

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ БРОМОПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[3,2-С]ПИРИДОНОВ

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

(РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева)

Синтезированы новые бромопроизводные пирано[3,2-с]пиридонов III трехкомпонентной реакцией пиридонотриптаминов I, ароматических альдегидов II и нитрила малоновой кислоты. Пиридонотриптамины I получены взаимодействием триптаминов, синтезированных по реакции Грандберга из арилгидразинов и γ -галогенкарбонильных соединений, с 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-оном. Ароматические альдегиды II 6 и II 12 синтезированы по известным методикам, остальные альдегиды являются коммерческими соединениями.

Кипячение смеси указанных компонентов I, II и III в молярном соотношении 1 : 1,1 : 1,1 в присутствии триэтиламина в этиловом спирте приводит к целевым соединениям III с выходом 64–89%. Структура пирано[3,2-с]пиридонов III, содержащих атомы брома в триптаминовом либо пирановом фрагментах молекулы (30 веществ), доказана методом ЯМР ^1H и подтверждена данными элементного анализа. С помощью программы PASS получены данные, предсказывающие разнообразную биологическую активность синтезированных пирано[3,2-с]пиридонов. Для веществ III 1–30 возможно проявление 112 видов биоактивности с вероятностью P_a от 0,039 до 0,712. Соединения III 1–8 способны проявлять от 40 до 48 видов биологической активности, III 9–16 – от 36 до 43, III 17–22 – от 32 до 42, III 23–29 – от 32 до 40 и III 30 – 53. С наибольшей вероятностью ($P_a \geq 0,30$) пирано[3,2-с]пиридоны III могут являться: агонистами апоптоза ((apoptosis agonist), вероятность 0,36–0,54); ингибиторами цистинил аминопептидазы [(cystinyl aminopeptidase inhibitor), вероятность 0,51–0,70); усилителями экспрессии генов ((HMGCS2 expression enhancer), вероятность 0,57–0,71). Показано также, что соединения III 1–30 могут проявлять антинеопластическую активность ((bone cancer; thyroid cancer; sarcoma, non-small cell lung cancer; melanoma, colorectal cancer; colon cancer), вероятность 0,11–0,28), влиять на клеточный цикл в фазе митоза ((tubulin antagonist, kinase inhibitor, beta tubulin antagonist, aurora kinase inhibitor), вероятность 0,08–0,31). Наивысшая активность предсказана для соединений III 1, 4, которые содержат атомы брома в индольном кольце, и III 30 с атомом брома в арильном заместителе пиранопиридоновой части молекулы.

Ключевые слова: ароматические альдегиды, бромопроизводные, пиранопиридоны, пиридоны, пиридонотриптамины, триптамины, биологическая активность.

Ранее был описан разработанный авторами трехкомпонентный синтез пирано[3,2-с]пиридонов типа III (схема 1), содержащих различные заместители в индольной и пиранопиридоновой частях молекул, и показаны результаты испытаний этих соединений (25 образцов) на цитотоксическую активность [5]. Оказалось, что наибольшей активностью обладают вещества, имеющие атомы фтора и хлора в триптаминовом фрагменте (2 соединения) и брома – в пиранопиридоновом (1 соедине-

ние) [5]. Вместе с тем, обнаруженная активность оказалась ниже, чем у контрольного вещества – камптотецина, также имеющего пиранопиридоновый фрагмент.

Известно, что упрощенные синтетические гетеро-аналоги природного противоопухолевого препарата подофиллотоксина, содержащие в молекуле пирановые, пиридоновые кольца и атомы брома, проявляют антипролиферативные и антитубулиновые свойства [6, 12, 13]. Галогенпроизводные триптаминов также обладают различными видами биологической активности, в т. ч. противоопухолевыми [1, 4, 7, 11, 15]. С помощью программы PASS [9, 10, 14] показано, что бромсодержащие молекулы со структурой III могут проявить разнообразную и достаточно высокую биологическую активность. Программа PASS предсказывает для веществ III 1–30 112 видов биоактивности с вероятностью P_a от 0,039 до 0,712. Соединения III 1–8 способны обладать от 40 до 48 видами биологической активности; III 9–16 – от 36 до 43; III 17–22 – от 32 до 42; III 23–29 – от 32 до 40 и III 30 – 53. С наибольшей вероятностью ($P_a \geq 0,30$) пирано[3,2-с]пиридоны III могут являться: агонистами апоптоза ((apoptosis agonist), вероятность 0,36–0,54); ингибиторами цистинил аминопептидазы ((cystinyl aminopeptidase inhibitor), вероятность 0,51–0,70); усилителями экспрессии генов ((HMGCS2 expression enhancer), вероятность 0,57–0,71); ингибиторами нейротрансмиссии ((neuronransmitter uptake inhibitor), вероятность 0,30–0,41); активаторами калиевых каналов ((potassium channel large-conductance Ca-activated activator, вероятность 0,27–0,46); стимуляторами каталазы ((Catalase stimulant), вероятность 0,55–0,62).

Отдельно следует выделить потенциальные типы активности, связанные с терапией онкозаболеваний. Например, рассматриваемые вещества III 1–30 могут являться агонистами апоптоза ((apoptosis agonist), вероятность 0,36–0,54) и регулятора апоптоза *Bcl-2* ((Bcl2 antagonist), вероятность 0,12–0,14); проявлять антинеопластическую активность ((bone cancer, thyroid cancer, sarcoma, non-small cell lung cancer, melanoma, colorectal cancer, colon cancer), вероятность 0,11–0,28), влиять на клеточный цикл в фазе митоза ((tubulin antagonist, kinase inhibitor, beta tubulin antagonist, aurora kinase inhibitor), вероятность 0,08–0,31).

В таблице приведены данные о максимально вероятном проявлении биоактивности соединений III 1–30. Самая высокая активность предсказана для соединений III 1, 4, которые содержат атомы брома в индольном кольце и III 30 с атомом брома в арильном заместителе пиранопиридоновой части молекулы.

Физико-химические характеристики и потенциальная биологическая активность соединений III 1-30

Соединение	Брутто-формула	Вычислено, %			$T_{пл}$, °С (этанол)	Выход, %	P_a /вид активности**
		Найдено, %					
III 1	$C_{27}H_{23}BrN_4O_2$	62,92 62,79	4,50 4,42	10,87 10,98	252–254	87	0,69/A
III 2	$C_{26}H_{22}BrN_5O_2$	60,47 60,35	4,29 4,41	13,56 13,66	191–193	72	0,67/A
III 3	$C_{29}H_{27}BrN_4O_4$	60,53 60,43	4,73 4,64	9,74 9,65	197–198	74	0,67/A
III 4	$C_{25}H_{21}BrN_4O_3$	59,42 59,31	4,19 4,08	11,09 10,91	267–269	78	0,71/B
III 5	$C_{27}H_{22}BrFN_4O_2$	60,80 60,66	4,16 4,01	10,50 10,35	227–229	85	0,65/A
III 6	$C_{30}H_{26}Br_2N_4O_5$	52,81 52,60	3,84 3,72	8,21 8,08	202–203	89	0,60/A

Окончание табл.

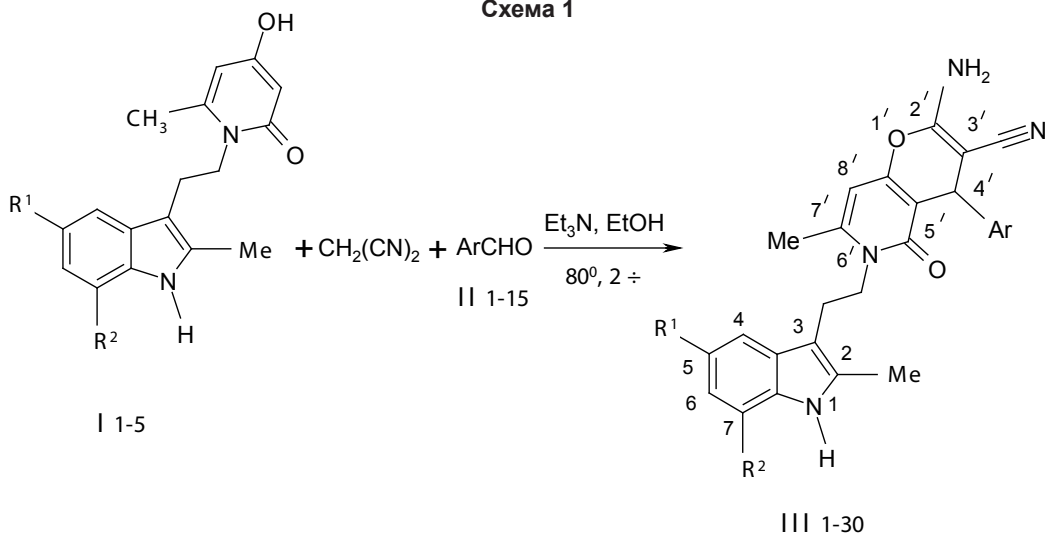
Соединение	Брутто-формула	Вычислено, %			T _{пл} , °С (этанол)	Выход, %	Pa*/ вид активности**
		Найдено, %					
III 7	C ₂₉ H ₂₇ BrN ₄ O ₄	60,53 60,41	4,73 4,62	9,74 9,62	258–259	84	0,63/A
III 8	C ₂₇ H ₂₁ BrCl ₂ N ₄ O ₂	55,50 55,36	3,62 3,50	9,59 9,47	185–186	81	0,65/A
III 9	C ₂₉ H ₂₇ BrN ₄ O ₄	60,53 60,42	4,73 4,62	9,74 9,60	236–237	85	0,68/A
III 10	C ₂₆ H ₂₂ BrN ₅ O ₂	60,47 60,27	4,29 4,20	13,56 13,45	272–273	65	0,68/A
III 11	C ₂₉ H ₂₇ BrN ₄ O ₄	60,53 60,64	4,73 4,62	9,74 9,54	208–210	77	0,64/A
III 12	C ₃₀ H ₂₄ BrN ₅ O ₂	63,61 63,46	4,27 4,16	12,36 12,15	211–212	88	0,65/A
III 13	C ₂₈ H ₂₅ BrN ₄ O ₃	61,66 61,39	4,62 4,48	10,27 10,12	232–233	71	0,66/A
III 14	C ₃₀ H ₂₆ Br ₂ N ₄ O ₅	52,81 53,10	3,84 3,63	8,21 8,11	225–226	82	0,59/A
III 15	C ₂₉ H ₂₄ BrN ₅ O ₂	62,82 62,61	4,36 4,48	12,63 12,44	270–272	64	0,65/A
III 16	C ₂₆ H ₂₃ BrN ₄ O ₃	60,12 60,23	4,46 4,58	10,79 10,51	245–247	73	0,55/A
III 17	C ₂₇ H ₂₂ Br ₂ N ₄ O ₂	54,57 54,36	3,73 3,70	9,43 9,25	212–213	79	0,69/B
III 18	C ₂₉ H ₂₆ Br ₂ N ₄ O ₄	53,23 53,02	4,00 3,90	8,56 8,42	242–244	64	0,64/B
III 19	C ₂₆ H ₂₁ Br ₂ N ₅ O ₂	52,46 52,23	3,56 3,42	11,76 11,61	242–243	80	0,67/A
III 20	C ₂₉ H ₂₆ Br ₂ N ₄ O ₄	53,23 53,10	4,00 3,88	8,56 8,42	235–236	69	0,63/A
III 21	C ₂₈ H ₂₄ Br ₂ N ₄ O ₃	53,87 53,64	3,87 3,80	8,97 8,81	262–264	91	0,65/A
III 22	C ₂₇ H ₂₁ Br ₂ FN ₄ O ₂	52,96 52,82	3,46 3,35	9,15 9,02	187–189	86	0,64/A
III 23	C ₂₈ H ₂₅ BrN ₄ O ₂	63,52 63,40	4,76 4,66	10,58 10,45	225–226	82	0,68/A
III 24	C ₃₀ H ₂₉ BrN ₄ O ₄	61,13 61,01	4,96 4,84	9,50 9,30	246–247	84	0,68/A
III 25	C ₃₀ H ₂₉ BrN ₄ O ₄	61,13 61,35	4,96 5,14	9,50 9,69	186–187	70	0,63/A
III 26	C ₂₉ H ₂₇ BrN ₄ O ₃	62,26 62,47	4,86 4,67	10,01 10,19	236–238	73	0,65/A
III 27	C ₂₈ H ₂₄ Br ₂ N ₄ O ₂	55,28 55,18	3,98 3,77	9,21 9,09	263–264	65	0,67/A
III 28	C ₃₁ H ₃₁ BrN ₄ O ₅	60,10 60,01	5,04 4,93	9,04 8,83	251–252	67	0,67/A
III 29	C ₂₈ H ₂₃ BrCl ₂ N ₄ O ₂	56,21 56,44	3,87 3,78	9,36 9,49	215–217	65	0,64/A
III 30	C ₂₇ H ₂₃ BrN ₄ O ₂	62,92 62,68	4,50 4,60	10,87 10,69	241–243	67	0,70/A

* Вероятность проявления биоактивности (максимальная).

** Вид биоактивности: А – ингибиторы цистинил аминопептидазы (cystinyl aminopeptidase inhibitor); В – усилители экспрессии генов [(HMGCS2 expression enhancer).

Исходя из сказанного выше, мы решили синтезировать бромпроизводные пирано[3,2-с]пиридонов **III**, в которых атомы брома находятся в триптаминовом или пиранопиридоновом фрагментах молекулы. Кроме атомов брома, в структуру целого ряда соединений были включены и другие галогены, а также алкокси-группы, поскольку последние присутствуют в арильной части молекулы подофиллотоксина. Мы полагаем, что соединения с указанными заместителями должны проявить выраженную цитотоксическую активность.

Схема 1



I: 1 – R¹=Br, R²=H; 2 – R¹=H, R²=Br; 3 – R¹=R²=Br;
4 – R¹=Me, R²=Br; 5 – R¹=R²=H;

II (Ar): 1 – C₆H₅; 2 – 4-пиридил; 3 – 2,5-ди-ОМе-С₆H₃; 4 – 2-фурил;
5 – 4-F-С₆H₄; 6 – 5-Br-4-ОАс-3-ОМе-С₆H₂; 7 – 2,4-ди-ОМе-С₆H₃;
8 – 2,3-ди-Cl-С₆H₃; 9 – 2,3-ди-ОМе-С₆H₃; 10 – 4-хинолил;
11 – 4-ОМе-С₆H₄; 12 – 5-индолил; 13 – 2-(5-метилфурил); 14 – 4-Br-С₆H₄;
15 – 2,4,5-три-ОМе-С₆H₂;

III (R¹, R², Ar): 1 – Br, H, C₆H₅; 2 – Br, H, 4-пиридил;
3 – Br, H, 2,5-ди-ОМе-С₆H₃; 4 – Br, H, 2-фурил; 5 – Br, H, 4-F-С₆H₄;
6 – Br, H, 5-Br-4-ОАс-3-ОМе-С₆H₂; 7 – Br, H, 2,4-ди-ОМе-С₆H₃;
8 – Br, H, 2,3-ди-Cl-С₆H₃; 9 – H, Br, 2,3-ди-ОМе-С₆H₃;
10 – H, Br, 4-пиридил; 11 – H, Br, 2,5-ди-ОМе-С₆H₃;
12 – H, Br, 4-хинолил; 13 – H, Br, 4-ОМе-С₆H₄;
14 – H, Br, 5-Br-4-ОАс-3-ОМе-С₆H₂; 15 – H, Br, 5-индолил;
16 – H, Br, 2-(5-метилфурил); 17 – Br, Br, C₆H₅;
18 – Br, Br, 2,3-ди-ОМе-С₆H₃; 19 – Br, Br, 4-пиридил;
20 – Br, Br, 2,5-ди-ОМе-С₆H₃; 21 – Br, Br, 4-ОМе-С₆H₄; 22 – Br, Br, 4-F-С₆H₄; 23 –
Me, Br, C₆H₅; 24 – Me, Br, 2,3-ди-ОМе-С₆H₃; 25 – Me, Br, 2,5-ди-ОМе-С₆H₃; 26 – Me,
Br, 4-ОМе-С₆H₄; 27 – Me, Br, 4-Br-С₆H₄; 28 – Me, Br, 2,4,5-три-ОМе-С₆H₂; 29 – Me,
Br, 2,3-ди-Cl-С₆H₃; 30 – H, H, 4-Br-С₆H₄

Пиридонотриптамины **I** получали из триптаминов, синтезированных по реакции Грандберга [2], и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она [3].

Трехкомпонентную реакцию (схема 1) проводят при нагревании смеси пиридонотриптаминов **I**, ароматических альдегидов **II** и малонитрила в мольном соотношении 1 : 1,1 : 1,1 в этиловом спирте в присутствии триэтиламина. В большинстве случаев продукты **III** образуются в кристаллическом виде, их отделяют, добавляя в реакционную смесь равный объем диэтилового эфира. Выход соединений **III** составляет 64–89% (табл.1). Структура пиранопиридонов **III** доказана методом ¹H ЯМР и подтверждена данными элементного анализа (табл. 1). Спектры ¹H ЯМР соединений **III 1–30** (нумерация атомов приведена на схеме 1, названия веществ – в экспериментальной части данной статьи) 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 **III 1–30** является неэквивалентность протонов групп CH₂ и CH₂N, что обусловлено присутствием в молекулах хирального центра C*-4'. В экспериментальной части дан детальный анализ спектров ¹H ЯМР веществ **III 1–30**.

Таким образом, трехкомпонентной реакцией пиридонотриптаминов, ароматических альдегидов и малонитрила получено 30 новых бромпроизводных пирано[3,2-*c*]пиридонов, представляющих интерес в качестве потенциальных цитотоксических соединений. С помощью программы PASS получены данные, подтверждающие высокую вероятность проявления этого вида активности. В настоящее время проводятся первичные испытания синтезированных соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker-WM-400 (400 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на СНN-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 в соотношении 7 : 1 : 1; проявление парами иода или УФ светом.

Пиридонотриптамины **I 1–5** синтезированы по методике, приведенной в работе [3].

4-Ацетокси-5-бром-3-метоксибензальдегид II 6 получен по методике [8], $T_{\text{пл}}=82–84^{\circ}\text{C}$ (лит. 84°C).

5-Индолилкарбальдегид II 12 получен по методике [16], $T_{\text{пл}}=100–101^{\circ}\text{C}$ (лит. $99,5–100,5^{\circ}\text{C}$).

Ароматические альдегиды **II 1–5, 7–11, 13–15** являются коммерческими реагентами из каталогов Aldrich и Acros.

2-Амино-7-метил-6-[2-(2-метил-(5-R¹, 7-R²)-1*H*-индол-3-ил)этил]-5-оксо-4-*Ar*-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрилы **III 1–30** (общая методика).

В колбу на 10 мл помещают 0,5 ммоль пиридонотриптамина **I 1–5**, 0,55 ммоль альдегида **II 1–15**, 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 **III 1–30**. 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 64–89%.

По этой методике получают соединения III 1–30.

2-Амино-6-[2-(5-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.81 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.83 (1H, м) и 3.94 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.04 (3H, с, 2-CH₃); 7.03 (1H, дд, *J*= 8.4, *J*=1.6, H-6); 7.13 (1H, д, *J*=8.4, H-7); 7.46 (1H, д, *J*=1.6, H-4); 10.95 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.95 (3H, с, 7-CH₃); 4.38 (1H, с, 4-H); 5.90 (1H, с, 8-H); 6.98 (2H, уш. с, NH₂); 7.13–7.18 (3H, м, H-2,4,6 4-Ph); 7.26 (2H, т, *J*=7.6, H-3,5 4-Ph).

2-Амино-6-[2-(5-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-пиридил)-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 2). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.86 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.97 (2H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.11 (3H, с, 2-CH₃); 7.06 (1H, дд, *J*= 8.5, *J*=1.7, H-6); 7.18 (1H, д, *J*=8.5, H-7); 7.46 (1H, д, *J*=1.7, H-4); 10.90 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.01 (3H, с, 7-CH₃); 4.47 (1H, с, 4-H); 5.93 (1H, с, 8-H); 7.00 (2H, уш. с, NH₂); 7.21 (2H, д, *J*=5.6, H-3,5 Py); 8.49 (2H, д, *J*=5.6, H-2,6 Py).

2-Амино-6-[2-(5-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,5-диметоксифенил)-5',6'-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.83 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.81 (1H, м) и 3.96 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.06 (3H, с, 2-CH₃); 7.04 (1H, дд, *J*=8.3, *J*=1.6, H-6); 7.14 (1H, д, *J*=8.3, H-7); 7.52 (1H, д, *J*=1.6, H-4); 10.95 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.96 (3H, с, 7-CH₃); 3.62 (3H, с) и 3.67 (3H, с, 2-OCH₃ и 5-OCH₃ 4-Ar); 4.64 (1H, с, 4-H); 5.88 (1H, с, 8-H); 6.44 (1H, д, *J*=3.0, H-6 4-Ar); 6.71 (1H, дд, *J*=9.0, *J*=3.0 H-4 4-Ar); 6.81 (2H, уш. с, NH₂); 6.86 (1H, д, *J*=9.0, H-3 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(5-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2-фурил)-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 4). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.86 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.90 (1H, м) и 3.97 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.08 (3H, с, 2-CH₃); 7.04 (1H, дд, *J*=8.7, *J*=1.6, H-6); 7.15 (1H, д, *J*=8.7, H-7); 7.50 (1H, д, *J*=1.6, H-4); 11.00 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.98 (3H, с, 7-CH₃); 4.53 (1H, с, 4-H); 5.89 (1H, с, 8-H); 6.09 (1H, д, *J*=3.0, H-5 фурил); 6.30 (1H, м, H-4 фурил); 7.05 (2H, уш. с, NH₂); 7.44 (1H, уш. с, H-3 фурил).

2-Амино-6-[2-(5-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-фторфенил)-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.85 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.90 (1H, м) и 4.00 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.08 (3H, с, 2-CH₃); 7.07 (1H, дд, *J*=8.5, *J*=1.9, H-6); 7.18 (1H, д, *J*=8.5, H-7); 7.49 (1H, д, *J*=1.9, H-4); 11.00 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.99 (3H, с, 7-CH₃); 4.45 (1H, с, 4-H); 5.92 (1H, с, 8-H); 7.01 (2H, уш. с, NH₂); 7.11 (2H, т, *J*=8.8, H-3,5 4-Ar); 7.24 (2H, дд, *J*=8.8, *J*_{HF}=5.5, H-2,6 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(5-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-ацетокси-5-бром-3-метоксифенил)-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 6). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.89 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.92 (1H, м) и 4.05 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.08 (3H, с, 2-CH₃); 7.08 (1H, дд, *J*=8.5, *J*=1.9, H-6); 7.18 (1H, д, *J*=8.5, H-7); 7.54 (1H, д, *J*=1.9, H-4); 10.95 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.98 (3H, с, 7-CH₃); 2.30 (3H, с, 4-COCH₃ 4-Ar); 3.80 (3H, с, 5-OCH₃ 4-Ar); 4.53 (1H, с, 4-H); 5.94 (1H, с, 8-H); 6.93 (1H, д, *J*=1.8, H-6 4-Ar); 7.11 (2H, уш. с, NH₂); 7.13 (1H, д, *J*=1.8, H-2 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(5-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,4-диметоксифенил)-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 7). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.76 (1*H*, м) и 2.90 (1*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.90 (2*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.02 (3*H*, с, 2- CH_3); 7.04 (1*H*, д, *H*-6); 7.15 (1*H*, д, *H*-7); 7.25 (1*H*, с, *H*-4); 10.70 (1*H*, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.70 (3*H*, с, 7- CH_3); 3.67 (6*H*, с, 2- и 4- OCH_3 4-*Ar*); 4.61 (1*H*, с, 4-*H*); 5.80 (1*H*, с, 8-*H*); 6.40 (1*H*, д, *H*-5 4-*Ar*); 6.46 (1*H*, с, *H*-3 4-*Ar*); 6.55 (2*H*, уш. с, NH_2); 6.87 (1*H*, д, *H*-6 4-*Ar*).

2-Амино-6-[2-(5-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,3-дихлорфенил)-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 8). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.87 (2*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.95 (1*H*, м) и 4.02 (1*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.10 (3*H*, с, 2- CH_3); 7.07 (1*H*, дд, *J*=8.5, *J*= 1.7, *H*-6); 7.18 (1*H*, д, *J*=8.5, *H*-7); 7.46 (1*H*, д, *J*=1.7, *H*-4); 10.85 (1*H*, уш. с, NH); пирано-пиридиновый фрагмент – 1.98 (3*H*, с, 7- CH_3); 4.50 (1*H*, с, 4-*H*); 5.91 (1*H*, с, 8-*H*); 6.96 (2*H*, уш. с, NH_2); 7.22 (1*H*, дд, *J*=8.3, *J*=2.1, *H*-6 4-*Ar*); 7.44 (1*H*, д, *J*=2.1, *H*-2 4-*Ar*); 7.55 (1*H*, д, *J*=8.3, *H*-5 *Ar*).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)-этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,3-диметоксифенил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-*c*]пиридин-3'-карбонитрил (III 9). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.86 (2*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.90 (1*H*, м) и 3.98 (1*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.16 (3*H*, с, 2- CH_3); 6.88 (1*H*, т, *J*=7.7, *H*-5); 7.18 (1*H*, д, *J*=7.7, *H*-6); 7.37 (1*H*, д, *J*=7.7, *H*-4); 10.90 (1*H*, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.02 (3*H*, с, 7- CH_3); 3.80 (3*H*, с) и 3.81 (3*H*, с, 2- OCH_3 и 3- OCH_3 4-*Ar*); 4.73 (1*H*, с, 4-*H*); 5.93 (1*H*, с, 8-*H*); 6.59 (1*H*, дд, *J*=7.7, *J*=1.1, *H*-4 4-*Ar*); 6.86 (2*H*, уш. с, NH_2); 6.88 (1*H*, дд, *J*=7.7, *J*= 1.1, *H*-6 4-*Ar*); 6.96 (1*H*, т, *J*=7.7, *H*-5 4-*Ar*).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-пиридил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-*c*]пиридин-3'-карбонитрил (III 10). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.87 (2*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.97 (2*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.14 (3*H*, с, 2- CH_3); 6.86 (1*H*, т, *J*=7.7, *H*-5); 7.18 (1*H*, д, *J*=7.7, *H*-6); 7.33 (1*H*, д, *J*=7.7, *H*-4); 10.90 (1*H*, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.04 (3*H*, с, 7- CH_3); 4.46 (1*H*, с, 4-*H*); 5.97 (1*H*, с, 8-*H*); 7.14 (2*H*, уш. с, NH_2); 7.22 (2*H*, д, *J*=6.0, *H*-3,5 4-*Py*); 8.51 (2*H*, д, *J*=6.0, *H*-2,6 4-*Py*).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,5-диметоксифенил)-5',6'-дигидро-4'*H*-пирано[3',2'-*c*]пиридин-3'-карбонитрил (III 11). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.87 (2*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.91 (1*H*, м) и 3.99 (1*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.14 (3*H*, с, 2- CH_3); 6.89 (1*H*, т, *J*=7.7, *H*-5); 7.19 (1*H*, д, *J*=7.7, *H*-6); 7.40 (1*H*, д, *J*=7.7, *H*-4); 10.90 (1*H*, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.01 (3*H*, с, 7- CH_3); 3.66 (3*H*, с) и 3.72 (3*H*, с, 2- OCH_3 и 5- OCH_3 4-*Ar*); 4.68 (1*H*, с, 4-*H*); 5.93 (1*H*, с, 8-*H*); 6.49 (1*H*, д, *J*=3.1, *H*-6 4-*Ar*); 6.76 (1*H*, дд, *J*=8.9, *J*=3.1, *H*-4 4-*Ar*); 6.81 (2*H*, уш. с, NH_2); 6.91 (1*H*, т, *J*=8.9, *H*-3 4-*Ar*).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-хинолил)-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 12). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.82 (2*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.94 (2*H*, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.13 (3*H*, с, 2- CH_3); 6.85 (1*H*, т, *H*-5); 7.17 (1*H*, д, *H*-6); 7.28 (1*H*, д, *H*-4); 10.80 (1*H*, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.05 (3*H*, с, 7- CH_3); 5.41 (1*H*, с, 4-*H*); 6.02 (1*H*, с, 8-*H*); 6.94 (2*H*, уш. с, NH_2); 7.15 (1*H*, д, *H*-3 4-*Ar*); 7.68 (1*H*, т, *H*-7 4-*Ar*); 7.79 (1*H*, т, *H*-6 4-*Ar*); 8.06 (1*H*, д, *H*-5 4-*Ar*); 8.51 (1*H*, д, *H*-8 4-*Ar*); 8.81 (1*H*, д, *H*-2 4-*Ar*).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (III 13).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.88 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.96 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.14 (3H, с, 2- CH_3); 6.86 (1H, т, $J=7.7$, H-5); 7.18 (1H, д, $J=7.7$, H-6); 7.34 (1H, д, $J=7.7$, H-4); 10.90 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.03 (3H, с, 7- CH_3); 3.72 (3H, с, 4- OCH_3 , 4-Ar); 4.37 (1H, с, 4-H); 5.93 (1H, с, 8-H); 6.86 (2H, д, $J=8.8$, H-3,5 4-Ar); 6.95 (2H, уш. с, NH_2); 7.12 (2H, д, $J=8.8$, H-2,6 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-ацетокси-5-бром-3-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 14). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.90 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.00 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.10 (3H, с, 2- CH_3); 6.87 (1H, т, $J=7.7$, H-5); 7.19 (1H, д, $J=7.7$, H-6); 7.39 (1H, д, $J=7.7$, H-4); 10.90 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.99 (3H, с, 7- CH_3); 2,30 (3H, с, 4- COCH_3 , 4-Ar); 3.80 (3H, с, 5- OCH_3 , 4-Ar); 4.52 (1H, с, 4-H); 5.96 (1H, с, 8-H); 6.94 (1H, д, $J=1.8$, H-6 4-Ar); 7.11 (1H, д, $J=1.8$, H-2 4-Ar); 7.12 (2H, уш. с, NH_2).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(5-индолил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 15). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.94 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.14 (3H, с, 2- CH_3); 6.85 (1H, т, $J=7.7$, H-5); 7.17 (1H, д, $J=7.7$, H-6); 7.33 (1H, д, $J=7.7$, H-4); 10.90 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.03 (3H, с, 7- CH_3); 4.47 (1H, с, 4-H); 5.94 (1H, с, 8-H); 6.39 (1H, уш. с, H-3 4-Ar); 6.89 (2H, уш. с, NH_2); 6.94 (1H, дд, $J=8.4$, $J=1.6$, H-6 4-Ar); 7.29-7.35 (3H, м, H-2,4,7 4-Ar); 10.97 (1H, уш. с, H-1 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-[2-(5-метил)фурил]-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 16). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.93 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.04 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.17 (3H, с, 2- CH_3); 6.88 (1H, т, H-5); 7.19 (1H, д, H-6); 7.42 (1H, д, H-4); 10.80 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.02 (3H, с, 7- CH_3); 2.19 (3H, с, 5- CH_3 , 4-Ar); 4.50 (1H, с, 4-H); 5.89 (1H, с, 8-H); 5.93 (1H, уш. с, H-4 4-Ar); 5.97 (1H, д, H-3 4-Ar); 6.86 (2H, уш. с, NH_2).

2-Амино-6-[2-(5,7-дибром-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-фенил-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 17). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.82 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.85 (1H, м) и 3.94 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.08 (3H, с, 2- CH_3); 7.30 (1H, с, H-6); 7.49 (1H, с, H-4); 11.18 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.96 (3H, с, 7- CH_3); 4.38 (1H, с, 4-H); 5.91 (1H, с, 8-H); 6.98 (2H, уш. с, NH_2); 7.15 (3H, м, H-2,4,6 4-Ph); 7,26 (2H, т, $J=7.6$, H-3,5 4-Ph).

2-Амино-6-[2-(5,7-дибром-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,3-диметоксифенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 18). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.80 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.81 (1H, м) и 3.93 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.13 (3H, с, 2- CH_3); 7.29 (1H, с, H-6); 7.55 (1H, с, H-4); 11.20 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.98 (3H, с, 7- CH_3); 3.76 (3H, с) и 3.78 (3H, с, 2- OCH_3 и 3- OCH_3 , 4-Ar); 4.71 (1H, с, 4-H); 5.90 (1H, с, 8-H); 6.53 (1H, д, $J=7.8$, H-4 4-Ar); 6.83 (1H, д, $J=7.8$, H-6 4-Ar); 6.86 (2H, уш. с, NH_2); 6.91 (1H, т, $J=7.8$, H-5 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(5,7-дибром-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-пиридил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 19). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.83 (1H, м) и 2.90 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.90 (1H, м) и 4.01 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.14 (3H, с, 2- CH_3); 7.34 (1H, с, H-6); 7.51 (1H, с, H-4); 11.20 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.01 (3H, с,

7-CH₃); 4.46 (1H, с, 4-H); 5.97 (1H, с, 8-H); 7.13 (2H, уш. с, NH₂); 7.21 (2H, д, $J=5.7$, H-3,5 Py); 8.49 (2H, д, $J=5.7$, H-2,6 Py).

2-Амино-6-[2-(5,7-дибром-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,5-диметоксифенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 20). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.86 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.86 (1H, м) и 4.01 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.13 (3H, с, 2-CH₃); 7.33 (1H, д, $J=1.4$, H-6); 7.60 (1H, д, $J=1.4$, H-4); 11.20 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.00 (3H, с, 7-CH₃); 3.66 (3H, с) и 3.72 (3H, с, 2-OCH₃ и 5-OCH₃ 4-Ar); 4.69 (1H, с, 4-H); 5.92 (1H, с, 8-H); 6.48 (1H, д, $J=3.0$, H-6 4-Ar); 6.75 (1H, дд, $J=8.9$, $J=3.0$, H-4 4-Ar); 6.81 (2H, уш. с, NH₂); 6.90 (1H, д, $J=8.9$, H-3 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(5,7-дибром-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 21). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.82 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.83 (1H, м) и 3.94 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.09 (3H, с, 2-CH₃); 7.30 (1H, д, $J=1.6$, H-6); 7.49 (1H, д, $J=1.6$, H-4); 11.20 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.95 (3H, с, 7-CH₃); 3.67 (3H, с, 4-OCH₃ 4-Ar); 4.34 (1H, с, 4-H); 5.89 (1H, с, 8-H); 6.81 (2H, д, $J=8.4$, H-3,5 4-Ar); 6.94 (2H, уш. с, NH₂); 7.07 (2H, д, $J=8.4$, H-2,6 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(5,7-дибром-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-фторфенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 22). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.87 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.90 (1H, м) и 4.00 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.13 (3H, с, 2-CH₃); 7.33 (1H, д, $J=1.5$, H-6); 7.52 (1H, д, $J=1.5$, H-4); 11.18 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.00 (3H, с, 7-CH₃); 4.45 (1H, с, 4-H); 5.94 (1H, с, 8-H); 7.02 (2H, уш. с, NH₂); 7.11 (2H, т, $J=8.7$, H-3,5 4-Ar); 7.24 (2H, дд, $J=8.7$, $J_{\text{HF}}=5.6$, H-2,6 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2,5-диметил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-фенил-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 23). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.85 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.96 (2H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.10 (3H, с, 2-CH₃); 2.32 (3H, с, 5-CH₃); 7.01 (1H, с, H-6); 7.11 (1H, с, H-4); 10.65 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.98 (3H, с, 7-CH₃); 4.44 (1H, с, 4-H); 5.90 (1H, с, 8-H); 6.90 (2H, уш. с, NH₂); 7.19-7.28 (5H, м, 4-Ph).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2,5-диметил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,3-диметоксифенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 24). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.84 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.86 (1H, м) и 4.01 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.14 (3H, с, 2-CH₃); 2.32 (3H, с, 5-CH₃); 7.01 (1H, с, H-6); 7.15 (1H, с, H-4); 10.67 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.00 (3H, с, 7-CH₃); 3.80 (3H, с) и 3.82 (3H, с, 2-OCH₃ и 3-OCH₃ 4-Ar); 4.75 (1H, с, 4-H); 5.89 (1H, с, 8-H); 6.58 (1H, д, $J=8.1$, H-4 4-Ar); 6.74 (2H, уш. с, NH₂); 6.87 (1H, д, $J=8.1$, H-6 4-Ar); 6.94 (1H, т, $J=8.1$, H-5 4-Ar);

2-Амино-6-[2-(7-бром-2,5-диметил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,5-диметоксифенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 25). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.85 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.86 (1H, м) и 4.03 (1H, м, CH₂CH₂N); индольный фрагмент – 2.11 (3H, с, 2-CH₃); 2.33 (3H, с, 5-CH₃); 7.02 (1H, с, H-6); 7.15 (1H, с, H-4); 10.70 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.98 (3H, с, 7-CH₃); 3.66 (3H, с) и 3.72 (3H, с, 2-OCH₃ и 5-OCH₃ 4-Ar); 4.70 (1H, с, 4-H); 5.88 (1H, с, 8-H); 6.49 (1H, с H-6 4-Ar); 6.70 (2H, уш. с, NH₂); 6.74 (1H, д, $J=8.5$, H-4 4-Ar); 6.90 (1H, д, $J=8.5$, H-3 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2,5-диметил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 26).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.97 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.11 (3H, с, 2- CH_3); 2.32 (3H, с, 5- CH_3); 7.01 (1H, с, Н-6); 7.11 (1H, с, Н-4); 10.70 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.98 (3H, с, 7- CH_3); 3.72 (3H, с, 4- OCH_3 , 4-Ar); 4.39 (1H, с, 4-H); 5.88 (1H, с, 8-H); 6.80 (2H, уш. с, NH_2); 6.84 (2H, д, $J=8.1$, Н-3,5 4-Ar); 7.12 (2H, д, $J=8.1$, Н-2,6 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2,5-диметил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-бромфенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 27). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.89 (1H, м) и 4.01 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.09 (3H, с, 2- CH_3); 2.32 (3H, с, 5- CH_3); 7.02 (1H, с, Н-6); 7.11 (1H, с, Н-4); 10.80 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.98 (3H, с, 7- CH_3); 4.44 (1H, с, 4-H); 5.92 (1H, с, 8-H); 7.06 (2H, уш. с, NH_2); 7.17 (2H, д, $J=8.4$, Н-2,6 4-Ar); 7.49 (2H, д, $J=8.4$, Н-3,5 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2,5-диметил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(2,4,5-триметоксифенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 28). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.87 (1H, м) и 4.04 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.11 (3H, с, 2- CH_3); 2.33 (3H, с, 5- CH_3); 7.01 (1H, с, Н-6); 7.16 (1H, с, Н-4); 10.66 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.97 (3H, с, 7- CH_3); 3.64 (3H, с), 3.74 (3H, с) и 3.77 (3H, с, 2- OCH_3 , 4- OCH_3 и 5- OCH_3 , 4-Ar); 4.63 (1H, с, 4-H); 5.86 (1H, с, 8-H); 6.57 (1H, с, Н-3 4-Ar); 6.65 (3H, уш. с, NH_2 и Н-6 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(7-бром-2,5-диметил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(3,4-дихлорфенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 29). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.91 (1H, м) и 4.01 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.07 (3H, с, 2- CH_3); 2.32 (3H, с, 5- CH_3); 7.02 (1H, с, Н-6); 7.11 (1H, с, Н-4); 10.77 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 1.95 (3H, с, 7- CH_3); 4.51 (1H, с, 4-H); 5.93 (1H, с, 8-H); 7.13 (2H, уш. с, NH_2); 7.21 (1H, дд, $J=8.3$, $J=2.1$, Н-6 4-Ar); 7.45 (1H, д, $J=2.1$, Н-2 4-Ar); 7.57 (1H, д, $J=8.3$, Н-5 4-Ar).

2-Амино-6-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-7-метил-5-оксо-4-(4-бромфенил)-5,6-дигидро-4H-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (III 30). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.89 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.99 (1H, м) и 4.01 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); индольный фрагмент – 2.11 (3H, с, 2- CH_3); 6.90–6.97 (2H, м, Н-5, Н-6); 7.21 (1H, Н-7); 7.32 (1H, д, $J=7.7$, Н-4); 10.55 (1H, уш. с, NH); пиранопиридиновый фрагмент – 2.04 (3H, с, 7- CH_3); 4.45 (1H, с, 4-H); 5.89 (1H, с, 8-H); 6.84 (2H, уш. с, NH_2); 7.19 (2H, д, $J=8.1$, Н-3,5 4-Ar); 7.48 (2H, д, $J=8.1$, Н-2,6 4-Ar).

Библиографический список

1. Бидыло Т.И., Юровская М.А. Синтез триптамина по Фишеру с использованием синтетических предшественников и скрытых форм аминобутанала // Химия гетероциклических соединений. 2012. С. 493–538.

2. Лайпанов 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. Лайпанов Р.К., Токмаков Г.П., Пржевальский Н.М. Синтез новых биологически активных производных пиридонов-2 с фрагментом триптамина // Известия ТСХА. 2014. Вып. 4. С. 90–101.

4. Пржевальский Н.М., Лайпанов Р.К., Токмаков Г.П., Нам Н.Л. Реакция Грандберга в синтезе биологически активных соединений // Известия Академии наук. Сер.: Химическая. 2016. № 7. С. 1709–1715.

5. Пржевальский Н.М., Лайпанов Р.К., Токмаков Г.П., Рожкова Е.Н. Мультикомпонентный синтез новых производных пирано[3,2-с]пиридонов // Известия ТСХА. 2015. Вып. 6. С. 67–78.

6. Рожкова Е.Н. Синтез гетероциклических аналогов подофиллотоксина: дисс. ... канд. хим. наук. М., 2011.

7. Barceloux D.G. Tryptamine designer drugs, in *Medical Toxicology of Drug Abuse*. John Wiley & Sons Inc., 2012. Chapter 11. P. 193–200.

8. Cartwright N. J., Haworth R. D. The constituents of natural phenolic resins. Part. XIX. The oxidation of ferulic acid // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1944. P. 535–537.

9. Filz O.A., Poroikov V.V. Design of chemical compounds with desired properties using fragment libraries // *Russian Chemical Reviews*. 2012. Vol. 81. No. 2. P. 158–174.

10. Режим доступа: <http://www.pharmaexpert.ru/PassOnline/index.php>.

11. Kochanowska-Karamyan A.J., Hamman M.T. Marine indole alkaloids: potencial new drug leads for the control of depression and anxiety // *Chemical Reviews*. 2010. Vol. 110. P. 4489–4497.

12. Magedov I., Manpadi M., Ogasawara M. et al. Structural Simplification of Bioactive Natural Products with Multicomponent Synthesis. 2. Antiproliferative and Antitubulin Activities of Pyrano[3,2-c]pyridones and Pyrano[3,2-c]quinolones // *J. Med. Chem*. 2008. No. 51. P. 2561–2570.

13. Magedov I.V., Manpadi M., Van Slambrouck S. et al. Discovery and Investigation of Antiproliferative and Apoptosis-Inducing Properties of New Heterocyclic Podofylotoxin Analogues Accessible by a One-Step Multicomponent Synthesis // *J. Med. Chem*. 2007. No. 50. P. 5183–5192.

14. Poroikov V. Computer-assisted prediction and design of Multitargeted drugs // *Medicinal Chemical Research. Invited Abstracts*. 2010. Vol. 19. Article No. 30.

15. Salikov R.F., Belyy A. Yu., Khusnutdinova Y.V. et al. Synthesis and cytotoxic properties of tryptamine derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2015. No. 25. P. 3597–3601.

16. Somei M., Saida Y., Komura N. The chemistry of indoles. XXXIII. Substituent effect in regioselective metalation and synthesis of 3-indolecarbaldehyde and synthesis of indoles carrying a carbon side chain at the 4-, 5-, 6- or 7-position // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1986. Vol. 34. No. 10. P. 4116–4125.

SYNTHESIS OF POTENCIAL CYTOTOXIC BROMODERIVATIVES OF PYRANO[3,2-C] PYRIDONES

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

(Russian Timiryazev State Agrarian University)

New derivatives of pyrano [3,2-c] pyridones III have been synthesized by three-component reaction of pyridonotryptamines I, aromatic aldehydes II and malononitril. Pyridonotryptamines I were synthesized by the reaction of tryptamines (these compounds have been obtained by Grandberg reaction of arylhydrazines with γ -halogencarbonylcompounds) with 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-

2-on. Aromatic aldehydes **II 6** and **II 12** have been synthesized by described methods, the others aldehydes have been commercial available compounds. The reaction of a mixture of compounds **I, II** and malononitril (a molar ratio of 1: 1,1: 1,1) proceeds in refluxing ethanol containing small quantity of Et_3N . The product yields have accounted for 64–89%. The structure of pyrano[3,2-*c*]pyridones with tryptamine fragment **III** (30 compounds) has been proved by NMR 1H and confirmed by an elemental analysis. The PASS program has been applied for the prediction of biological activity of pyrano[3,2-*c*]pyridones. It has been found that all compounds **III 1–30** exhibit various bioactivity. For substances **III 1–30**, 112 species of bioactivity may appear with a probability of R_a from 0,039 to 0,712. Compounds **III 1–8** are able to exhibit from 40 to 48 types of biological activity, **III 9–16** – from 36 to 43, **III 17–22** – from 32 to 42, **III 23–29** – from 32 to 40 and **III 30** to 53. With the greatest probability ($P_a \geq 0,30$), pyrano [3,2-*c*] pyridones **III** may be apoptosis agonists, a probability of 0.36-0.54, a cystinyl aminopeptidase inhibitor, a probability of 0,51–0,70, and the amplifiers of gene expression [(HMGS2 expression enhancer), probability 0,57–0,71]. It has also been shown that compounds **III 1–30** may exhibit antineoplastic activity [(bone cancer; thyroid cancer; sarcoma, non-small cell lung cancer; melanoma, colorectal cancer; colon cancer), probability 0,11–0,28], affect the cell cycle in a phase of mitosis [(tubulin antagonist, kinase inhibitor; beta tubulin antagonist, aurora kinase inhibitor), probability 0,08–0,31]. The highest activity has been predicted for compounds **III 4**, which contain bromine atoms in the indole ring, and **III 30** with a bromine atom in the aryl substituent of the pyranopyridone molecule moiety.

Key words: aromatic aldehydes, bromoderivatives, pyridones, pyranopyridones, pyridonotryptamines, tryptamines, biological activity.

References

1. Bidylo T.I., Yurovskaya M.A. Khimiya geterotsiklicheskikh soyedineniy [Chemistry of heterocyclic compounds]. 2012. P. 493–538.
2. Laypanov R.K., Tokmakov G.P., Denisov P.D., Przheval'skiy N.M. Sintez triptaminov po Grandbergu dlya mul'tikomponentnykh reaktsiy [Synthesis of tryptamines with Grandberg method for multicomponent reactions] // Izvestiya TSKhA. 2012. Issue 5. P. 123–129.
3. Laypanov R.K., Tokmakov G.P., Przheval'skiy N.M. Sintez novykh biologicheskii aktivnykh proizvodnykh piridonov-2 s fragmentom triptamina [Synthesis of new biologically active derivatives of pyridones-2 with a fragment of tryptamine] // Izvestiya TSKhA. 2014. Issue 4. P. 90–101.
4. Przheval'skiy N.M., Laypanov R.K., Tokmakov G.P., Nam N.L. Reaktsiya Grandberga v sinteze biologicheskii aktivnykh soyedineniy [The reaction of Grandberg in the synthesis of biologically active compounds] // Izvestiya Akademii nauk. Ser.: Khimicheskaya. 2016. No. 7. P. 1709–1715.
5. Przheval'skiy N.M., Laypanov R.K., Tokmakov G.P., Rozhkova Ye.N. Mul'tikomponentnyy sintez novykh proizvodnykh pirano[3,2-*s*]piridonov [Multicomponent synthesis of new pyrano [3,2-*c*] pyridone derivatives] // Izvestiya TSKhA. 2015. Issue 6. P. 67–78.
6. Rozhkova Ye.N. Sintez geterotsiklicheskikh analogov podofillotoksina: diss. ... kand. khim. nauk [Synthesis of heterocyclic analogs of podophyllotoxin: PhD (Chem) thesis]. M., 2011.
7. Barceloux D.G. Tryptamine designer drugs, in Medical Toxicology of Drug Abuse. John Wiley & Sones, Inc., 2012. Chapter 11. P. 193–200.
8. Cartwright N. J., Haworth R. D. The constituents of natural phenolic resins. Part. XIX. The oxidation of ferulic acid // Journal of the Chemical Society (Resumed). 1944. P. 535–537.

9. *Filz O.A., Poroirov V.V.* Design of chemical compounds with desired properties using fragment libraries. *Russian Chemical Review*. 2012. Vol. 81. No. 2. P 158–174.
10. Access mode: <http://www.pharmaexpert.ru/PassOnline/index.php>.
11. *Kochanowska-Karamyan A.J., Hamman M.T.* Marine indole alkaloids: potencial new drug leads for the control of depression and anxiety // *Chemical Reviews*. 2010. Vol. 110. No. 8. P. 4489–4497.
12. *Magedov I., Manpadi M., Ogasawara M.* et al. Structural Simplification of Bioactive Natural Products with Multicomponent Synthesis. 2. Antiproliferative and Antitubulin Activities of Pyrano[3,2-c]pyridones and Pyrano[3,2-c]quinolones // *J. Med. Chem.* 2008. No. 51. P. 2561–2570.
13. *Magedov I.V., Manpadi M., Van Slambrouck S.* et al. 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. No. 50. P. 5183–5192.
14. *Poroikov V.* Computer-assisted prediction and design of Multitargeted drugs // *Medicinal Chemical Research. Invited Abstracts*. 2010. Vol. 19. Article No. 30.
15. *Salikov R.F., Belyu A. Yu., Khusnutdinova Y.V.* et al. Synthesis and cytotoxic properties of tryptamine derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. No. 25. P. 3597–3601.
16. *Somei M., Saida Y., Komura N.* The chemistry of indoles. XXXIII. Substituent effect in regioselective metalation and synthesis of 3-indolecarbaldehyde and synthesis of indoles carrying a carbon side chain at the 4-, 5-, 6- or 7-position// *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1986. Vol. 34. No. 10. P. 4116–4125.

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

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

Лайпанов Рустам Казиевич – соискатель кафедры химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, г. Москва, Тимирязевский проезд, д. 2/4; тел: (499) 976-16-39).

Рожкова Елена Николаевна – к. х. н., старший преподаватель кафедры химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, г. Москва, Тимирязевский проезд, д. 2/4; тел: (499) 976-16-39).

Nikolai M. Przhevalski – DSc (Chem), Professor of the Department of Chemistry, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskiy driveway, 2/4; phone: +7 (499) 976-16-39; e-mail: prjevalski@mail.ru).

Gennadii P. Tokmakov– PhD (Chem), Associate Professor of the Department of Chemistry, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskiy driveway, 2/4; phone: +7 (499) 976-16-39).

Rustam K. Laypanov – PhD seeker of the Department of Organic Chemistry, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskiy driveway, 2/4; phone: +7 (499) 976-16-39).

Yelena N. Rozhkova– PhD (Chem), Senior lecturer of the Department of Chemistry, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskiy driveway, 2/4; phone: +7 (499) 976-16-39).