

2-Аллилокси/пропаргилоксипиридины: синтез, строение и биологическая активность

Е. В. Бабаев,^{a*} Я. И. Коваль,^a В. Б. Рыбаков,^a Е. Г. Пароникян,^b Г. М. Степанян,^b
Р. Г. Пароникян,^b Ш. Ш. Дамян,^b С. А. Ржевский,^a И. А. Шадрин^a

^aМосковский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3.

E-mail: babaev@org.chem.msu.ru

^bИнститут тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна научно-технологического центра
органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26.

E-mail: ervand.paronikyan@mail.ru

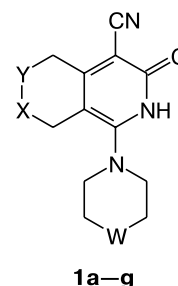
Алкилирование (аллилирование и пропаргилирование) 6-диалкиламино-3-цианопиридонов-2, содержащих d-аннелированный цикл, протекает по атому кислорода. Строение исходных соединений и продуктов их алкилирования установлено рентгеноструктурным анализом. Исследована нейротропная и противомикробная активность продуктов алкилирования.

Ключевые слова: 6-диалкиламино-3-цианопиридоны-2, рентгеноструктурный анализ, аллилирование, пропаргилирование, нейротропная и противомикробная активность.

O-Аллил- и O-пропаргилпроизводные пиридина, бензола, а также других гетероциклов^{1–5} обладают различными типами биологической активности. В случае O-аллилпроизводных это объясняют⁶ фармакофорным характером заместителя. В силу нашего давнего интереса к химии различных 3-цианпиридонов^{7–13} мы решили осуществить синтез и анализ биологической активности их O-аллил/пропаргилпроизводных. Для исследования были выбраны 3-цианпиридоны-2, содержащие аннелированный насыщенный (гетеро)цикл и остаток вторичного амина в положении 6.

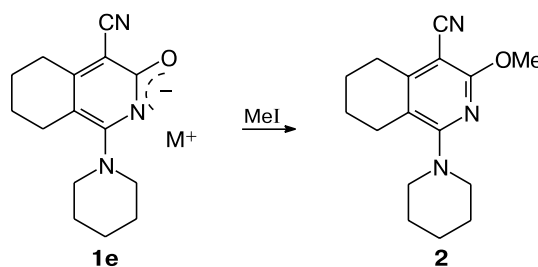
Синтез 2-аллилокси/пропаргилоксипиридинов и изучение их структуры. Синтез исходных соединений **1** был описан ранее¹⁴. Вначале мы определили строение исходных пиридонов **1** методом рентгеноструктурного анализа. Оказалось, что соединения **1b,d,f** существуют в форме пиридонов, а соединения **1g** — в форме пиридола. Об этом свидетельствуют длины связей C=O (1.30 Å в случае **1g**, в отличие от значительно более коротких связей ~1.25 Å в структурах **1b,d,f**). Аналогичные данные РСА были получены ранее¹⁴ для соединения **1d**, также существующего в форме пиридола.

Пиридоны **1a–g** содержат два заместителя в α-положениях к NH-группе: атом кислорода и остаток вторичного амина, поэтому их алкилирование может протекать по трем центрам (по эндо- и экзо-циклическим атомам азота, а также по атому кислорода)^{15–17}. Мы изучили направление реакции алкилирования пиридонов **1** на примере взаимодействия соединения **1e** с MeI. Оказалось (схема 1), что в случае как калиевой, так и серебрянной соли пиридола **1e** реакция протекает исключительно по



Соединения 1	X–Y	W
a	CH ₂	O
b	CH ₂ CH ₂	O
c	OCMe ₂	O
d	OCMe ₂	—
e	CH ₂ CH ₂	CH ₂
f	OCMe ₂	CH ₂
g	N(Me)CH ₂	O

Схема 1



M = K, Ag

атому кислорода с образованием метоксипроизводного **2**. По данным РСА (рис. 1) строение продукта **2**

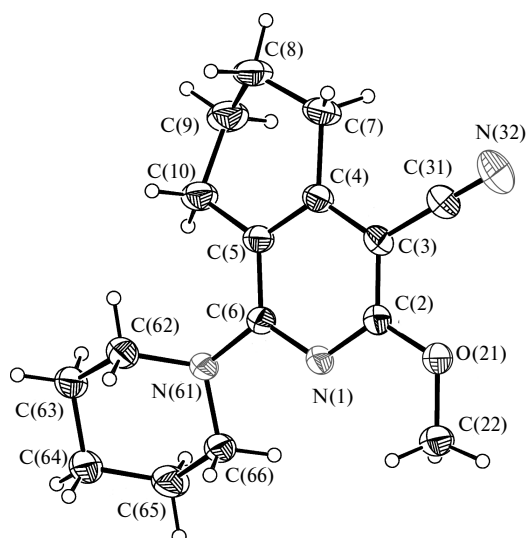


Рис. 1. Строение молекулы соединения **2** по данным РСА. Здесь и на рисунке 2 параметры смещения атомов представлены с вероятностью 30%; атомы водорода показаны сферами произвольного радиуса.

отвечает пиридолному типу структуры и является типичным для *O*-алкилпиридонов^{18,19}.

Целевые продукты **3a–f** и **4a–f** получали взаимодействием исходных соединений **1a–f** с аллилбромидом или пропаргилбромидом в присутствии K_2CO_3 . Как оказалось, с этими реагентами бициклические

производные пиридонов гладко с выходами 87–98% образовывали *O*-аллил- (**3a–f**) и *O*-пропаргилпроизводные (**4a–f**) (схема 2). Как видно, вторичная аминогруппа в положении 6 достаточно пассивна в реакции алкилирования. *эндо*-Циклический атом азота, экранированный двумя α -заместителями, также не подвергается алкилированию. В противоположность этому, пиридон **1g**, содержащий наряду с фрагментом морфолина в α -положении еще и аннелированное пиперидиновое кольцо, дает сложные смеси продуктов из-за алкилирования по разным гетероатомам.

Полученные соединения были охарактеризованы спектрами ЯМР 1H (табл. 1) и ^{13}C , а также масс-спектрами высокого разрешения. В спектрах ЯМР 1H сигнал протонов аллильной CH_2 -группы находится при δ 4.73–4.80 м.д., а пропаргильной CH_2 -группы — при δ 4.94–4.99 м.д. Для однозначного отнесения синтезированных соединений к продуктам *O*-алкилирования три из них (аллильное производное **3c** и пропаргильные производные **4a,e**) были охарактеризованы с помощью РСА (рис. 2). Согласно данным РСА связь CH_2-O удлинена, а кратные связи пиридинового кольца выравнены, как это наблюдалось ранее для пиридоновой (**1g**) и метоксипиридинового (**2**) структур (табл. 2). Обращает на себя внимание разница в расположении линейной пропаргильной группы в соединениях **4a** и **4e**: в соединении **4a** она находится в трансoidном положении к атому азота, тогда как в соединении **4e** ее положение ближе к цисoidному.

Заметим, что для пиридонов Гуареши⁷ и других пиридонов с алкильной группой у α -атома углерода^{8–13} характерно наличие псевдодиенового (т.е. бутадиенового) фрагмента. Интересно, что в исходных пиридонов **1b,d,f** такого фрагмента нет и длины связей $C(6)-C(5)$, $C(5)-C(4)$ и $C(4)-C(3)$ существенно выравнены. Аналогичный эффект описан в работе¹⁴ для молекулы **1c**. Нам представляется вероятным, что это результат сопряжения между аминогруппой и карбонильной группой по цепи $R_2N-C(6)=C(5)-C(4)=C(3)-C(2)=O$. Именно так можно объяснить выравнивание длин связей в случае 6-аминопиридонов-2^{20,21}, а кажущаяся непланар-

Таблица 1. Химические сдвиги CH_2 -групп аллильного (соединения **3a–f**) и пропаргильного (соединения **4a–f**) фрагментов в спектрах ЯМР 1H ($CDCl_3$)

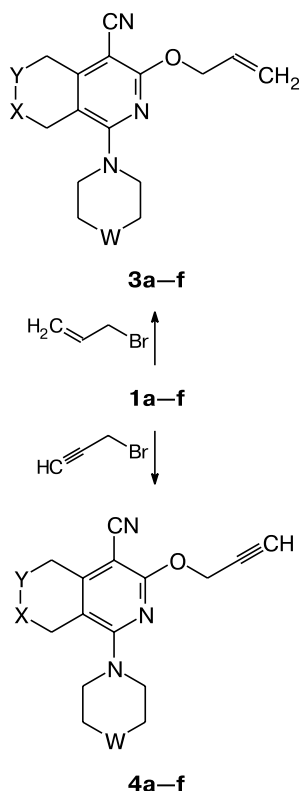
Соединение	δ , м.д.	Соединение	δ , м.д.
3a	4.76	4a	4.94
3b	4.79	4b	4.94
3c	4.80	4c	4.99
3d	4.78	4d	4.97
3e	4.73	4e	4.99
3f	4.81	4f	4.95

Таблица 2. Длины избранных связей в пиридиновом фрагменте* соединений **1b,d,f,g**, **2**, **3c** и **4a,e**

Соединение	Связь, $d/\text{\AA}$			
	$C(3)-C(4)$	$C(4)-C(5)$	$C(5)-C(6)$	$C(2)-O(2)$
1b	1.407(2)	1.4004(18)	1.3916(19)	1.2531(17)
1d	1.404(2)	1.386(2)	1.423(2)	1.2441(18)
1f	1.394(3)	1.397(3)	1.403(3)	1.242(2)
1g	1.398(2)	1.380(2)	1.423(2)	1.2957(19)
2	1.406(2)	1.392(2)	1.409(2)	1.3476(19)
3c	1.401(14)	1.3842(13)	1.4031(14)	1.3453(13)
4a	1.399(2)	1.375(2)	1.424(2)	1.3541(19)
4e	1.377(9)	1.358(9)	1.413(9)	1.353(8)

* Нумерация атомов приведена по номенклатуре пиридонов-2.

Схема 2



Соединения 3,4	X–Y	W	Выход (%)	
			3	4
a	CH ₂	O	89	89
b	CH ₂ CH ₂	O	92	89
c	OCMe ₂	O	87	92
d	OCMe ₂	—	94	98
e	CH ₂ CH ₂	CH ₂	88	92
f	OC(Me) ₂	CH ₂	90	93

ность NR₂-группы в соединениях **1b,d,f** может быть обусловлена эффектами упаковки.

Биологическая активность. Нейротропную активность соединений **3a–c,e** и **4a–d,f** исследовали по показателям, характеризующим антиконвульсантную и центральную миорелаксирующую активность.

При исследовании противосудорожного действия было обнаружено, что соединения **4b,c** в дозе 100 мг·кг^{–1} не предупреждали судороги, вызванные коразолом, — а соединение **4a** предупреждало судороги у 40% животных. В этой же дозе соединение **4f** проявляет токсические свойства — вызывает гибель животных.

Иные закономерности отмечались для соединений **4d** и **3a–e**. Все они обладали выраженным противосудорожным действием. Введение мышам соединений начиная с дозы 25 мг·кг^{–1} сопровождалось предупреждением коразоловых судорог, и эффективная доза (ЭД₅₀) этих соединений для мышей составляла от 50 до 80 мг·кг^{–1} (табл. 3). Эффектив-

Таблица 3. Сравнительная антикоразоловая активность соединений **3a,c,d,f** и **4d***

Соединение	Антагонизм с коразолом ЭД ₅₀ /мг·кг ^{–1}
3a	80 (64–100)
3c	75 (62.5–90)
3d	50 (40–62.5)
3f	58 (48.3–69.6)
4d	55 (44–68.75)
Этосуксимид	155 (117.5–204.5)

* В скобках приведены уровни вероятности при $p = 0.05$.

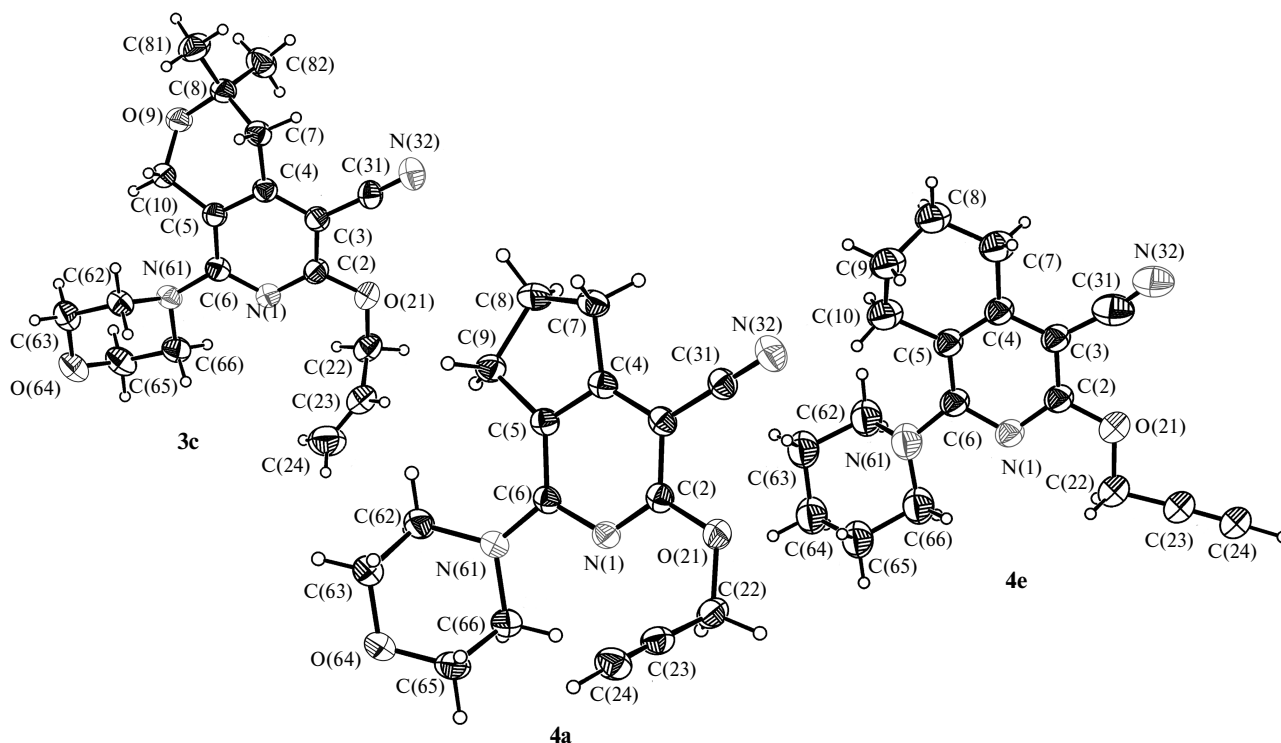
Рис. 2. Строение молекул *O*-алкилированных соединений **3c** и **4a,e** по данным РСА.

Таблица 4. Антимикробная активность соединений **3a,c,d,f** и **4a–d,f**

Соединение	<i>S. aureus</i>		<i>S. Dysenteriae flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
	209p	1		
3a	13	12	12	11
3c	12	11	12	11
3d	10	11	13	11
3f	14	12	12	11
4a	15	12	12	11
4b	12	10	12	12
4c	14	12	13	11
4d	12	11	14	14
4f	11	11	11	13
Фуразолидон	25	24	24	24

ная доза этосуксимида по антикоразоловому действию у мышей составила $155 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (см. табл. 3). Исследуемые препараты в дозах 50 и $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ не вызывали у мышей побочных нежелательных эффектов — нарушения координации движений и миорелаксацию, кроме соединения **3c**, при введении которого в дозе $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ миорелаксация наблюдалась у 80% животных. Для этосуксимида нежелательные эффекты отмечались начиная с дозы $200 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$.

Выявлена связь между биологическим действием и химическим строением исследованных соединений. Так, соединения, содержащие пропаргильную группу не активны, за исключением соединения **4d**, а соединения с аллиловыми группами — активны. Самым токсичным оказалось соединение **4f** (с 2,7-нафтиридиновым циклом).

Исследования противомикробной активности соединений **3a–c,e** и **4a–d,f** показали, что все изученные соединения проявляют активность в отношении использованных штаммов; диаметр зон ингибирования роста $d = 10–15 \text{ мм}$ (табл. 4).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Agilent 400-MR» в CDCl_3 . Химические сдвиги измерены в δ -шкале. Масс-спектры (ионизация методом электрораспыления (ESI)) получали на приборе «AB Sciex TripleTOF 5600+» с источником DuoSpray, работающем в режиме ESI. Хроматографическое разделение проводили на колонках, используя силикагель фирмы «Merck» (размер частиц 40–63 мкм). Растворители высушивали стандартными методами. Синтез соединений **1** описан ранее¹⁴.

3-Метокси-1-пиперидин-1-ил-5,6,7,8-тетрагидроксиизохинолин-4-карбонитрил (2). К раствору 1 экв. соответствующего пиридола в бензоле добавили 1 экв. K_2CO_3 и 2 экв. MeI и смесь нагревали 12 ч при 45°C . Смесь охладили до 0°C , осадок отфильтровали и промыли последовательно 2%-ным водным раствором NaHCO_3 и водой. Водную фракцию экстрагировали три раза хлороформом, объединенные органические фракции сушили Na_2SO_4 , растворитель упарили. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элю-

ент — метанол—хлороформ, 100 : 1). Выход 72%, т.пл. $68–70^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.65 (м, 8 H, CH_2); 1.79 (м, 2 H, CH_2); 2.45 (т, 2 H, CH_2 , $J = 6.1 \text{ Гц}$); 2.82 (т, 2 H, CH_2 , $J = 6.6 \text{ Гц}$); 3.23 (м, 4 H, CH_2); 3.91 (с, 3 H, OMe). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 21.93, 22.94, 24.58, 25.96 (2 C), 26.57, 28.39, 49.98 (2 C), 53.44, 85.90, 115.40, 116.47, 152.55, 162.11, 162.19. Масс-спектр, найдено: m/z 272.1767 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено: $M = 271.1684$.

При использовании Ag_2CO_3 получен тот же продукт с выходом 70%.

Аллилирование (пропаргильрование) пиридонов 1a–g (общая методика). К раствору 1 экв. соответствующего пиридола в ацетонитриле добавляли 3 экв. K_2CO_3 и 2 экв. алкилирующего агента (аллилбромида или пропаргилбромида). Гетерогенную смесь нагревали 5 ч при $40–50^\circ\text{C}$. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали на ротаторном испарителе. По данным спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии получали чистые продукты.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(проп-2-ен-1-илокси)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (3a). Выход 89%, т.пл. $117–119^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.03 (м, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.84 (м, 4 H, CH_2); 3.55 (м, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 3.69 (м, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 4.76 (д, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 5.1$); 5.16 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.5$); 5.32 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 17.2$); 5.96 (м, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 25.09, 32.37, 32.63, 46.93 (2 C), 66.75 (2 C), 67.08, 81.43, 115.76, 116.32, 117.33, 133.04, 155.98, 162.02, 162.52. Масс-спектр, найдено: m/z 286.3491 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 285.3410$.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(проп-2-ен-1-илокси)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (3b). Выход 92%, т.пл. $104–106^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.69 (м, 4 H, CH_2); 2.42 (т, 2 H, CH_2 , $J = 5.9$); 2.76 (т, 2 H, CH_2 , $J = 6.6$); 3.22 (м, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 3.72 (м, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 4.79 (д, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 5.4$); 5.15 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.4$); 5.32 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 1.6$); 5.97 (м, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 21.77, 22.72, 26.41, 28.38, 49.23 (2 C), 66.74 (2 C), 87.35, 115.72, 115.82, 117.41, 133.03, 153.23, 160.97, 161.33. Масс-спектр, найдено: m/z 300.1717 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 299.1634$.

3,3-Диметил-8-(морфолин-4-ил)-6-(проп-2-ен-1-илокси)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3c). Выход 87%, т.пл. $93–95^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.24 (с, 6 H, OCMe_2); 2.70 (с, 2 H, OCMe_2CH_2); 3.22 (м, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 3.74 (м, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 4.47 (с, 2 H, CH_2OCMe_2); 4.80 (д, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 5.5$); 5.17 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$); 5.33 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 17.2$); 5.97 (м, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 26.73 (2 C), 38.72, 49.42 (2 C), 59.70, 66.69 (2 C), 67.06, 70.22, 87.37, 112.40, 115.32, 117.79, 132.76, 150.60, 158.39, 162.08. Масс-спектр, найдено: m/z 330.1815 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено: $M = 329.1739$.

3,3-Диметил-6-(проп-2-ен-1-илокси)-8-(пирролидин-1-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3d). Выход 94%, т.пл. $77–79^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.22 (с, 6 H, OCMe_2); 1.80 (м, 4 H, CH_2); 2.63 (с, 2 H, OCMe_2CH_2); 3.53 (м, 4 H, CH_2); 4.71 (с, 2 H, CH_2OCMe_2); 4.78 (д, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 5.5$); 5.14 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.4$); 5.31 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 17.2$); 5.98 (м, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 25.38 (2 C), 26.32 (2 C), 38.76, 49.62 (2 C), 60.47, 66.55, 69.45, 81.85, 107.40, 116.62, 117.26, 133.23, 148.49, 155.68, 161.91. Масс-спектр, найдено: m/z 314.1873 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 313.1790$.

1-(Пиперидин-1-ил)-3-(проп-2-ен-1-илокси)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (3е). Выход 88%, т.пл. 71—73 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.52 (м, 8 H, CH_2); 1.67 (м, 2 H, CH_2); 2.34 (т, 2 H, CH_2 , $J = 5.9$); 2.70 (т, 2 H, CH_2 , $J = 6.6$); 3.10 (м, 4 H, CH_2); 4.73 (д, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 5.5$); 5.08 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.6$); 5.26 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 17.2$); 5.91 (м, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 21.82, 22.82, 24.46, 25.87 (2 C), 26.44, 28.32, 49.89 (2 C), 66.48, 85.98, 115.51, 116.11, 117.19, 133.20, 152.48, 161.29, 161.91. Масс-спектр, найдено: m/z 298.1915 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено: $M = 297.1841$.

3,3-Диметил-8-(пиперидин-1-ил)-6-(проп-2-ен-1-илокси)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (3ф). Выход 90%, т.пл. 82—84 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.26 (с, 6 H, OSMe_2); 1.59 (м, 6 H, CH_2); 2.70 (с, 2 H, OSMe_2CH_2); 3.18 (м, 4 H, CH_2); 4.46 (с, 2 H, CH_2OSMe_2); 4.81 (д, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 5.5$); 5.18 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.5$); 5.34 (д, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 17.2$); 5.99 (м, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 24.46, 25.94 (2 C), 26.83 (2 C), 38.74, 50.12 (2 C), 59.89, 66.79, 70.16, 85.65, 112.05, 115.77, 117.52, 132.99, 149.89, 159.09, 162.02. Масс-спектр, найдено: m/z 328.2020 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 327.1947$.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(проп-2-ин-1-илокси)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (4а). Выход 89%, т.пл. 164—166 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.12 (м, 2 H, CH_2); 2.41 (т, 1 H, OCH_2CCH , $J = 2.3$); 2.89 (т, 2 H, CH_2 , $J = 7.2$); 2.94 (т, 2 H, CH_2 , $J = 7.7$); 3.66 (м, 4 H,

$(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 3.78 (м, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 4.94 (д, 2 H, OCH_2CCH , $J = 2.2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 25.51, 32.82, 33.05, 47.39, 54.30, 67.17 (2 C), 74.50, 74.56, 79.29, 82.12, 116.30, 116.72, 156.16, 161.42, 163.21. Масс-спектр, найдено: m/z 284.1413 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 283.1320$.

1-(Морфолин-4-ил)-3-(проп-2-ин-1-илокси)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4б). Выход 89%, т.пл. 111—113 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.73 (м, 4 H, CH_2); 2.38 (т, 1 H, OCH_2CCH , $J = 2.3$); 2.46 (т, 2 H, CH_2 , $J = 5.9$); 2.85 (т, 2 H, CH_2 , $J = 6.5$); 3.31 (м, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 3.79 (м, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$); 4.94 (д, 2 H, OCH_2CCH , $J = 2.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 21.76, 22.71, 26.57, 28.46, 49.21 (2 C), 53.60, 66.79 (2 C), 74.23, 78.91, 87.52, 115.47, 116.33, 153.57, 160.31, 160.75. Масс-спектр, найдено: m/z 298.1566 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 297.1477$.

3,3-Диметил-8-(морфолин-4-ил)-6-(проп-2-ин-1-илокси)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (4с). Выход 92%, т.пл. 118—120 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.33 (с, 6 H, OSMe_2); 2.43 (т, 1 H, OCH_2CCH , $J = 3.1$); 2.80 (с, 2 H, OSMe_2CH_2); 3.34 (т, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$, $J = 6.1$); 3.81 (т, 4 H, $(\text{CH}_2)_{\text{морфолин}}$, $J = 6.3$); 4.55 (с, 2 H, $\text{CH}_2\text{OSMe}_2\text{CH}_2$); 4.99 (д, 2 H, OCH_2CCH , $J = 2.2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 26.73 (2 C), 38.77, 49.36 (2 C), 53.84, 59.72, 66.69 (2 C), 70.22, 74.50, 78.61, 87.28, 112.88, 114.99, 150.79, 158.08, 160.97. Масс-спектр, найдено: m/z 328.1686 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено: $M = 327.1582$.

3,3-Диметил-6-(проп-2-ин-1-илокси)-8-(пирролидин-1-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил

Таблица 5. Кристаллографические параметры и отдельные параметры уточнения структур исследованных соединений **1b,d,f,g**

Параметр	1b	1d	1f	1g
Брутто-формула	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$C2/c$	$P\bar{1}$	$P2_1/n$	$P2_1/c$
Z	8	2	4	4
$a/\text{\AA}$	25.9051(13)	6.7472(3)	6.6919(3)	9.5039(4)
$b/\text{\AA}$	7.2866(3)	10.6007(5)	12.7834(6)	7.1036(2)
$c/\text{\AA}$	15.1249(8)	10.8352(6)	18.3828(7)	21.8519(8)
$\alpha/\text{град}$	90.00	101.111(4)	90.00	90.00
$\beta/\text{град}$	117.324(4)	107.701(4)	98.744(3)	102.094(6)
$\lambda/\text{град}$	90.00	99.836(4)	90.00	90.00
$V/\text{\AA}^3$	2536.4(2)	702.30(7)	1554.28(12)	1442.52(10)
$d_{\text{calc}}/\text{г} \cdot \text{см}^{-3}$	1.358	1.293	1.228	1.346
$\mu/\text{см}^{-1}$	0.756	0.709	0.664	0.797
Размер образца/мм	0.20×0.20×0.20	0.20×0.20×0.20	0.20×0.20×0.20	0.10×0.10×0.10
T_{min}	0.9052	0.8580	0.8714	0.9012
T_{max}	0.9272	0.9362	0.9662	0.9609
$\theta_{\text{max}}/\text{град}$	72.54	73.14	70.61	72.58
h	$-31 \leq h \leq 32$	$-8 \leq h \leq 8$	$-8 \leq h \leq 8$	$-11 \leq h \leq 11$
k	$-5 \leq k \leq 8$	$-13 \leq k \leq 13$	$-15 \leq k \leq 13$	$-5 \leq k \leq 8$
l	$-18 \leq l \leq 17$	$-12 \leq l \leq 8$	$-22 \leq l \leq 22$	$-26 \leq l \leq 26$
Число измеренных отражений	7711	7947	11411	15253
Число независимых отражений (N_1)	2446	2655	2967	2837
R_{int}	0.0341	0.0711	0.0411	0.0599
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$ (N_2)	1857	2408	1775	1610
Число параметров уточнения	176	187	196	197
R_1/wR_2 по N_1	0.0675/0.1372	0.0572/0.1488	0.0867/0.1666	0.0873/0.1059
R_1/wR_2 по N_2	0.0560/0.12987	0.0538/0.1437	0.0597/0.1477	0.0445/0.0972
S	0.874	1.080	0.899	0.843
Остаточная электронная плотность ($\Delta\rho_{\text{min}}/\Delta\rho_{\text{max}}/\text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$)	-0.333/0.269	-0.203/0.256	-0.172/0.343	-0.476/0.361
Номер депозита CCDC	1539717	1539838	1539840	1539716

(4d). Выход 98%, т.пл. 149–151 °С. Спектр ЯМР ^1H : 1.31 (с, 6 H, OSMe_2), 1.95 (т, 4 H, CH_2 , $J = 6.6$), 2.42 (с, 1 H, OCH_2CCH), 2.74 (с, 2 H, $\text{CH}_2\text{OSMe}_2\text{CH}_2$), 3.65 (т, 4 H, CH_2 , $J = 6.6$), 4.81 (с, 2 H, $\text{CH}_2\text{OSMe}_2\text{CH}_2$), 4.97 (д, 2 H, OCH_2CCH , $J = 2.4$). Спектр ЯМР ^{13}C : 25.79 (2 C), 26.73, 39.23, 50.03 (2 C), 53.76, 60.87, 69.94, 74.43, 74.50, 79.49, 82.54, 108.42, 116.59, 149.21, 155.88, 161.32. Масс-спектр: Найдено: m/z 312.1718 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 311.1633$.

1-(Пиперидин-1-ил)-3-(проп-2-ин-1-илокси)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4e). Выход 92%, т.пл. 95–97 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.67 (м, 8 H, CH_2); 1.83 (м, 2 H, CH_2); 2.41 (т, 1 H, OCH_2CCH , $J = 2.3$); 2.49 (т, 2 H, CH_2 , $J = 5.9$); 2.86 (т, 2 H, CH_2 , $J = 6.7$); 3.29 (м, 4 H, CH_2); 4.99 (д, 2 H, OCH_2CCH , $J = 2.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 22.26, 23.26, 24.95, 26.36 (2 C), 27.04, 28.86, 50.35, 53.77, 74.37, 74.42, 79.51, 86.58, 116.27, 116.52, 153.24, 160.72, 162.14. Масс-спектр, найдено: m/z 296.3965 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено: $M = 295.3860$.

3,3-Диметил-8-(пиперидин-1-ил)-6-(проп-2-ин-1-илокси)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (4f). Выход 93%, т.пл. 128–130 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.29 (с, 6 H, OSMe_2); 1.63 (м, 6 H, CH_2); 2.40 (т, 1 H, OCH_2CCH , $J = 2.3$ Гц); 2.74 (с, 2 H, $\text{CH}_2\text{OSMe}_2\text{CH}_2$); 3.26 (м, 4 H, CH_2); 4.50 (с, 2 H, $\text{CH}_2\text{OSMe}_2\text{CH}_2$); 4.95 (д, 2 H, OCH_2CCH ,

$J = 2.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 21.32, 23.52, 25.73 (2 C), 26.62, 40.11, 51.02, 57.23 (2 C), 62.44, 70.00, 72.40, 78.49, 80.91, 113.73, 115.30, 160.34, 161.28, 163.12. Масс-спектр, найдено: m/z 326.1876 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 325.1790$.

Изучение нейротропной активности соединений 3a,c,d,f, 4a–d,f и препарата сравнения этосуксимида, проводили на белых мышах обоего пола массой 18–24 г (200 особей). Об антиконвульсивной и прогностической анксиолитической активности соединений судили по предотвращению клонических подергиваний и клонического компонента судорог, вызываемых у мышей подкожным введением 90 мг·кг $^{-1}$ коразола («Acros organics», США)^{22–26}. Каждую дозу соединений изучали на пяти животных. Нежелательные побочные эффекты у животных — центральный миорелаксанта́нный эффект и нарушение координации движений — исследовали по методу «вращающегося стержня».^{22,27,28} С этой целью мышам сажали на металлический стержень с гофрированным резиновым покрытием, который вращался со скоростью 5 об·мин $^{-1}$ и определяли число животных, не способных удержаться на стержне в течение 2 мин.

Исследуемые соединения и этосуксимид вводили мышам внутривенно в виде суспензии в карбоксиметилцеллюлозе («Виادي-Ингредиенты», Санкт-Петербург, Россия) с твин-80 («Ferak Berlin», Германия). Соединения 3 и 4 вво-

Таблицы 6. Кристаллографические параметры и отдельные параметры уточнения структур исследованных соединений 2, 3с и 4a,e

Параметр	2	3с	4a	4e
Брутто-формула	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P2_1/n$
Z	4	2	2	4
$a/\text{\AA}$	11.5367(9)	9.7332(5)	9.4242(7)	7.550(2)
$b/\text{\AA}$	12.8168(7)	9.9926(4)	9.4297(7)	12.908(3)
$c/\text{\AA}$	10.0844(8)	10.7466(5)	10.0202(7)	16.977(5)
$\alpha/\text{град}$	90.00	72.981(3)	81.544(6)	90.00
$\beta/\text{град}$	92.940(6)	63.584(5)	99.49(2)	
$\lambda/\text{град}$	90.00	68.152(3)	67.004(5)	90.00
$V/\text{\AA}^3$	1489.15(18)	866.54(7)	733.73(10)	1631.9(8)
$d_{\text{calc}}/\text{г}\cdot\text{см}^{-3}$	1.210	1.262	1.282	1.202
$\mu/\text{см}^{-1}$	0.611	0.707	0.702	0.602
Размер образца/мм	0.10×0.10×0.10	0.20×0.20×0.20	0.10×0.10×0.10	0.10×0.10×0.10
T_{min}	0.9029	0.9087	—	0.9558
T_{max}	0.9699	0.9317	—	0.9703
$\theta_{\text{max}}/\text{град}$	72.55	73.06	72.22	72.17
h	$-14 \leq h \leq 14$,	$-7 \leq h \leq 11$,	$-11 \leq h \leq 11$	$-5 \leq h \leq 9$
k	$-15 \leq k \leq 15$,	$-10 \leq k \leq 12$,	$-9 \leq k \leq 11$	$-15 \leq k \leq 15$
l	$-8 \leq l \leq 12$	$-12 \leq l \leq 13$	$-10 \leq l \leq 12$	$-20 \leq l \leq 20$
Число измеренных отражений	15657	9717	6922	14457
Число независимых отражений (N_1)	2869	3270	2695	2979
R_{int}	0.0419	0.0424	0.0932	0.1151
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$ (N_2)	1181	2775	2247	252
Число параметров уточнения	182	219	195	199
R_1/wR_2 по N_1	0.1100/0.1090	0.0574/0.1265	0.0612 / 0.1552	0.4181 / 0.1522*
R_1/wR_2 по N_2	0.0346/0.0807	0.0517/0.1211	0.0552 / 0.1497	0.0248 / 0.0484*
S	0.995	0.982	1.050	0.949
Остаточная электронная плотность ($\Delta\rho_{\text{min}}/\Delta\rho_{\text{max}}/\text{е}\cdot\text{\AA}^{-3}$)	−0.117/0.099	−0.186/0.241	−0.273/0.245	−0.064/0.070
Номер депозита CCDC	1539914	1539917	1539920	1539921

* Из-за низкого качества кристаллов не удалось собрать достаточного количества сильных рефлексов ($I > 2\sigma(I)$), поэтому установленную молекулярную структуру необходимо считать моделью, подтверждающей общее строение молекулы.

дили в дозах 10—100 мг·кг⁻¹, а этосуксимид — в дозах 50—300 мг·кг⁻¹ за 45 мин до введения коразола. Контрольным животным вводили эмульгатор. Статистически определяли 50%-ную эффективную дозу (ЭД₅₀) испытуемых препаратов по противосудорожному эффекту²⁹.

Противомикробную активность соединений 3a—c, e и 4a—d, f изучали методом «диффузия в агаре». ³⁰ В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella dysenteriae flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55). Указанные соединения по активности заметно уступают контрольному препарату фуразолидону ($d = 24\text{--}25$ мм)³¹.

Рентгеноструктурный анализ. Монокристаллы соединений **1d, g, 2 и 4a** получены кристаллизацией из ацетона; монокристаллы соединений **1b, f, 2, 3e и 4f** — из ацетонитрила. Все рентгендифракционные эксперименты проводили на дифрактометре «STADIVARI» («Stoe & Cie», Германия)³² с использованием полупроводникового детектора Pilatus-100K и микрофокусной рентгеновской трубки XENOX в комплекте с фокусирующими зеркалами ($\lambda(\text{Cu-K}\alpha) = 1.5418 \text{ \AA}$, температура 295 K, ω -сканирование). Кристаллографические данные и основные параметры уточнения для исследованных соединений приведены в таблицах 5 и 6. Учет поглощения проведен по программе DIFABS³³. Все структуры расшифрованы прямыми методами с использованием программы SHELXD³⁴ и уточнены в анизотропном приближении полноматричным МНК с использованием программы SHELXL2013³⁵. Атомы H, связанные с атомами углерода, помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в рамках модели «наездника». Атомы H, связанные с атомами N и O, локализованы из разностных карт электронной плотности и уточнены индивидуально в изотропном приближении (в отдельных случаях — в рамках модели «наездника»). Графическое представление строения молекул исследованных соединений получено с использованием программного комплекса PLATON³⁶. Структурная информация по всем соединениям в виде CIF-файлов депонирована в Кембриджском банке структурных данных³⁷.

Авторы выражают благодарность фирмам «Thermo Fisher Scientific Inc.», «МС Аналитика» (Москва) и персонально профессору А. А. Макарову за предоставленное масс-спектрометрическое оборудование, использованное при выполнении настоящей работы. Работа выполнена с использованием оборудования (дифрактометра «STOE STADIVARI PILATUS-100K»), приобретенного по программе развития МГУ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 15-53-05064) и Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения (проект № 15RF-027).

Список литературы

1. T. Shimatani, M. Inoue, T. Kuroiwa, J. Xu, M. Nakamura, S. Tazuma, K. Ikawa, N. Morikawa, *Dig. Dis. Sci.*, 2006, **51**, 114.
2. G. Gariraghi, S. Banfi, U. Cornelli, M. Pinzaand G. Pifferi, *Farmaco Sci.*, 1977, **32**, 286.
3. D. G. McDevitt, *Eur. Heart J.*, 1987, **8**, 9.
4. K. Yoshioka, H. Nakashita, D. F. Klessig, I. Yamaguchi, *Plant J.*, 2001, **25**, 149.
5. A. Pedrazzoli, L. Dall'asta, G. Maffi, A. Giudice, E. Ferrero, *Boll. Chim. Farm.*, 1976, **115**, 125.
6. N. S. Radin, *Drug Dev. Res.*, 2008, **69**, 15.
7. V. B. Rybakov, A. A. Bush, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, 2004, **60**, o160.
8. О. С. Мазина, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, Е. В. Бабаев, Л. А. Асланов, *Кристаллография*, 2004, **49**, 1095 [O. S. Mazina, V. B. Rybakov, V. V. Chernyshev, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Crystallogr. Rep. (Engl. Transl.)*, 2004, **49**, 998].
9. О. С. Мазина, В. Б. Рыбаков, С. И. Троянов, Е. В. Бабаев, Л. А. Асланов, *Кристаллография*, 2005, **50**, 68 [O. S. Mazina, V. B. Rybakov, S. I. Troyanov, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Crystallogr. Rep. (Engl. Transl.)*, 2005, **50**, 61].
10. В. Б. Рыбаков, Е. В. Бабаев, *Химия гетероцикл. соединений*, 2014, 250 [V. B. Rybakov, E. V. Babaev, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 2014, **50**, 225].
11. Е. В. Бабаев, О. С. Мазина, В. Б. Рыбаков, *Строение трициклов на основе нитрилов циклоалканопиридинов*, Lambert Acad. Publ., Saarbrücken, 2016, 188 с.
12. В. Б. Рыбаков, Е. В. Бабаев, Е. Г. Пароникян, *Кристаллография*, 2017, **62**, 218 [V. B. Rybakov, E. V. Babaev, E. G. Paronikyan, *Crystallogr. Rep. (Engl. Transl.)*, 2017, **62**, 219].
13. D. V. Albov, E. I. Turubanova, V. B. Rybakov, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, 2004, **60**, o1222.
14. Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, Ш. Ш. Дашян, Р. А. Тамазян, А. Г. Айвазян, Г. А. Паносян, *Химия гетероцикл. соединений*, 2013, 1237 [E. G. Paronikyan, A. S. Noravyan, Sh. Sh. Dashyan, R. A. Tamazyan, A. G. Aivazyan, G. A. Panosyan, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 2013, **49**, 1151].
15. S. R. LaPlante, F. Bilodeau, N. Aubry, J. R. Gillard, J. O'Meara, R. Coulombe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 4663.
16. H. Meislich, in *Pyridine and its Derivatives*, Part III, Ed. E. Klingsberg, Intersci. Publ., New York, 1962, p. 511.
17. P. A. Keller, in *Science of Synthesis*, Ed. M. Priyaa, Thieme, Stuttgart, 2005, Vol. **15**, p. 285.
18. Д. В. Альбов, В. Б. Рыбаков, Е. В. Бабаев, Л. А. Асланов, *Кристаллография*, 2004, **49**, 495 [D. V. Albov, V. B. Rybakov, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Crystallogr. Rep. (Engl. Transl.)*, 2004, **49**, 430].
19. Е. В. Бабаев, Д. В. Альбов, В. Б. Рыбаков, *Структура циклоалканопиридинов и продуктов их гетероциклизаций*, Lambert Acad. Publ., Saarbrücken, 2016, 180 с.
20. B. Ośmiałowski, E. Kolehmainen, S. Ikonen, K. Ahonen, M. Löfman, *J. Mol. Struct.*, 2011, **1006**, 678.
21. P. J. Turrell, A. D. Hill, S. K. Ibrahim, J. A. Wright, C. J. Pickett, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 8140.
22. H. G. Vogel, W. H. Vogel, in *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, Ed. H. G. Vogel, Springer, Berlin—New York, 2008, p. 569.
23. W. Loscher, D. Schmidt, *Epilepsy Res.*, 1988, **2**, 145.
24. E. A. Swinyard, in *Experimental Models of Epilepsy*, Raven Press, New York, 1992, p. 433.
25. К. А. Геворкян, Г. Л. Папаян, С. Г. Чшмаритян, Р. Г. Пароникян, Н. Е. Акопян, А. П. Енгоян, *Хим.-фарм. журн.*, 1987, **21**, № 2, 167 [K. A. Gevorkyan, G. L. Papayan, S. G. Chshmarityan, R. G. Paronikyan, N. E. Akopyan, A. P. Engoyan, *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, 1987, **21**, 95].
26. *Drugs Used in Generalized Seizures. Basic and Clinical Pharmacology*, 9th ed., Ed. B. Katzung, Large Medical Books, McGraw-Hill, 2003.
27. N. W. Dunham, T. S. Miya, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1957, **46**, 208.

-
28. B. J. Jones, D. J. Roberts, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968, **20**, 302.
29. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицина, Ленинград, 1961, 152 с.
30. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, ред. А. Н. Миронов, Медицина, Москва, 2012, ч. 1, с. 509.
31. *Лекарственные средства*, под ред. М. Д. Машковского, 16-е изд., Новая волна, Москва, 2010, с. 851.
32. *X-ARIA, X-RED*, Stoe & Cie, Darmstadt, 2015.
33. N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 1983, **39**, 158.
34. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.*, 2010, **66**, 479.
35. T. Gruene, H. W. Hahn, A. V. Luebben, F. Meilleur, G. M. Sheldrick, *J. Appl. Crystallogr.*, 2014, **47**, 462.
36. A. L. Spek, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.*, 2009, **65**, 148.
37. C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.*, 2016, **72**, 171.
- Поступила в редакцию 30 марта 2017;
после доработки — 6 июня 2017;
принята к публикации 21 августа 2017
-