

**СИНТЕЗ АЛКИЛ 1-АРИЛ-6-АМИНО-2-ОКСО-5-ЦИАНО-1,2-ДИГИДРО-
ПИРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ**

**М. С. САРГСЯН^а, К. А. АВАГЯН^а, А. А. САРГСЯН^а, А. Э. БАДАСЯН^а,
А. Х. ХАЧАТРЯН^{а,б}, А. Г. МАНУКЯН^а и А. Г. АЙВАЗЯН^а**

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

^б Государственная академия кризисного управления МЧС РА

Армения, 0040, Ереван, ул. Ачаряна, 1

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Поступило 20 XII 2019

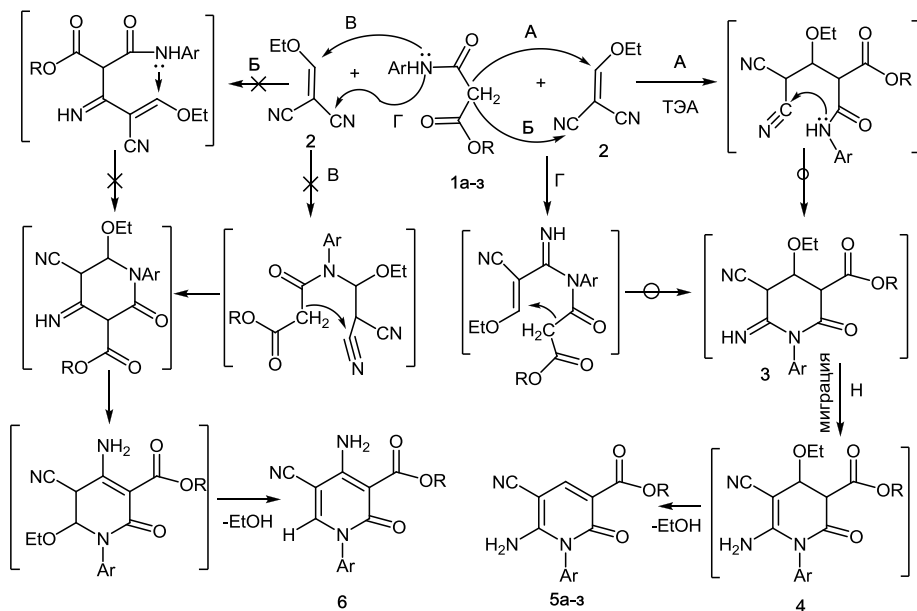
Показано, что взаимодействие ариламидоэфиров малоновой кислоты с этоксиметилденмалондинитрилом протекает в абсолютном этаноле в присутствии триэтиламина при комнатной температуре. Согласно данным ЯМР и ИК спектроскопии и РС анализа, образуются ранее не известные алкил 1-арил-6-амино-2-оксо-5-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты с выходами 31-78%.

Рис. 2, табл. 2, библиограф. ссылок 16.

Нуклеофильное винильное замещение является активно развивающейся областью органической химии, обеспечивающей возможность получения универсальных гетероциклических систем, среди которых немало обладающих биологической активностью [1-3], в частности противоопухолевой [4]. Это в равной мере относится и к синтезу производных дигидропиридина, поскольку последние широко распространены в природе. Одним из методов синтеза производных ди- и тетрагидропиридинов является внутримолекулярная циклизация аддукта реакции Михаэля в том случае, когда исходные доноры и акцепторы содержат соответствующие функциональные группы [5]. В качестве электронодонорного фрагмента (С-Н кислота) использовались амиды различных кислот. В этом ряду одними из наименее использованных является амидоэфиры малоновой кислоты [6-11].

В данной работе исследовано взаимодействие ариламидоэфиров малоновой кислоты (**1**) с этоксиметилиденмалодинитрилом (**2**). Исследования показали, что данное взаимодействие реализуется в присутствии триэтиламина в абсолютном этаноле при комнатной температуре. Теоретически можно было ожидать, что при этом может образоваться продукт реакции либо с участием С-Н кислоты (схема, путь А или Б), либо с участием N-Н кислоты (путь В или Г) или даже оба направления. В приведенной схеме было учтено, что как электронодонорный (**1**), так и электроноакцепторный (**2**) реагенты содержат по два реакционных центра. В случае, если нуклеофильная атака осуществляется по пути А или Г, то должны образоваться производные дигидропиридина **5**, а если атака осуществляется по пути Б или В, то должны образоваться производные дигидропиридина **6**. Согласно данным ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии, а также РСА, образуются ранее не известные алкил 1-арил-6-амино-2-оксо-5-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты **5a-з** с выходами 31-78%, т.е. фактически реализуются путь А или путь Г.

Схема



а. Ar=4-CH₃C₆H₄, R=C₂H₅; б. Ar=2-CH₃C₆H₄, R=C₂H₅; в. Ar=4-CH₃OC₆H₄, R=C₂H₅; г. Ar=4-NO₂C₆H₄, R=C₂H₅; д. Ar=2-CH₃OC₆H₄, R=C₂H₅; е. Ar=3,5-(CH₃)₂C₆H₃, R=C₂H₅; ж. Ar=2,4-(CH₃)₂C₆H₃, R=CH₃; з. Ar=2-CH₃C₆H₄, R=CH₃

Образование соединений **5** из промежуточных соединений **3**, по всей вероятности, происходит через изомеризацию иминопроизводного в соответствующий енамин **4**, который подвергается отщеплению молекулы этанола с образованием дигидропиридина **5**. Иначе говоря, изомеризация имина **3** в енамин **4** способствует отщеплению этанола, а не

наоборот. Как было показано нами ранее [12], об этом свидетельствует тот факт, что при замене этоксигруппы на арильную указанная изомеризация также происходит.

Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре “Enraf-Nonius CAD-4” (Mo-K α излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры триклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с $11.97 < \theta < 13.86$. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье и уточнены свободно. Координаты атомов водорода метильных групп определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: длина связей C-H=0.96 Å, $U_{iso}(H)=1.5U_{eq}(C)$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL [13].

Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита **CCDC 1969745**.

Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в табл. 1.

Структура молекулы соединения **5e** представлена на рис. 1. Результаты PCA показали, что независимая часть элементарной ячейки содержит две молекулы соединения **5e**, а общее число молекул в элементарной ячейке $Z=4$. Согласно конформационным расчетам, все циклические фрагменты плоские, максимальное отклонение атомов не превышает 0.0295(4) Å.

В трехмерной упаковке молекулы соединения **5e** образуют бесконечную цепочку вдоль [0 1 0] с помощью межмолекулярных водородных связей между атомами N33-H33B $\cdots$ O10, N33-H33B $\cdots$ O20, N3-H3B $\cdots$ O40ⁱ, N3-H3B $\cdots$ O50ⁱ (рис. 2). Геометрия водородных связей приведена в табл. 2. Связь между цепочками в основном описывается ван-дерваальсовскими взаимодействиями.

Исследована антибактериальная активность синтезированных соединений **5a**, **в**, **е**, **ж** методом "диффузии в агаре" при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды на грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.flexnezi*; 6858, *E. Coli* 0-55) [14].

Антибактериальные исследования показали, что синтезированные соединения проявляют слабую активность.

Таблица 1

**Основные кристаллографические характеристики
и экспериментальные данные**

Кристаллографические характеристики	
Соединение	5e
Брутто-формула	$C_{17}H_{17}N_3O_3$
Молекулярный вес	311.33
Сингония	Триклинная
Пространственная группа	P-1
a, b, c [Å]	8.1808(16), 14.128(3), 14.513(3)
α , β , γ [град.]	100.95(3), 102.09(3), 94.03(3)
V [Å ³]	1599.7(6)
Z	4
Плотность(выч.) [g/cm^3]	1.293
$\mu(MoK_{\alpha})$ [mm^{-1}]	0.091
F(000)	656
Размер кристалла [мм]	0.45×0.21×0.18
Экспериментальные данные	
Температура (K)	293
Излучение [Å]	0.71073
θ_{min} , θ_{max} [град.]	1.5; 30.0
Область сканирования	$0 \leq h \leq 11$; $-19 \leq k \leq 19$; $-20 \leq l \leq 19$
Число измеренных отражений	18646
Число наблюдаемых отражений с [$I > 2.0 \sigma(I)$]	6050
Расчетные данные	
Nref, Npar	9329, 485
R, wR2, S	0.0516, 0.1500, 1.02

Таблица 2

Геометрия водородных связей

Атомы	D-H(Å)	H $\cdots$ A(Å)	D $\cdots$ A(Å)	D- H $\cdots$ A(град.)
N3-H3B $\cdots$ O40 ⁱ	0.86(2)	2.10(2)	2.8129(19)	140.4(17)
N3-H3B $\cdots$ O50 ⁱ	0.86(2)	2.214(19)	2.887(2)	135.0(16)
N33- H33B $\cdots$ O10	0.89(3)	2.28(3)	2.930(2)	131(2)
N33- H33B $\cdots$ O20	0.89(3)	2.25(3)	2.960(2)	138(2)

код симметрии (i= x; -1+y; z)

Острую токсичность и противоопухолевую активность соединений изучали по общепринятым методам [15.16]. Токсичность веществ определяли на белых мышах обоего пола весом 19-21 г при однократном внутривентральном введении. Для каждого соединения были установлены абсолютно смертельная (ЛД₁₀₀) и максимально переносимая (МПД) дозы. Изучение противоопухолевой активности проводили на мышах с прививаемой опухолью – саркомой-180. В химиотерапевтических опытах соединения вводили внутривентрально, ежедневно в течение 6 дней в дозах $\approx 1/15$ от ЛД₁₀₀.

Подопытные и контрольные группы состояли из 6-8 животных. Полученные результаты подвергали статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера. При изучении острой токсичности соединений **5е,ж** установлено, что их ЛД₁₀₀ составляет 1500 мг/кг а МПД -900 и 925 мг/кг. Химиотерапевтические опыты на саркоме-180 показали, что оба соединения в дозах 75 мг/кг проявляют слабую противоопухолевую активность, подавляя рост опухоли на 31-34.6% (P=0.05).

Таким образом, нами найден метод синтеза ранее не известных алкил 1-арил-6-амино-2-оксо-5-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилатов путем взаимодействия алкил 3-оксо-3-ариламинопропионата с этоксиметилиденмалонодинитрилом в присутствии триэтиламина при комнатной температуре.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборе Varian “Mercury 300VX” с рабочими частотами 300.077 и 75 МГц, растворитель – ДМСО-d-CCl₄ (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике “Boetius”.

Общая методика проведения взаимодействия ариламидоэфиров малоновой кислоты 1 с этоксиметилиденмалонодинитрилом (2). Абсолютный этанольный раствор 1.5 ммоль соединения 1 и 1.5 ммоль соединения 2 в присутствии каталитического количества триэтиламина оставляют на три дня при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

Этил 6-амино-5-циано-2-оксо-1-р-толил-1,2-дигидропиридин-3 карбоксилат (5а). Выход 0.28 г (64%), т. пл. 277°C (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3424, 3313 (NH₂), 2214 (CN), 1734 (COOC), 1650 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.30 т (3H, J=7.1, CH₃); 2.46 с (3H, CH₃); 4.17 к (2H, J=7.1, CH₂); 7.05-7.10 м (2H, C₆H₄); 7.15 уш (2H, NH₂); 7.35-7.40 м (2H, C₆H₄); 8.16 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (CH₃); 20.8 (CH₃); 59.1 (CH₂); 71.4 (CCN); 104.8; 116.1 (CN); 127.9 (2CH, C₆H₄);

130.4 (2CH, C₆H₄); 131.5; 138.7; 147.1 (=CH); 157.2; 157.3; 162.7. Найдено, %: С 64.37; Н 5.12; N 13.93. C₁₆H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 64.64; Н 5.09; N 14.13.

Этил 6-амино-5-циано-2-оксо-1-о-толил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (5б). Выход 0.21 г (48%), т. пл. 210°C (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3290, 3184 (NH₂), 2216 (CN), 1732 (COOC), 1669 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.30 т (3H, J=7.1, CH₃); 2.09 с (3H, CH₃); 4.18 к (2H, J=7.1, CH₂); 7.07-7.13 м (1H) и 7.35-7.45 м (3H, C₆H₄); 7.24 уш (2H, NH₂); 8.17 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (CH₃); 16.6 (CH₃); 59.1 (CH₂); 71.4 (CN); 104.7; 116.0 (CN); 127.4 (CH); 128.1 (CH); 129.4 (CH); 131.3 (CH); 133.2; 135.7; 147.5 (=CH); 156.7; 156.8; 162.7. Найдено, %: С 64.41; Н 5.13; N 13.85. C₁₆H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 64.64; Н 5.09; N 14.13.

Этил 6-амино-5-циано-1-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (5в). Выход 0.31 г (66%), т. пл. 305°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3437, 3315 (NH₂), 2216 (CN), 1731 (COOC), 1651 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.30 т (3H, J=7.1, CH₃); 3.87 с (3H, OCH₃); 4.17 к (2H, J=7.1, CH₂); 7.04-7.13 м (4H, C₆H₄); 7.20 уш (2H, NH₂); 8.13 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (CH₃); 54.9 (OCH₃); 59.0 (OCH₂); 71.3 (CN); 104.7; 115.1 (2CH, C₆H₄); 116.1; 126.4; 129.3 (2CH, C₆H₄); 147.1; 157.4; 157.5; 159.7; 162.7. Найдено, %: С 61.04; Н 5.01; N 13.62. C₁₆H₁₅N₃O₄. Вычислено, %: С 61.34; Н 4.83; N 13.41.

Этил 6-амино-5-циано-1-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (5г). Выход 0.15 г (31%), т. пл. 330°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3406, 3306 (NH₂), 2213 (CN), 1726 (COOC), 1645 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.30 т (3H, J=7.1, CH₃); 4.18 к (2H, J=7.1, CH₂); 7.48-7.56 м (2H, C₆H₄); 7.62 уш (2H, NH₂); 8.16 с (1H, =CH); 8.35-8.43 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (CH₃); 59.1 (CH₂); 71.9 (CN); 104.3; 115.9 (CN); 125.0 (2CH, C₆H₄); 130.3 (2CH, C₆H₄); 140.4; 147.7; 148.1; 157.0; 157.1; 162.6. Найдено, %: С 54.61; Н 3.34; N 17.28. C₁₅H₁₂N₄O₅. Вычислено, %: С 54.88; Н 3.68; N 17.07.

Этил 6-амино-5-циано-1-(2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (5д). Выход 0.32 г (68%), т. пл. 179°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3300, 3187 (NH₂), 2213 (CN), 1729 (COOC), 1652 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.30 т (3H, J=7.1, CH₃); 3.82 с (3H, OCH₃); 4.17 к (2H, J=7.1, CH₂); 7.04-7.12 м (2H), 7.15-7.19 м (1H), 7.45-7.53 м (1H, C₆H₄); 7.23 ш (2H, NH₂); 8.15 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (CH₃); 55.3 (OCH₃); 59.0 (OCH₂); 71.3 (CN); 104.4; 112.7 (CH); 116.2 (CN); 120.9 (CH); 122.3; 129.4 (CH); 130.8 (CH); 147.4 (CH); 154.6; 156.7; 157.2; 162.7. Найдено, %: С 61.10; Н 5.02; N 13.62. C₁₆H₁₅N₃O₄. Вычислено, %: С 61.34; Н 4.83; N 13.41.

Этил 6-амино-5-циано-1-(3,5-диметилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (5е). Выход 0.36 г (77%), т. пл. 178°C. ИК-

спектр, ν , см^{-1} : 3470, 3460, 3286 (NH_2), 2216 (CN), 1726 (COOC), 1623 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.30 т (3H, $J=7.1$, $\underline{\text{CH}_3}\text{CH}_2\text{O}$); 2.40 к (6H, $J=0.6$, $3,3^1\text{-CH}_3 \text{ C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 4.17 к (2H, $J=7.1$, OCH_2); 6.80 уш (2H, $2,2^1\text{-H C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 7.12 уш (1H, 4-H $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 7.15 ш (2H, NH_2); 8.13 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 20.7 ($3,3^1\text{-CH}_3 \text{ C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$), 59.1 (OCH_2); 71.3 ($\underline{\text{CCN}}$); 104.8; 116.0 (CN); 125.6 ($2,2^1\text{-H C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); (CH); 130.7 (4-CH $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 133.9; 139.2 ($3,3^1\text{-C C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$), 147.1($=\text{CH}$); 157.1; 157.2; 162.7. Найдено, %: С 65.19; Н 5.38; N 13.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 65.58; Н 5.50; N 13.50.

Метил 6-амино-5-циано-1-(2,4-диметилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (5ж). Выход 0.29 г (66%), т. пл. 209-210°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3293 (NH_2), 2213 (CN), 1735 (COOC), 1650 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.03 с (3H, CH_3); 2.42 с (3H, CH_3); 3.71 с (3H, OCH_3); 6.96 д (1H, $J=7.9$), 7.15 ш (2H, NH_2); 7.18 д д (1H, $J=7.9$, 1.8), 7.22 д (1H, $J=1.8$ 3H- C_6H_3), 8.18 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.5 (CH_3); 20.7 (CH_3), 50.5 (OCH_3); 71.4 ($\underline{\text{CCN}}$); 104.3; 115.9 (CN); 127.7; 128.0; 130.4; 131.9; 135.2; 138.8; 147.5; 156.6; 156.9; 163.2. Найдено, %: С 64.31; Н 5.29; N 14.43. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.64; Н 5.09; N 14.13.

Метил 6-амино-5-циано-1-о-толил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (5з). Выход 0.36 г (45%), т. пл. 168-170°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3281, 3181 (NH_2), 2212 (CN), 1728 (COOC), 1664 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.08 с (3H, CH_3); 3.72 с (3H, CH_3); 7.08-7.12 м (1H) и 7.35-7.43 м (3H, C_6H_4); 7.25 ш (2H, NH_2); 8.19 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.6 (CH_3); 50.5 (OCH_3); 71.5 ($\underline{\text{CCN}}$); 104.3; 115.9 (CN); 127.4; 128.0; 129.3; 131.2; 133.1; 135.6; 147.6; 156.5; 156.8; 163.2. Найдено, %: С 63.25; Н 4.95; N 15.09. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.60; Н 4.63; N 14.83.

ԱՎԻԼ 1-ԱՐԻԼ-6-ԱՄԻՆՈ-2-ՕՔՍՈ-5-ՑԻԱՆՈ-1,2-ԵՐԿՆԻԴՐՈՊԻՐԻՆ-3-ԿԱՐԲՕՔՍԻԼԱՏՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Կ. Ա. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ,
Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Գ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ և Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ

Ցույց է տրվել, որ մալոնաթթվի արիլամիդոէսթերների փոխազդեցությունը էթօքսիմեթիլիդենմալանաերկիրտրիլի հետ եռէթիլամինի ներկայությամբ ընթանում է բացարձակ էթանոլում, 20-30°C ջերմաստիճաններում: Համաձայն ՄՄՌ, ԻԿ սպեկտրոսկոպիայի և ՌԿ անալիզի տվյալների, առաջանում են ավելի 1-արիլ-6-ամինո-2-օքսո-5-ցիանո-1,2-երկհիդրոպիրիդին-3-կարբօքսիլատներ 31-77% ելքերով:

Հակամանրէային ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացությունները ցուցաբերում են թույլ ակտիվություն:

SYNTHESIS OF ALKYL 1-ARYL-6-AMINO-2-OXO-5-CYANO-1,2-DIHYDROPYRIDINE-3-CARBOXYLATES

M. S. SARGSYAN^a, K. A. AVAGYAN^a, A. A. SARGSYAN^a, A. E. BADASYAN^a,
A. Kh. KHACHATRYAN^{a,b}, A. G. MANUKYAN^a and A. G. AYVAZYAN^a

^aThe Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

^bCrisis Management State Academy
1 Bldg, Acharyan Str. (Avan adm. district), Yerevan, 0040, Armenia
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com
Tel.: +37493284843

It was established that the interaction of malonic acid arylamido esters with ethoxymethylidene malonodinitrile proceeded in the presence of triethylamine in absolute ethanol at room temperature, and, according to NMR, IR and XRD spectroscopy, previously unknown alkyl 1-aryl-6-amino-2-oxo-5-cyano-1,2-dihydropyridine-3-carboxylates were formed in 31-78% yields.

The formation of the latter occurs by intramolecular azacyclization of the intermediate adduct, in all probability followed by the isomerization of the imino derivative to the corresponding enamine, which is cleaved to form dihydropyridine. In other words, the isomerization of the imine into enamine promotes the removal of ethanol, and not vice versa. This is evidenced by the fact that when the ethoxy group is replaced by the aryl one, the indicated isomerization also occurs. Antibacterial studies have shown that the synthesized compounds exhibit weak activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Litvinov V.P., Yakunin Ya.Yu., Dyachenko V.D. // *Khim. Geterotsikl. Soed.*, 2001, №1, p. 41.
- [2] Shainyan B.A. // *Izv. SO Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.*, 1990, №4, p. 137.
- [3] Rappoport Z. // *Accounts Chem. Res.*, 1992, v. 25, p. 474.
- [4] Manera C., Malfitano A.M., Parkkari T., Lucchesi V., Carpi S., Fogli S., Bertini S., Laezza C., Ligresti A., Saccomanni G., Savinainen J.R., Ciaglia E., Pisanti S., Gazzarro P., Di Marzo V., Nieri P., Macchia M., Bifulco M. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, v. 97, p. 10.
- [5] Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // *ЖОПХ*, 2003, т. 39, №6, с. 807.
- [6] Valero G., Schimer J., Cisarova I., Vesely J., Moyano A., Rios R. // *Tetrahedron Lett.*, 2009, v. 50, p. 1943.
- [7] Pat., BIOVERDRANT, INC.; W022009 (5647; (2009): (A2) English.
- [8] Саргсян М.С., Айюцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г. // *ХГС*, 2012, №12, с. 1928.
- [9] Айюцян С.С., Асратян А.Г., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С. // *ХГС*, 2014, №8, с. 1221.
- [10] Айюцян С.С., Асратян А.Г., Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Саргсян М.С. // *ЖОПХ*, 2016, т. 52, вып. 6, с. 871.
- [11] Айюцян С.С., Конькова С.Г., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян А.А., Паносян Г.А., Саргсян М.С. // *ЖОХ*, 2016, т. 86, вып.10, с.1685.
- [12] Саргсян М.С., Авагян К.А., Саргсян А.А., Бадасян А.Э., Хачатрян А.Х., Айвазян А.Г., Балян А.А., Конькова С.Г., Айюцян С.С. // *Хим.ж. Армении*, 2019, т. 72, №3, с. 304.
- [13] Sheldrick G.M. "Crystal structure refinement with SHELXL", *Acta Cryst.*, 2015, C71, p. 3.
- [14] Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [15] Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. М., Медицина, 1980.
- [16] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под. ред. А.Н. Миронова. М., Гриф и К, 2012, с.640.