

УДК 547.859

МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[3,2-С]ПИРИДИНА

Г.П. ТОКМАКОВ, Н.М. ПРЖЕВАЛЬСКИЙ, Е.Н. РОЖКОВА, Н.Л. НАМ

(Кафедра органической химии)

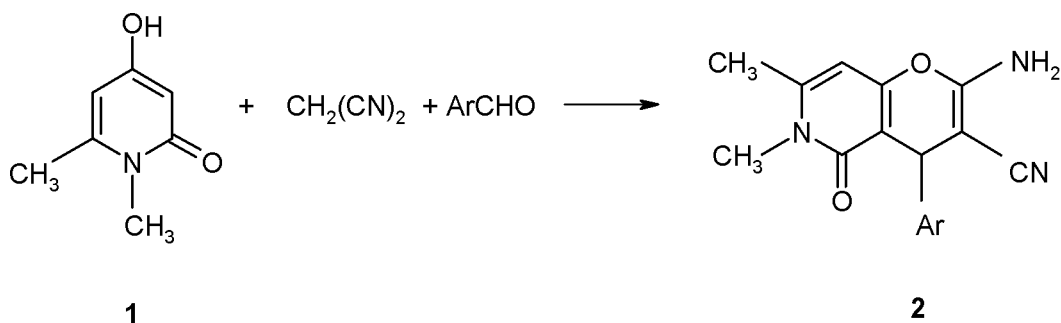
С целью поиска соединений с высокой противораковой активностью синтезирована вторичная библиотека новых производных пирано[3,2-с]пиридина с объемными заместителями при атоме азота.

Ключевые слова: мультикомпонентные реакции, цитотоксичность, гетероциклы.

В предыдущей работе [2] было показано применение мультикомпонентной реакции (МКР) для синтеза производных пирано[3,2-с]пиридина **2**. Синтез осуществляли конденсацией пири-

дона **1**, малононитрила и различных бензальдегидов (схема 1). Таким образом была создана первичная библиотека соединений **2** для биологических испытаний.

Схема 1



Результаты тестирования показали, что ряд представителей первичной библиотеки соединений **2** проявляют достаточно высокую цитотоксическую активность в отношении некоторых линий раковых клеток [2].

Метод

Данная работа является продолжением исследований в области синтеза методом МКР соединений с про-

тивораковой активностью. Метод МКР дает возможность модификации молекулы пиранопиридина **2** по двум направлениям. Первое направление касается модификации арильного заместителя в положении 4 путем варьирования альдегидной компоненты реакции, что в основном было сделано при создании первичной библиотеки соединений **2** [2]. Второе направление связано с модификацией

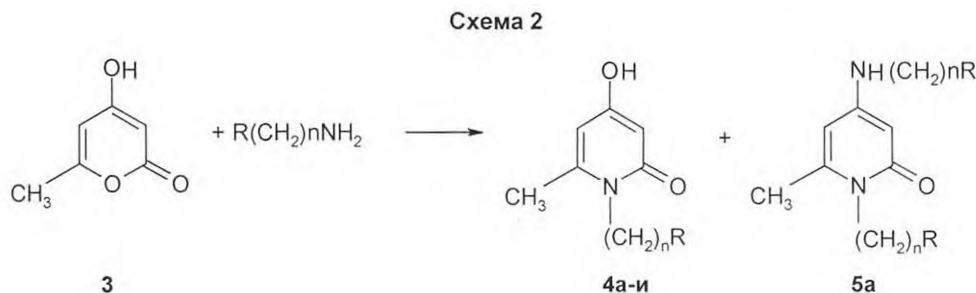
заместителя при пиридиновом атоме азота.

Целью данной работы является получение новой библиотеки пирано[3,2-с]пиридинов, отличающейся от первичной более объемными по сравнению с метильной группой заместителями при пиридиновом атоме азота. Такие соединения, как показали предварительные испытания [2], меняют механизм биологического действия. Они перестают проявлять цитотоксические свойства и становятся цитостатиками, т.е.

останавливают деление раковых клеток в субмикромольной концентрации.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе необходимо было получить набор исходных пиридонов 4 с объемными заместителями при атоме азота. Синтез этих веществ осуществлялся по методике, описанной в работе [1]. Способ заключался во взаимодействии 6-метил-4-оксинирона-2 3 с соответствующими первичными аминами (схема 2).



Характеристики соединений 4а-и и 6а-р.

Соединение	n	R	Ar	Т.пл., °С	Выход, %
4а	1	2-Cl-C ₆ H ₄	—	255–258	27
4б	1	фурил-2	—	240–242	49
4в	1	тетрагидрофурил-2	—	196–198	50
4г	2	2-F-C ₆ H ₄	—	248–250	48
4д	2	3-F-C ₆ H ₄	—	244–247	42
4е	2	4-F-C ₆ H ₄	—	239–241	47
4ж	3	имидазол-1	—	128–130	40
4з	3	пирролидин-2-ил-1	—	164–166	42
4и	3	морфолино	—	183–185	70
6а	1	2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	293–295	45
6б	1	фурил-2	C ₆ H ₅	267–268	81
6в	1	тетрагидрофурил-2	C ₆ H ₅	266–269	83
6г	2	2-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	283–286	60
6д	2	3-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	255–257	90
6е	2	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	249–251	80
6ж	3	имидазол-1	C ₆ H ₅	233–235	42
6з	3	пирролидин-2-ил-1	C ₆ H ₅	240–243	86
6и	3	морфолино	C ₆ H ₅	220–223	45
6к	2	4-F-C ₆ H ₄	3-Br-C ₆ H ₄	265–267	83
6л	2	4-F-C ₆ H ₄	3-Br-4-F-C ₆ H ₃	283–285	58
6м	2	4-F-C ₆ H ₄	3-Br-4-Me ₂ N-C ₆ H ₃	255–258	76
6н	2	4-F-C ₆ H ₄	3-Br-4,5-диMeO-C ₆ H ₂	250–253	85
6о	2	4-F-C ₆ H ₄	3-Br-4-EtO-5-MeO-C ₆ H ₂	288–291	93
6п	2	4-F-C ₆ H ₄	3-Br-4-HO-5-MeO-C ₆ H ₂	280–282	48
6р	2	4-F-C ₆ H ₄	3-Br-4-MeCO ₂ -5-MeO-C ₆ H ₂	289–292	96

* Смесь диастереомеров.

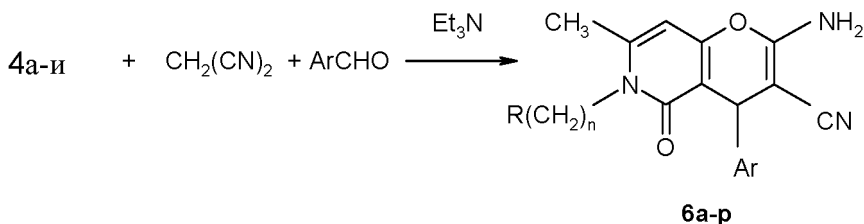
При кипячении компонентов в водном спирте мы получили ряд пиридонов **4а-и** с удовлетворительными выходами (см. таблицу). Структура полученных соединений была доказана методами ПМР и масс-спектрометрии (см. эксп. часть). Сравнительно невысокие выходы пиридонов **4** связаны, как мы выяснили, с протеканием побочной реакции, в которой участвуют две молекулы амина. В этом случае получают соединения типа **5**. Одно из таких соединений **5а** ($n=1$, $R=2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$), получившееся в значительном количестве, было выделено и охарактеризовано.

Следует отметить, что соединения типа **5**, как мы показали в предвари-

тельных экспериментах, также могут быть введены в МКР вместо 4-окси-пиридона **1**. Таким образом, открывается возможность замены циклического атома кислорода в структурах **2** на атом азота и выход к производным 1,6-нафтиридина. Синтез таких соединений является темой наших дальнейших исследований.

Второй этап работы заключался в трехкомпонентной конденсации полученных пиридонов **4** с малонитрилом и бензальдегидами (схема 3). Реакцию проводили по разработанной ранее методике [2] — нагреванием эквимольных количеств указанных компонентов в спирте в присутствии триэтиламина.

Схема 3



В результате проведенных реакций были получены две серии производных пиранопиридинов **6** (см. таблицу). В первой серии **6а-и** при постоянном заместителе в положении 4 ($Ar=Ph$) менялась длина углеродной цепочки при пиридиновом атоме азота ($n=1,2,3$) и концевой заместитель R . Во второй серии **6к-р** варьировали только 3-бромарильный заместитель в положении 4. Наличие атома брома в мета положении бензольного кольца, как было показано при тестировании первичной библиотеки [2], повышает противораковую активность пиранопиридинов **2**.

Соединения **6** кристаллизовались при охлаждении из реакционной смеси в виде индивидуальных соединений и не требовали дополнительной очистки (контроль методом ТСХ и ПМР). Исключение составило вещество **6в**, полученное с использованием в каче-

стве аминной компоненты тетрагидрофурфуриламина, имеющего асимметрический атом углерода. Поскольку в результате трехкомпонентной циклизации также образуется асимметрический атом углерода (в данном случае второй), то вещество **6в** получилось в виде смеси двух диастереомеров. Соотношение этих изомеров в образце, выделенном непосредственно из реакционной смеси, составляло 1:1 (по данным ПМР). К сожалению, нам не удалось разделить эти изомеры, так как они имели очень близкие растворимости и хроматографическую подвижность.

Строение полученных соединений **6** было доказано методами масс-спектрометрии и ПМР. Наиболее характерными сигналами в спектрах ПМР этих соединений являются синглеты протонов 4-Н, 8-Н и 2-NH₂-группы,

которые лежат в областях, не перекрываемых другими сигналами (области 4.4 м.д., 6.0 м.д. и 6.8 м.д. соответственно). Из-за наличия, по крайней мере, одного асимметрического атома во всех молекулах **ба-р** протоны метиленовых групп диастереотопны и часто проявлялись в виде неразрешенных мультиплетов. В спектре ПМР смеси диастереомеров **б в** в области поглощения протонов 4-Н наблюдалось два синглета (4.35 и 4.37 м.д.) с равными интенсивностями по 0.5Н каждый относительно других сигналов. Сигналы протонов 7-CH₃ и 8-Н для обоих диастереомеров имели одинаковые химические сдвиги и проявлялись в виде единичных синглетов.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР получены на спектрометре Bruker WM-250 (250 МГц) в КМСк-d₆, внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги приведены в м.д. шкалы δ. Масс спектры записаны на приборе API 2000 с использованием метода ESI. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли хроматографически на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол-ацетон (2:1), проявление УФ светом или парами йода.

Общая методика синтеза N-замещенных 4-гидрокси-6-метилпиридонов-2 (4а-и) [1]. Раствор 0.025 моль 4-гидрокси-6-метилпириона-2 (**3**) и 0.025 моль первичного амина в 15 мл 50% спирта кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 50% спиртом, водой и ацетоном. Для очистки полученные соединения **4** кипятят 30 мин с 20 мл бензола, охлаждают, отфильтровывают кристаллический осадок и промывают бензолом.

4-Гидрокси-6-метил-1-(2-хлорбензил)пиридон-2 (4а) и **6-метил-1-(2-хлорбензил)-4-(2-хлорбензиламино)-**

пиридон-2 (5а). Образовавшуюся в результате реакции смесь соединений **4а** и **5а** кипятят с 75 мл бензола, охлаждают и отфильтровывают оставшийся осадок. Операцию повторяют трижды со свежими порциями бензола. Нерастворившийся в бензоле осадок соединения **4а** перекристаллизуют из спирта.

ПМР спектр: 2.14 (3Н, с), 5.20(2Н, с), 5.60 (1Н, д, J=2.9Гц), 5.85(1Н, д, J=2.9Гц), 6.64(1Н, м), 7.28(2Н, м), 7.48(1Н, м), 10.40(1Н, уш.с). Масс-спектр: найдено МН⁺ 250, вычислено для C₁₃H₁₂³⁵C₁N₂ М 249. Бензольные фильтраты упаривают в вакууме досуха. Осадок дважды кристаллизуют из спирта. Выход соединения **5а** 16%. Т.пл. 177-180°C. ПМР спектр: 2.08(3Н, с), 4.34(2Н, д, J=7Гц), 5.14(2Н, с), 5.16(1Н, д, J=2.5Гц), 5.83(1Н, д, J=2.5Гц), 6.67(1Н, м), 6.97(1Н, уш.т), 7.27(2н, м), 7.46(1Н, м). Масс-спектр: найдено МН⁺ 373, вычислено для C₂₀H₁₈³⁵Cl₂N₂O М 372.

4-Гидрокси-6-метил-1-фурфурилпиридон-2 (4б). ПМР-спектр: 2.34(3Н, с), 5.12(2Н, с), 5.52(1Н, д, J=2.1Гц), 5.76(1Н, д, J=2.1Гц), 6.20(1Н, м), 6.39(1Н, м), 7.52(1Н, с), 10.28(1Н, уш.с). Масс-спектр: найдено МН⁺ 206, вычислено для C₁₁H₁₁N₃ М 205.

4-Гидрокси-6-метил-1-тетрагидрофурфурилпиридон-2 (4в). ПМР-спектр: 1.50-1.65 (1Н, м), 1.75-1.90(2Н, м), 1.90-2.05(1Н, м), 2.32(3Н, с), 3.58-3.65(2Н, м), 3.75-3.85(1Н, м), 4.00-4.10(1Н, м), 4.10-4.20(1Н, м), 5.46(1Н, с), 5.66(1Н, с), 10.24(1Н, уш.с). Масс-спектр: найдено МН⁺ 210, вычислено для C₁₁H₁₅N₃ М 209.

4-Гидрокси-6-метил-1-(2-фторфенетил)пиридон-2 (4г). ПМР-спектр: 2.16(3Н, с), 2.90(2Н, т, J=7.5Гц), 4.04(2Н, т, J=7.5Гц), 5.51(1Н, д, J=2.9Гц), 5.69(1Н, д, J=2.9Гц), 7.13(2Н, м), 7.27(2Н, м), 10.20(1Н, уш.с). Масс-спектр: найдено МН⁺ 248, вычислено для C₁₄H₁₄FNO₂ М 247.

4-Гидрокси-6-метил-1-(3-фторфенетил)пиридон-2 (4д). ПМР-спектр:

2.18(3H, c), 2.88(2H, т, J=7.5Гц), 4.05(2H, т, J=7.5Гц), 5.52 (1H, д, J=2.9Гц), 5.69(1H, д, J=2.9Гц), 7.05(3H, м), 7.34(1H, м), 10.18(1H, уш.с). Масс-спектр: найдено MH^+ 248, вычислено для $C_{14}H_{14}FNO_2$ M 247.

4-Гидрокси-6-метил-1-(4-фторфенетил)пиридон-2 (4е). ПМР-спектр: 2.16(3H, c), 2.84(2H, т, J=7.5Гц), 4.02(2H, т, J=7.5Гц), 5.52 (1H, д, J=2.9Гц), 5.69(1H, д, J=2.9Гц), 7.10(2H, т, J=7.9Гц), 7.24(2H, м), 10.20(1H, уш.с). Масс-спектр: найдено MH^+ 248, вычислено для $C_{14}H_{14}FNO_2$ M 247.

4-Гидрокси-1-[3-(имидазолил-1)пропил]-6-метилпиридон-2 (4ж). ПМР-спектр: 1.99(2H, м), 2.21(3H, c), 3.84(2H, т, J=6.6Гц), 4.06(2H, т, J=6.6Гц), 5.50(1H, c), 6.86(1H, c), 7.16(1H, c), 7.64(1H, c). Масс-спектр: найдено MH^+ 234, вычислено для $C_{12}H_{15}N_3O_2$ M 233.

4-Гидрокси-6-метил-1-[3-(пирролидинон-2-ил-1)пропил]пиридон-2 (4з). ПМР-спектр: 1.73(2H, квин, J=7.7Гц), 1.93 (2H, квин, J=7.0Гц), 2.21(2H, т, J=7.0Гц), 2.29(3H, c), 3.22(2H, т, J=7.1Гц), 3.37(2H, т, J=7.0Гц), 3.81(2H, т, J=7.1Гц), 5.48(1H, c), 5.72(1H, c), 10.10(1H, уш.с). Масс-спектр: найдено MH^+ 251, вычислено для $C_{13}H_{18}N_2O_3$ M 250.

4-Гидрокси-6-метил-1-[3-(морфолино)пропил]пиридон-2(4и). ПМР-спектр: 1.70(2H, квин, J=7.0Гц), 2.20-2.35(9H, м), 3.56(4H, м), 3.86(2H, т, J=7.0Гц), 5.47(1H, д, J=3.0Гц), 5.71(1H, д, J=3.0Гц), 10.10(1H, уш.с). Масс-спектр: найдено MH^+ 253, вычислено для $C_{13}H_{20}N_2O_3$ M 252.

Общая методика синтеза производных пирано[3,2-с]пиридина (6а-р) [2]. Смесь 0.5 ммоль пиридола (4), 0.5 ммоль малонитрила, 0.5 ммоль соответствующего альдегида растворяют в 2.5 мл спирта, добавляют 0.03 мл триэтиламина и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают спиртом.

2-Амино-7-метил-5-оксо-4-фенил-6-(2-хлорбензил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6а). ПМР спектр: 2.24(3H, c), 4.40(1H, c), 5.12(1H, д, J=16.6Гц), 5.25(1H, д, J=16.6Гц), 6.17(1H, c), 6.53(1H, д, J=8.1Гц), 6.90(2H, уш.с), 7.10-7.33(7H, м), 7.47(1H, д, J=8.1Гц). Масс-спектр: найдено MH^+ 404, вычислено для $C_{23}H_{18}^{35}ClN_3O_2$ M 403.

2-Амино-7-метил-5-оксо-4-фенил-6-фурфурил-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил(6б). ПМР спектр: 2.43(3H, c), 4.36(1H, c), 5.01(1H, д, J=16.1Гц), 5.20(1H, д, J=16.1Гц), 6.06(1H, c), 6.18(1H, д, J=3.1Гц), 6.36(1H, дд, $J_1=3.1Гц$, $J_2=1.8Гц$), 6.83 (2H, уш.с), 7.10-7.35(5H, м), 7.50(1H, c). Масс-спектр: найдено MH^+ 360, вычислено для $C_{21}H_{17}N_3O_3$ M 359.

2-Амино-7-метил-5-оксо-6-тетрагидрофурфурил-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил(6в, смесь диастереомеров). ПМР спектр: 1.49(1H, м), 1.82(3H, м), 3.50-4.15(5H, м), 4.35(0.5H, c), 4.37(0.5H, c), 6.00(1H, c), 6.80(2H, уш.с), 7.15-7.30(5H, м). Масс-спектр: найдено MH^+ 364, вычислено для $C_{21}H_{21}N_3O_3$ M 363.

2-Амино-7-метил-5-оксо-4-фенил-6-(2-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6г). ПМР спектр: 2.22(3H, c), 2.86(2H, м), 4.02(2H, м), 4.37(1H, c), 6.00(1H, c), 6.88(2H, уш.с), 7.07-7.33(9H, м). Масс-спектр: найдено MH^+ 402, вычислено для $C_{24}H_{20}FN_3O_2$ M 401.

2-Амино-7-метил-5-оксо-4-фенил-6-(3-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6д). ПМР спектр: 2.25(3H, c), 2.83(2H, м), 4.02(2H, м), 4.39(1H, c), 6.00(1H, c), 6.87(2H, уш.с), 6.95-7.05(3H, м), 7.15-7.32(6H, м). Масс-спектр: найдено MH^+ 402, вычислено для $C_{24}H_{20}FN_3O_2$ M 401.

2-Амино-7-метил-5-оксо-4-фенил-6-(4-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6е). ПМР спектр: 2.23 (3H, c), 2.80(2H,

м), 4.01(2Н, м), 4.40(1Н, с), 5.98(1Н, с), 6.82(2Н, уш. с), 7.05-7.20(7Н, м), 7.29(2Н, т, J=8.1Гц). Масс-спектр: найдено MH^+ 402, вычислено для $C_{24}H_{20}FN_3O_2$ М 401.

2-Амино-6-[3-(имидазолил-1)пропил]-7-метил-5-оксо-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6ж). ПМР спектр: 1.95(2Н, м), 2.29(3Н, с), 3.83(2Н, м), 3.95(2Н, т, J=6.5Гц), 4.36(1Н, с), 6.03(1Н, с), 6.80(2Н, уш.с), 6.86(1Н, с), 7.13-7.30(6Н, м), 7.57(1Н, с). Масс-спектр: найдено MH^+ 388, вычислено для $C_{22}H_{21}N_5O_2$ М 387.

2-Амино-7-метил-5-оксо-6-[3-(пирролидинон-2-ил-1)пропил]-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6з). ПМР спектр: 1.68(2Н, м), 1.88(2Н, квин, J=7.0Гц), 2.17(2Н, т, J=7.0Гц), 2.36(3Н, с), 3.10-3.30(4Н, м), 3.79(2Н, м), 4.35(1Н, с), 6.02(1Н, с), 6.80(2Н, уш.с), 7.13-7.20(3Н, м), 7.25(2Н, т, J=8.0Гц). Масс-спектр: найдено MH^+ 405, вычислено для $C_{23}H_{24}N_4O_3$ М 404.

2-Амино-7-метил-6-[3-(морфолино)пропил]-5-оксо-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6и). ПМР спектр: 1.65(2Н, м), 2.20-2.30(6Н, м), 2.38(3Н, с), 3.51(4Н, м), 3.87(2Н, м), 4.35(1Н, с), 6.02(1Н, с), 6.82(2Н, уш.с), 7.10-7.30(5Н, м). Масс-спектр: найдено MH^+ 407, вычислено для $C_{23}H_{26}N_4O_3$ М 406.

2-Амино-4-(3-бромфенил)-7-метил-5-оксо-6-(4-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6к). ПМР спектр: 2.22(3Н, с), 2.80(2Н, м), 4.02(2Н, м), 4.41(1Н, с), 5.97(1Н, с), 6.94(2Н, уш.с), 7.05(2Н, т, J=8.3Гц), 7.10-7.20(3Н, м), 7.26(1Н, т, J=7.8Гц), 7.33(1Н, с), 7.39(1Н, д, J=7.8Гц). Масс-спектр: найдено MH^+ 480, вычислено для $C_{24}H_{19}^{79}BrFN_3O_2$ М 479.

2-Амино-4-(3-бром-4-фторфенил)-7-метил-5-оксо-6-(4-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6л). ПМР спектр: 2.23(3Н, с), 2.81(2Н, м), 4.02(2Н, м),

4.44(1Н, с), 6.00(1Н, с), 7.01(2Н, уш.с), 7.02-7.46(7Н, м). Масс-спектр: найдено MH^+ 498, вычислено для $C_{24}H_{18}^{79}Br F_2N_3O_2$ М 497.

2-Амино-4-(3-бром-4-диметиламинофенил)-7-метил-5-оксо-6-(4-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6м). ПМР спектр: 2.23(3Н, с), 2.69(6Н, с), 2.82(2Н, м), 4.02(2Н, м), 4.35(1Н, с), 5.99(1Н, с), 6.94(2Н, уш.с), 7.00-7.33(7Н, м). Масс-спектр: найдено MH^+ 523, вычислено для $C_{26}H_{24}^{79}BrFN_4O_2$ М 522.

2-Амино-4-(3-бром-4,5-диметоксифенил)-7-метил-5-оксо-6-(4-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6н). ПМР спектр: 2.20(3Н, с), 2.78(2Н, м), 3.66(3Н, с), 3.76(3Н, с), 4.00(2Н, м), 4.81(1Н, с), 5.97(1Н, с), 6.60(1Н, с), 6.83(2Н, уш.с), 7.06-7.18(5Н, м). Масс-спектр: найдено MH^+ 540, вычислено для $C_{26}H_{23}^{79}BrFN_3O_4$ М 539.

2-Амино-4-(3-бром-5-метокси-4-этоксифенил)-7-метил-5-оксо-6-(4-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6о). ПМР спектр: 1.29(3Н, т, J=7.0Гц), 2.21(3Н, с), 2.83(2Н, м), 3.80(3Н, с), 3.97(2Н, кв, J=7.0Гц), 4.07(2Н, м), 4.41(1Н, с), 6.00(1Н, с), 6.85(1Н, с), 6.95(2Н, уш.с), 6.98(1Н, с), 7.05-7.18(4Н, м). Масс-спектр: найдено MH^+ 554, вычислено для $C_{27}H_{25}^{79}BrFN_3O_4$ М 533.

2-Амино-4-(3-бром-4-гидрокси-5-метоксифенил)-7-метил-5-оксо-6-(4-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6п). ПМР спектр: 2.20(3Н, с), 2.82(2Н, м), 3.79(3Н, с), 4.04(2Н, м), 4.35(1Н, с), 5.96(1Н, с), 6.74(1Н, с), 6.84(1Н, с), 7.00(2Н, уш.с), 7.06-7.18(4Н, м), 9.30(1Н, с). Масс-спектр: найдено MH^+ 526, вычислено для $C_{25}H_{21}^{79}BrFN_3O_4$ М 525.

2-Амино-4-(4-ацетокси-3-бром-5-метокси)-7-метил-5-оксо-6-(4-фторфенетил)-5,6-дигидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (6р). ПМР спектр: 2.22(3Н, с), 2.29(3Н, с), 2.98(2Н,

м), 3.78(3H, с), 3.96–4.12(2H, м), 4.48(1H, с), 5.99(1H, с), 6.93(1H, с), 6.96(2H, уш.с), 7.03(1H, с), 7.03–7.19(4H, м). Масс-спектр: найдено MH^+ 568, вычислено для $C_{27}H_{23}^{79}BrFN_3O_5$ M 567.

Заключение

Таким образом, для проведения биологических испытаний с целью поиска соединений с высокой противораковой

активностью была получена вторичная библиотека производных пирано[3,2-с]пиридина ба-р с объемными заместителями при пиридиновом атоме азота. Синтез этих соединений был осуществлен методом МКР из полученных нами пиридонов 4а-и, малононитрила и различных бензальдегидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 07-03-00577).

Библиографический список

1. *Castillo S., Knadahi H., Herault V.* Reactivite 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. Chim. Fr., 1982. P. 257 — 261.
2. *Magedov I.V., Manpadi M., Evdokimov N.M., Eliad E.M., Rozhkova E N., Kgasawara M.A., Bettale J.K., Prahevl'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. Vol.17. P. 3872 - 3876.

Рецензенты: д.б.н. А.А. Ивлев, д.б.н. Е.А. Калашникова

SUMMARY

In order to find compounds having dramatic and profound anticancer effect a secondary library of new derivatives of pyran[3,2]pyridine with volumetric substituents by nitrogen atom has been synthesized.

Key words: multicomponent reactions, cytotoxicity, heterocycles.