

УДК 547.751.04

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[3,2-с]ПИРИДОНОВ

Н.М. ПРЖЕВАЛЬСКИЙ, Р.К. ЛАЙПАНОВ, Г.П. ТОКМАКОВ, Е.Н. РОЖКОВА

(РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева)

Разработан трехкомпонентный синтез новых пирано[3,2-с]пиридонов 7 из пиридо-нотриптаминов 5, ароматических альдегидов 6 и нитрила малоновой кислоты. Показано, что реакция смеси этих компонентов в присутствии триэтиламина гладко протекает при кипячении в этиловом спирте в течение 2 ч. Выход целевых соединений 7 64–90%. Структура образующихся пирано[3,2-с]пиридонов с фрагментом триптамина 7 (26 веществ) доказана методом ^1H ЯМР и подтверждена данными элементного анализа. Соединения 7 были испытаны на цитотоксическую активность на линии острой миелоидной лейкемии MV-4-11. Ряд веществ обнаружил искомую активность, но ниже, чем эталонный препарат камптотецин.

Ключевые слова: триптамины, пиридоны, пиранопиридоны, ароматические альдегиды, мультикомпонентные реакции, биологическая активность.

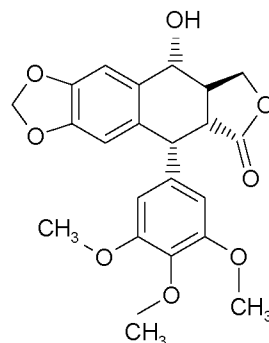
Важной задачей органической химии является разработка методов синтеза гетероциклических систем, являющихся структурными аналогами природных и синтетических биологически активных веществ. Перспективный путь к решению этой проблемы заключается в использовании стратегии мультикомпонентных реакций (МКР) [30, 32]. Недавно мы сообщили о применении метода МКР для получения производных пирано[3,2-с]пиридонов типа 4 (схема 1) [4, 5, 6, 19, 21], представляющих упрощенную структурную модель природного противоракового препарата подофиллотоксина.

В реакцию вступают 1,6-диметил-4-гидроксипиридон-2 **1**, малононитрил **2** и ароматические альдегиды **3**.

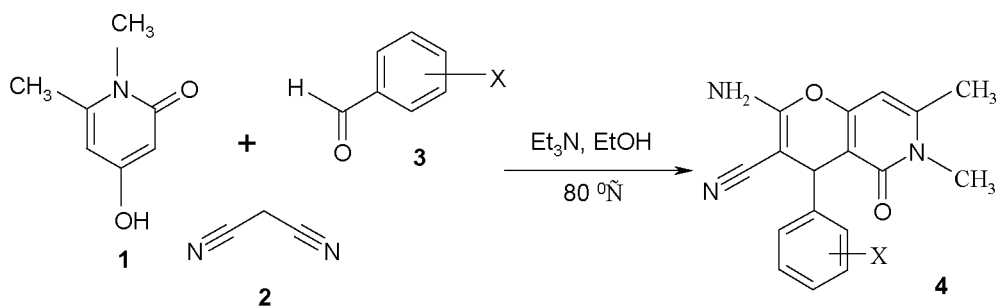
Ряд соединений **4** обнаружил цитотоксическую активность [5, 6, 21], антипролиферативные и антитубулиновые свойства [20].

Для расширения круга исходных пиридонов **1** мы синтезировали ряд соединений **5**, содержащих фрагмент триптамина (выделен пунктиром, схема 2) [3]. Пиридо-нотриптамины **5** получали из триптаминов, синтезированных по реакции Грандберга [2], и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она.

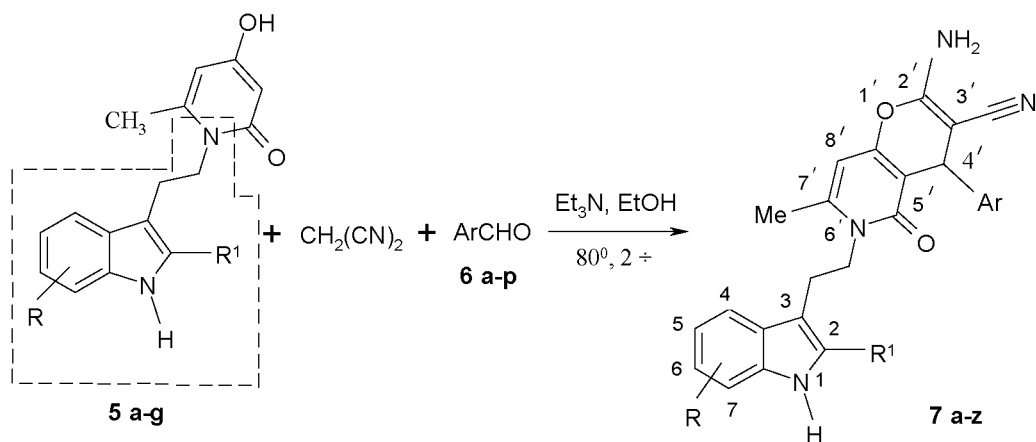
В настоящей работе представлены систематические данные о разработанном синтезе новых пирано[3,2-с]пиридонов **7** (предварительные результаты – [26]), в котором



Подофиллотоксин



участвуют пиридонотриптамины **5**, малонитрил и ароматические альдегиды **6** (схема 2). До наших работ был известен один пример синтеза пиранопиридона с остатком триптамина у атома азота [11].



5: a R=5-Cl; b H; c 7-Cl; d 5-CH₃; e 5-F; f 7-OCH₃; g R=R¹=H; **5 a-f**: R¹=CH₃
6: a Ar=C₆H₅; b 4-OCH₃-C₆H₄; c 4-F-C₆H₄; d 4-пиридил; e 3-OCH₃-4-OH-C₆H₃; f 2-фурил; g 4-хинолил; h 4-морфолино-C₆H₄; i 3-OCH₃-4-OC₂H₅-5-Br-C₆H₂; j 3-OCH₃-4-OAc-5-Br-C₆H₂; k 3-OH-4-OCH₃-C₆H₃; l 3-NO₂-C₆H₄; m 5-индолил; n 3-пиридил; o 4-SCH₃-C₆H₄; p 3,4-метилendioкси-C₆H₃;
7 (R, Ar): a 5-Cl, C₆H₅; b 5-Cl, 4-OCH₃-C₆H₄; c 5-Cl, 4-F-C₆H₄; d H, 4-пиридил; e H, 3-OCH₃-4-OH-C₆H₃; f H, 2-фурил; g H, 4-хинолил; h H, 4-морфолино-C₆H₄; i H, 4-OCH₃-C₆H₄; j H, 3-Br-5-OCH₃-4-OC₂H₅-C₆H₂; k H, 4-F-C₆H₄; l H, 5-OCH₃-4-OAc-3-Br-C₆H₂; m H, 3-OH-4-OCH₃-C₆H₃; n H, 3-NO₂-C₆H₄; o H, 5-индолил; p H, 3-пиридил; q 7-Cl, 4-SCH₃-C₆H₄; r 7-Cl, 5-OCH₃-4-OAc-3-Br-C₆H₂; s 5-CH₃, C₆H₅; t 5-CH₃, 3,4-метилendioкси-C₆H₃; u 5-CH₃, 4-SCH₃-C₆H₄; v 5-CH₃, 3-OH-4-OCH₃-C₆H₃; w 5-F, 4-OCH₃-C₆H₄; x 7-OCH₃, 4-пиридил; y H, C₆H₅; z H, C₆H₅;
7 a-y R¹=CH₃; **7 z** R¹=H

Конденсированная система пирано[3,2-*c*]пиридонов типа **4** встречается в молекулах природных и синтетических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности [16, 13]. Среди веществ с такой структурой, например, известны фунгицид RF1140 широкого диапазона активности [14], противотуберкулезный препарат, активный *in vitro* [15], антивирусное средство [12], Lerogin B – индуктор гена II гексокиназы (НКII) [31]. С другой стороны, хорошо известна разнообразная биологическая активность многочисленных производных триптамина [1, 8, 17].

В связи с этим представлялось логичным синтезировать соединения **7**, содержащие оба фармакофорных фрагмента: триптаминовый и пиранопиридоновый. Мы считали, основываясь на данных литературы и предсказанных с помощью программы PASS [25], что молекулы со структурой **7** обнаружат разнообразную биологическую активность. Например, расчеты показали, что соединение **7z** может являться агонистом апоптоза (вероятность 0.904), ингибитором цистинил аминокептидазы (0.754), ингибитором нейротрансмиссии (0.457).

Кроме того, структуры **7**, как мы полагали, смогут проявить цитотоксические свойства, поскольку повторяют структуру йохимбановых и индолизинохинолиновых алкалоидов (камптотецина и 10-ангустина), проявляющих противоопухолевую активность [33] (рис. 1).

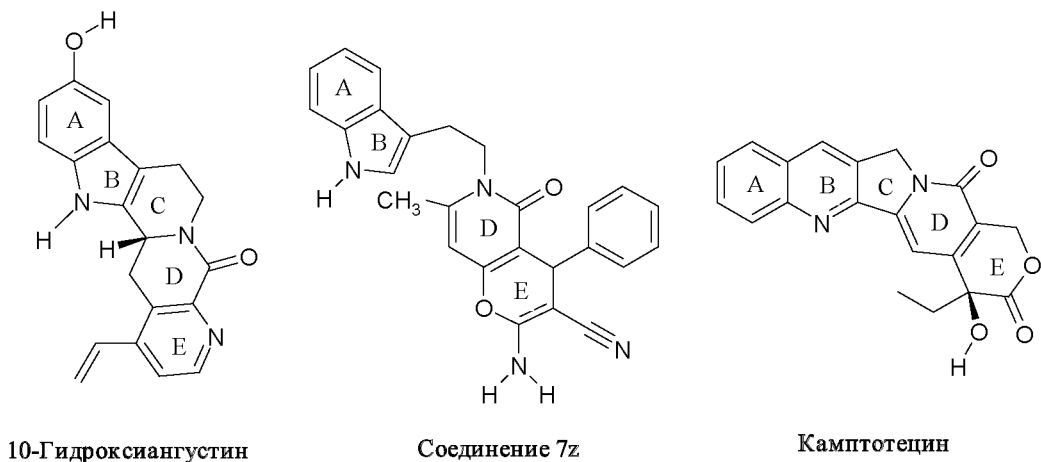


Рис. 1. Структуры **7**

Эти соображения явились дополнительным стимулом для синтеза пирано[3,2-*c*]пиридонов **7**. Определенный набор заместителей в исходных пиридонотриптаминах **5** и ароматических альдегидах **6** объясняется намерением включить в образующиеся молекулы **7** атомы и группировки, которые входят в биологически активные природные и синтетические вещества. Например, часто встречаются структуры, содержащие атомы галогенов (фтор, хлор, бром), фрагменты гетероциклических систем индола, фурана, пиридина и др., а также гидроксильные и алкоксильные группы.

Мы показали, что трехкомпонентная одностадийная реакция (схема 2) гладко протекает при нагревании смеси пиридонотриптаминов **5**, ароматических альдегидов **6** и малонитрила в мольном соотношении 1:1.1:1.1 в этиловом спирте в при-

сутствии триэтиламина. Мы не встретили затруднений в проведении реакции при варьировании заместителей в молекулах пиридонов **5** и ароматических альдегидов **6**. В большинстве случаев целевые продукты образуются в кристаллическом виде, их отделяют после добавления в реакционную смесь равного объема диэтилового эфира. Выход соединений **7** составляет 64–90% (табл. 1). Структура пиранопиридонов **7** доказана методом ^1H ЯМР (см. экспериментальную часть) и подтверждена данными элементного анализа (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений 7 a-z

Соединение	Брутто-формула	Молярная масса	Вычислено, % Найдено, %			Т. пл., °С (этанол)	Выход, %
			C	H	N		
7a	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$	470.95	$\frac{68.86}{68.51}$	$\frac{4.92}{4.66}$	$\frac{11.90}{11.54}$	233–234	68
7b	$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3$	500.98	$\frac{67.13}{66.70}$	$\frac{5.03}{4.91}$	$\frac{11.18}{10.83}$	193–194	81
7c	$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_2$	488.94	$\frac{66.32}{66.06}$	$\frac{4.54}{4.30}$	$\frac{11.46}{11.13}$	210–211	82
7d	$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$	437.49	$\frac{71.38}{71.10}$	$\frac{5.30}{5.06}$	$\frac{16.01}{15.72}$	203–205	76
7e	$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$	482.53	$\frac{69.70}{69.38}$	$\frac{5.43}{5.07}$	$\frac{11.61}{11.32}$	243–245	80
7f	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$	426.47	$\frac{70.41}{70.14}$	$\frac{5.20}{4.98}$	$\frac{13.14}{12.80}$	249–250	90
7g	$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$	487.55	$\frac{73.90}{73.61}$	$\frac{5.17}{4.91}$	$\frac{14.36}{14.08}$	223–224	74
7h	$\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$	521.61	$\frac{71.38}{71.04}$	$\frac{5.99}{5.71}$	$\frac{13.43}{13.20}$	257–258	65
7i	$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$	466.53	$\frac{72.09}{71.85}$	$\frac{5.62}{5.44}$	$\frac{12.01}{11.86}$	266–268	76
7j	$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_4$	589.48	$\frac{61.13}{60.88}$	$\frac{4.96}{4.61}$	$\frac{9.50}{9.28}$	236–237	86
7k	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$	454.50	$\frac{71.35}{71.14}$	$\frac{5.10}{4.95}$	$\frac{12.33}{12.17}$	264–266	78
7l	$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_5$	603.46	$\frac{59.71}{59.40}$	$\frac{4.51}{4.26}$	$\frac{9.28}{9.09}$	213–215	81
7m	$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$	482.53	$\frac{69.70}{69.44}$	$\frac{5.43}{5.21}$	$\frac{11.61}{11.36}$	219–220	70

Соединение	Брутто-формула	Молярная масса	Вычислено, % Найдено, %			Т. пл., °С (этанол)	Выход, %
			С	Н	N		
7n	$C_{27}H_{23}N_5O_4$	481.50	$\frac{67.35}{67.08}$	$\frac{4.81}{4.65}$	$\frac{14.54}{14.27}$	257–259	75
7o	$C_{29}H_{25}N_5O_2$	475.54	$\frac{73.25}{73.02}$	$\frac{5.30}{5.10}$	$\frac{14.73}{14.46}$	185–186	72
7p	$C_{26}H_{23}N_5O_2$	437.49	$\frac{71.38}{71.13}$	$\frac{5.30}{5.12}$	$\frac{16.01}{15.81}$	273–274	66
7q	$C_{28}H_{25}ClN_4O_2S$	517.04	$\frac{65.04}{64.80}$	$\frac{4.87}{4.61}$	$\frac{10.84}{18.57}$	269–271	67
7r	$C_{30}H_{26}BrClN_4O_5$	637.91	$\frac{56.48}{56.21}$	$\frac{4.11}{3.90}$	$\frac{8.78}{8.44}$	259–261	68
7s	$C_{28}H_{26}N_4O_2$	450.53	$\frac{74.65}{74.37}$	$\frac{5.82}{5.61}$	$\frac{12.44}{12.15}$	189–190	79
7t	$C_{29}H_{26}N_4O_4$	494.54	$\frac{70.43}{70.17}$	$\frac{5.30}{5.12}$	$\frac{11.33}{11.08}$	273–275	64
7u	$C_{29}H_{28}N_4O_2S$	496.62	$\frac{70.14}{69.91}$	$\frac{5.68}{5.40}$	$\frac{11.28}{10.99}$	191–193	70
7v	$C_{29}H_{28}N_4O_4$	496.56	$\frac{70.15}{69.92}$	$\frac{5.68}{5.44}$	$\frac{11.28}{11.01}$	267–269	85
7w	$C_{28}H_{25}FN_4O_3$	484.52	$\frac{69.41}{69.14}$	$\frac{5.20}{5.02}$	$\frac{11.56}{11.31}$	243–244	71
7x	$C_{27}H_{25}N_5O_3$	467.52	$\frac{69.36}{69.10}$	$\frac{5.39}{5.12}$	$\frac{14.98}{14.73}$	184–185	78
7y	$C_{27}H_{24}N_4O_2$	436.51	$\frac{74.29}{74.11}$	$\frac{5.54}{5.30}$	$\frac{12.84}{12.62}$	254–256	85
7z	$C_{26}H_{22}N_4O_2$	422.47	$\frac{73.92}{73.68}$	$\frac{5.25}{5.07}$	$\frac{13.26}{13.04}$	267–268	45

Спектры ЯМР 1H соединений **7 a-z** (нумерация атомов – на схеме 2, названия веществ – экспериментальная часть) характеризуются наличием сигналов протонов индольного ядра и протонов арильного или гетарильного ядер, находящихся в положении 4' пиранопиридинового фрагмента (6.10–8.80 м.д.). Особенностью спектров веществ **7 a-z** является неэквивалентность протонов групп CH_2 и CH_2N , связанная с присутствием в молекулах хирального центра C-4'. Подробный анализ спектров ЯМР 1H веществ **7 a-z** приведен в экспериментальной части.

Следующим шагом исследований явилось проведение испытаний соединений **7 a-z** на цитотоксическую активность. Наличие в молекулах **7 a-z** объемных заме-

стителей в положении 4' придает им пространственное сходство со структурой подофиллотоксина. Кроме того, соединения **7** близки по строению с камптотецином и ангустином (рис. 1). Например, структуру **7z** можно рассматривать как замещенный аналог 10-гидроксиангустина с разомкнутым циклом С или как структурный аналог камптотецина, также лишенный связи в этом цикле.

Известно, что гидроксилактонная часть (цикл Е) в камптотецине является необходимой для демонстрации противоопухолевых свойств, в то время как модификация колец С и D приводит к соединениям, не имеющим полезной активности [22]. Отсюда следует, что доступными для модификации остаются кольца А и В и, по видимому, периферия кольца Е, что и было использовано в нашей работе.

Мы провели расчет пространственного строения синтезированных соединений, чтобы выявить конформацию с минимальной энергией. Наложение рассчитанной и эталонной структур позволяло сравнить близость конформаций этих молекул. При расчете были приняты два допущения: 1) структура с минимумом энергии является наиболее активной при связывании с рецепторными участками белка-мишени; 2) участки связывания для различных молекул схожей структуры с близким механизмом действия одинаковы. При соблюдении этих условий можно ожидать проявления активности исследуемых соединений.

Пространственная структура камптотецина, соответствующая активной конформации, в комплексе с топоизомеразой 1 и ДНК, была взята из работы [27]. Оцифрованная модель комплекса доступна на сайте, шифр структуры – «1T8I» [28].

Расчет конформаций соединений **7** с минимумом энергии производили при помощи программного пакета Vconf [10], получившиеся структуры оптимизированы методом PRIRODA [18]. Наложение структур производили при помощи программного пакета Marvin Beans [7], результат визуализировался (рис. 2). В качестве модельного выбрано соединение **7z**, для сравнения использована структура камптотецина.

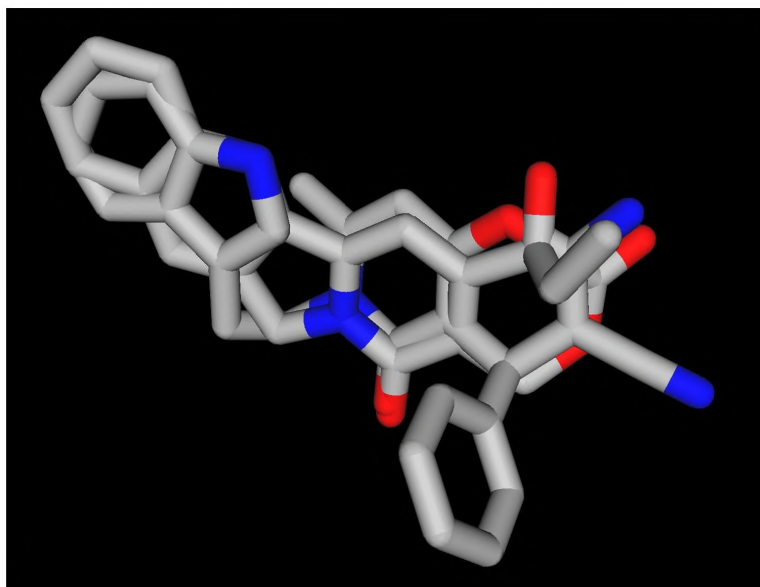


Рис. 2. Наложение структуры камптотецина и соединения **7z**

Как видим из рисунка, достигается достаточно точное совпадение плоской молекулы камптотецина со структурой соединения **7z**. Совпадают положения индольного и хинолинового атомов азота, атомов азота и атомов кислорода оксогрупп в кольце D, близки положения заместителей в кольце E, необходимые для образования водородных связей с комплексом топоизомеразы I-ДНК. Значимое отличие – расположение объемного заместителя в положении 4' в структуре **7z** – не совпадает с расположением этильной группы камптотецина в кольце E.

Обнаружение существенной близости пространственного строения модельного соединения **7z** с камптотецином послужило основанием для экспериментальной проверки предположения о возможности проявления цитотоксической активности синтезированных пирано[3,2-*c*]пиридин-2-онов **7**.

Ряд этих соединений был испытан на линии острой миелоидной лейкемии (ОМЛ) MV-4-11.¹ Данная клеточная линия содержит мутантную киназу FLT3 ITD и чувствительна к ее ингибиторам: например, sorafenib, sunitinib.

Для количественной оценки активности ряда исследуемых соединений был использован MTS-метод, в трех повторах с инкубированием культуры клеток на протяжении 72 ч.

Метод заключается в инкубировании исследуемой клеточной линии в присутствии МТТ (3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромид) и добавлении исследуемого вещества в определенной концентрации. При физиологических значениях pH (5.5–6.0) восстановители (альдозы, глутатион, аскорбиновая кислота, цистеин), в норме присутствующие в клетке, не восстанавливают МТТ, поэтому углубление окраски раствора свидетельствует о ферментативной активности и, соответственно, наличии живых клеток. Таким образом, метод колориметрии позволяет получить достаточно точные данные.

Полученные в результате исследования результаты представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2

Цитотоксическая активность соединений **7 а-р, г-х**

Соединение 7	R	R'	Ar	% выживших клеток; конц.: 1 мкМ	Статистич. отклонение	% выживших клеток; конц.: 10 мкМ	Статистич. отклонение
—	—	—	—	Контроль: IC50 камптотецин — 30 нМ			
7a	5-Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	100	0,03	80	0,19
7b	5-Cl	CH ₃	(4-OCH ₃)C ₆ H ₄	94	0,06	80	0,09
7c	5-Cl	CH ₃	(4-F-C ₆ H ₅)	83	0,01	65	0,17
7d	H	CH ₃	4-пиридил	92	0,01	94	0,12
7e	H	CH ₃	(4-OH-3-OCH ₃)C ₆ H ₃	86	0,01	90	0,16
7f	H	CH ₃	(2-фурил)	90	0,05	84	0,03
7g	H	CH ₃	4-хинолил	99	0,04	88	0,02

¹ Выражаем благодарность лаборатории ASINEX за проведенные испытания.

Соединение 7	R	R ¹	Ar	% выживших клеток; конц.: 1 мкМ	Статистич. отклонение	% выживших клеток; конц.: 10 мкМ	Статистич. отклонение
7h	H	CH ₃	(4-морфолино) C ₆ H ₄	107	0,02	99	0,05
7i	H	CH ₃	(4-OCH ₃)C ₆ H ₄	97	0,02	96	0,05
7j	H	CH ₃	(3-Br-4-OC ₂ H ₅ -5-OCH ₃)C ₆ H ₂	96	0,01	79	0,11
7k	H	CH ₃	(4-F)C ₆ H ₄	85	0,01	97	0,04
7l	H	CH ₃	(3-Br-4-OAc-5-OCH ₃)C ₆ H ₂	91	0,01	102 ¹	0,04
7m	H	CH ₃	(3-OH-4-OCH ₃)C ₆ H ₃	88	0,03	71	0,02
7n	H	CH ₃	(3-NO ₂)C ₆ H ₄	92	0,06	80	0,02
7o	H	CH ₃	5-индоллил	99	0,1	82	0,04
7p	H	CH ₃	3-пиридил	105	0,01	95	0,07
7r	7-Cl	CH ₃	(3-Br-4-OAc-5-OCH ₃)C ₆ H ₂	91	0,01	46	0,04
7s	5-Me	CH ₃	C ₆ H ₅	88	0,02	90	0,08
7t	5-Me	CH ₃	(3,4-метилендиокси)C ₆ H ₃	94	0,02	85	0,11
7u	5-Me	CH ₃	(4-SCH ₃)C ₆ H ₄	87	0,03	109	0,04
7v	5-Me	CH ₃	(3-OH-4-OCH ₃)C ₆ H ₃	96	0,06	76	0,02
7w	5-F	CH ₃	4-OCH ₃) C ₆ H ₄	100	0,03	101	0,06
7x	7-OCH ₃	CH ₃	4-пиридил	111	0,06	83	0,02

Как видим из данных таблицы 2, наибольшую активность в концентрации 1 мкМ проявили соединения **7с** и **7к**, содержащие в молекуле атомы фтора и хлора. При концентрации испытуемого вещества 10 мкМ наиболее активными оказались вещества **7с** и **7r** с атомами фтора, хлора и брома, а также пиранопиридоны **7m** и **7v**, имеющие в арильном заместителе гидрокси- и метокси-группы. Общий вывод заключается в том, что исследованные вещества, несмотря на определенное структурное сходство с камптотецином, не подавляют в значительной степени (статистически значимо) жизнеспособность клеток (указан процент выживших клеток). Для сравнения, IC₅₀ камптотецина (контрольное соединение в данном эксперименте), составила 30 нМ, т.е. 100%-ая гибель клеток при 1 и 10 мкМ соответственно.

Причиной столь сильного различия в активности могут быть существенные отличия реальной активной конформации молекул **7** от расчетной пространственной

¹ Значения > 100% могут означать дополнительное размножение глеток.

структуры модельного соединения **7z**. Это может быть связано с неплоским строением молекул испытуемых веществ, что влечет за собой затруднения при образовании переходной структуры и, как следствие, несоответствие этой структуры конформации рецептора. Данное предположение, однако, требует дополнительной экспериментальной проверки.

Таким образом, трехкомпонентной реакцией пиридонотриптаминов, ароматических альдегидов и малонитрила получено 26 новых производных пирано[3,2-*c*]пиридонов, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений. Проведены первичные испытания синтезированных соединений на цитотоксическую активность.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker-WM-400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе Carlo Erba 1106 в аналитической лаборатории ИНЭОС РАН имени А.Н. Несмеянова. Температуры плавления определены в незапаянных капиллярах в электронагреваемом блоке.

Контроль за ходом реакций и чистотой соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol-254, элюент бутанол – уксусная кислота – вода, 7:1:1, проявление парами иода или УФ светом.

Пиридонотриптамины **5 a-g** получены по методике, приведенной в работе [3].

4-(4'-Морфолино)бензальдегид 6h получен по методике [23], т. пл. 68–69°C (лит. 69°C).

3-Бром-5-метокси-4-этоксibenзальдегид 6i получен по методике [24], т. пл. 55–56 °С (лит. 55.9 °С).

4-Ацетокси-3-Бром-5-метоксибензальдегид 6j получен по методике [9], т. пл. 82–84 °С (лит. 84°C).

5-Индолилкарбальдегид 6m получен по методике [29], т. пл. 100–101°C (лит. 99.5–100.5°C).

Ароматические альдегиды **6 a-g, i, k, l, n-p** являются коммерческими реагентами из каталогов Aldrich и Acros.

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-R¹-(4-7)-R-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-арил-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-*c*]пиридин-3'-карбонитрилы 7a-z (общая методика).

В колбу на 10 мл помещают 0.5 ммоль пиридонотриптамина **5 a-g**, 0.55 ммоль альдегида **6 a-p**, 36 мг (0.55 ммоль) малонитрила, 0.2 мл триэтиламина, 4 мл EtOH и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Через 15–20 мин. первоначально нерастворимые компоненты переходят в раствор и к концу первого часа начинает выпадать осадок продукта **7a-z**. Смесь охлаждают, разбавляют равным объемом Et₂O и оставляют для полной кристаллизации на 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре Et₂O и перекристаллизовывают из EtOH. Выход – 64–90%.

По этой методике получают соединения **7 a-z**.

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-5-хлор-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-фенил-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-*c*]пиридин-3'-карбонитрил (7a). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц)¹: 2.01 (3H, с, 7'-CH₃); 2.09 (3H, с, 2-CH₃); 2.85 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.91

¹ Здесь и далее положения протонов арильных (Ar) и гетарильных (Het) ядер в спектре обозначены цифрами с двумя штрихами (например, 2").

(1H, м) и 3.95 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.43 (1H, с, 4'-H); 5.91 (1H, с, 8'-H); 6.85 (2H, уш. с, NH_2); 6.95 (1H, дд, $J=8.5$, $J=1.7$, H-6); 7.20-7.29 (6H, м, H-7, H-Ph); 7.35 (1H, д, $J=1.7$, H-4); 10.86 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-5-хлор-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4"-метоксифенил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7b). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (3H, с, 7'- CH_3); 2.10 (3H, с, 2- CH_3); 2.86 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.72 (3H, с, OCH_3); 3.89 (1H, м) и 4.00 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.38 (1H, с, 4'-H); 5.92 (1H, с, 8'-H); 6.85 (2H, д, $J=8.8$, H-3" и H-5" Ar); 6.94 (2H, уш. с, NH_2); 6.96 (1H, дд, $J=8.5$, $J=2.0$, H-6); 7.12 (2H, д, $J=8.8$, H-2" и H-6" Ar); 7.22 (1H, д, $J=8.5$, H-7); 7.38 (1H, д, $J=2.0$, H-4); 10.95 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-5-хлор-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4"-фторфенил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7с). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.01 (3H, с, 7'- CH_3); 2.08 (3H, с, 2- CH_3); 2.86 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.90 (1H, м) и 4.00 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.45 (1H, с, 4'-H); 5.93 (1H, с, 8'-H); 6.96 (1H, дд, $J=8.8$, $J=1.9$, H-6); 7.01 (2H, уш. с, NH_2); 7.11 (2H, т, $J=8.8$, H-3", H-5" Ar); 7.22 (1H, д, $J=8.8$, H-7); 7.24 (2H, дд, $J=8.8$, $J_{\text{HF}}=5.5$, H-2", H-6" Ar); 7.37 (1H, д, $J=1.9$, H-4); 10.94 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4"-пиридил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7d). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.00 (3H, с, 7'- CH_3); 2.05 (3H, с, 2- CH_3); 2.83 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.92 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.43 (1H, с, 4'-H); 5.92 (1H, с, 8'-H); 6.86 (1H, т, $J=7.8$, H-5); 6.93 (1H, т, $J=7.8$, H-6); 7.10 (2H, уш. с, NH_2); 7.17 (1H, д, $J=7.8$, H-7); 7.18 (2H, д, $J=6.0$, H-2" и H-6" Het); 7.29 (1H, д, $J=7.8$, H-4); 8.46 (2H, д, $J=8.6$, H-3", H-5" Het); 10.66 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-оксо-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (7e). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.96 (3H, с, 7'- CH_3); 2.05 (3H, с, 2- CH_3); 2.82 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.71 (3H, с, OCH_3); 3.93 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.30 (1H, с, 4'-H); 5.86 (1H, с, 8'-H); 6.51 (1H, дд, $J=7.8$, $J=1.8$ H-5" Ar); 6.66 (1H, д, $J=7.8$, H-6" Ar); 6.82 (1H, д, $J=1.8$, H-2" Ar); 6.86 (1H, т, $J=7.4$, H-5); 6.93 (1H, т, $J=7.4$, H-6); 7.17 (1H, д, $J=7.4$, H-7); 7.33 (1H, д, $J=7.3$, H-4); 8.77 (1H, уш. с, OH); 10.68 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(2"-фурил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7f) Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (3H, с, 7'- CH_3); 2.08 (3H, с, 2- CH_3); 2.87 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.96 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.53 (1H, с, 4'-H); 5.89 (1H, с, 8'-H); 6.10 (1H, д, $J=3.2$, H-3" Het); 6.31 (1H, дд, $J=3.2$, $J=1.8$, H-4" Het); 6.87 (1H, т, $J=7.8$, H-5); 6.93 (1H, т, $J=7.8$, H-6); 7.05 (2H, уш. с, NH_2); 7.18 (1H, д, $J=8.0$, H-7); 7.37 (1H, д, $J=7.8$, H-4); 7.45 (1H, д, $J=1.8$, H-5" Het); 10.70 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4"-хинолил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7g). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.03 (3H, с, 7'- CH_3); 2.07 (3H, с, 2- CH_3); 2.80 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.91 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5.40 (1H, с, 4'-H); 6.00 (1H, с, 8'-H); 6.87 (1H, т, $J=7.1$, H-5); 6.94 (3H, м, NH_2 , H-6); 7.13 (1H, д, $J=4.4$, H-3" Het); 7.19 (1H, $J=8.1$, H-7); 7.27 (1H, д, $J=7.7$, H-4); 7.66 (1H, т, $J=7.3$, H-7" Het); 7.78 (1H, т, $J=8.1$, H-6" Het); 8.04 (1H, д, $J=8.5$, H-5" Het); 8.51 (1H, д, $J=9.0$, H-8" Het); 8.80 (1H, д, $J=4.4$, H-2" Het); 10.60 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4"-морфолинофенил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил

(7h). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, с, 7'- CH_3); 2.12 (3H, с, 2- CH_3); 2.87 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.06 (4H, м, CH_2NCH_2); 3.72 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.97 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.34 (1H, с, 4'-H); 5.89 (1H, с, 8'-H); 6.78 (2H, уш. с, NH_2); 6.86 (2H, д, $J=8.6$, H-3" и H-5" Het); 6.90-6.97 (2H, м, H-5, H-6); 7.07 (2H, д, $J=8.6$, H-2" и H-6" Het); 7.21 (1H, д, $J=8.5$, H-7); 7.35 (1H, д, $J=8.5$, H-4); 10.60 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)-этил]-5'-оксо-4'-(4"-метоксифенил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7i). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.98 (3H, с, 7'- CH_3); 2.05 (3H, с, 2- CH_3); 2.81 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.68 (3H, с, OCH_3); 3.91 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.33 (1H, с, 4'-H); 5.89 (1H, с, 8'-H); 6.82 (2H, д, $J=8.7$, H-3" и H-5" Ar); 6.86 (1H, м, H-5); 6.93 (1H, м, H-6); 6.94 (2H, уш. с, NH_2); 7.08 (2H, д, $J=8.7$, H-2" и H-6" Ar); 7.17 (1H, д, $J=8.1$, H-7); 7.31 (1H, д, $J=8.2$, H-4); 10.70 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(3"-бром-5"-метокси-4"-этоксифенил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7j). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J=7.2$, CH_2CH_3); 1.98 (3H, с, 7'- CH_3); 2.07 (3H, с, 2- CH_3); 2.89 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.98 (2H, к, $J=7.2$, CH_2CH_3); 4.02 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.45 (1H, с, 4'-H); 5.87 (1H, с, 8'-H); 6.90 (4H, м, H-5, H-6, NH_2); 8'-H); 6.96 (1H, д, $J=1.7$, H-6" Ar); 7.02 (1H, д, $J=1.7$, H-2" Ar); 7.20 (1H, д, $J=7.8$, H-7); 7.33 (1H, д, $J=8.1$, H-4); 10.54 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4"-фторфенил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7k). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (3H, с, 7'- CH_3); 2.09 (3H, с, 2- CH_3); 2.87 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.98 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.46 (1H, с, 4'-H); 5.90 (1H, с, 8'-H); 6.89 (1H, м, H-5); 6.90 (2H, уш. с, NH_2); 6.97 (1H, м, H-6); 7.11 (2H, дд, $J_o=8.5$, $J_{\text{HF}}=8.9$, H-3", H-5" Ar); 7.21 (1H, м, H-7); 7.25 (2H, дд, $J_o=8.5$, $J_{\text{HF}}=6.0$, H-2", H-6" Ar); 7.33 (1H, д, $J=7.7$, H-4); 10.60 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4"-ацетокси-3"-бром-5"-метоксифенил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7l). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.00 (3H, с, 7'- CH_3); 2.07 (3H, с, 2- CH_3); 2.29 (3H, с, COCH_3); 2.90 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.80 (3H, с, OCH_3); 4.02 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.52 (1H, с, 4'-H); 5.92 (1H, с, 8'-H); 6.90 (1H, м, H-5); 6.96 (1H, с, H-6" Ar); 7.00 (3H, м, H-6, NH_2); 7.11 (1H, с, H-2" Ar); 7.21 (1H, д, $J=7.9$, H-7); 7.37 (1H, д, $J=7.8$, H-4); 10.95 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(3"-гидрокси-4"-метоксифенил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7m). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, с, 7'- CH_3); 2.13 (3H, с, 2- CH_3); 2.89 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.73 (3H, с, OCH_3); 4.00 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.31 (1H, с, 4'-H); 5.87 (1H, с, 8'-H); 6.63 (1H, м, H-6" Ar); 6.66 (1H, с, H-2" Ar); 6.70 (2H, уш. с, NH_2); 6.83 (1H, д, $J=8.1$, H-5" Ar); 6.90-6.98 (2H, м, H-5, H-6); 7.21 (1H, д, $J=7.9$, H-7); 7.36 (1H, д, $J=7.9$, H-4); 8.66 (1H, уш. с, OH); 10.69 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(3"-нитрофенил)-5',6'-дигидро-4'H-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7n). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.99 (3H, с, 7'- CH_3); 2.03 (3H, с, 2- CH_3); 2.85 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.97 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.66 (1H, с, 4'-H); 5.97 (1H, с, 8'-H); 6.88 (1H, т, $J_{45}=7.8$, $J_{56}=7.0$, $J_{57}=0.9$, H-5); 6.96 (1H, т, $J_{56}=7.0$, $J_{67}=8.0$, $J_{46}=0.8$, H-6); 7.17 (2H, уш. с, NH_2); 7.20 (1H, д, $J_{67}=8.0$, $J_{57}=0.9$, H-7); 7.31 (1H, д, $J_{45}=7.8$, $J_{46}=0.8$, H-4); 7.65 (1H, т, $J=7.9$, H-5" Ar); 7.75 (1H, д, $J=7.9$, H-6" Ar); 8.05 (1H, т, $J=2.0$, H-2" Ar); 8.11 (1H, дд, $J_o=8.1$, $J_m=2.3$, $J_m=1.0$, H-4" Ar); 10.70 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-метил-1*H*-индол-3-ил]этил]-5'-оксо-4'-(5''-индолил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7о). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.05 (3H, с, 7'-CH₃); 2.10 (3H, с, 2-CH₃); 2.85 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.94 (2H, м, CH₂CH₂N); 4.47 (1H, с, 4'-H); 5.94 (1H, с, 8'-H); 6.39 (1H, уш. с, Н-3'' Het); 6.77 (2H, уш. с, NH₂); 6.89 (1H, т, *J*=7.6, Н-5); 6.96 (1H, д, *J*=7.5, Н-6'' Het); 6.97 (1H, т, *J*=7.6, Н-6); 7.20 (1H, д, *J*=7.6, Н-7 Ar); 7.28 (1H, уш. с, Н-2'' Het); 7.31 (1H, д, *J*=7.5, Н-7'' Het); 7.34 (1H, д, *J*=7.6, Н-4); 7.36 (1H, с, Н-4'' Het); 10.70 (1H, уш. с., NH); 11.00 (1H, уш. с, NH Het).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(3''-пиридил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7р). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.01 (3H, с, 7'-CH₃); 2.07 (3H, с, 2-CH₃); 2.86 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.96 (2H, м, CH₂CH₂N); 4.49 (1H, с, 4'-H); 5.94 (1H, с, 8'-H); 6.90 (1H, т, *J*=7.7, Н-5); 6.97 (1H, т, *J*=7.7, Н-6); 7.10 (2H, уш. с, NH₂); 7.21 (1H, д, *J*=7.7, Н-7); 7.31 (1H, д, *J*=7.7, Н-4); 7.35 (1H, дд, *J*=7.8, *J*=4.7, Н-5'' Het); 7.58 (1H, дт, *J*=7.8, *J*=1.9, Н-6'' Het); 8.43 (1H, дд, *J*=4.7, *J*=1.5, Н-4'' Het); 8.49 (1H, д, *J*=1.9, Н-2'' Het); 10.70 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-7-хлор-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4''-метилтиофенил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7q). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.04 (3H, с, 7'-CH₃); 2.14 (3H, с, 2-CH₃); 2.45 (3H, с, SCH₃); 2.88 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.96 (2H, м, CH₂CH₂N); 4.39 (1H, с, 4'-H); 5.94 (1H, с, 8'-H); 6.92 (1H, т, *J*=7.5, Н-5); 7.00 (2H, уш. с, NH₂); 7.04 (1H, д, *J*=7.5, Н-6); 7.15 (2H, д, *J*=7.5, Н-2'' и Н-6'' Ar); 7.21 (1H, д, *J*=7.5, Н-3'', Н-5'' Ar); 7.30 (1H, д, *J*=7.5, Н-4); 11.04 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-7-хлор-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4''-ацетокси-3''-бром-5''-метоксифенил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7r). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.99 (3H, с, 7'-CH₃); 2.10 (3H, с, 2-CH₃); 2.31 (3H, с, COCH₃); 2.91 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.80 (3H, с, OCH₃); 4.00 (2H, м, CH₂CH₂N); 4.52 (1H, с, 4'-H); 5.95 (1H, с, 8'-H); 6.92 (1H, т, *J*=7.80, Н-5); 6.94 (1H, д, *J*=1.8, Н-6'' Ar); 7.05 (1H, д, *J*=7.80, Н-6); 7.11 (1H, д, *J*=1.8, Н-2'' Ar); 7.13 (2H, уш. с, NH₂); 7.35 (1H, д, *J*=7.8, Н-4); 11.05 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2,5-диметил-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-фенил-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7s). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.98 (3H, с, 7'-CH₃); 2.04 (3H, с, 2-CH₃); 2.32 (3H, с, 5-CH₃); 2.85 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.97 (2H, м, CH₂CH₂N); 4.44 (1H, с, 4'-H); 5.88 (1H, с, 8'-H); 6.78 (1H, дд, *J*=8.0, *J*=1.1, Н-6); 6.85 (2H, уш. с, NH₂); 7.08 (1H, д, *J*=8.0, Н-7); 7.10 (1H, д, *J*=1.1, Н-4); 7.21 (2H, м, Н-2'', Н-6'' Ph); 7.30 (3H, м, Н-3'', Н-4'', Н-5'' Ph); 10.45 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2,5-диметил-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(3'',4''-метилendioксифенил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7t). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.92 (3H, с, 7'-CH₃); 2.02 (3H, с, 2-CH₃); 2.28 (3H, с, 5-CH₃); 2.81 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.97 (2H, м, CH₂CH₂N); 4.34 (1H, с, 4'-H); 5.86 (1H, с, 8'-H); 5.93 (1H, с, OCH₂O); 5.94 (1H, с, OCH₂O); 6.62 (1H, дд, *J*=8.1, *J*=1.5, Н-6'' Ar); 6.68 (1H, д, *J*=1.5, Н-2'' Ar); 6.75 (1H, дд, *J*=8.2, *J*=0.9, Н-6); 6.79 (1H, д, *J*=8.1, Н-5''); 6.97 (2H, уш. с, NH₂); 7.05 (1H, д, *J*=8.2, Н-7); 7.08 (1H, д, *J*=0.9, Н-4); 10.95 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2,5-диметил-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4''-метилтиофенил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7u). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.93 (3H, с, 7'-CH₃); 2.01 (3H, с, 2-CH₃); 2.28 (3H,

с, 2-CH₃); 2.40 (3H, с, SCH₃); 2.81 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.84 (1H, м) и 3.95 (1H, м, CH₂CH₂N); 4.36 (1H, с, 4'-H); 5.87 (1H, с, 8'-H); 6.75 (1H, д, *J*=8.2, H-6); 6.90 (2H, уш. с, NH₂); 7.06 (1H, д, *J*=8.2, H-7); 7.08 (1H, с, H-4); 7.11 (2H, д, *J*=8.7, H-2" и H-6" Ar); 7.17 (2H, д, *J*=8.7, H-3", H-5" Ar); 10.54 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2,5-диметил-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(3"-гидрокси-4"-метоксифенил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7v). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.04 (3H, с, 7'-CH₃); 2.16 (3H, с, 2-CH₃); 2.20 (3H, с, 5-CH₃); 2.89 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.73 (3H, с, OCH₃); 3.94 (1H, м) и 4.00 (1H, м, CH₂CH₂N); 4.28 (1H, с, 4'-H); 5.93 (1H, с, 8'-H); 6.61 (1H, д, *J*=8.5, H-5" Ar); 6.62 (1H, с, H-2" Ar); 6.83 (1H, д, *J*=8.5, H-6"); 6.93 (2H, уш. с, NH₂); 7.04 (1H, д, *J*=7.5, H-6); 7.17 (1H, д, *J*=7.5, H-7); 7.32 (1H, д, *J*=2.0, H-4); 10.95 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-5-фтор-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4"-метоксифенил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7w). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.00 (3H, с, 7'-CH₃); 2.05 (3H, с, 2-CH₃); 2.80 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.69 (3H, с, OCH₃); 3.85 (1H, м) и 3.95 (1H, м, CH₂CH₂N); 4.31 (1H, с, 4'-H); 5.90 (1H, с, 8'-H); 6.76 (1H, т, *J*=9.1, *J*=2.3, H-6); 6.81 (2H, д, *J*=8.7, H-3", H-5" Ar); 6.95 (2H, уш. с, NH₂); 7.07 (2H, д, *J*=8.7, H-2", H-6" Ar); 7.11 (1H, дд, *J*_{HF}=10.1, *J*=2.3, H-4); 7.16 (1H, дд, *J*=8.7, *J*_{HF}=4.6, H-7); 10.80 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-7-метокси-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-(4"-пиридил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7x). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.01 (3H, с, 7'-CH₃); 2.06 (3H, с, 2-CH₃); 2.84 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.88 (3H, с, OCH₃); 3.98 (2H, м, CH₂CH₂N); 4.46 (1H, с, 4'-H); 5.92 (1H, с, 8'-H); 6.56 (1H, д, *J*=7.7, H-6); 6.82 (1H, т, *J*=7.7, H-5); 6.93 (1H, д, *J*=7.7, H-4); 7.00 (2H, уш. с, NH₂); 7.21 (2H, д, *J*=5.2, H-2" и H-6" Нет); 8.49 (2H, д, *J*=5.2, H-3", H-5" Нет); 10.70 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-фенил-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7y). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.04 (3H, с, 7'-CH₃); 2.11 (3H, с, 2-CH₃); 2.90 (2H, м, CH₂CH₂N); 4.00 (2H, м, CH₂CH₂N); 4.44 (1H, с, 4'-H); 5.92 (1H, с, 8'-H); 6.89 (2H, уш. с, NH₂); 6.91 (1H, т, *J*=7.6, H-6); 6.98 (1H, т, *J*=7.6, H-5); 7.20-7.24 (4H, м, H-7, H-2", H-4", H-6" Ph); 7.29-7.36 (3H, м, H-4, H-3" и H-5" Ph); 10.86 (1H, уш. с, NH).

2-Амино-7-метил-6-[(1*H*-индол-3-ил)этил]-5'-оксо-4'-фенил-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-с]пиридин-3'-карбонитрил (7z). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.21 (3H, с, 7'-CH₃); 2.88 (1H, м) и 2.98 (1H, м, CH₂CH₂N); 4.03 (1H, м) и 4.12 (1H, м, CH₂CH₂N); 4.44 (1H, с, 4'-H); 5.97 (1H, с, 8'-H); 6.89 (2H, уш. с, NH₂); 6.96 (1H, т, *J*=7.7, H-6); 7.04-7.09 (2H, м, H-5, H-2); 7.19-7.24 (3H, м, H-2", H-4", H-6" Ph); 7.30-7.34 (3H, м, H-7, H-3" и H-5"); 7.45 (1H, д, *J*=7.7, H-4); 10.76 (1H, уш. с, NH).

Библиографический список

1. Бидыло Т.И., Юровская М.А. Химия гетероциклических соединений. 2012. С. 493.
2. Лайтанов Р.К., Токмаков Г.П., Денисов П.Д., Пржевальский Н.М. Синтез триптамина по Грандбергу для мультикомпонентных реакций // Известия ТСХА. 2012. Вып. 5. С. 123–129.
3. Лайтанов Р.К., Токмаков Г.П., Пржевальский Н.М. Синтез новых биологически активных производных пиридинонов-2 с фрагментом триптамина // Известия ТСХА. 2014. Вып. 4. С. 90–101.

4. Мagedov И.В., Евдокимов Н.М., Пржевальский Н.М. Новые мультикомпонентные методы синтеза соединений с противораковой активностью // Известия ТСХА. 2009. Вып. 1. С. 115–127.
5. Рожкова Е.Н. Дис., канд. хим. наук. Москва, 2011.
6. Токмаков Г.П., Пржевальский Н.М., Рожкова Е.Н., Нам Н.Л. Мультикомпонентный синтез новых производных пирано[3,2-с]пиридола. Известия ТСХА. 2009. Вып. 2. С. 169.
7. Advanced chemical editor for drawing chemical structures, queries and reactions. 2015. [Online]. Available: <https://www.chemaxon.com/products/marvin/marvinsketch/>.
8. Barceloux D.G. Tryptamine designer drugs, in Medical Toxicology of Drug Abuse. John Wiley & Sons, Inc: Hokoden, 2012. Chapter 11. 193 p.
9. Cartwright N.J., Haworth R.D. Journal of the Chemical Society (Resumed). 1944. P. 535–537.
10. Chen W., Huang J., and Gilson M. K. Identification of Symmetries in Molecules and Complexes. J. Chem. Inf. Model. 2004. Vol. 44. № 4. P. 1301–1313.
11. Eles J., Kalas G., Greiner I. et. al. Synthesis of vinca alkaloids and related compounds. Tetrahedron. 2002. Vol. 58. P. 8921–8927.
12. Fan X., Feng D., Qu Y. et. al. Practical and efficient synthesis of pyrano[3,2-с]pyridone, pyrano[4,3-Ь]pyran and their hybrids with nucleoside as potential antiviral and antileishmanial agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010. Vol. 20. № 3. P. 809–813.
13. Gorobets N.Yu., Yousefi B.H., Belaj F., Kappe C.O. Tetrahedron. 2004. Vol. 60. P. 8633.
14. Hosoya R., Yugami T., Yoshida S. et.al. Japan Pat. 07.267.962-A (Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 143744 k).
15. Ivanov I.C., Stoyanov E.V. et. al. Synthesis of substituted 1,2-dihydro-2-imino-7-methyl-1,6(6H)-naphthyridin-5-ones. Liebigs Annalen. 1997. № 8. P. 1777–1781.
16. Jessen H.J., Gademann K. 4-Hydroxy-2-pyridone alkaloids: structures and synthetic approaches. Natural Product Report. 2010. № 27. P. 1168–1185.
17. Kochanowska-Karamyan A.J., Hamman M.T. Chem. Rev. 2010. Vol. 110. P. 5299.
18. Laikov D. N., Ustynyuk Y. A. PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing. Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. № 3. P. 820–826
19. Magedov I.V., Manpadi M., Evdokimov N.M., Elias E.M., Rozhkova E., Ogasawara M.A., Bettale J.D., Przheval'skii N.M., Rogelj S., Kornienko A. Antiproliferative and apoptosis inducing properties of pyrano[3,2-с]pyridones accessible by a one-step multicomponent synthesis. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2007. Vol. 17. P. 3872–3876.
20. Magedov I., Manpadi M., Ogasawara M., Dhawan A., Rogelj S., Van Slambrouck S., Steelant W., Evdokimov N., Uglinskii P.Y., Elias E., Knee E., Tongwa P., Antipin M., Kornienko A. Structural Simplification of Bioactive Natural Products with Multicomponent Synthesis. 2. Antiproliferative and Antitubulin Activities of Pyrano[3,2-с]pyridones and Pyrano[3,2-с]quinolones. J. Med. Chem. 2008. № 51. P. 2561–2570.
21. Magedov I.V., Manpadi M., Van Slambrouck S., Steelant W.F.A., Rozhkova E., Przheval'skii N.M., Rogelj S., Kornienko A. Discovery and Investigation of Antiproliferative and Apoptosis-Inducing Properties of New Heterocyclic Podofyllotoxin Analogues Accessible by a One-Step Multicomponent Synthesis. J. Med. Chem. 2007. № 50. P. 5183–5192.
22. Moore H.W. Bioactivation as a model for drug design bioreductive alkylation. Science. 1977. Vol. 197. № 4303. P. 527–532.
23. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Arinova A.E., et. al. Russian Journal of General Chemistry. 2013. Vol. 83. № 10. P. 1864–1868.
24. Peyton J., Shulgin A.T. Journal of Medicinal Chemistry. 1984. Vol 27. № 27. P. 881–888.
25. Poroikov V. Computer-assisted prediction and design of Multitargeted drugs. Med. Chem. Res. 2010. Vol. 19. P. 30.
26. Przheval'ski N.M., Laypanov R.K, Tokmakov G.P., Rozhkova E.N. New derivatives of pyranopyridones with tryptamine fragment: synthesis and biological activity. 8-th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry. September 20–24, 2014, Tbilisi, Georgia. P. 179–180.

27. Staker B. L., Feese M. D., Cushman M., et al. Structures of Three Classes of Anticancer Agents Bound to the Human Topoisomerase I–DNA Covalent Complex. *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. № 7. P. 2336–2345.

28. Staker B. L., Feese M. D., Cushman M., et al. Human DNA Topoisomerase I (70 Kda) In Complex With The Poison Camptothecin and Covalent Complex With A 22 Base Pair DNA Duplex. 2005. [Online]. Available: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1T8I>.

29. Somei M., Saida Y., Komura N. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1986. Vol. 34. № 10. P. 4116–4125.

30. Ugi I., Heck S. The multicomponent reactions and their libraries for natural and preparative chemistry. *Comb. Chem. High Throughput Screening.* 2001. Vol. 4. P. 1–34.

31. Zhang C., Jin L., Mondie B. et al. Leporin B. A novel hexokinase II gene inducing agent from an unidentified fungus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2003. Vol. 13. № 8. P. 1433–1435.

32. Zhu J. *Multicomponent Reactions.* Weinheim. 2005. H. Bienyame (Ed.), Wiley-VCH.

33. Zunino F., Dallavalle S., Laccabuea D. et al. Current status and perspectives in the development of camptothecins. *Curr. Pharm. Des.* 2002. Vol. 8. № 27. P. 2505–2520.

THREE-COMPONENT SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF PYRANO[3,2-*c*]PYRIDONES

N.M. PRZHEVALSKII, R.K. LAYPANOV, G.P. TOKMAKOV, E.N. ROZHKOVA

(Russian Timiryazev State Agrarian University)

*New derivatives of pyrano[3,2-*c*]pyridones 7 were synthesized by three-component reaction of pyridonotryptamines 5, aromatic aldehydes 6 and malononitril. The reaction of a mixture of these compounds proceeds smoothly in refluxing ethanol containing small quantity of Et₃N. The product yield is 64–90%. The structure of pyrano[3,2-*c*]pyridones with tryptamine fragment 7 (26 compounds) was proved by ¹H NMR and confirmed by elemental analysis. Such heterocyclic rings represent analogous of biologically active natural and synthetic compounds. The pyranopyridones 7 were tested for cytotoxic activity using cell line acute myeloid leukemia MV-4-11. The cytotoxic activity of a number compounds was found, but it was lower than the camptothecin activity.*

Key words: tryptamines, pyridones, pyranopyridones, aromatic aldehydes, multicomponent reactions, biological activity.

Пржевальский Николай Михайлович — д. х. н., проф. кафедры физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, Москва, Тимирязевский проезд, д. 2/4; тел.: (499) 976-16-39; e-mail: prjevalski@mail.ru).

Токмаков Геннадий Петрович — к. х. н., доц. кафедры физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, Москва, Тимирязевский проезд, д. 2/4; тел.: (499) 976-16-39).

Лайпанов Рустам Казиевич — соиск. кафедры физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, Москва, Тимирязевский проезд, д. 2/4; тел.: (499) 976-16-39).

Рожкова Елена Николаевна — к. х. н., ст. преп. кафедры физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, Москва, Тимирязевский проезд, д. 2/4; тел.: (499) 976-16-39).

Przhevalski Nikolai Mikhailovich — Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Physical and Organic Chemistry, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskiy proezd, 2/4; tel.: +7 (499) 976-16-39; e-mail: prjevalski@mail.ru).

Tokmakov Gennadiy Petrovich — PhD in Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Physical and Organic Chemistry, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskiy proezd, 2/4; tel.: +7 (499) 976-16-39).

Laypanov Rustam Kazievich — scientific degree applicant of the Department of Physical and Organic Chemistry, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskiy proezd, 2/4; tel.: +7 (499) 976-16-39).

Rozhkova Elena Nikolaevna — PhD in Chemical Sciences, senior lecturer of the Department of Physical and Organic Chemistry, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskiy proezd, 2/4; tel.: +7 (499) 976-16-39).