

УДК 547.816:547.823:615.277.3

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ 5-ІМІНО-2-АРИЛ-3,5-ДИГІДРО-4Н-ХРОМЕНО[3,4-с]ПІРИДИН-4-ОНІВ

І.Є.Билов, С.М.Коваленко (д.х.н., проф.),
В.П.Черних (д.ф.н., д.х.н., чл.-кор. НАН України)

Національна фармацевтична академія України

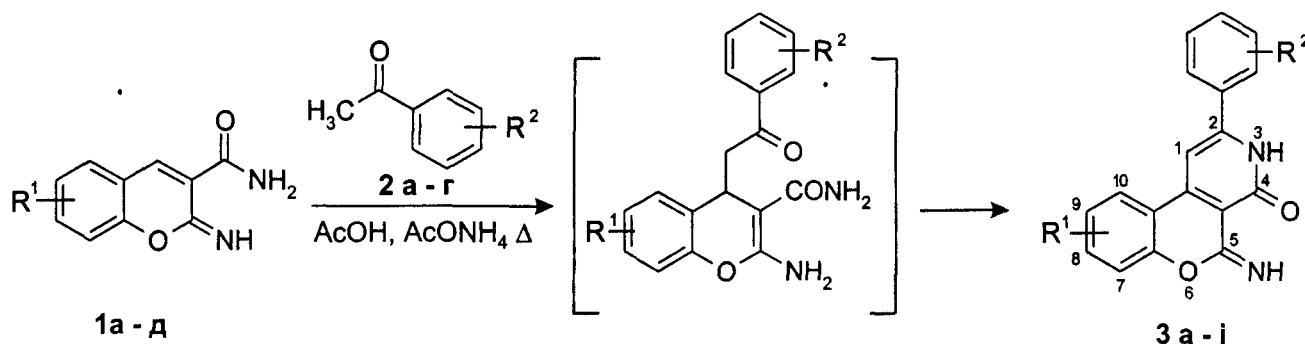
Конденсацією 2-іміно-2Н-1-бензопіран-3-карбоксамідів з ацетофенолами в середовищі оцтової кислоти та в присутності ацетату амонію як каталізатора отримані 5-іміно-2-арил-3,5-дигідро-4Н-хромено[3,4-с]-піридин-4-они. Синтезовані сполуки тестовані на наявність протипухлинної дії. За даними скринінгу 9-хлор-5-іміно-2(3-трифторметилфеніл)-3,5-дигідро-4Н-хромено[3,4-с]піридин-4-он запропонований для подальшого дослідження.

Конденсовані піридокумаринові системи привертають увагу дослідників, як потенційні біологічно активні речовини з протипухлинною [10] та холінолітичною [6] дією; деякі сполуки цього класу здатні блокувати специфічні клітинні Ca^{2+} канали [3]. Отже, зазначені речовини є перспективними для створення на їх основі нових лікарських засобів, що й робить актуальним пошук шляхів синтезу цих сполук.

Продовжуючи дослідження реакційної здатності 2-іміно-2Н-1-бензопіран-3-карбоксамідів **1** [1,2] та цикл робіт з синтезу ангулярно анельованих систем з бензопірановим фрагментом [9], ми вивчили конденсацію сполук **1** з ацетофенонами. В літературі є дані щодо різних можливостей перебігу взаємодії 3-заміщених кумаринів з метиленактивними речовинами в залежності від середовища та використаного каталізатора [5,7,8]. Проаналізувавши набір можливих розчинників та каталізаторів, ми пропонуємо проводити конденсацію в середовищі оцтової кислоти в присутності

ацетату амонію (схема). Ймовірно, спочатку утворюється аддукт кетону **2** по положенню 4 кумарину **1**, який за участю карбамідної групи циклізується в умовах термодинамічно контрольованого процесу з отриманням 5-іміно-2-арил-3,5-дигідро-4Н-хромено[3,4-с]піридин-4-онів **3** (Схема).

Взаємодія кетонів з 2-іміно-2Н-1-бензопіранами перебігає значно активніше, ніж з їх 2-оксоаналогами, що зумовлено більшою реакційною здатністю положення 4. Це пов'язано з тим, що оцтова кислота в даному випадку є не лише вдалим середовищем, у якому добре розчинні реагенти, та з якого легко вилучити продукти реакції. Вона також протонує вихідні 2-іміно-2Н-1-бензопірани, що призводить до зниження електронної густини в положенні 4, що полегшує атаку кетону та утворення проміжного аддукту. Ацетат амонію активує кетонну компоненту, а, можливо, є також донором азоту піридинового циклу [8]. За даними літератури [5] при перебігу реакції можливо також розкриття бензопіраново-



1: $R^1 = H(a), 6-Cl(b), 6-Br(b), 6-MeO(r), 8-MeO(d)$

2: $R^2 = H(a), 4-Cl(b), 4-NO_2(b), 3-CF_3(r)$

3: $R^1 = H, R^2 = H(a); R^2 = 4'-Cl(b); R^2 = 4'-NO_2(b);$

$R^1 = 9-Cl, R^2 = H(r); R^2 = 3'-CF_3(d); R^1 = 9-Br, R^2 = H(e); R^2 = 4'-Cl(e);$

$R^1 = 9-MeO, R^2 = H(j); R^2 = 4'-Cl(z); R^1 = 7-MeO, R^2 = H(i); R^2 = 4'-Cl(i)$

Схема

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 5-іміно-2-арил-3,5-дигідро-4Н-хромено[3,4-с]піридин-4-онів 3

Сполука	R ¹	R ²	Вихід, %	Молекулярна формула	t _{пл.} , °C	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹			
						ν _{N-H}	ν _{C-H}	ν _{C=O}	ν _{C=C}
3а	H	H	58	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₂	209-210	3441 3334	3073	1688	1606
3б	H	4'-Cl	79	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	290-292	3397 3271	3063	1698	1592
3в	H	4'-NO ₂	62	C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₄	>300	3386 3152	3056	1715	1595
3г	9-Cl	H	70	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	269-272	3407 3272	3064	1718	1590
3д	9-Cl	3'-CF ₃	55	C ₁₉ H ₁₀ ClF ₃ N ₂ O ₂	194-195	3407 3291		1725	1594
3е	9-Br	H	68	C ₁₈ H ₁₁ BrN ₂ O ₂	273-275	3407 3276	3060	1717	1591
3є	9-Br	4'-Cl	72	C ₁₈ H ₁₀ BrClN ₂ O ₂	285-288	3489 3351	3067	1698	1590
3ж	9-OMe	H	65	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃	211-212	3402 3278	3057	1688	1579
3з	9-OMe	4'-Cl	59	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	243-246	3358 3247	2943	1686	1594
3и	7-OMe	H	48	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃	221-222	3518 3375	3070	1699	1606 1579
3і	7-OMe	4'-Cl	53	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	267-269	3392 3279	2932	1661	1607

го циклу, однак ми не вилучили з реакційного середовища побічних продуктів з вільною ціано-групою.

Будова синтезованих 5-іміно-2-арил-3,5-дигідро-4Н-хромено[3,4-с]піридин-4-онів 3 була доведена за допомогою інструментальних методів та елементного аналізу. ІЧ-спектри речовин 3 (табл.1) характеризуються наявністю смуг помірної інтенсивності валентних коливань N-H іміногрупи та N-H піридону в межах 3400-3200 см⁻¹, інтенсивних смуг валентних коливань C=O піридону в межах 1720-1685 см⁻¹, а також смуги валентних коливань C=C в межах 1600-1580 см⁻¹.

Перетворення вихідних амідів 1 в сполуки 3 супроводжується утворенням нової хромофорної системи. В електронних спектрах поглинання спостерігається інтенсивна смуга при 255-280 нм та смуга помірної інтенсивності при 380 нм.

Спектри ¹H ЯМР сполук 3 характеризуються наявністю сигналів ароматичних протонів в межах 8,80-7,30 м.д. (табл.2). Характеристичним є синглетний сигнал протону Н-1 піридону при 8,15-8,00 м.д. Окрім того, присутні уширені сигнали протонів NH піридону та іміногрупи при 8,00 та 7,80 м.д. Для сполуки 3 г був зареєстрований також спектр ¹³C ЯМР, в якому спостеріга-

ються 18 синглетних сигналів (δ): 155,1; 154,2; 151,8; 150,5; 136,8; 136,4; 134,2; 133,9; 132,9; 130,4; 130,3; 130,0; 127,6; 127,5; 124,8; 120,2; 115,8; 103,7 м.д.

Мас-спектри синтезованих сполук характеризуються наявністю піків молекулярних іонів середньої інтенсивності.

Синтезовані сполуки були тестовані в Національному інституті раку США на наявність протипухлинної дії на трьох клітинних культурах людських пухлин: раку легень (NCI-H460), раку молочної залози (MCF7), пухлини мозку (SF-268). Протипухлинний ефект оцінювали за цитопатичним впливом тестованої речовини на клітинні культури [4]. Сполуки 3б та 3г виявили помірну активність по відношенню до клітинних культур пухлин мозку та раку легень. А сполука 3д показала себе активною по відношенню до всіх трьох клітинних культур, використаних в експерименті, і запропонована для подальшого дослідження.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі "Specord M80" в таблетках KBr. ЕСП вимірювали на спектрофотометрі "Specord M40" в етанолі. Спектри ¹H ЯМР та ¹³C ЯМР записані на спект-

Таблиця 2

Дані спектрів ¹H ЯМР

Сполука	Хімічний зсув, δ, м. д.	
	NH (1H, уш. с)	Ароматичні протони
3б	8,00; 7,81	8,58(1H, д, J=8,2 Гц, Н-10); 8,35(2H, д, J=8,6 Гц, ArH); 8,05(1H, с, Н-1); 7,69-7,60(3H, м, ArH); 7,47-7,38(2H, м, Н-7+Н-9)
3г	7,98; 7,83	8,78(1H, с, Н-10); 8,38(2H, м, ArH); 8,12(1H, с, Н-1); 7,72(1H, д, J=8,9 Гц, Н-8); 7,62-7,56(3H, м, ArH); 7,48(1H, д, J=8,6 Гц, Н-7)

рометрі "Bruker AMX-400" в DMSO-D₆, внутрішній стандарт тетраметилсилан. Мас-спектри зареєстровані на спектрометрі "Finnigan MAT 4615B" при балістичному розігріві зразка, енергія іонізації 70 еВ. Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахуванню ($\pm 0,3\%$).

Загальна методика синтезу 5-іміно-2-арил-3,5-дигідро-4Н-хромено[3,4-с]піридин-4-онів (3).

До наважки аміду 1 (0,01 Моль) додають 7-10 мл оцтової кислоти, 0,012 Моль відповідного ацетофенону та 1,0 г ацетату амонію. Реакційну суміш кип'ятять протягом 20-30 хв. Осад сполуки 3 відфільтровують, промивають водою, потім спир-

том. Висушують та перекристалізують із суміші ДМФА та пропанолу-2.

Висновки

1. Здійснено синтез та проведено фізико-хімічні дослідження систематичного ряду 5-іміно-2-арил-3,5-дигідро-4Н-хромено[3,4-с]піридин-4-онів.

2. Проведено біологічний скринінг синтезованих речовин на наявність протипухлинної дії. За даними тестування 9-хлор-5-іміно-2-(3-трифторметилфеніл)-3,5-дигідро-4Н-хромено-[3,4-с]піридин-4-он запропонований для подальшого дослідження.

Література

1. Биллов И.Е., Коваленко С.М., Черных В.П. // *Вісник фармації* — 1998. №2(18). — С.10-15.
2. Bilokin Y.V., Kovalenko S.N., Bylov I.E., Chernykh V.P. // *Heterocycl. Commun.* — 1998. — Vol.4, №3. — P.257-260.
3. Bossert F., Meyer H., Wehinger E. // *Angew. Chem. Ind. Ed. Engl.* — 1981. — Vol.20. — P.762-769.
4. Boyd M.R. // *Principles & Practices of Oncology* — 1989. — Vol.3, №10. — P.1-12.
5. O'Callaghan C.N. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* — 1981. — P.2273-2276.
6. Connor D.T., Unangst P.C., Schwender C.F. et al. // *J. Med. Chem.* — 1989. — Vol.32, №3. — P.683-688.
7. Elgemeie G.E.H., Elghandour A.H.H. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1990. — Vol.63, №5. — P.1230-1232.
8. Junek H., Frosch F. // *Z. Naturforsch. B.* — 1971. — Vol.26, №11. — P.1124-1128.
9. Kovalenko S.M., Orlenko I.V., Bilokin Y.V. et al. // *Heterocycl. Commun.* — 1998. — Vol.4, №5. — P.467-472.
10. Loutfy M.A. // *Pharmazie.* — 1981. — Vol.36, №2. — P.166.

Надійшла до редакції 04.08.1999 р.

UDC 547.816:547.823:615.277.3

SYNTHESIS AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF 5-IMINO-2-ARYL-3,5-DIHYDRO-4H-CHROMENO[3,4-c]PYRIDIN-4-ONES

I.Ye. Bylov, S.N. Kovalenko, V.P. Chernykh

5-Imino-2-aryl-3,5-dihydro-4H-chromeno[3,4-c]pyridin-4-ones has been obtained by means of the condensation of 2-imino-2H-1-benzopyran-3-carboxamides with acetophenones in the acetic acid media in the presence of ammonium acetate as a catalyst. The compounds synthesized were tested for the possession of antitumour activity. 9-Chlorine-5-imino-2-(3-trifluoromethylphenyl)-3,5-dihydro-4H-chromeno-[3,4-c]pyridine-4-one was selected for further research, according to the screening data.

УДК 547.816:547.823:615.277.3

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 5-ИМИНО-2-АРИЛ-3,5-ДИГИДРО-4Н-ХРОМЕНО[3,4-с]ПИРИДИН-4-ОНОВ

И.Е. Былов, С.Н. Коваленко, В.П. Черных

Конденсацией 2-имино-2Н-1-бензопиран-3-карбоксамидов с ацетофенонами в среде уксусной кислоты и в присутствии ацетата аммония в качестве катализатора получены 5-имино-2-арил-3,5-дигидро-4Н-хромено[3,4-с]пиридин-4-оны. Синтезированные соединения тестированы на наличие противоопухолевой активности. По данным скрининга 9-хлор-5-имино-2-(3-трифторметилфенил)-3,5-дигидро-4Н-хромено[3,4-с]пиридин-4-он предложен для дальнейшего исследования.