммоль 5-арилизоказол-3-карбальдегида **4c** или **4d**, 1.1 ммоль циклогександиона или димедона и 117 мкл (0.12 г, 1.1 ммоль) цианоуксусного эфира в 3 мл MeOH добавляют 4 капли пиперидина и кипятят в течение 8 ч. Реакционную смесь выливали в 40 мл H_2O , образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодным MeOH (2×2 мл), сушат при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (Silica gel 60 (0.063–0.200 мм), элюент гексан–EtOAc, 1:1).

Этил-2-амино-5-оксо-4-[5-(4-этилфенил)изоксазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбоксилат (13a). Выход 0.22 г (55%), белый порошок, т. пл. 154–156°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3401, 3241, 3183, 3153, 3108, 3034, 2961, 2930, 2870, 1692, 1670, 1629, 1616, 1597, 1529,

1461, 1426, 1409, 1369, 1341, 1291, 1278, 1243, 1207, 1185, 1141, 1135, 1079, 1068, 1024, 990, 949, 885, 843, 829, 798, 604, 548, 530, 496. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.15–1.19 (6H, м, 2CH_3); 1.86–1.94 (1H, м), 1.95–2.02 (1H, м), 2.30–2.40 (2H, м) и 2.61–2.65 (4H, м, 4CH_2); 4.04–4.11 (2H, м, CH_2); 4.77 (1H, с, CH); 6.68 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.32 (2H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 7.68 (2H, с, NH_2); 7.70–7.72 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 15.0 (CH_3); 15.9 (CH_3); 20.5 (CH_2); 26.6 (CH); 27.0 (CH_2); 28.6 (CH_2); 36.7 (CH_2); 59.6 (CH_2); 75.1; 100.2 (CH изоксазол); 114.5; 125.2; 126.1 (CH Ar); 129.1 (CH Ar); 146.7; 160.3; 166.0; 168.1; 168.3; 168.9; 196.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 839 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 431 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (18), 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (8). Найдено, %: С 67.79; Н 6.24; N 6.76. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.63; Н 5.92; N 6.86.

Этил-2-амино-4-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (13b). Выход 0.30 г (73%), кремевый порошок, т. пл. 153–155°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3379, 3255, 3195, 3126, 3050, 2986, 2975, 2950, 2872, 1705, 1661, 1613, 1587, 1530, 1463, 1427, 1368, 1293, 1253, 1209, 1136, 1070, 1030, 1000, 892, 883, 865, 825, 799, 771, 758, 530, 493. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.14–1.17 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.85–1.94 (1H, м) и 1.96–2.02 (1H, м, CH_2); 2.24 (3H, с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 2.33–2.36 (2H, м, CH_2); 2.60–2.62 (2H, т, $J = 5.8$, CH_2); 4.04–4.10 (2H, м, CH_2); 4.76 (1H, с, CH); 6.64 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.24 (1H, д, $J = 7.9$, Н Ar); 7.50 (1H, д, $J = 7.9$, Н Ar); 7.58 (1H, с, Н Ar); 7.68 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 15.0 (CH_3); 19.9 (2CH_3); 20.5 (CH_2); 26.6 (CH); 27.0 (CH_2); 36.8 (CH_2); 59.6 (CH_2); 75.1; 99.8 (CH изоксазол); 114.5; 123.4 (CH Ar); 125.3; 126.9 (CH Ar); 130.7 (CH Ar); 137.8; 139.4; 160.3; 166.0; 168.1; 168.3; 169.0; 196.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 839 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 431 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (30). Найдено, %: С 67.76; Н 6.14; N 6.75. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.63; Н 5.92; N 6.86.

Этил-2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-[5-(4-этилфенил)изоксазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (13c). Выход 0.25 г (57%), белый порошок, т. пл. 159–161°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3409, 3305, 2964, 2933, 2873, 1694, 1665, 1617, 1527, 1461, 1425, 1370, 1334, 1293, 1170, 1147, 1094, 1039, 841, 800, 530, 404. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (3H, с, CH_3); 1.07 (3H, с, CH_3); 1.17–1.22 (6H, м, 2CH_3); 2.16 (1H, д, $J = 16.0$) и 2.34 (1H, д, $J = 16.1$, CH_2); 2.44 (1H, д, $J = 17.7$) и 2.58 (1H, д, $J = 18.0$, CH_2); 2.60–2.66 (2H, м, CH_2); 4.05–4.15 (2H, м, CH_2); 4.73 (1H, с, CH); 6.69 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.33 (2H, д, $J = 7.5$, Н Ar), 7.69 (2H, с, NH_2); 7.72 (2H, д, $J = 7.8$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 15.1 (CH_3); 15.9 (CH_3); 26.6 (CH_3); 27.0 (CH_3); 28.6 (CH_2); 29.4 (CH); 32.7 (CH_2); 40.5; 50.4 (CH_2); 59.6 (CH_2); 75.2; 100.0 (CH изоксазол); 113.3; 125.2; 126.1 (2CH Ar); 129.2 (2CH Ar); 146.8; 160.4; 164.3; 168.1; 168.2; 168.9; 196.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 895 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 459 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (17). Найдено, %: С 68.94; Н 6.67; N 6.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68.79; Н 6.47; N 6.42.

Этил-2-амино-4-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбоксилат (13d). Выход 0.25 г (55%), белый порошок, т. пл. 206–208°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3413, 3306, 3132, 2970, 2935, 2887, 1688, 1659, 1618, 1662, 1517, 1450, 1418, 1372, 1362, 1293, 1282, 1248, 1227, 1202, 1189, 1145, 1132, 1094, 1037, 1010, 972, 914, 963, 831, 823, 812, 800, 779, 568, 529, 475, 437. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.02 (3H, с, CH_3); 1.06 (3H, с, CH_3); 1.19 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.16 (1H, д, $J = 16.0$) и 2.34 (1H, д, $J = 16.0$, CH_2); 2.23 (3H, с, CH_3); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.43 (1H, д, $J = 17.6$) и 2.56 (1H, д, $J = 17.6$, CH_2); 4.05–4.15 (2H, м, CH_2); 4.74 (1H, с, CH); 6.65 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.23 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.49 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.58 (1H, с, H Ar); 7.69 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 15.1 (CH_3); 19.9 (2 CH_3); 26.6 (CH_3); 27.0 (CH_3); 29.4 (CH); 32.7; 40.3 (CH_2); 50.4 (CH_2); 59.6 (CH_2); 75.2; 99.8 (CH изоксазол); 113.4; 123.5 (CH Ar); 125.3; 126.9 (CH Ar); 130.7 (CH Ar); 137.8; 139.4; 160.4; 164.2; 168.0; 168.3; 169.1; 196.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 895 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 459 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (14). Найдено, %: C 68.98; H 6.63; N 6.70. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 68.79; H 6.47; N 6.42.

Синтез 5-(1,2-азол-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрохромен-пиридинов 15a–f (общая методика). Раствор 1 ммоль 1,2-азол-3-карбальдегида **4a,b**, **10**, 1 ммоль димедона или 1,3-циклогександиона, 0.13 г (1 ммоль) димера малонитрила **14** и 70 мкл (0.5 ммоль) Et_3N кипятят в 5 мл *n*-бутанола в течение 4 ч, после чего смесь охлаждают, выпавший продукт отфильтровывают, промывают холодным EtOH и сушат на воздухе.

2,4-Диамино-5-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-хромен[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (15a). Выход 0.11 г (27%), желтый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3482, 3385, 3316, 3207, 2950, 2925, 2205, 1655, 1633, 1596, 1562, 1493, 1370, 1211, 1191, 1139, 995, 975, 785. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.81–1.93 (1H, м) и 1.93–2.03 (1H, м, CH_2); 2.22–2.41 (2H, м, CH_2); 2.58–2.70 (2H, м, CH_2); 5.23 (1H, с, CH); 6.18 (2H, с, NH_2); 6.68 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.6 (CH_2); 27.5 (CH_2); 33.5 (CH); 36.9 (CH_2); 72.3; 87.3; 110.3; 116.3; 122.2; 148.4; 157.6; 157.9; 160.3; 166.6; 168.4; 196.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 47.18; H 2.81; Cl 17.25; N 17.04; S 7.78. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 47.07; H 2.72; Cl 17.37; N 17.15; S 7.85.

2,4-Диамино-6-оксо-5-(5-фенилизоксазол-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-хромен[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (15b). Выход 0.11 г (28%), желтый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3476, 3432, 3347, 3248, 3133, 3112, 2958, 2925, 2213, 1656, 1644, 1614, 1598, 1567, 1485, 1371, 1215, 1191, 804, 760. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.89–2.06 (2H, м, CH_2); 2.30–2.45 (2H, м, CH_2); 2.60–2.70 (2H, м, CH_2); 5.17 (1H, с, CH); 6.60 (2H, с, NH_2); 6.65 (2H, с, NH_2); 6.83 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.41–7.55 (3H, м, H Ar); 7.73–7.81 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.5 (CH_2); 26.0 (CH); 27.6 (CH_2); 36.9 (CH_2); 72.1; 88.4;

100.5 (CH изоксазол); 112.3; 116.6; 126.1 (2CH Ar); 127.4; 129.8 (2CH Ar); 130.9 (CH Ar); 157.7; 158.2; 160.2; 166.5; 168.2; 169.2; 196.5 (C=O). Масс-спектр, m/z : 821 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (20), 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 66.28; H 4.38; N 17.42. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66.16; H 4.29; N 17.53.

2,4-Диамино-6-оксо-5-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-хромен[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (15c). Выход 0.10 г (25%), желтый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3476, 3434, 3346, 3247, 3120, 3106, 2213, 1644, 1618, 1597, 1567, 1485, 1371, 1330, 1214, 1191, 991, 817, 806. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.89–2.04 (2H, м, CH_2); 2.28–2.40 (2H, м, CH_2); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.61–2.68 (2H, м, CH_2); 5.15 (1H, с, CH); 6.60 (2H, с, NH_2); 6.64 (2H, с, NH_2); 6.75 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.30 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.66 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.5 (CH_2); 21.6 (CH_3); 26.0 (CH); 27.7 (CH_2); 36.9 (CH_2); 72.1; 88.5; 99.8 (CH изоксазол); 112.3; 116.6; 124.7; 126.0 (2CH Ar); 130.4 (2CH Ar); 140.8; 157.7; 158.2; 160.2; 166.5; 168.2; 169.4; 196.6 (C=O). Масс-спектр, m/z : 849 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (39), 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 66.98; H 4.78; N 16.87. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66.82; H 4.63; N 16.94.

2,4-Диамино-5-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-8,8-диметил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-хромен[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (15d). Выход 0.22 г (51%), белый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3476, 3434, 3381, 3286, 3176, 2971, 2945, 2888, 2200, 1653, 1621, 1600, 1570, 1486, 1369, 1329, 1222, 1208, 1179, 1152, 1097, 970, 785. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, с, CH_3); 1.05 (3H, с, CH_3); 2.10 (1H, д, $J = 16.2$) и 2.31 (1H, д, $J = 16.0$, CH_2); 2.47 (1H, д, $J = 17.6$) и 2.61 (1H, д, $J = 17.6$, CH_2); 5.24 (1H, с, CH); 6.14 (2H, с, NH_2); 6.69 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 27.2 (CH_3); 29.2 (CH_3); 32.4; 33.1 (CH); 40.8 (CH_2); 50.5 (CH_2); 72.3; 87.5; 109.6; 116.3; 122.1; 148.3; 157.5; 158.0; 160.3; 166.5; 166.9; 196.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 895.1 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (28), 436 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 49.61; H 3.52; Cl 16.19; N 16.00; S 7.29. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 49.55; H 3.47; Cl 16.25; N 16.05; S 7.35.

2,4-Диамино-8,8-диметил-6-оксо-5-(5-фенилизоксазол-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-хромен[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (15e). Выход 0.22 г (53%), белый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3480, 3447, 3358, 3296, 3259, 3171, 3122, 2963, 2931, 2203, 1673, 1646, 1595, 1567, 1481, 1373, 1325, 1222, 1210, 1181, 1151, 802, 773. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (3H, с, CH_3); 1.06 (3H, с, CH_3); 2.19 (1H, д, $J = 16.0$) и 2.35 (1H, д, $J = 16.0$, CH_2); 2.50 (1H, д, $J = 17.4$) и 2.60 (1H, д, $J = 17.3$, CH_2); 5.19 (1H, с, CH); 6.12 (2H, с, NH_2); 6.69 (2H, с, NH_2); 6.82 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.43–7.53 (3H, м, H Ar); 7.74–7.80 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 25.9 (CH_3); 27.3 (CH_3); 29.2 (CH); 32.6; 40.8 (CH_2); 50.6 (CH_2); 72.1; 88.6; 100.3 (CH изоксазол); 111.3; 116.6; 126.1 (2CH Ar); 127.4; 129.8 (2CH Ar); 131.0 (CH Ar); 157.7; 158.4; 160.2; 166.4; 166.4; 169.2; 196.4 (C=O). Масс-спектр, m/z : 877 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (23),

428 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 67.53; Н 5.02; N 16.31. C₂₄H₂₁N₅O₃. Вычислено, %: С 67.44; Н 4.95; N 16.38.

2,4-Диамино-8,8-диметил-6-оксо-5-[5-(*n*-толил)-изоксазол-3-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-хромено[2,3-*b*]-пиридин-3-карбонитрил (15f). Выход 0.22 г (50%), белый порошок, т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3480, 3450, 3359, 3300, 3258, 3178, 3025, 2967, 2933, 2203, 1672, 1650, 1635 (C=O), 1594, 1567, 1479, 1373, 1325, 1222, 1210, 1181, 1151, 817, 803. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.01 (3H, с, CH₃); 1.06 (3H, с, CH₃); 2.18 (1H, д, *J* = 16.0, CH₂); 2.33 (3H, с, CH₃); 2.35 (1H, д, *J* = 16.0, CH₂); 2.49–2.63 (2H, м, CH₂); 5.17 (1H, с, CH); 6.61 (2H, с, NH₂); 6.68 (2H, с, NH₂); 6.75 (1H, с, CH изоксазол); 7.29 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.65 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 21.6 (CH₃); 25.9 (CH₃); 27.3 (CH₃); 29.2 (CH); 32.6; 40.8 (CH₂); 50.6 (CH₂); 72.1; 88.6; 99.7 (CH изоксазол); 111.3; 116.6; 124.7; 127.4; 126.0 (2CH Ar); 130.4 (2CH Ar); 140.8; 157.7; 158.4; 160.2; 166.4; 169.4; 196.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 905 [2M+Na]⁺ (54), 442 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 68.11; Н 5.35; N 15.72. C₂₅H₂₃N₅O₃. Вычислено, %: С 68.01; Н 5.25; N 15.86.

Рентгеноструктурное исследование соединений 9b, 11a, 12d проведено на автоматическом четырех-кружном рентгеновском дифрактометре Bruker KAPPA APEX II (MoK α -излучение). Монокристаллы соединений **9b**, **11a**, **12d** для рентгеноструктурного анализа получены медленным испарением насыщенного раствора в MeOH при комнатной температуре. Кристаллографические данные, координаты атомов и геометрические параметры соединений **9b**, **11a** и **12d** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2333536, CCDC 2333537 и CCDC 2333538 соответственно).

Исследование противоопухолевой активности соединений 11a, 12e и 15a,c проведено с помощью МТТ-теста¹⁷ после 48-часового культивирования клеток в присутствии исследуемых соединений.

Файл сопроводительных материалов, содержащий сведения о процедуре и результатах биотестирования соединений **11a**, **12e**, **15a,c**, данные рентгеноструктурного анализа соединений **9b**, **11a** и **12d**, а также спектры ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектры соединений **2a,b**, **3a,b**, **4c,d**, **5–7**, **9**, **11–15**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект Х23РНФ-051) и Российского научного фонда (проект № 23-43-10024).

Список литературы

- (a) Suthar, M.; Kumbhani, J.; Bhatt, K. D. *Orient. J. Chem.* **2021**, *37*, 1280. (b) Sheverdov, V. P.; Andreev, A. Yu.; Nasakin, O. E.; Gein, V. L. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 379. (c) Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; de Carvalho da Silva, F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4793.
- (a) Katiyar, M. K.; Dhakad, G. K.; Arora, S.; Bhagat, S.; Arora, T.; Kumar, R. *J. Mol. Str.* **2022**, *1263*, 133012. (b) Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proença, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487.
- (a) Elison, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Anisina, Y. E.; Egorov, M. P. *Polycycl. Arom. Compd.* **2020**, *40*, 108. (b) Elinson, M. N.; Ryzhkova, Yu. E.; Ryzhkov, F. V. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 94. (c) Banerjee, S.; Wang, J.; Pfeiffer, S.; Ma, D.; Pfeiffer, L. M.; Patil, S. A.; Li, W.; Miller, D. D. *Molecules* **2015**, *20*, 17152.
- (a) Verma, N.; Sood, P.; Singh, J.; Kumar Jha, N.; Rachamalla, M.; Dua, K. In *The Role of Chromenes in Drug Discovery and Development*; Dash, A. K.; Kumar, D., Eds.; Bentham Science Publishers: Singapore, 2023, p. 1. dx.doi.org/10.2174/9789815124330123010003. (b) Núñez-Vergara, L. J.; Squella, J. A.; Navarrete-Encina, P. A.; Vicente-García, E.; Preciado, C.; Lavilla, R. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4761.
- Rivera-Marrero, S.; Bencomo-Martínez, A.; Orta Salazar, E.; Sablón-Carrazana, M.; García-Pupo, L.; Zoppolo, F.; Arredondo, F.; Dapuetto, R.; Santi, M. D.; Kreimerman, I.; Pardo, T.; Reyes, L.; Galán, L.; León-Chaviano, S.; Espinosa-Rodríguez, L. A.; Menéndez-Soto del Valle, R.; Savio, E.; Díaz Cintra, S.; Rodríguez-Tanty, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115700.
- Sysak, A.; Obmińska-Mrukowicz, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 292.
- (a) Kletskov, A. V.; Bumagin, N. A.; Zubkov, F. I.; Grudinina, D. G.; Potkin, V. I. *Synthesis* **2020**, *52*, 159. (b) De Oliveira Silva, A.; McQuade, J.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3050. (c) Potkin, V. I.; Kletskov, A. V.; Zubkov, F. I. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*; Black, D.; Cossy, J.; Stevens, C. V., Eds.; Elsevier: Oxford, 2022, vol. 4, p. 482.
- (a) Lamberth, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2035. (b) Maienfisch, P.; Edmunds, A. J. F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, *121*, 35.
- Brimble, M.; Sperry, J.; Gibson, J. S. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, 2008, vol. 7, p. 446.
- Potkin, V. I.; Petkevich, S. K.; Kletskov, A. V.; Dikusar, E. A.; Zubenko, Yu. S.; Zhukovskaya, N. A.; Kazbanov, V. V.; Pashkevich, S. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1523.
- Deshpande, S. J.; Leger, P. R.; Sieck, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1772. (b) Franconetti, A.; Domínguez-Rodríguez, P.; Lara-García, D.; Prado-Gotor, R.; Cabrera-Escribano F. *Appl. Catal., A* **2016**, *517*, 176. (c) Kalkhambkar, R. G.; Gayathri, D.; Gupta, V. G.; Kant, R.; Jeong, Y. T. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2012**, *E68*, o1482.
- Kolesnik, I. A.; Potkin, V. I.; Grigoriev, M. S.; Novikov, A. P.; Gomila, R. M.; Podrezova, A. G.; Brazhkin, V. V.; Zubkov, F. I.; Frontera, A. *CrystEngComm* **2023**, *25*, 1976.
- (a) Martin, N.; Seoane, C.; Soto, J. L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5861. (b) Banerjee, S.; Wang, J.; Pfeiffer, S.; Ma, D.; Pfeiffer, L. M.; Patil, S. A.; Li, W.; Miller, D. D. *Molecules* **2015**, *20*, 17152. (c) Safaei-Ghomi, J.; Shahbazi-Alavi, H.; Heidari-Baghbahadorani, E. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50668.
- Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Anisina, Yu. E.; Egorov, M. P. *Polycycl. Arom. Compd.* **2020**, *40*, 108.
- Mittelbach, M. *Monatsh. Chem.* **1985**, *116*, 689.
- Steyermark, A. *Quantitative Organic Microanalysis*; Academic Press: New York, 1961, 2nd ed., p. 323.
- Salzillo, A.; Ragone, A.; Spina, A.; Naviglio, S.; Sapio, L. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 8586.