

УДК 547.751.04

СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОНОВ-2 С ФРАГМЕНТОМ ТРИПТАМИНА*

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

(РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева)

Взаимодействием 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она с 3-ф-аминоэтил)индолами синтезированы новые производные пиридонов-2, содержащие фрагмент триптамина у атома азота. Показано, что пиридонотриптамины могут вступать в трехкомпонентную реакцию с образованием конденсированной пиранопиридоновой системы.

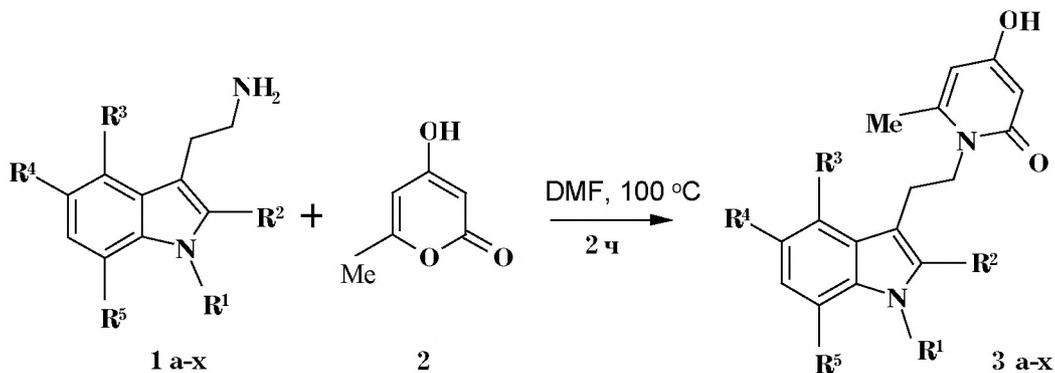
Ключевые слова: пиранон-2, пиранопиридоны, пиридоны, триптамины, реакция Грандберга.

Структурная единица пиридонов-2 присутствует в молекулах природных и синтетических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности [11, 13]. Среди них, например, противоопухолевый антибиотик диазахиномицин А [15], нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ L-697,661 [17], ингибитор фосфодиэстеразы милринон, используемый в клинике для лечения сердечной недостаточности [12]. Ряд пирано[3,2-с]пиридонов, полученных методом мультикомпонентных реакций, обнаружил цитотоксическую активность [6, 7, 14]. Кроме того, хорошо известна разнообразная биологическая активность триптамина и его производных [1]. Логично предположить, что соединения 3, содержащие в молекуле две фармакофорные группы, также проявят заметную биоактивность. Указанные соображения явились основанием для разработки способа получения новых пиридонов 3 из триптаминов 1 и 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она2 (схема 1).

Триптамины 1 синтезировали по реакции Грандберга, заключающейся во взаимодействии арилгидразинов с у-галогенокарбонильными соединениями [2], а также по частично модифицированной нами методике проведения этого синтеза [5].

Превращение пиранового цикла в пиридоновый известно [9], однако не описано использование триптаминов 1 в качестве первичного амина в этой реакции.

* Посвящается памяти безвременно ушедшего коллеги и друга Игоря Владимировича Магедова.



a-e, g, h, j-t, v-x R¹ = H, f R¹ = Ph, i R¹ = CH₂Ph; a R² = H, b-x R² = CH₃; a-c, e-x R³ = H, d R³ = CH₃; a, d-g, i, j, p, q, t, u R⁴ = H, b R⁴ = Cl, c, k R⁴ = Br, h R⁴ = Et, l R⁴ = циклогексил, m R⁴ = OMe, n, s R⁴ = Me, o R⁴ = F, r R⁴ = CF₃, v R⁴ = OPh, w R⁴ = SO₂NH₂, x R⁴ = Ph; a, b, e, f, h, i, k-o, r, v-x R⁵ = H, c, s, t, R⁵ = Br, d, j R⁵ = Me, g R⁵ = Cl, p R⁵ = F, q R⁵ = OCH₃; u R¹+ R⁵ = (CH₂)₃.

При разработке синтеза иридонотриптамина 3 по схеме 1 мы установили, что нагревание 1,5-2 ч триптамина 1 в виде основания (метод А) или соли (метод Б) и пиранона 2 в полярном апротонном растворителе (ДМФА) с последующей очисткой выпадающего осадка кристаллизацией приводит к соединениям 3 с выходом 34-56%. В методе Б необходимо добавление 1.2 эквивалента Et₃N или пиридина. Константы и выходы пиридонотриптамина 3 приведены в таблице 1. Для ряда реакций специально провели сравнение выходов пиридонов 3, полученных методами А и Б. В обоих случаях выходы оказались близки. Заместители различной электронной природы в молекуле триптамина не оказывают заметного влияния на протекающие реакции.

Таблица 1

Физико-химические характеристики соединений 3 а-х

Соединение	Т. пл., °С	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			Масс-спектр Вычислено: М Найдено: m/z [M+ H] ⁺	Выход, % (метод)
			С	Н	Н		
3а	254-256	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>71.38</u> 71,62	<u>6.26</u> 6,01	<u>10.15</u> 10,44	<u>268.3</u> 269,2	51 (Б)
3б	269-270	C ₁₇ H ₁₇ ClH ₂ O ₂	<u>64.23</u> 64,46	<u>5.30</u> 5,41	<u>8.57</u> 8,84	<u>316.8</u> 317,5	46 (А), 48 (Б)
3с	287-289*	C ₁₇ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₂	<u>46.16</u> 46,39	<u>3.82</u> 3,66	<u>6.58</u> 6,36	<u>440.1</u> 441.1	47 (А), 46 (Б)

Соединение	Т. пл., °С	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			Масс-спектр Вычислено: М Найдено: m/z [M+ H] ⁺	Выход, % (метод)
			С	Н	N		
3d	246-248	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>73.79</u> 73,52	<u>7.88</u> 6,62	<u>9.31</u> 9,03	<u>310.4</u> 311.4	40 (Б)
3e	316-317	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>72.57</u> 72,32	<u>6.60</u> 6,39	<u>9.68</u> 9,92	<u>282.3</u> 283.3	56 (А), 54 (Б)
3f	273-275	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>77.31</u> 77,07	<u>6.18</u> 6,42	<u>7.56</u> 7,82	<u>358.4</u> 359,3	50 (А), 51 (Б)
3g	271-273	C ₁₇ H ₁₇ ClH ₂ O ₂	<u>64.46</u> 64,18	<u>5.16</u> 5,41	<u>8.63</u> 8,84	<u>316.8</u> 317,5	40 (А), 42 (Б)
3h	236-237	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>73.28</u> 73,52	<u>7.40</u> 7,14	<u>9.29</u> 9,03	<u>310.4</u> 311,3	40 (А), 44 (Б)
3i	270-271	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	<u>77.39</u> 77,08	<u>6.20</u> 6,43	<u>7.27</u> 7,52	<u>372.5</u> 373,3	50 (А, Б)
3j	256-258	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>72.47</u> 72,95	<u>6.54</u> 6,81	<u>9.22</u> 9,45	<u>296.4</u> 297,3	46 (Б)
3k	292-294	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	<u>56.31</u> 56,52	<u>4.54</u> 4,76	<u>7.49</u> 7,75	<u>361.2</u> 362,1	43 (А), 38 (Б)
3l	281-282**	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>75.58</u> 75,79	<u>7.41</u> 7,69	<u>7.34</u> 7,69	<u>364.5</u> 365,4	48 (А), 46 (Б)
3m	295-297	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>69.96</u> 69,51	<u>6.16</u> 6,45	<u>8.71</u> 8,97	<u>312.4</u> 313,3	39 (А), 43 (Б)
3n	267-268	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>72.28</u> 72,57	<u>6.08</u> 5,80	<u>9.13</u> 9,45	<u>296.4</u> 297,3	45 (Б)
3o	272-274	C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₂	<u>67.25</u> 67,56	<u>5.39</u> 5,71	<u>9.01</u> 9,33	<u>300.3</u> 301,2	47 (Б)
3p	258-259	C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₂	<u>67.70</u> 67,99	<u>5.48</u> 5,80	<u>9.12</u> 9,34	<u>300.3</u> 301,4	47 (Б)
3q	281-283	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>69.52</u> 69,21	<u>6.17</u> 6,38	<u>8.70</u> 8,97	<u>312.4</u> 313,3	45 (А), 44 (Б)
3r	248-250	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂	<u>61.40</u> 61,71	<u>4.61</u> 4,83	<u>8.28</u> 8,00	<u>350.3</u> 351,2	52 (Б)
3s	292-293	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₂ O ₂	<u>57.34</u> 57,61	<u>5.22</u> 5,43	<u>7.19</u> 7,47	<u>375.3</u> 376,6	46 (А), 43 (Б)
3t	276-278	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	<u>56.80</u> 56,52	<u>4.37</u> 4,57	<u>7.50</u> 7,75	<u>361.2</u> 362,6	39 (А), 45 (Б)

Соединение	Т. пл., °С	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			Масс-спектр Вычислено: М Найдено: m/z [M+ H] ⁺	Выход, % (метод)
			С	Н	Н		
3u	285-286	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	74,24 74,51	6.51 6,80	8.41 8,69	322.4 323.4	34 (Б)
3v	303-305	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃	73,59 73,78	5.16 4,96	7.19 7,48	374.4 375.4	53 (Б)
3w	302-304	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	57,01 57,28	6.27 6,11	11,40 11,13	361.4 362.4	43 (Б)
3x	289-291	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	77,07 77,38	6.35 6,14	7.50 7,81	358.4 359.4	34 (Б)

* ДМФА.

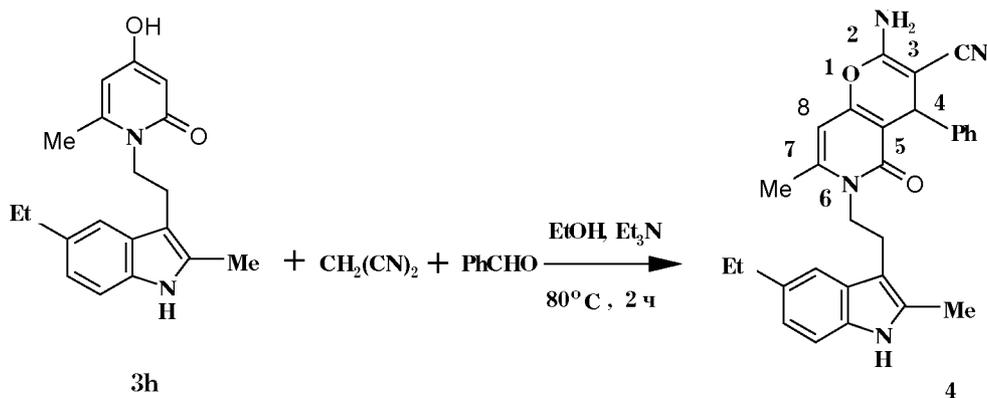
** ДМФА — этанол, 1:9.

Состав синтезированных иридонов 3 а-х подтвержден данными элементного анализа и масс-спектрами, приведенными в таблице 1, структура доказана спектроскопией ЯМР ¹H (табл. 2). Сигналы протонов бензольного кольца индольного фрагмента лежат в области 6,58-8,03 м.д., причем в более слабом поле находится сигнал протона в положении 4. Протоны метиленовых групп этиленового мостика проявляются в виде триплетов в области 2,87-3,04 (CH₂) и 3,95-4,08 (N-CH₂), сигналы протонов Н-3 и Н-5 пиридинового фрагмента имеют форму дублетов с константами ⁴J = 2,2-2,6 в области 5,62-5,71 м.д. и 5,53-5,59 м.д. соответственно.

При изучении реакционной способности пиридонотриптаминов 3 мы установили, что они с успехом могут быть использованы в одностадийном трехкомпонентном синтезе (схема 2, предварительное сообщение см. [4]).

Например, нагревание смеси соединения 3h, малондинитрила и бензальдегида в EtOH в присутствии Et₃N приводит к пиранопиридону 4 с выходом 69%.

Схема 2



Спектры ЯМР ¹Н соединений 3 а-х: б м.д. (J, Гц)

Соедине- ние	Индольный фрагмент								CH ₂ (2H, T)	CH ₂ N (2H, T)	Пиридоновый фрагмент			
	NH (1H, c)	2-CH ₃ (3H, c)	H-4	H-5	H-6	H-7	R	CH ₂ (2H, T)			H-3 (1H, d)	OH (1H, c)	H-5 (1H, d)	CH ₃ (3H, c)
3a	10,75	7,10 (1H, c, H-2)	7,61 (1H, d, J = 7,6)	6,98 (1H, T, J = 7,2)	7,07 (1H, T, J = 7,2)	7,35 (1H, d, J = 7,2)	–		2,95 (J = 7,2)	4,08 (J = 7,2)	5,70 (J = 2,5)	10,25	5,57 (J = 2,5)	2,18
3b	10,95	2,24	7,53 (1H, d, J = 1,9)	–	6,98 (1H, d, J = 8,5)	7,25 (1H, d, J = 8,5)	5-Cl		2,89 (J = 7,2)	3,94 (J = 7,2)	5,66 (J = 2,6)	10,32	5,55 (J = 2,6)	2,05
3c	11,19	2,27	7,34 (1H, c)	–	7,70 (1H, c)	–	5-Br, 7-Br		2,89 (J = 7,2)	3,94 (J = 7,2)	5,66 (J = 2,5)	10,35	5,56 (J = 2,6)	2,03
3d	10,55	2,20	–	6,64, 6,58 (2H, два d, J = 7,2)	–	–	2,63 (3H, c, 4-CH ₃); 2,36 (3H, c, 7-CH ₃)		3,03 (J = 7,0)	3,97 (J = 7,0)	5,66 (J = 2,6)	10,32	5,55 (J = 2,6)	2,00
3e	10,10	2,24	7,50 (1H, d, J = 7,0)	6,87–6,98 (2H, м)	7,23 (1H, d, J = 6,9)	–	–		2,91 (J = 7,3)	3,97 (J = 7,3)	5,63 (J = 2,6)	10,60	5,55 (J = 2,6)	2,06
3f	–	2,14	7,65 (1H, d, J = 6,9)	7,00–7,10 (3H, м)	–	–	N-Ph 7,35 (2H, d, J = 7,3, H-2, 6); 7,60 (2H, T, J = 7,3, H-3, 5); 7,47–7,52 (1H, м, H-4)		3,04 (J = 7,7)	4,06 (J = 7,7)	5,71 (J = 2,2)	10,20	5,59 (J = 2,2)	2,12
3g	11,05	2,26	7,49 (1H, d, J = 7,8)	6,96 (1H, T, J = 7,7)	7,06 (1H, d, J = 7,7)	–	7-Cl		2,92 (J = 7,1)	3,96 (J = 7,1)	5,67 (J = 2,6)	10,33	5,55 (J = 2,6)	2,04

3h	10,57	2,21	7,26 (1H, c)	-	6,83 (1H, d, J = 8,2)	7,12 (1H, d, J = 8,2)	5-Et 1,21 (3H, t, J = 7,2, CH ₃); 2,64 (2H, k, J = 7,2, CH ₂)	2,89 (J = 7,2)	3,96 (J = 7,2)	5,64 (J = 2,6)	-	5,56 (J = 2,6)	2,01
3i	-	2,16	7,59 (1H, d, J = 7,1)	6,98-7,05 (2H, m)	7,33 (1H, d, J = 7,4)	7,33 (1H, d, J = 7,4)	CH ₂ Ph 5,37 (2H, c, CH ₂); 7,29 (2H, d, J = 7,7, H-2, 6); 7,22 (1H, t, J = 7,3, H-4); 6,92-6,98 (2H, m, H-3, 5)	3,00 (J = 7,1)	3,99 (J = 7,1)	5,63 (J = 2,6)	10,30	5,53 (J = 2,6)	1,96
3j	10,60	2,25	7,33 (1H, d, J = 7,7)	6,85 (1H, t, J = 7,4)	6,79 (1H, d, J = 7,0)	-	2,41 (3H, c, 7-CH ₃)	2,89 (J = 7,3)	3,95 (J = 7,3)	5,67 (J = 2,3)	10,31	5,55 (J = 2,3)	2,05
3k	10,98	2,24	7,66 (1H, d, J = 1,3)	-	7,08 (1H, d, J = 8,5)	7,20 (1H, d, J = 8,5)	5-Br	2,89 (J = 7,3)	3,94 (J = 7,3)	5,67 (J = 2,3)	10,36	5,57 (J = 2,3)	2,04
3l	10,55	2,22	7,24 (1H, c)	-	6,84 (1H, d, J = 7,1)	7,11 (1H, d, J = 7,1)	5-циклогексил 1,20-1,48 (5H, m); 1,68-1,84 (5H, m); 2,40-2,50 (1H, m)	2,89 (J = 7,1)	3,96 (J = 7,1)	5,62 (J = 2,4)	10,29	5,56 (J = 2,4)	2,00
3m	10,54	2,20	7,00 (1H, d, J = 2,4)	-	6,62 (1H, d, J = 8,6)	7,11 (1H, d, J = 8,6)	3,74 (3H, c, 5-OCH ₃)	2,89 (J = 7,2)	3,96 (J = 7,2)	5,64 (J = 2,4)	10,32	5,56 (J = 2,4)	2,02
3n	10,52	2,20	7,25 (1H, c)	-	6,81 (1H, d, J = 8,1)	7,11 (1H, d, J = 8,1)	2,35 (3H, c, 5-CH ₃)	2,88 (J = 7,3)	3,96 (J = 7,3)	5,64 (J = 2,3)	10,25	5,56 (J = 2,3)	2,01

Соединение	Индольный фрагмент							CH ₂ N (2H, T)	Пиридиновый фрагмент			
	NH (1H, c)	2-CH ₃ (3H, c)	H-4	H-5	H-6	H-7	R		CH ₂ (2H, T)	H-3 (1H, d)	OH (1H, c)	H-5 (1H, d)
3o	10,85	2,23	7,26 (1H, d, J = 10,5)	–	6,81 (1H, T, J = 8,1)	7,22 (1H, d, J = 8,7)	5-F	2,88 (J = 7,3)	5,68 (J = 2,3)	10,36	5,57 (J = 2,3)	2,05
3p	11,20	2,20	7,34 (1H, d, J = 7,9)	6,88–6,93 (1H, m)	6,78–6,83 (1H, m)	–	7-F	2,86 (J = 7,5)	5,67 (J = 2,6)	10,30	5,56 (J = 2,6)	2,01
3q	10,80	2,18	7,11 (1H, d, J = 7,7)	6,86 (1H, T, J = 7,7)	6,57 (1H, d, J = 7,7)	–	3,88 (3H, c, 7-OCH ₃)	2,87 (J = 6,8)	5,65 (J = 2,1)	10,30	5,54 (J = 2,1)	2,01
3r	11,24	2,29	7,85 (1H, c)	–	7,27 (1H, d, J = 8,4)	7,41 (1H, d, J = 8,4)	5-CF ₃	2,98 (J = 7,1)	5,64 (J = 2,5)	10,31	5,56 (J = 2,5)	2,01
3s	10,77	2,23	7,26 (1H, c)	–	7,03 (1H, c)	–	2,35 (3H, c, 5-CH ₃); 7-Br	2,89 (J = 6,7)	5,65 (J = 2,4)	10,32	5,55 (J = 2,4)	1,99
3t	10,92	2,27	7,52 (1H, d, J = 7,7)	6,90 (1H, T, J = 7,7)	7,19 (1H, d, J = 7,7)	–	7-Br	2,91 (J = 7,3)	5,7 (J = 2,3)	10,34	5,55 (J = 2,3)	2,04
3u	–	2,28	7,31 (1H, d, J = 7,9)	6,87 (1H, T, J = 7,4)	6,75 (1H, d, J = 7,9)	–	R ¹ +R ⁵ -(CH ₂) ₅ - 2,08–2,15 (2H, m); 2,87–2,92 (2H, m); 3,95 (2H, T, J = 7,6, N-CH ₂)	2,89 (J = 6,4)	5,71 (J = 2,2)	10,39	5,57 (J = 2,2)	2,16

3v	10,82	2,24	7,22 (1H, c)	-	6,72 (1H, d, J = 7,9)	7,25 (1H, d, J = 7,9)	5-OPh 6,88, (2H, d, J = 8,0, H-2,6); 7,31 (1H, t, J = 7,2, H-4); 7,01, 2H, t, J = 7,2, H-3, 5)	2,87 (J = 7,2)	3,95 (J = 7,2)	5,66 (J = 2,3)	10,30	5,52 (J = 2,3)	2,03
3w	11,23	2,24	8,03 (1H, c)	-	7,52 (1H, d, J = 8,4)	7,38 (1H, d, J = 8,4)	7,05 (2H, c, 5-SO ₂ NH ₂)	2,96 (J = 7,3)	3,98 (J = 7,3)	5,69 (J = 2,4)	10,35	5,56 (J = 2,4)	2,04
3x	10,82	2,26	7,77 (1H, c)	-	7,60-7,70 (2H, m)	7,31-7,44 (5H, m, 5-Ph)		2,98 (J = 7,3)	4,02 (J = 7,3)	5,67 (J = 2,3)	10,36	5,60 (J = 2,3)	2,05

Прогноз биологической активности соединений 3, полученный с помощью программы PASS [16], показал, что с вероятностью от средней до высокой они могут проявлять такие свойства: являться антагонистами 5-НТ-рецепторов, агонистами допамина, ингибиторами передачи нервных импульсов, спазмолитическими средствами для скелетной мускулатуры и сосудов ЦНС, обладать антиневротической, седативной и психотической активностью.

Мы испытали ряд соединений 3 на седативную активность. Наличие в их структуре триптаминового фармакофора делает возможным взаимодействие с различными подтипами 5-НТ-рецепторов, что показано, например, при изучении роли триптофола в регулировании цикла сон/бодрствование [10]. Кроме того, в соединениях 3 присутствует частично гидрированное пиридиновое ядро, что придает им определенное структурное сходство с седативным средством эмоксицином [3], а также с производными барбитуровой кислоты. Отбор веществ 3 b-e, i, l, n, w из синтезированных 24 соединений был обусловлен стремлением протестировать образцы, содержащие заместители разной электронной природы в различных положениях молекулы.

Для изучения возбуждающего или седативного влияния пиридонотриптаминов 3 на кору головного мозга животных использовали тест «хлоралгидратный сон» [8]*.

В эксперименте «хлоралгидратный сон» были использованы самки крыс линии Vistar массой 250-300 г. Хлоральгидрат вводили в дозе 350 мг/кг внутрибрюшинно. Исследуемые вещества 3 вводили интрагастрально в дозе 50 мг/кг. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду интрагастрально и хлоральгидрат внутрибрюшинно в тех же дозах. Хлоральгидрат и исследуемые вещества вводили одновременно и фиксировали продолжительность сна. Уменьшение времени сна относительно контроля указывает на возбуждающий эффект, увеличение — на седативный.

Анализ полученных экспериментальных данных показал, что соединения 3b, 3i, 3l увеличивают продолжительность сна, мин: 3b — $208,00 \pm 0,92$; 3i — $208,00 \pm 2,00$; 3l — $179,67 \pm 10,68$; контроль — $117,00 \pm 15,82$.

Результаты испытаний показали, что данные вещества оказывают угнетающее влияние на кору головного мозга.

Таким образом, разработан эффективный метод получения новых производных пиридона-2, содержащих остаток триптамина, и выявлена седативная активность ряда соединений. Показано, что синтезированные пиридонотриптамины могут являться удобными исходными соединениями в мультикомпонентной реакции, приводящей к образованию конденсированной гетероциклической пиранопиридиноновой системы — структурного аналога природных и синтетических биологически активных веществ.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker-WM-250 (250 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на хроматографе/масс-спектрометре Agilent 1200/6310 ion trap LC/MS (ESI). Условия хроматографирования: колонка YMC-UltraHT Pro C18 50*2 mm, S-2mkm, 120 А; элюент А — вода

*Выражаем благодарность к. х. н. И.П. Кодониди (Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава РФ) за проведенные испытания.

с добавлением 0,01% трифторуксусной кислоты (ТФУК), элюент В — MeCN с добавлением 0,01% ТФУК; градиент А/В от 5% до 100% за 8 мин, скорость потока 0,25 мл/мин. 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 пластине Silufol-254, элюент бутанол — уксусная кислота — вода, 7:1:1, проявление парами иода или УФ-светом.

4 - гидроксид - 6 - метил - 1 - [2 - (1 - R¹ - 2 - R² - 4 - R³ - 5 - R⁴ - 7 - R⁵-1Н-индол - 3 - ил)этил] - 1Н - пиридин - 2 - оны (3 а-т, γ-х) и 4- гидроксид - 6 - метил - 1 - (2 - (2-метил - 1-азатрицикло[6.3.1.0^{''}2]додека-2.4.6.8(12)-тетраен-3-ил)этил)-1 Н-пиридин-2-он (3и) (общая методика). Смесь 10 ммоль триптамина 1 а-х и 12 ммоль 4-гидроксид-6-метил-2Н-пиран-2-она 2 растворяют при нагревании (50-70 С) в

10 мл ДМФА, нагревают 2 ч при 100°С при перемешивании. После охлаждения смесь разбавляют равным объемом Me₂CO. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 5 мл Me₂CO и перекристаллизовывают из ДМФА или смеси ДМФА — EtOH, 1,5:1 (метод А). При использовании гидрохлоридов триптамина 1 а-х к исходной реакционной смеси (10 ммоль триптамина 1 а-х и 12 ммоль пиранона 2) добавляют 12 ммоль Et₃N. В этом случае после окончания реакции осадок отфильтровывают, последовательно промывают Me₂CO, водой и вновь Me₂CO и перекристаллизовывают из ДМФА или смеси ДМФА — EtOH, 1,5:1 (метод Б).

2-амино-7-метил-6-[2-(2-метил-5-этил-1Н-индол-3-ил)этил]-5-оксо-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (4). К смеси 155 мг (0,5 ммоль) пиридонотриптамина 3h, 58 мг (0,55 ммоль) бензальдегида, 36 мг (0,55 ммоль) динитрила малоновой кислоты и 5 мл EtOH добавляют 0,2 мл Et₃N и реакционную массу нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Через 15 мин первоначально нерастворимые компоненты переходят в раствор, к концу первого часа начинается выпадение осадка. После окончания реакции смесь охлаждают, разбавляют равным объемом Et₂O и оставляют для полной кристаллизации на 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре Et₂O. сушат и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 160 мг (69%). Т. пл. 273-275°С (EtOH). Спектр ЯМР Н. 5, м.д. (J, Гц): триптаминовый фрагмент: 1,14 (3Н, т, J = 7,1, 5-CH₂-CH₃), 2,02 (3Н, с, 2-CH₃), 2,56 (2Н, к, J = 7,1, 5-СТГ-CH₃), 6,78 (1Н, д, J = 8,1, Н-6), 7,06 (2Н, м, Н-4, Н-7), 10,50 (1Н, с, NH); 2,75-2,89 (2Н, м, CH₂), 3,85-3,90 (1Н, м) и 3,95-4,00 (1Н, м, CH₂N); пирано-пиридоновый фрагмент: 1,92 (3Н, с, 9-CH₃), 4,39 (1Н, с, Н-4), 5,86 (1Н, с, Н-8'), 6,99 (2Н, с, МТ), 7,16-7,20 (3Н, м, Н-2, 4, 6 Ph), 7,22-7,30 (2Н, м, Н-3, 5 Ph). Найдено, %: С 74,67; Н 5,82; N 11,85. C₂₉H₂₈N₄O₂. Вычислено, %: С 74,98; Н 6,08; N 12,06.

Библиографический список

1. Бидыло Т.И., Юровская М.А. Синтез триптамина по Фишеру с использованием синтетических эквивалентов аминобутанала // Химия гетероциклических соединений. 2008. № 4. С. 493-538.
2. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., Афонина Н.И., Иванова Т.А. Новый метод синтеза важнейших биогенных аминов // Доклады Академии Наук. 1967. Т. 176. С. 583-585.
3. Косенко В.Г., Карагезян Е.А., Лунева Л.В., Смоленко Л.Ф. Применение мексидола в психиатрической практике // Корсаковский журнал. 2006. Т. 6. С. 38-40.
4. Лайпанов Р.К., Вершинкин Д.А., Денисов П.Д., Рожкова Е.П., Пржевальский П.М. Новые производные индола: синтез и биоскрининг / XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. 2011. Волгоград. Россия. Т. 1. С. 263.

5. Лайпанов Р.К., Токмаков Г.П., Денисов П.Д., Пржевальский Н.М. Синтез триптаминов по Грандбергу для мультикомпонентных реакций // Известия ТСХА. 2012. Вып. 5. С. 123-129.

6. Мagedov П.В., Евдокимов Н.М., Пржевальский Н.М. Новые мультикомпонентные методы синтеза соединений с противораковой активностью // Известия ТСХА. 2009. Вып. 1. С. 115-127.

7. Рожкова Е.Н. Дисс. ... канд. хим. наук. М., 2011.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У Хабриева. М.: Медицина, 2005. С. 266-268.

9. Castillo S., Ouadahi H., Herault V Reactive de la methyl-6-hydroxy-4-pyrone-2 vis-a-vis des amines primaries: synthese de pyridones-2 N-substituees et d'hexanamides // Bull. Soc. Cliim. Fr. 1982. P. 257-261.

10. Cornford E.M., Crane P.D., Braun I.D., Bocash W.D., Nverges A.M., Oldendorf W.N. Reduction in Brain Glucose Utilization Rate after Tryptophol (3-Indole Ethanol) Treatment // J. Neurochem. 1981. Vol. 36. P. 1758-1765.

11. Gorobets N. Yu., Yousefi B.H., Belaj F., Kappe C.O. Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. P. 8633-8644.

12. Hasegawa G.R. Milrinone, a new agent for the treatment of congestive heart failure // Clin. Phann. 1986. V. 5. P. 201-205.

13. Jessen H.J., Gademann K. 4-Hydroxy-2-pyridone alkaloids: Structure and synthetic approaches // Nat. Prod. Rep. 2010. Vol. 27. P. 1168-1185.

14. Magedov IV, 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-c]pyridones accessible by a one-step multicomponent synthesis // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. V. 17. P. 3872-3876.

15. Pettit G.R., Du J., Pettit R.K., Richert I.A., Hogan F., Мукку J.V.R.V., Hoard M.S. Antilastic Aneopgens. 554. The Manitoba Bacterium Streptomyces sp. // J. of Nat. Prod. 2006. V. 69. P. 804-806.

16. Poroikov V. Computer-assisted prediction and design of Multitargeted drugs // Med. Chem. Res. 2010. Vol. 19. P. 30.

17. Saag M.S., Emini E.A., Iaskin O.I., Douglas J., Lapidus W.J., Schleif W.A., Whitley R.J., Hildebrand C., Byrnes I K a p p e s G.C. A Short-Term Clinical Evaluation of L-697,661, a Non-Nucleoside Inhibitor of HIV-1 Reverse Transcriptase // Engl. J. Med. 1993. V. 329. P. 1065-1072.

SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES OF PYRIDONES-2 WITH TRYPTAMINE FRAGMENT

R.K. LAYPANOV, G.P. TOKMAKOV, N.M. PRZHEVALSKIY

(RSAU-MAA named after K.A. Timiryazev)

New derivatives of pyridone-2 with tryptamine fragment were synthesized by reaction 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one with 3-((3-aminoethyl)indoles. 3-((1-Aminoethyl)indoles (tryptamines) have been prepared by Grandberg reaction. A mixture of commercially available 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one and corresponding tryptamine was heated in DMFA at 100°C for 2 h. The product yields 34-56%. The structure of pyridonotryptamines was proved by ¹H NMR and mass spectroscopy and confirmed by elemental analysis. The pyridonotryptamines contain two biological active groups. The prediction of biological activity for these compounds was obtain by

PASS program. It was shown, that the pyridonotryptamines can exhibit diverse biological activities. We tested pyridonotryptamines for sedative activity using test "chloralhydrat's dream" on female of rats of Vistar line. It was shown, that some of pyridonotryptamines have depressed influence on the crust of brain.

During the study of chemical properties of pyridonotryptamines we have established that these compounds can yield pvranoпрivridone condensed system by threecomponent reaction. For example, the one-step threecomponent reaction of 4-hydroxy-6-metyl-l-[2-(2-methyl-5-ethyl-lH-indole-3-yl)ethyl]-lH-pyridine-2-one with malononitrile and benzaldehyde in 1:1:1 ratio proceeds smoothly in refluxing ethanol containing small quantity of Et₄N⁺. The pyranopyridonotryptamine yield 69%. Such heterocyclic rings represent analogous of biological activity natural and synthetic compounds.

Key words: tryptamines, pvridonones, pyran-2-one, Grandberg reaction, pyranopyridones.

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

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

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

Laypanov Rustam Kazievich — applicant for a scientific degree of the department of physical and organic chemistry, RSAU-MAA named after K.A. Timiryazev (127550, Moscow, Timiryazevskiy proezd, 2/4; tel. (499) 976-16-39).

Tokmakov Gennadiy Petrovich — PhD in Agricultural Sciences, associate professor of the department of physical and organic chemistry, RSAU-MAA named after K.A. Timiryazev (127550, Moscow, Timiryazevskiy proezd, 2/4; tel. (499) 976-16-39).

Przhevalskiy Nikolay Mikhailovich — Doctor of Chemistry, professor of the department of physical and organic chemistry, RSAU-MAA named after K.A. Timiryazev (127550, Moscow, Timiryazevskiy proezd, 2/4; tel. (499) 976-16-39; e-mail: pijevalski@mail.ru).