

УДК 547 587.51:615 2773

АНСАМБЛИ ЦИКЛОВ С КУМАРИНОВЫМ ЗВЕНОМ. 6. СИНТЕЗ 3-(7- R^2 -ИМИДАЗО[2,1-В]БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛ)- R^1 -2Н-1-БЕНЗОПИРАН-2-ОНОВ

С.Н.Коваленко, И.В.Орленко, С.В.Власов, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua*Ключевые слова:* кумарин; бензопиран; имидазо[2,1-*b*]бензотиазол; бензотиазол

*Разработан эффективный метод синтеза производных 3-(7- R^2 -имидазо[2,1-*b*]бензотиазол-2-ил)- R^1 -2Н-1-бензопиран-2-онов 4 из 3-(α -бромацетил)- R^1 -кумаринов 1 и 2-амино-6- R^2 -бензотиазолов 2. Данный метод дает возможность легко получать соединения 4 с различными заместителями $R^2=CH_3, Cl, F, OCH_3, OEt, OPh, COEt$ в положении 7 имидазо[2,1-*b*]бензотиазольной системы.*

THE ESSEMBLES OF CYCLES WITH COUMARIN LINK.

6. SYNTHESIS OF 3-(7- R^2 -IMIDAZO[2,1-B]BENZOTHIAZOL-2-YL)- R^1 -2H-1-BENZOPYRAN-2-ONES

S.N.Kovalenko, I.V.Orlenko, S.V.Vlasov, V.P.Chernykh

*The novel and efficient method for synthesis of 3-(7- R^2 -imidazo[2,1-*b*]benzothiazol-2-yl)- R^1 -2H-1-benzopyran-2-ones, starting from 3-(α -bromacetyl)- R^1 -coumarines 1 and 2-amino-6- R^2 -benzothiazoles 2 has been developed. This method allows readily to obtain the compounds 4 with the different substituents $R^2=CH_3, Cl, F, OCH_3, OEt, OPh, COEt$ in the 7th position of imidazo[2,1-*b*]benzothiazol condensed ring system.*

АНСАМБЛІ ЦИКЛІВ З КУМАРИНОВИМ ЛАНЦЮГОМ.

6. СИНТЕЗ 3-(7- R^2 -ІМІДАЗО[2,1-В]БЕНЗОТІАЗОЛ-2-ІЛ)- R^1 -2Н-1-БЕНЗОПІРАН-2-ОНІВ

С.М.Коваленко, І.В.Орленко, С.В.Власов, В.П.Черних

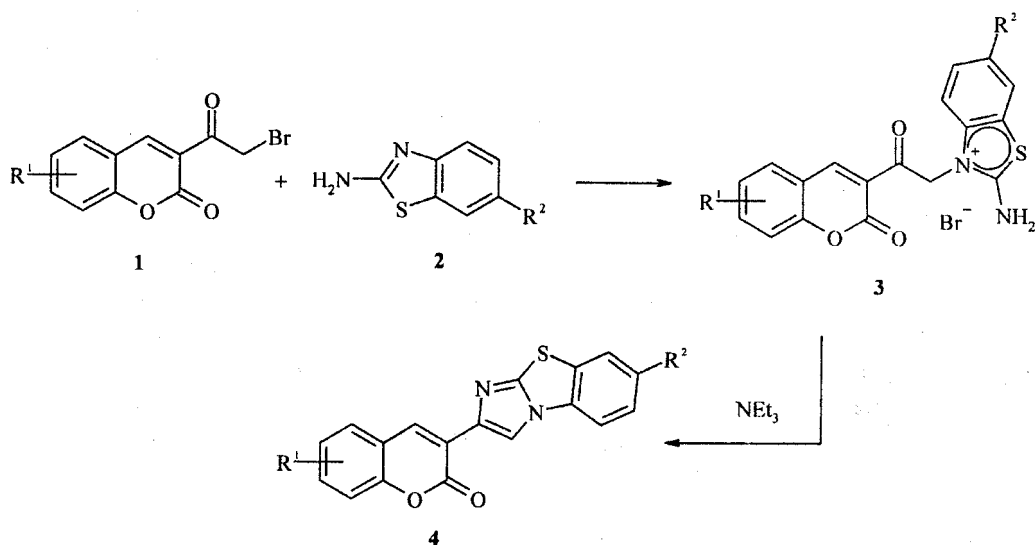
*Розроблено ефективний спосіб синтезу похідних 3-(7- R^2 -імідазо[2,1-*b*]бензотіазол-2-іл)- R^1 -2Н-1-бензопіран-2-онів 4 з 3-(α -бромацетил)- R^1 -кумаринів 1 та 2-аміно-6- R^2 -бензотіазолів 2. Цей метод дозволяє легко одержувати сполуки 4 з різними замісниками $R^2=CH_3, Cl, F, OCH_3, OEt, OPh, COEt$ в положенні 7 імідазо[2,1-*b*]бензотіазольної системи.*

Известно, что производные имидазо[2,1-*b*]бензотиазолов обладают противораковой [1, 2, 16], антиконвульсантной активностью [3, 19-21], а некоторые производные триазолов и бензохинонов, модифицированные имидазо[2,1-*b*]тиазольным фрагментом, обладают противогрибковой и умеренной антимикробной активностью [4, 5, 9, 12-15, 18], гидроксиметильные производные имидазо[2,1-*b*]бензотиазолов рекомендованы в качестве ингибиторов ретровирусной протеазы и предложены для применения при лечении ВИЧ-инфекции [6]. Некоторые производные имидазо[2,1-*b*]бензотиазолов запатентованы в качестве ингибиторов пролиферации сосудистого эндотелия и могут применяться для лечения карциномы и диабетической ретинопатии [7]. Существуют также данные о возможности использования некоторых соединений с подобной структурой для лечения диабета II типа [8], полигалагенимидазо[2,1-*b*]бензотиазолы проявляют антигельминтную активность, которая, однако, оказалась ниже, чем у препарата сравнения Тетрамизола [10]. Исследована также кардиотоническая активность некоторых произ-

водных имидазо[2,1-*b*]бензотиазола [11]. Фармакологические испытания также подтвердили интерес к структурам с имидазо[2,1-*b*]бензотиазольным фрагментом как к соединениям с потенциальной противовоспалительной и анальгезирующей активностью [22, 24] и блокаторам кальциевых каналов [23].

Недавно было обнаружено, что введение в 3-положение кумарина конденсированных систем с узловым атомом азота приводит к появлению противораковой активности [25, 26], однако несмотря на высокий цитостатический эффект производных 2-(2Н-1-бензопиран-2-он-3-ил)имидазо[2,1-*b*]бензотиазолов [25], они недостаточно описаны в литературе. Принимая во внимание вышеупомянутое, в данной работе нами предложена препаративная методика синтеза соединений 4 в две стадии, исходя из 3-(α -бромацетил)кумаринов 1 и 2-амино-6- R^2 -бензотиазолов 2 (схема).

Полученные на первой стадии четвертичные соли бензотиазолия 3 на второй стадии циклизовали действием эквимолярного количества триэтиламина в среде этилового спирта в соответст-



$\text{R}^1 = \text{H}; 6\text{-Cl}; 8\text{-OCH}_3; 7\text{-OCH}_3; 6\text{-C}_6\text{H}_{13}, 7\text{-OH}; 8\text{-OC}_2\text{H}_5$
 $\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{F}, \text{OCH}_3, \text{OEt}, \text{OPh}, \text{COOEt}$

Схема

Таблица 1

Характеристики 3-(7- R^2 -имидазо[2,1-*b*]бензотиазол-2-ил)- R^1 -2Н-1-бензопиран-2-онов 4 {1-17}

Код	R^1	R^2	$T_{\text{пл}}$	N, %	Молекулярная формула М.м.	ν C-H _{alk} ν C-H _{ar}	ν C=O	ν C=N ν C=C
				Расч. Найд.				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4 {1}	6-Cl	CH ₃	>300	$\frac{7,64}{7,65}$	C ₁₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S 366,83	3165, 3058, 2921	1723	1638, 1614, 1514, 1479
4 {2}	8-OCH ₃	CH ₃	>300	$\frac{7,73}{7,76}$	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ S 362,41	3150, 3038, 2920, 2850	1718	1604, 1579, 1523, 1504
4 {3}	6-C ₆ H ₁₃ , 7-OH	CH ₃	>300	$\frac{6,48}{6,45}$	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₃ S 432,55	3169, 2953, 2923, 2854	1716	1616, 1580, 1523, 1502
4 {4}	H	Cl	>300	$\frac{7,94}{7,93}$	C ₁₈ H ₉ ClN ₂ O ₂ S 352,80	3162, 3075, 3056	1723	1607, 1518, 1496
4 {5}	6-OCH ₃	Cl	>300	$\frac{7,32}{7,32}$	C ₁₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S 382,83	3161, 3068, 2991, 2938, 2838	1708	1616, 1576, 1520, 1495
4 {6}	8-OC ₂ H ₅	Cl	>300	$\frac{7,06}{7,05}$	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S 396,86	3158, 3091, 2971, 2876	1725	1577, 1522, 1500, 1466
4 {7}	8-OCH ₃	F	>300	$\frac{7,65}{7,66}$	C ₁₉ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S 366,37	3166, 3090, 3065, 2946	1711	1607, 1579, 1526, 1502
4 {8}	7-OCH ₃	F	>300	$\frac{7,65}{7,62}$	C ₁₉ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S 366,37	3159, 3067, 3007, 2942	1711	1613, 1573, 1506, 1437
4 {9}	6-OCH ₃	OCH ₃	262-63	$\frac{7,40}{7,41}$	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S 378,41	3178, 3060	1719	1617, 1590, 1577, 1520
4 {10}	8-OCH ₃	OCH ₃	>300	$\frac{7,40}{7,42}$	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S 378,41	3152, 3074, 2992, 2971, 2833	1719	1603, 1579, 1520, 1503
4 {11}	8-OC ₂ H ₅	OCH ₃	252-53	$\frac{7,14}{7,15}$	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S 392,44	3163, 3065, 2985, 2961, 2871, 2830	1719	1614, 1578, 1520, 1500
4 {12}	6-Cl	OEt	279-81	$\frac{7,06}{7,08}$	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S 396,86	3171, 3083, 2978, 2899	1718	1613, 1582, 1515, 1502
4 {13}	H	OPh	243-44	$\frac{6,82}{6,80}$	C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S 410,45	3157, 3065	1720	1603, 1591, 1517, 1500
4 {14}	6-Cl	OPh	294-95	$\frac{6,30}{6,31}$	C ₂₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S 444,90	3157, 3071, 2967, 2932, 2828	1721	1614, 1580, 1520, 1501

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4 {15}	8-OCH ₃	OPh	269-70	$\frac{6,36}{6,34}$	C ₂₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ S 440,48	3153, 3064, 3001, 2962, 2931, 2833	1715	1637, 1607, 1592, 1579, 1523, 1501
4 {16}	6-OCH ₃	COOEt	>300	$\frac{6,66}{6,67}$	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₅ S 420,45	3183, 3065, 3037, 2978, 2935, 2845	1703	1596, 1580, 1521, 1474
4 {17}	8-OCH ₃	COOEt	>300	$\frac{6,66}{6,68}$	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₅ S 420,45	3147, 3075, 2979, 2927, 2842	1716	1597, 1580, 1527, 1508

вующие производные 3-(7-R²-имидазо[2,1-b]бензотиазол-2-ил)-R¹-2H-1-бензопиран-2-онов 4.

Строение полученных соединений было подтверждено данными ПМР-, ИК-спектроскопии, а

также данными элементного анализа на азот. Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, а данные ПМР-спектров — в табл. 2.

Таблица 2

Спектры ЯМР-¹H 3-(7-R²-имидазо[2,1-b]бензотиазол-2-ил)-R¹-2H-1-бензопиран-2-онов 4 {1-17}

Код	4-Н, 1H, с.	H _{Ar}	Другие протоны
4 {1}	8,55	8,72 (1H, с., 3'-H); 7,95 (1H, д., 5'-H); 7,72 (1H, с., 8'-H); 7,31 (1H, д.д., 6'-H); 7,90 (1H, с., 5-H); 7,55 (1H, д.д. 7-H); 7,40 (1H, д. 8-H)	-
4 {2}	8,59	8,79 (1H, с., 3'-H); 8,02 (1H, д., 5'-H); 7,72 (1H, с., 8'-H); 7,3 (4H, м., 6'-H+5-H+8-H+7-H);	3,97 (3H, с., OCH ₃)
4 {3}	8,51	8,76 (1H, с., 3'-H); 7,99 (1H, д., 5'-H); 7,76 (1H, с., 8'-H); 7,32 (1H, д.д., 6'-H); 7,49 (1H, с., 5-H); 7,78 (1H, с., 8-H); 7,55 (1H, д.д. 7-H);	10,16 (1H, с. уш., OH); 2,58 (2H, к., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 1,55 (2H, м., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 1,25 (6H, м., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 0,84 (3H, т., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃)
4 {4}	8,60	8,79 (1H, с., 3'-H); 8,15 (1H, д., 5'-H); 8,10 (1H, с., 8'-H); 7,81 (1H, д. 5-H); 7,54 (2H, м.7H+6'-H); 7,35 (2H, д. 6-H+8-H);	-
4 {5}	8,61	8,81 (1H, с., 3'-H); 8,17 (1H, д., 5'-H); 8,12 (1H, д., 8'-H); 7,55 (1H, д.д., 6'-H); 7,37 (2H, д. 5-H+8-H); 7,17 (1H, д.д., 7-H);	3,81 (3H, с., OCH ₃)
4 {6}	8,59	8,82 (1H, с., 3'-H); 8,16 (1H, д., 5'-H); 8,10 (1H, д., 8'-H); 7,55 (1H, д.д., 6'-H); 7,1 (3H, м., 5-H+6-H+7-H)	1,42 (3H, т., OCH ₂ CH ₃); 4,21 (2H, к. OCH ₂ CH ₃)
4 {7}	8,60	8,83 (1H, с., 3'-H); 8,16 (1H, к., 5'-H); 7,92 (1H, д.д., 8'-H); 7,35 (4H, м., 6'-H+5-H+6-H+7-H);	3,94 (3H, с., OCH ₃)
4 {8}	8,58	8,74 (1H, с., 3'-H); 8,14 (1H, к., 5'-H); 7,94 (1H, д.д., 8'-H); 7,35 (1H, т.д., 6'-H); 7,73 (1H, д. 5H); 6,98 (1H, с. 8H); 6,96 (1H, д.д. 6H)	3,89 (3H, с., OCH ₃)
4 {9}	8,59	8,76 (1H, с., 3'-H); 8,02 (1H, д., 5'-H); 7,56 (1H, д., 8'-H); 7,37 (2H, д. 5-H+8-H); 7,10 (2H, м., 6'-H+7-H);	3,80 (6H, с., OCH ₃)
4 {10}	8,57	8,74 (1H, с., 3'-H); 8,02 (1H, д., 5'-H); 7,57 (1H, д., 8'-H); 7,09 (1H, д.д., 6'-H); 7,31 (3H, м., 5-H+6-H+7-H)	3,93 (3H, с., OCH ₃); 3,82 (3H, с., OCH ₃)
4 {11}	8,55	8,72 (1H, с., 3'-H); 8,02 (1H, д., 5'-H); 7,56 (1H, д., 8'-H); 7,09 (1H, д.д., 6'-H); 7,27 (3H, м., 5-H+6-H+7-H)	1,42 (3H, т., OCH ₂ CH ₃); 4,23 (2H, к. OCH ₂ CH ₃)
4 {12}	8,58	8,74 (1H, с., 3'-H); 8,02 (1H, д., 5'-H); 7,09 (1H, д.д., 6'-H); 7,92 (1H, с., 5-H); 7,55 (2H, м. 8'-H+7-H); 7,42 (1H, д. 8-H)	1,38 (3H, т., OCH ₂ CH ₃); 4,12 (2H, к. OCH ₂ CH ₃)
4 {13}	8,65	8,81 (1H, с., 3'-H); 8,22 (1H, д., 5'-H); 7,68 (1H, с., 8'-H); 7,42 (3H, м., 6'-H+8-H+4''-H); 7,92 (1H, с., 5-H); 7,58 (1H, д. 7-H); 7,10 (4H, м., 2''-H+6''-H +3''-H+5''-H);	-
4 {14}	8,57	8,76 (1H, с., 3'-H); 8,20 (1H, д., 5'-H); 7,73 (1H, с., 8'-H); 7,42 (4H, м., 6'-H+6-H+8-H+4''-H); 7,87 (1H, д.д., 5-H); 7,58 (1H, т., 7-H); 7,10 (4H, м., 2''-H+6''-H +3''-H+5''-H);	-
4 {15}	8,52	8,76 (1H, с., 3'-H); 8,23 (1H, д., 5'-H); 7,67 (1H, с., 8'-H); 7,20 (9H, м., 5-H+6-H+7-H+6'-H+4''-H+2''-H+6''-H+3''-H+5''-H);	3,89 (3H, с., OCH ₃)
4 {16}	8,61	8,81 (1H, с., 3'-H); 8,55 (1H, с., 8'-H); 8,22 (1H, д., 6'-H); 8,05 (1H, д., 5'-H); 7,37 (2H, д. 5-H+8-H); 7,14 (1H, с., 7-H);	3,82 (3H, с., OCH ₃)
4 {17}	8,63	8,89 (1H, с., 3'-H); 8,55 (1H, с., 8'-H); 8,25 (1H, д., 6'-H); 8,09 (1H, д., 5'-H); 7,30 (3H, м., 5-H+6-H+7-H)	1,39 (3H, т., OCH ₂ CH ₃); 4,38 (2H, к. OCH ₂ CH ₃); 3,97 (3H, с., OCH ₃)

В ПМР-спектрах соединений 4 {1-17} наблюдаются сигнал протона в положении 4 кумаринового цикла 8,51-8,65 м.д., сигнал протона в 3-м положении имидазо[2,1-б]бензотиазольного фрагмента 8,72-8,89 м.д. в виде двух синглетов, а также сигналы соответствующих спиновых систем протонов кумаринового ядра и сигналы АВС-системы протонов в 5, 6, 8-м положениях имидазо[2,1-б]бензотиазольной системы.

В ИК-спектрах синтезированных соединений наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний С=О групп молекулы 1703-1725 см⁻¹, связей С-Н 3178-2830 см⁻¹, С=C, С=N 1638-1437 см⁻¹.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР-¹Н записаны на спектрометре Varian VXR 400 в ДМСО-D₆ (внутренний стандарт ТМС). ИК-спектры измерены на спектрометре Bruker Tensor-27 в таблетках КВг.

3-(α-Бромацетил)кумарины 1 и 2-аминобензотиазола 2 были получены по известным методикам [27, 28].

3-(7-Метилимидазо[2,1-б]бензотиазол-2-ил)-6-хлор-2Н-1-бензопиран-2-он (4 {1}). К раствору

3-(α-бромацетил)-6-хлоркумарина (0,001 Моль) 16 в 70 мл метилэтилкетона прибавляли раствор 2-амино-6-метилбензотиазола (0,001 Моль) в 30 мл того же растворителя, реакцию смесь кипятили в течение часа, выпавший осадок четвертичной соли 3а отфильтровывали и высушивали. Далее к суспензии 3 {1} в 25 мл этанола прибавляли эквивалентное количество триэтиламина и смесь нагревали с обратным холодильником 2 часа, а потом охлаждали. Выпавший осадок продукта 4 {1} отфильтровывали и высушивали. Выход — 68%. Соединения 4 {2-17} получены по аналогичной методике.

Выводы

Разработан эффективный метод синтеза производных 3-(7-R²-имидазо[2,1-б]бензотиазол-2-ил)-R¹-2Н-1-бензопиран-2-онов 4 из 3-(α-бромацетил)-R¹-кумаринов 1 и 2-амино-6-R²-бензотиазолов 2. Данный метод позволил легко получить соединения 4 с различными заместителями R²=СН₃, Сl, F, ОСН₃ OEt, OPh, COOEt в 7-м положении имидазо[2,1-б]бензотиазольной системы.

Литература

1. Пат. WO 2002014321 (2002) // С. А. — 2003. — Vol. 136. — 194237 а.
2. Trapani G., Franco M., Latrofa A. et al. // Eur. J. Pharm. Sci. — 2001. — Vol. 14, №3. — P. 209-216.
3. Gineinah M.M.M. // Sci. Pharm. — 2001. — Vol. 69, №1. — P. 53-61.
4. Пат. Японии 2001192386 (2001) // С. А. — 2001. — Vol. 135. — 92654 а.
5. Fandy R.F. // Heterocycl. Commun. — 2000. — Vol. 6, №6. — P. 585-589.
6. Пат. США 6191124 (2001) // С. А. — 2001. — Vol. 134. — 178555 b.
7. Пат. Японии 2001048786 (2001) // С. А. — 2001. — Vol. 134. — 173021 а.
8. Пат. WO 2000078726 (2000) // С. А. — 2001. — Vol. 134. — 71593 а.
9. Fandy R.F. // Arch. Pharm. Res. — 2000. — Vol. 23, №5. — P. 446-449.
10. Nadkarni A.B., Kamath R.V., Khadse G.B. // Indian J. Heterocycl. Chem. — 2000. — Vol. 9, №4. — P. 309-310.
11. Andreani A., Leoni A., Morigi R. et al. // Arzneimittel-Forsch. — 1998. — Vol. 48, №3. — P. 232-235.
12. Rani T.U., Reddy V.M. // Indian J. Heterocycl. Chem. — 1997. — Vol. 7, №1. — P. 9-12.
13. Tanabe Y., Kawai A., Yoshida Y. et al. // Heterocycles. — 1997. — Vol. 45, №8. — P. 1579-1588.
14. Rani T.U., Rao M.S., Reddy V.M. // Indian J. Heterocycl. Chem. — 1997. — Vol. 6, №4. — P. 259-262.
15. Loiseau P.M., Mettey Y., Vierfond J.M. // Int. J. Parasitol. — 1996. — Vol. 26, №10. — P. 1115-1117.
16. Пат. WO 9628454 (1996) // С. А. — 1996. — Vol. 125. — 301000 а.
17. Palagiano F., Arenare L., De Caprariis P. et al. // Farmaco. — 1996. — Vol. 51, №7. — P. 483-491.
18. Yanni A.S. // Revue Roumaine de Chimie. — 1994. — Vol. 39, №8. — P. 967-970.
19. Trapani G., Franco M., Latrofa A. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 31, №7-8. — P. 575-587.
20. Пат. Франции 2699920 (1994) // С. А. — 1994. — Vol. 121. — 179584 а.
21. Пат. EP 524055 (Франция) (1993) // С. А. — 1993. — Vol. 119. — 8810 а.
22. Yamada T., Tomioka K., Mase T., Murase K. // Nippon Yakurigaku Zasshi. — 1991. — Vol. 97, №2. — P. 75-84.
23. Пат. США 4880824 (1989) // С. А. — 1990. — Vol. 112. — 235304 а.
24. El-Shorbagi A-N., Sakai S., El-Gendy M.A. et al. // Chem. Pharm. Bull. — 1989. — Vol. 37, №11. — P. 2971-2975.
25. Srimanth K., Rao V.R., Krishna D.R. // Arzneimittel-Forsch. — 2002. — Vol. 52, №5. — P. 388-392.
26. Орленко І.В., Коваленко С.М., Журавель І.О. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 2000. — №2. — С. 25-28.
27. Дроздов Н.С. // ЖОХ. — 1937. — Т. 7, №11. — С. 1668-1674.
28. Koelch C.F. // J. Am. Chem. Soc. — 1950. — Vol. 72. — P. 2993-2995.

Надійшла до редакції 22.07.2005 р.