

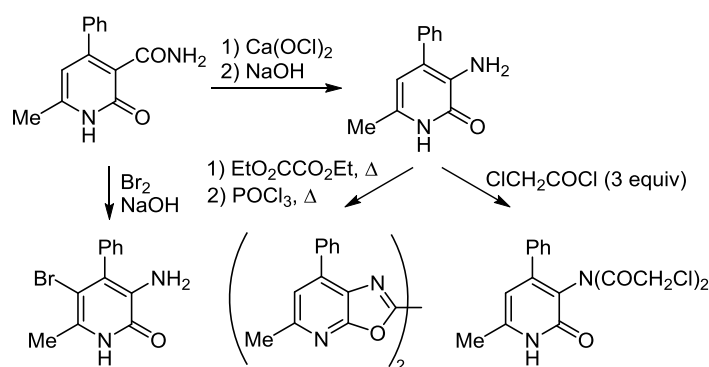
Синтез 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она и его производных

Антон Л. Шацаускас¹, Антон А. Абрамов², Элина Р. Сайбулина²,
Ирина В. Паламарчук², Иван В. Кулаков², Александр С. Фисюк^{1,2*}

¹ Омский государственный технический университет,
пр. Мира, 11, Омск 644050, Россия; e-mail: fisyuk@chemotmsu.ru

² Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия; e-mail: fisyuk@chemotmsu.ru

Поступило 20.11.2016
Принято 20.12.2016



Взаимодействием 2-цианоацетамида с бензильденацетоном в ДМСО, содержащем *трет*-бутилат калия, синтезирован 6-метил-4-фенил-3-циано-2-пиридин-2(1H)-он, который кислотным гидролизом был превращен в 6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид. Показано, что реакция Гофмана этого соединения при действии гипобромита натрия приводит к 3-амино-5-бром-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-ону, а при действии хлорной извести – к 5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1H)-ону. Последний при нагревании со щелочью был превращен в 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он, который в реакции с бензальдегидом дает азометин, а в реакциях с галогенангидридами кислот – *N*-ацилированные производные. Нагреванием *N*¹,*N*²-бис(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)оксалиламида и POCl₃ получен 5,5'-диметил-7,7'-дифенил-2,2'-би(оксазоло[5,4-*b*]пиридин).

Ключевые слова: 3-аминопиридин-2(1H)-он, оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1H)-он, внутримолекулярная циклизация, реакция Гофмана.

Аминопиридин-2(1H)-оны широко используются в качестве скаффолдов для синтеза биологически активных соединений.^{1–3} В их ряду найдены препараты, использующиеся в клинической практике, например амрион.⁴ Наличие "встроенного" фрагмента аминокислоты делает 3-аминопиридин-2(1H)-оны привлекательными строительными блоками для синтеза пептидомиметиков.^{5–7}

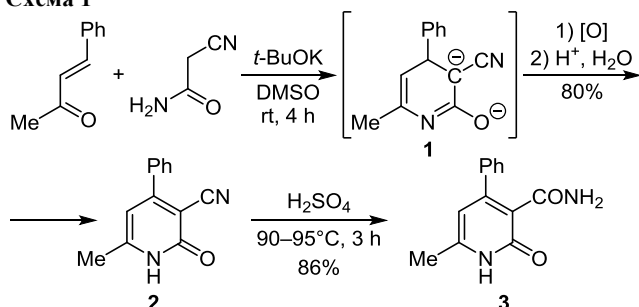
Ранее нами был разработан способ получения 3-функционально замещенных пиридин-2(1H)-онов и -тионов, основанный на внутримолекулярной циклизации *N*-(3-оксоалкил)- и *N*-(3-оксоалкил)амидов и тиоамидов.^{8–13} Этим способом были получены малоизученные 4-арилзамещенные 3-аминопиридин-2(1H)-оны.^{14–16} Некоторые из этих соединений являются

люминофорами, обладают антирадикальной активностью¹⁵ и представляют интерес в качестве специфических клеточных зондов, регистрирующих генерацию активных форм кислорода. Разработанный нами ранее способ получения 4-арилзамещенных 3-аминопиридин-2(1H)-онов не лишен недостатка, связанного с трудностью масштабирования синтеза исходного *N*-(3-оксоалкил)хлорацетамида, требующего большого количества растворителя. По этой причине мы изучили возможность альтернативного подхода к синтезу 4-арилзамещенных 3-аминопиридин-2(1H)-онов, основанного на реакции Гофмана соответствующих амидов.

Известно, что 3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1H)-оны, доступные конденсацией α,β-непредельных кето-

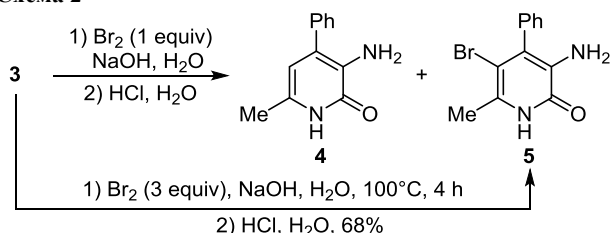
нов и цианацетамида в щелочной среде, способны окисляться кислородом воздуха с образованием 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов.¹⁷ Эта методика была использована нами для синтеза 6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (**2**), образующегося в результате конденсации бензилиденацетона и 2-цианацетамида в присутствии *tert*-бутилата калия в ДМСО и последующего окисления дианиона **1** с выходом 80% (схема 1). Попытки заменить *tert*-бутилата калия на гидроксид или этилат натрия приводили к уменьшению выхода соединения **2** до 35 и 51% соответственно. Кислотным гидролизом нитрила **2** в концентрированной серной кислоте был получен 6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид **3** с выходом 86%.

Схема 1



Реакция амида **3** с 1 экв. гипобромита натрия, полученным *in situ* из брома и гидроксида натрия, приводила к смеси продуктов, состоящей из 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она (**4**) и его бромированного производного **5** (схема 2). При увеличении количества гипобромита натрия до 3 экв. основным продуктом реакции, выделенным с выходом 68%, оказался 3-амино-5-бром-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-он (**5**).

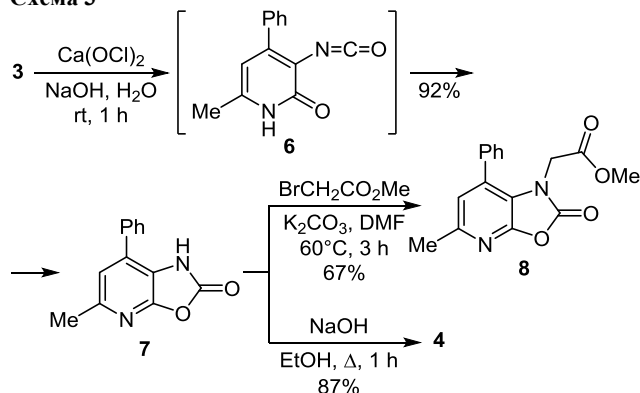
Схема 2



Использование в реакции Гофмана хлорной извести, содержащей 2 экв. активного хлора на одну молекулу амида **3**, привело к 5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-ону (**7**) (выход 92%) в результате внутримолекулярной циклизации промежуточно образующегося изоцианата **6** (схема 3). Об аналогичных превращениях 4-алкиламещенных 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов при действии гипохлорита натрия уже сообщалось в литературе.^{18,19} Необходимо отметить, что оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-оны представляют самостоятельный интерес. Недавно в их ряду найдены модуляторы активности кальциевых каналов,²⁰ они используются при лечении диабета второго типа,²¹ обладают анальгетической активностью.²²

Реакцией соединения **7** с метиловым эфиром бромуксусной кислоты в диметилформамиде в присутствии поташа нами был получен метил(5-метил-2-оксо-7-фенил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-1(2*H*)-ил)ацетат (**8**) с выходом 67% (схема 3). Оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-он **7** был превращен в 3-аминопиридин-2(1*H*)-он **4** (выход 87%) при нагревании в спиртовом растворе гидроксида натрия.

Схема 3



Известно, что *N*-ацилированные 3-амино-4-арилхинолины могут вступать в реакцию Бишлера–Напиральского с образованием дибензо[*c,l*]1,7]нафтиридинов.^{23,24} Мы изучили возможность этой реакции на примере амида **9**, полученного нагреванием соединения **4** с этиловым эфиром щавелевой кислоты по методике работы.¹⁴ В нашем случае реакция Бишлера–Напиральского должна была привести к 2,2'-диметил-6,6'-би(дibenzo[*c,l*]1,7]нафтиридин)-4,4'(3*H*,3'*H*)-диону (**11**). Однако, в результате нагревания соединения **9** с хлорокисью фосфора был получен 5,5'-диметил-7,7'-дифенил-2,2'-би(оксазоло[5,4-*b*]пиридин) (**10**) с выходом 88% (схема 4).

Схема 4

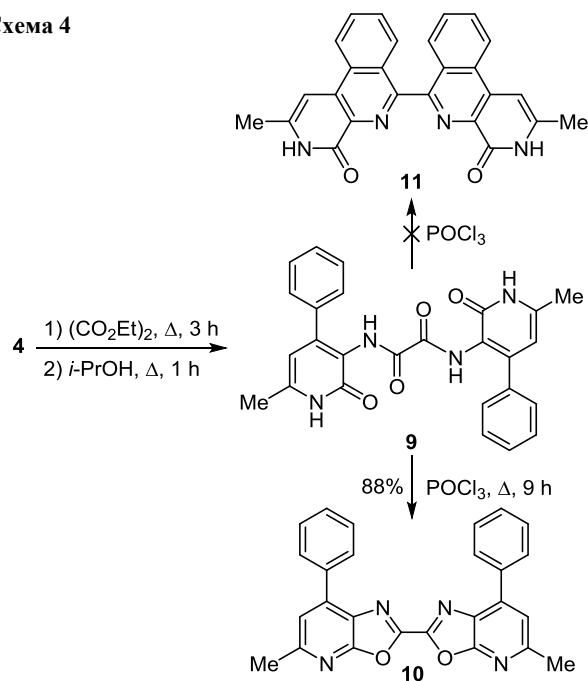
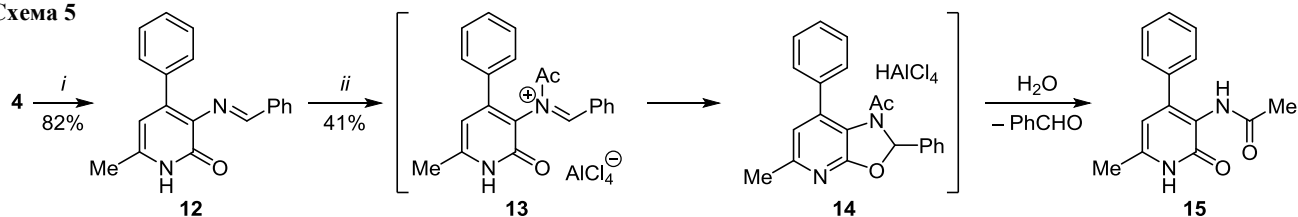


Схема 5

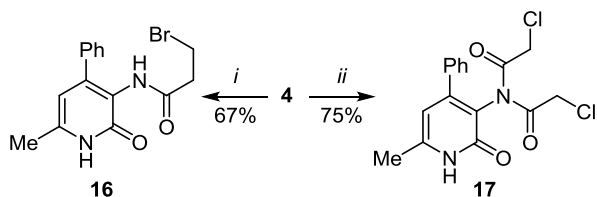


i: PhCHO, HCO₂H, *i*-PrOH, Δ, 5 h; *ii*: AcCl, AlCl₃, CH₂Cl₂, rt, 1 day

Для замыкания изохинолинового цикла также используется амидоалкилирование,²⁵ которое в ряде случаев протекает в более мягких условиях,^{26–30} чем реакция Бишлера–Напиральского. Реакцией соединения **4** с бензальдегидом в *изо*-пропанол нами был получен азометин **12** с выходом 82%, продуктом взаимодействия которого с хлористым ацетилом оказался *N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)ацетамид (**15**) (схема 5). Образующаяся в результате ацилирования азометина **12** ацилиминиевая соль **13**, по-видимому, также циклизуется в производное оксазола **14**, которое в результате обработки реакционной смеси гидролизует, образуя ацетамид **15**.

Ацилирование 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **4** при использовании 2 экв. хлорацетилхлорида приводит к соответствующему хлорацетамиду.¹⁴ Аналогично использование хлорангидрида 3-бромпропионовой кислоты в хлористом метиле в присутствии пиридина дает амид **16** (схема 6). При увеличении количества хлорацетилхлорида до 3 экв. в качестве основного продукта реакции неожиданно был получен имид **17** с выходом 75%.

Схема 6



i: BrCH₂CH₂COCl (2 equiv), Py, CH₂Cl₂, rt, 15 h
ii: ClCH₂COCl (3 equiv), Py, CH₂Cl₂, rt, 15 h

Строение всех синтезированных соединений было установлено на основании данных ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и элементного анализа.

Таким образом, был найден новый подход к синтезу 5-метил-7-фенилоксазола[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-она, 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она и его бромированного производного, основанный на реакции Гофмана 6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид, полученного в две стадии из доступных бензилиденацетона и 2-цианацетамида. Предложенный метод позволяет получать 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-он в препаративных количествах с суммарным выходом по четырем стадиям 55%, превышающим выход ранее известного метода на основе 1-фенилбутан-1,3-диона и хлорацетамида

(выход 42%). Из 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она получены ранее неизвестные *N*-ацелированные производные и 5,5'-диметил-7,7'-дифенил-2,2'-би(оксазола[5,4-*b*]пиридин).

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре ФТ-801 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ¹³C записаны в режиме *J*-модуляции. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на столике Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проведен методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254, проявление в УФ свете. Очистка колоночной хроматографией проведена с использованием силикагеля в качестве сорбента.

6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (2). Метод I. К раствору 20.0 г (0.137 моль) бензилиденацетона и 12.6 г (0.150 моль) 2-цианацетамида в 200 мл ДМСО при охлаждении вносят 61.5 г (0.548 моль) *t*-BuOK. Спустя 30 мин охлаждение убирают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, продувая сухим воздухом, после чего переносят в стакан, содержащий 1 л воды, и нейтрализуют 2 н. раствором HCl. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 23.0 г (80%), белые кристаллы, т. пл. 274–275 °С (т. пл. 274–275 °С³¹). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1669, 2234, 3069, 3156. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.81 (3H, с, CH₃); 6.31 (1H, с, H-5); 7.51–7.59 (5H, м, H Ph); 12.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (ДМСО-*d*₆): 18.7 (CH₃); 97.7 (C-3); 107.0 (C-5); 117.1 (CN); 128.4, 129.2 (C-2,3,5,6 Ph); 134.4 (C-4 Ph); 136.5 (C-1 Ph); 141.1 (C-4); 152.6 (C-6); 163.2 (C-2).

Метод II. К раствору 1.46 г (0.010 моль) бензилиденацетона и 0.92 г (0.011 моль) 2-цианацетамида в 10 мл ДМСО при охлаждении вносят 1.6 г (0.04 моль) NaOH. Спустя 30 мин. охлаждение убирают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, продувая воздухом, после чего переносят в стакан, содержащий 50 мл воды, и нейтрализуют 2 н. раствором HCl. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.73 г (35%).

Метод III. К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.24 мг (10 ммоль) натрия и 10 мл абсолют-

ного этанола, вносят 0.92 г (11 ммоль) 2-циан-ацетамида, интенсивно перемешивают в течение 15 мин и прикапывают раствор 1.46 г (10 ммоль) бензилиден-ацетона в 5 мл абсолютного этанола. Реакционную смесь кипятят в течение 8 ч, после охлаждения выливают в 100 мл воды и нейтрализуют 2 н. раствором HCl. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из этанола. Выход 1.07 г (51%).

6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (3). Растворяют 21.0 г (0.1 моль) нитрила **2** в 30 мл концентрированной H₂SO₄ и нагревают до 90–95 °С в течение 3 ч. После охлаждения реакцию смесь выливают в 100 г льда и нейтрализуют водным раствором аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 19.6 г (86%), т. пл. 255–257 °С (т. пл. 253–255 °С³¹). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1658, 1677, 3313, 3436. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.20 (3H, с, CH₃); 6.01 (1H, с, H-5); 7.15 (1H, с, CONH₂); 7.36–7.41 (5H, м, H Ph); 7.70 (1H, с, CONH₂); 11.94 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (DMCO-*d*₆): 18.4 (CH₃); 106.5 (C-5); 122.9 (C-3); 127.5, 128.1 (C-2,3,5,6 Ph); 128.2 (C-4 Ph); 139.0 (C-1 Ph); 145.4 (C-4); 150.8 (C-6); 161.3 (C-2); 167.3 (3-CONH₂).

3-Амино-5-бром-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (5). К раствору 240 мг (6 ммоль) NaOH в 2 мл воды, добавляют 5 г льда и 0.16 мл (3 ммоль) брома. Смесь перемешивают до полной гомогенизации, вводят 228 мг (1 ммоль) амида **3** и нагревают до 100 °С в течение 4 ч. После охлаждения на ледяной бане и подкисляют 6 н. раствором HCl (pH ~3), перемешивают еще 30 мин. при комнатной температуре, а затем нейтрализуют насыщенным NaHCO₃ (pH ~7–8). Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 190 мг (68%), т. разл. 191–192 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1617, 1646, 3349, 3456. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.23 (3H, с, CH₃); 4.36 (2H, с, NH₂); 7.18 (2H, д, ³*J* = 7.0, H-2,6 Ph); 7.38 (1H, т, ³*J* = 7.4, H-4 Ph); 7.47 (2H, т, ³*J* = 7.4, H-3,5 Ph); 11.87 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 18.9 (CH₃); 100.7 (C-5); 124.7 (C-3); 127.7 (C-4 Ph); 128.7, 129.1 (C-2,3,5,6 Ph); 133.5 (C-1 Ph, C-4); 136.8 (C-6); 156.9 (C-2). Найдено, %: C 51.49; H 3.81; N 10.16. C₁₂H₁₁BrN₂O. Вычислено, %: C 51.63; H 3.97; N 10.04.

5-Метил-7-фенил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1H)-он (7). К суспензии 2.28 г (0.1 моль) амида **3** в 40 мл 2 н. раствора NaOH вносят 2.53 г хлорной извести (содержание активного хлора 56%; 0.2 моль Cl₂), смесь интенсивно перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. По окончании реакции смесь нейтрализуют. Осадок отфильтровывают, промывают водой, а затем перекристаллизовывают из CHCl₃. Выход 2.08 г (92%), белые кристаллы, т. разл. 225–228 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1642, 1798, 3122 (уш.). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ , м. д.: 2.43 (3H, с, CH₃); 7.12 (1H, с, H-6); 7.43–7.48 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 7.60–7.62 (2H, м, H-3,5 Ph); 10.61 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆), δ , м. д.: 22.7 (CH₃); 118.2 (C-6); 119.04 (C-7a); 127.9, 129.1

(C-2,3,4,5,6 Ph); 131.4 (C-1 Ph); 134.7 (C-7); 149.9 (C-5); 152.7 (C-3a); 153.2 (C-2). Найдено, %: C 68.89; H 4.53; N 12.52. C₁₃H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: C 69.02; H 4.46; N 12.38.

3-Амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (4). К суспензии 226 мг (1 ммоль) оксазолон **7** в 2 мл этанола добавляют 160 мг (4 ммоль) NaOH и кипятят в течение 1 ч, затем реакцию смесь выливают в 10 мл воды и нейтрализуют. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход 174 мг (87%), белые кристаллы, т. пл. 194–195 °С (этанол) (т. пл. 194–195 °С¹⁴).

Метил(5-метил-2-оксо-7-фенил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-1(2H)-ил)ацетат (8). К раствору 2.25 г (0.1 моль) оксазолон **7** в 10 мл сухого ДМФА добавляют 5.52 г (0.4 моль) прокаленного K₂CO₃ и 0.95 мл (0.1 моль) метилового эфира бромуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают при 60 °С в течение 3 ч, выливают в воду, нейтрализуют, экстрагируют хлороформом и очищают колоночной хроматографией, используя хлороформ в качестве элюента. Выход 2.00 г (67%), белые кристаллы, т. пл. 92–93 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1635, 1742, 1796. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.56 (3H, с, CH₃); 3.52 (3H, с, OCH₃); 4.24 (2H, с, NCH₂CO); 6.89 (1H, с, H-6); 7.29 (2H, д, д, ³*J* = 7.4, ⁴*J* = 1.5, H-2,6 Ph); 7.44–7.50 (3H, м, H-3,4,5 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 23.5 (CH₃); 44.1 (OCH₃); 52.4 (NCH₂CO); 119.1 (C-7a); 121.2 (C-6); 128.5, 128.6 (C-2,3,5,6 Ph); 129.2 (C-4 Ph); 133.2 (C-1 Ph); 134.0 (C-7); 150.3 (C-5); 151.4 (C-3a); 153.2 (C-2); 167.0 (CH₂CO₂CH₃). Найдено, %: C 64.31; H 4.85; N 9.28. C₁₆H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: C 64.42; H 4.73; N 9.39.

5,5'-Диметил-7,7'-дифенил-2,2'-би(оксазоло[5,4-*b*]пиридин) (10). Смесь 0.227 г (0.5 ммоль) оксалиламида **9**¹⁴ и 1.0 мл POCl₃ нагревают до 100 °С в течение 9 ч. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают ледяной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси растворителей *i*-PrOH–ДМФА. Выход 0.185 г (88%), белый порошок, т. пл. 263–265 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1608, 1675. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.71 (6H, с, 5,5'-CH₃); 7.59 (2H, д, ³*J* = 7.3, H-4,4' Ph); 7.66 (4H, т, ³*J* = 7.3, H-3,3',5,5' Ph); 7.86 (2H, с, H-6,6'); 8.26 (2H, д, ³*J* = 7.3, H-2,2',6,6' Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 24.2 (5,5'-CH₃); 119.4 (C-6,6'); 127.6 (C-7a,7a'); 128.9, 129.0 (C-2,2',3,3',5,5',6,6' Ph); 130.1 (C-4,4' Ph); 133.6 (C-1,1' Ph); 141.0 (C-7,7'); 150.2 (C-5,5'); 157.6 (C-3a,3a'); 159.4 (C-2,2'). Найдено, %: C 74.44; H 4.50; N 13.52. C₂₆H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: C 74.63; H 4.34; N 13.39.

3-(Бензилиденамино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (12). Смесь 200 мг (1 ммоль) соединения **4**, 160 мг (1.5 ммоль) бензальдегида, каталитических количеств муравьиной кислоты в 5 мл *изо*-пропанола кипятят в течение 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают холодным *изо*-пропанолом, а затем гексаном. Выход 236 мг (82%), желтые кристаллы, т. пл. 208–209 °С (*изо*-пропанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1525, 1636, 3352, 3450. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 6.25 (1H, с, H-5); 7.35–7.40 (5H, м, H 4-Ph); 7.48–

7.53 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.75 (2H, д, д, $^3J = 7.1$, $^4J = 2.4$, Н-2,6 Ph); 9.35 (1H, с, N=CH); 13.18 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 18.7 (CH_3); 108.7 (C-5); 121.6 (C-3); 127.5, 128.0 (C-4 Ph); 128.4 (C-2,3,5,6 Ph); 128.6, 130.0 (C-2,3,5,6 Ph); 130.6 (C-4 Ph); 131.0 (C-1 Ph); 131.7 (C-1 Ph); 140.8 (C-4); 146.3 (C-6); 161.2 (C-2); 162.6 (N=CH). Найдено, %: С 79.52; Н 5.87; N 9.91. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 79.14; Н 5.79; N 9.72.

N-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)ацетамид (15). К раствору 200 мг (0.69 ммоль) азометина **12** в 5 мл абсолютного хлористого метилена при охлаждении добавляют 93 мг (0.69 ммоль) хлорида алюминия. Через 45 мин к реакционной смеси при охлаждении прикапывают раствор 0.059 мл (0.83 ммоль) ацетилхлорида в 1 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 сут, затем добавляют 10 мл воды, экстрагируют этилацетатом. Продукт очищают колоночной хроматографией, используя в качестве элюента систему бензол–*изо*-пропанол, 1:1. Выход 95 мг (41%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 159 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1631, 1696, 3479 (уш.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.75 (3H, с, 6- CH_3); 2.20 (3H, с, COCH_3); 5.96 (1H, с, Н-5); 7.33–7.38 (5H, м, Н Ph); 8.64 (1H, уш. с, NHCOCH_3); 11.63 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 18.3 (CH_3); 22.5 (COCH_3); 106.3 (C-5); 121.5 (C-3); 127.6, 128.1 (C-2,3,5,6 Ph); 129.0 (C-4 Ph); 137.7 (C-1 Ph); 143.1 (C-4); 149.2 (C-6); 160.8 (C-2); 169.0 (NHCOCH_3). Найдено, %: С 69.29; Н 5.94; N 11.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.41; Н 5.82; N 11.56.

3-Бром-N-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропанамид (16). К раствору 100 мг (0.5 ммоль) соединения **4** в 3 мл хлористого метилена добавляют 0.081 мл (1 ммоль) пиридина и при охлаждении до 5 °С прикапывают 0.1 мл (1 ммоль) 3-бромпропаноилхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают ледяной водой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и перекристаллизовывают из смеси *изо*-пропанол–гексан. Выход 111 мг (67%), белые кристаллы, т. пл. 186–188 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632, 1651, 1675, 3224, 3283. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 2.20 (3H, с, CH_3); 2.57–2.60 (1H, м) и 2.71–2.74 (1H, м, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$); 3.49–3.51 (1H, м) и 3.64–3.67 (1H, м, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$); 6.00 (1H, с, Н-5); 7.31–7.41 (5H, м, Н Ph); 8.98 (1H, с, NHCOCH_2); 11.78 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 18.2 (CH_3); 28.4 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$); 40.3 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$); 105.4 (C-5); 121.0 (C-3); 127.6 (C-4 Ph); 127.9, 128.0 (C-2,3,5,6 Ph); 137.4 (C-1 Ph); 142.8 (C-4); 148.6 (C-6); 160.6 (C-2); 168.5 (NHCOCH_2). Найдено, %: С 53.89; Н 4.39; N 8.20. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53.75; Н 4.51; N 8.36.

N-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлор-N-(2-хлорацетил)ацетамид (17). К раствору 200 мг (1 ммоль) соединения **4** в 6 мл хлористого метилена добавляют 0.243 мл (3 ммоль) пиридина и

при охлаждении до 5 °С прикапывают 1 мл (3 ммоль) хлорацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают ледяной водой. Осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 208 мг (75%), белые кристаллы, т. пл. 192–194 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1633, 1648, 1732, 3305. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.42 (3H, с, CH_3); 4.34 (2H, д, $^2J_{\text{AB}} = 8.0$) и 4.36 (2H, д, $^2J_{\text{AB}} = 8.0$, 2 CH_2); 6.23 (1H, с, Н-5); 7.24–7.28 (2H, м, Н-2,6 Ph); 7.42–7.46 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 13.50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 19.3 (CH_3); 45.2 ($\text{N}(\text{COCH}_2\text{Cl})_2$); 108.7 (C-5); 120.4 (C-3); 127.1, 129.4 (C-2,3,5,6 Ph); 130.0 (C-4); 135.2 (C-1 Ph); 147.8 (C-4); 154.3 (C-6); 161.9 (C-2); 169.0 ($\text{N}(\text{COCH}_2\text{Cl})_2$). Найдено, %: С 54.29; Н 4.12; N 8.06. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 54.41; Н 4.00; N 7.93.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 15-53-45084 ИИД_а).

Список литературы

- Kusakabe, K.; Tada, Y.; Iso, Y.; Sakagami, M.; Morioka, Y.; Chomei, N.; Shinonome, S.; Kawamoto, K.; Takenaka, H.; Yasui, K.; Hamana, H.; Hanasaki, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2045.
- Zhang, Y.-M.; Fan, X.; Chakaravarty, D.; Xiang, B.; Scannevin, R. H.; Huang, Z.; Ma, J.; Burke, S. L.; Kamachi, P.; Rhodes, K. J.; Jackson, P. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 409.
- Crawford, J. J.; Lee, W.; Young, W. B. US Patent 20150011461.
- Ward, A.; Brogden, R. N.; Heel, R. C.; Speight, T. M.; Avery, G. S. *Drugs* **1983**, *26*, 468.
- Verissimo, E.; Berry, N.; Gibbons, P.; Cristiano, M. L. S.; Rosenthal, P. J.; Gut, J.; Ward, S. A.; O'Neill, P. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4210.
- Ettari, R.; Bonaccorso, C.; Micale, N.; Heindl, C.; Schirmeister, T.; Calabrò, M. L.; Grasso, S.; Zappalà, M. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 1228.
- Yu, M.; Li, P.; Basnet, S. K.C.; Kumarasiri, M.; Diab, S.; Teo, Th.; Albrecht, H.; Wang, Sh. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 116.
- Fisyuk, A. S.; Bundel', Yu. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 125. [Химия гетероцикл. соединений **1999**, 147.]
- Fisyuk, A. S.; Vorontsova, M. A.; Temnikov, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5203.
- Fisyuk, A. S.; Poendaev, N. V.; Bundel', Y. G. *Mendeleev Commun.* **1998**, *8*, 12.
- Fisyuk, A. S.; Bogza, Y. P.; Poendaev, N. V.; Goncharov, D. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 844. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 1044.]
- Goncharov, D. S.; Kostuchenko, A. S.; Fisyuk, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 793. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1005.]
- Goncharov, D. S.; Garkushenko, A. K.; Savelieva, A. P.; Fisyuk, A. S. *ARKIVOC* **2015**, (v), 176.
- Fisyuk, A. S.; Kulakov, I. V.; Goncharov, D. S.; Nikitina, O. S.; Bogza, Y. P.; Shatsauskas, A. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 217. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 241.]

15. Kulakov, I. V.; Matsukevich, M. V.; Shulgau, Z. T.; Sergazy, S.; Seilkhanov, T. M.; Puzari, A.; Fisyuk, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 991. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 991.]
16. Kulakov, I. V.; Nikitina, O. S.; Fisyuk, A. S.; Goncharov, D. S.; Shul'gau, Z. T.; Gulyaev, A. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 670. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 729.]
17. Jain, R.; Rosshangar, F.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3307.
18. Gudriniitse, É.; Yure, M.; Pastors, P.; Karklinya, A.; Paliatis, É. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, 31, 243. [Химия гетероцикл. соединений **1995**, 271.]
19. Yure, M. V.; Shantare, D. V.; Gurdiniitse, É. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, 32, 473. [Химия гетероцикл. соединений **1996**, 542.]
20. Irlapati, N. R.; Khedkar, N. R.; Jape, R. B.; Nandurdikar, R. Sh.; Shaikh, Z. A. W.; Sinha, N.; Palle, V. P.; Kamboj, R. K. WO Patent 2014203217
21. Huang, Z.; Zhang, Y.; Song, Y. WO Patent 2011085643.
22. Viaud, M.-C.; Jamoneau, P.; Flouzat, Ch.; Bizot-Espiard, J.-G.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Caignard, D.-H.; Adam, G.; Guillaumet, G. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1278.
23. Ockenden, W.; Schofield, K. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3914.
24. Schofield, K.; Theobald, R. S. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2992.
25. Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 4367.
26. Fisyuk, A. S.; Mukanov, A. Yu.; Novikova, E. Yu. *Mendeleev Commun.* **2003**, 6, 278.
27. Fisyuk, A. S.; Mukanov, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 277. [Химия гетероцикл. соединений **2003**, 307.]
28. Fisyuk, A. S.; Mukanov, A. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1269. [Журн. орган. химии **2006**, 42, 1291.]
29. Fisyuk, A. S.; Mukanov, A. Y.; Poendaev, N. V. *Mol. Diversity* **2010**, 14, 455.
30. Fisyuk, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 548. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 588.]
31. Bomika, Z. A.; Andaburskaya, M. B.; Pelcher, Yu. É.; Dubur, G. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1975**, 11, 967. [Химия гетероцикл. соединений **1975**, 1108.]