

УДК 547 587.51:615 277 3

## АНСАМБЛИ ЦИКЛОВ С КУМАРИНОВЫМ ЗВЕНОМ.

### 4. СИНТЕЗ 3-(ИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДИНИЛ-2)-, 3-(ИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИМИДИНИЛ-2)- И 3-(ПИРРОЛО[1,2-а]ПИРИДИНИЛ-2)КУМАРИНОВ

И.В.Орленко (к.х.н., доц.), С.Н.Коваленко (д-р х.н., проф.), И.А.Журавель (к.х.н., доц.), В.П.Черных (д-р х.н., д-р фарм.н., чл.-кор. НАН Украины), С.В.Власов, **И.А.Аитов\***

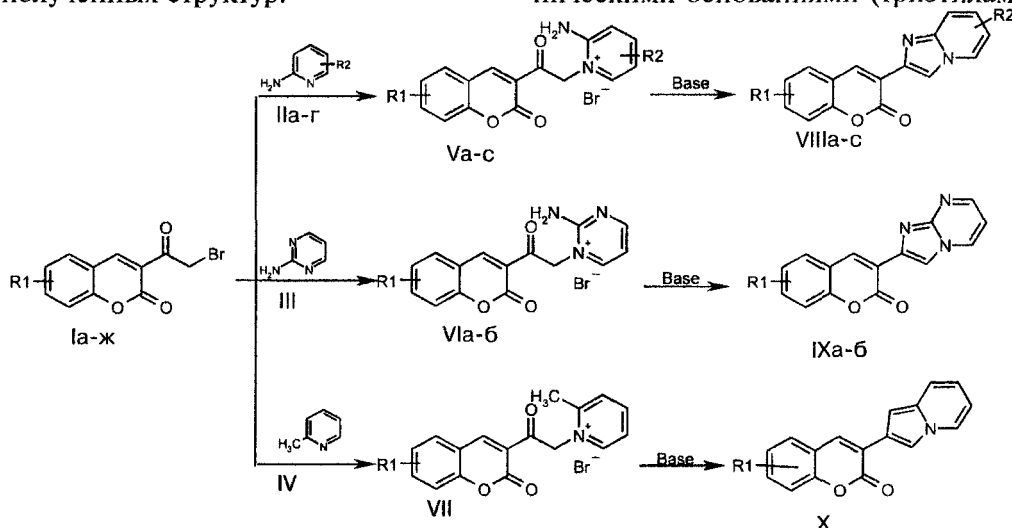
Национальная фармацевтическая академия Украины  
\*Луганский государственный педагогический университет

**Циклоконденсацией 3-( $\alpha$ -бромацетил)кумаринов с 2-аминопиридинами, 2-аминопиримидином и 2-метилпиридином получены ансамбли циклов, содержащие кумариновое и имидазо[1,2-а]пиридиновое, имидазо[1,2-а]пиримидиновое или пирроло[1,2-а]пиридиновое звенья. Разработаны препаративные методики синтеза, исследованы спектральные характеристики и на культурах тканей изучена противоопухолевая активность синтезированных соединений.**

Известно, что кумарины и гетероциклы с узловым атомом азота [2, 3] обладают высоким фармакологическим потенциалом, и ансамбли циклов, содержащие данные гетероциклы в своей структуре, вызывают повышенный интерес исследователей. Однако на сегодняшний день такие соединения мало изучены как в химическом, так и в биологическом отношении.

Продолжая цикл работ по изучению ансамблей гетероциклических систем [1, 5], мы провели синтез замещенных кумаринов с ядрами имидазо[1,2-а]пиридина (VIIIa-c), имидазо[1,2-а]пиримидина (IXa-б) и пирроло[1,2-а]пиридина (X) в положении 3 кумарина и изучена противоопухолевая активность полученных структур.

В качестве исходных соединений использовались 3-( $\alpha$ - бромацетил)-кумарины (Ia-ж), полученные бромированием 3-ацетилкумаринов [4]. При взаимодействии соединений (Ia-ж) с 2-аминопиридинами (Ia-г), 2-амино-пиримидином (III) и 2-метилпиридином (IV) по реакции Чичибабина [7] образуются бромиды N-[(кумаринил-3)карбометил]-2-аминопиридиния (Va-c), N-[(кумаринил-3)карбометил]-2-аминопиримидиния (VIa-б), N-[(кумаринил-3)карбометил]-2-метилпиридиния (VII). Эти соединения представляют собой мелкокристаллические высокоплавкие окрашенные вещества. При последующей их обработке органическими основаниями (триэтиламино, пипе-



VIII R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H (a), R<sub>1</sub>=6- OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H (б), R<sub>1</sub>=6-Br, R<sub>2</sub>=H (в), R<sub>1</sub>=7-OH, R<sub>2</sub>=H (г), R<sub>1</sub>=5,6-бензо, R<sub>2</sub>=H (д), R<sub>1</sub>=6-н-С<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, 7-OH, R<sub>2</sub>=H (е), R<sub>1</sub>=6- Cl, R<sub>2</sub>=H (ж), R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=5-Cl (з), R<sub>1</sub>=6-Br, R<sub>2</sub>=5-Cl, (и), R<sub>1</sub>=7-OH, R<sub>2</sub>=5-Cl (к), R<sub>1</sub>=5,6-бензо, R<sub>2</sub>=5-Cl (л), R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=4-CH<sub>3</sub> (м), R<sub>1</sub>=7-OH, R<sub>2</sub>=4-CH<sub>3</sub> (н), R<sub>1</sub>=5,6-бензо, R<sub>2</sub>=4-CH<sub>3</sub> (о), R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=5-CH<sub>3</sub> (п), R<sub>1</sub>=7-OH, R<sub>2</sub>=5-CH<sub>3</sub> (р), R<sub>1</sub>=5,6-бензо, R<sub>2</sub>=5-CH<sub>3</sub> (с), IX R<sub>1</sub>=H (a), R<sub>1</sub>=5,6-бензо (б), X R<sub>1</sub>=H

Схема

Таблица 1

ИК-спектры синтезированных соединений  
(таблетки KBr)

Индекс	$\nu_{O-H}$	$\nu_{C-H}$	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N}$	$\nu_{C=C}$
VIIIa	—	3068	1730	1635	1601 1576
VIIIб	—	3038	1727	1628	1598 1570
VIIIв	—	3065	1732	1636	1599 1587 1567
VIIIг	3420	3048	1710	1684	1604 1577 1560
VIIIд	—	3050	1716	1629	1588 1570 1534
VIIIе	3249	3059 2924 2855	1712	1688	1613 1582 1535
VIIIж	—	3070	1732	1636	1572 1524
VIIIз	—	3036	1725	1683	1606 1529
VIIIи	—	3087	1727	1681	1597 1564 1523
VIIIк	3420	3091	1719	1684	1600 1531
VIIIл	—	3068	1719	1669	1590 1568 1533
VIIIм	—	3049 2908	1731	1682	1604 1532
VIIIн	3425	3069 2907	1715	1697	1603 1536
VIIIо	—	3073 2916	1714	1644	1588 1568 1536
VIIIп	—	3095 2922	1722	1658	1607 1568 1550
VIIIр	—	3069 2921 2858	1715	1690	1601 1534
VIIIс	—	3072 2922	1718	1674	1589 1567
IXa	—	3076	1711	1608	1523
IXб	—	3054	1710	1618	1554
X	—	3074	1725	1621	1599

ридином) были выделены 3-(R-имидазо[1,2-а]-пиридинил-2)-кумарины (VIIIa-с), 3-(R-имидазо[1,2-а]пиримидинил-2)кумарины (IXa-б) и 3-(пироло[1,2-а]пиридинил-2)кумарин (X).

Основные физико-химические характеристики конечных продуктов приведены в табл. 1-3.

Таблица 2

Электронные спектры поглощения синтезированных соединений (этанол)

Индекс	$\nu, \text{cm}^{-1}, (\lambda, \text{nm})$	$\epsilon, \text{л} / \text{моль} \cdot \text{см}$
VIIIa	47900 (209) 36000 (277) 28800 (346)	41955 12198 22270
VIIIб	45000 (222) 36000 (278) 27000 (371)	48846 12042 20565
VIIIг	47000 (212) 41000 (244) 35000 (284) 27000 (372)	40040 19853 6323 30494
VIIIд	46000 (217) 43000 (235) 38000 (264) 27000 (385) 25000 (406)	52563 41910 11812 28367 20455
VIIIе	47000 (215) 41000 (246) 35000 (284) 26000 (378)	43998 18545 5602 33801
VIIIж	45000 (221) 36000 (277) 28000 (355)	45526 12402 20269
VIIIи	44000 (229) 35000 (283) 28000 (361)	50593 15302 26962
VIIIк	46000 (219) 41000 (247) 34000 (296) 27000 (374)	21798 12647 3786 19423
VIIIл	46000 (219) 43000 (235) 37000 (270) 26000 (386) 25000 (407)	57628 47564 11832 33028 25137
VIIIм	47000 (213) 36000 (279) 28000 (352)	37500 14320 29730
VIIIн	47000 (214) 37000 (280) 29000 (349)	36415 15030 30050
VIIIо	48000(209) 36000 (276) 29000 (341)	41050 16520 25300
VIIIп	48000 (210) 36000 (279) 29000 (340)	42500 12137 25400
VIIIр	48000 (209) 36000 (281) 28000 (351)	33120 25130 14520
VIIIс	47900 (209) 35710 (280) 28900 (346)	43050 12142 29420
IXa	47000 (212) 36000 (278) 27000 (364)	500028 9720 27440
IXб	46000 (218) 26000 (389) 24000 (411)	79800 46500 42320

В ИК-спектрах всех соединений проявляются характеристические полосы поглощения валентных колебаний группы C=O лактонного фрагмента кумаринового цикла в области 1711-1732  $\text{cm}^{-1}$ , связей C-H в области 2858-3095  $\text{cm}^{-1}$ , C=C — 1523-1613  $\text{cm}^{-1}$ . В области 1629-1697  $\text{cm}^{-1}$  проявляются полосы, обусловленные поглощением связей C=N азотсодержащих гетероциклов (табл. 1).

Соединения VIIIa-с, IXa-б, X имеют характерные для 3-гетерилкумаринов электронные спектры поглощения (ЭСП) (табл.2). Взаимное расположение полос и значения длинноволновых максимумов существенно зависят от электронной природы заместителя в кумариновом фрагменте. В большинстве случаев длинноволновая полоса

Таблица 3

Спектры ПМР синтезированных соединений (DMSO-D<sub>6</sub>)

Индекс	Химический сдвиг, δ, м.д.		
	4-Н, 1Н, с	Наром	Другие протоны
VIIIa	8,88	8,66 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 7,97 (1Н, д., 5Н); 7,67 (1Н, т., 7Н); 7,61 (1Н, д., 8'Н); 7,51 (1Н, д., 8Н); 7,45 (1Н, т., 6Н); 7,33 (1Н, т., 7'Н); 6,92 (1Н, т., 6'Н)	-
VIIIб	8,84	8,63 (2Н, м., 3'Н+5'Н); 7,55 (1Н, д., 8'Н); 7,50 (1Н, д., 5Н); 7,39 (1Н, д., 8Н); 7,30 (1Н, т., 7'Н); 7,18 (1Н, д.д., 7Н); 6,90 (1Н, т., 6'Н)	3,82 (1Н, с., ОСН <sub>3</sub> )
VIIIв	8,81	8,63 (2Н, м., 3'Н+5'Н); 8,18 (1Н, д., 5Н); 7,74 (1Н, д.д., 7Н); 7,56 (1Н, д.д., 8'Н); 7,41 (1Н, д., 8Н); 7,30 (1Н, д.т., 7'Н); 6,90 (1Н, д.т., 6'Н)	-
VIIIг	8,80	8,61 (1Н, д., 5'Н); 8,54 (1Н, с., 3'Н); 7,74 (1Н, д., 5Н); 7,53 (1Н, д., 8'Н); 7,26 (1Н, т.д., 6'Н); 6,86 (2Н, м., 6Н+7'Н); 6,78 (1Н, д., 8Н)	11,00 (1Н, с. уш. -ОН)
VIIIд	9,49	8,69 (1Н, с., 3'Н); 8,65 (1Н, д., 5'Н); 8,20 (1Н, д., 7Н); 8,08 (1Н, д., 8Н); 7,79 (1Н, т., 3'Н); 7,68...7,61 (3Н, м., 4''Н+5''Н+8'Н); 7,32 (1Н, т., 7'Н); 6,92 (1Н, т., 6'Н)	-
VIIIе	8,71	8,62 (1Н, д., 5'Н); 8,52 (1Н, с., 3'Н); 7,57 (1Н, с., 5Н); 7,52 (1Н, д., 8'Н); 7,26 (1Н, т., 7'Н); 6,87 (1Н, т., 6'Н); 6,80 (1Н, с., 8Н)	10,6 (1Н, с. ОН), 2,55 (2Н, к., CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 154 (2Н, к., CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 1,28 (6Н к., CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,84 (3Н к., CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )
VIIIж	8,81	8,62 (2Н, м., 3'+5'Н); 8,04 (1Н, д., 5Н); 7,62 (1Н, д.д., 7Н); 7,56 (1Н, д., 8'Н); 7,47 (1Н, т., 8Н); 7,30 (1Н, д.т., 7'Н); 6,91 (1Н, д.т., 6'Н)	
VIIIз	8,80	8,90 (1Н, с., 5'Н); 8,62 (1Н, с., 3'Н); 7,90 (1Н, д., 5Н); 7,61...7,40 (5Н, м.)	
VIIIи	8,80	8,91 (1Н, д., 5'Н); 8,63 (1Н, с., 3'Н); 8,18 (1Н, д., 5Н); 7,75 (1Н, д.д., 7Н); 7,62 (1Н, д., 8'Н); 7,42 (1Н, д., 8Н); 7,34 (1Н, д.д., 7'Н)	
VIIIк	8,71	8,85 (1Н, с., 5'Н); 8,50 (1Н, с., 3'Н); 7,70 (1Н, д., 5Н); 7,54 (1Н, д., 6Н); 7,28 (1Н, д.д., 7'Н); 6,81 (1Н, д.д., 8'Н); 6,76 (1Н, д., 8Н)	10,65 (1Н, уш., ОН)
VIIIм	8,79	8,51 (1Н, с., 3'Н); 8,48 (1Н, д., 5'Н); 7,88 (1Н, д., 5Н); 7,60 (1Н, т., 7Н); 7,43 (1Н, д., 8Н); 7,37 (1Н, т., 6Н); 6,73 (1Н, д., 6'Н);	2,35 (1Н, с., СН <sub>3</sub> )
VIIIн	8,72	8,50 (1Н, с., Х); 8,45 (1Н, д., 5-Н); 7,73 (1Н, д., 6-Н); 7,29 (1Н, с., 8-Н); 6,85...6,70 (3Н, м.)	10,62 (1Н, уш., ОН); 2,35 (3Н, с., СН <sub>3</sub> )
VIIIо	9,49	8,61 (1Н, с., 3'Н); 8,53 (2Н, с., 2''Н+5'Н); 8,20 (1Н, д., 7Н); 8,09 (1Н, д., 8Н); 7,80...7,66 (3Н, м., 3''Н+4''Н+5''Н); 7,38 (1Н, с., 8'Н); 6,77 (1Н, д., 6'Н)	2,38 (3Н, с., СН <sub>3</sub> )
VIIIп	8,82	8,52 (1Н, с., 3'Н); 8,42 (1Н, м., 5'Н); 7,91 (1Н, д.д., 5Н); 7,62 (1Н, т.д., 7Н); 7,46 (2Н, м. 6Н+8'Н); 7,36 (1Н, д.д., 8Н); 7,16 (1Н, д.д., 7'Н)	2,26 (3Н, с., СН <sub>3</sub> )
VIIIр	8,73	8,41 (2Н, м., 3'Н+5'Н); 7,73 (1Н, д., 5Н); 7,45 (1Н, д., 7'Н); 7,15 (1Н, д., 8'Н); 6,83 (1Н, д.д., 6Н); 6,78 (1Н, д., 8Н)	2,26 (1Н, с., СН <sub>3</sub> )
VIIIс	9,49	8,60 (2Н, м., 2''Н+3'Н); 8,46 (1Н, с., 5'Н); 8,21 (1Н, д., 7Н); 8,11 (1Н, д., 8Н); 7,80 (1Н, т., 3'Н); 7,70...7,63 (2Н, м., 4''Н+8'Н); 7,52 (1Н, д., 5'Н); 7,20 (1Н, д.д., 7'Н)	2,22 (3Н, с., СН <sub>3</sub> )
IXa	8,88	9,03 (1Н, д., 5'Н); 8,59 (2Н, с., 3'Н+7'Н); 7,93 (1Н, д., 4Н); 7,64 (1Н, т., 7Н); 7,45 (1Н, д., 8Н); 7,39 (1Н, т., 6Н); 7,03 (1Н, т., 6'Н);	
IXб	9,57	9,03 (1Н, д., 5'Н); 8,61 (3Н, с., 3'Н, д., 7'Н, д., 2''Н); 8,2 (1Н, д., 7Н); 8,08 (1Н, д., 8Н); 7,89 (1Н, т., 3'Н); 7,61 (2Н, м., 4''Н+5''Н); 7,05 (1Н, т., 6'Н)	
X	8,50	8,32 (1Н, д., 5-Н); 8,29 (1Н, с., 1Н'); 7,76 (1Н, д.д., 8Н); 7,58 (1Н, т.д., 6-Н); 7,43...7,33 (3Н, м.); 6,94 (1Н, с., 6-Н'); 6,71 (1Н, т.д., 7Н); 6,53 (1Н, т.д., 4-Н')	

спектра имеет выраженную электронно-колебательную структуру, что свидетельствует о компланарном расположении гетероциклических фрагментов в молекуле.

В спектрах ПМР полученных соединений наблюдаются характерные сигналы ароматических протонов кумаринового, имидазо[1,2-а]пиридинового, имидазо[1,2-а]пиримидинового и пирроло[1,2-а]пиридинового ядер (табл. 3).

Противораковая активность полученных соединений изучалась в Национальном институте рака США на клеточных культурах человеческих опухолей (рака легких, кишечного тракта, печени, мозга, молочных желез, меланомы и лейкемии). Противораковый эффект оценивали по цитопатическому влиянию тестируемого вещества на клеточную культуру опухоли [6]. Исследования показали, что соединения (VIIIз,и) проявили высокую активность по отношению к клеточным культурам рака молочной железы, а соединения (VIIIз,ж) — к клеточным культурам лейкемии.

Указанные соединения в настоящий момент проходят углубленные исследования на моделях опухолей с использованием животных.

#### Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений измерены на спектрометре Spеcord M-80 в таблетках KBr, ЭСП — на спектрометре Spеcord M-40 в этиловом спирте. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WXR-400 в DMSO-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC.

#### Литература

1. Коваленко С.Н., Черных В.П., Белоконь Я.В. и др. // Сборник Казанского медицинского института. — Казань, 1995. — №3. — С. 189-193.
2. Пат. 5260303 США. — Оpubл. 09.11.1993.
3. Kaminski J., Puchalski G., Solomon D. et al. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32, №8. — P. 1696-1700.
4. Koelsch C.F. // J. Am. Chem. Soc. — 1950. — Vol. 72. — P. 2993-2995.
5. Kovalenko S.N., Orlenko I.V., Bilokin Y.V. // Heterocycl. Commun. — 1998. — Vol. 4, №5. — P. 467-472.
6. Monks A. // J. Natl. Cancer Inst. — 1991. — Vol. 83 (11). — P. 757-766.
7. Parkanyi C., Abdelhamid A., Cheng Sohn C., Shawali A. // J. Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 21, №4. — P. 1029-1032.

Надійшла до редакції 06.07.2001 р.

3-( $\alpha$ -Бромацетил)кумарины (Iа-ж) получали по известным методикам [5].

**Бромид N-[(кумаринил-3)карбометил]-2-аминопиридиния (Va).** К раствору 0,01 Моль 3-( $\alpha$ -бромацетил)кумарины (Iа) в 70 мл ацетона добавляли 0,01 Моль 2-аминопиридина (IIа) в 30 мл ацетона. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение часа. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали. Выход — 0,35 г (96%). Т<sub>пл.</sub> — >300°C.

Соединения Vб-с, VI а,б и VII получали аналогично.

**3-(Имидазо[1,2-а]пиридинил-2)кумарин (VIIIа).** В колбу с 50 мл этанола помещали 0,005 Моль бромида N-[(кумаринил-3)карбометил]-2-аминопиридиния (Va), 0,005 Моль пиперидина и нагревали с обратным холодильником в течение 2-х часов. Смесь охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и кристаллизовали из этанола. Выход — 1,12 г (91%). Т<sub>пл.</sub> — 220-221°C.

Соединения VIIIб-с, IXа,б и X получали аналогично.

#### Выводы

Разработаны препаративные методики синтеза 3-(имидазо[1,2-а]пиридинил-2)-, 3-(имидазо[1,2-а]пиримидинил-2)- и пирроло[1,2-а]пиридинил-2)-кумаринов; на культурах тканей изучена их противоопухолевая активность и показана перспективность поиска веществ с противораковой активностью среди данного класса соединений.

UDC 547.587.51:615.277.3

ASSEMBLIES OF CYCLES CONTAINING COUMARINE UNIT. 4. SYNTHESIS OF 3-(IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINYL-2)-, 3-(IMIDAZO[1,2-a]PYRIMIDINYL-2)- AND 3-(PYRROLO[1,2-a]PYRIDINYL-2)COUMARINES I.V.Orlenko, S.M.Kovalenko, I.O.Zhuravel, V.P.Chernykh, S.V.Vlasov, **Л.А.Анто**

By the reaction of cyclocondensation of 3-( $\alpha$ -bromoacetyl)coumarines with 2-aminopyridines, 2-aminopyrimidines and 2-methylpyridine the assemblies of heterocycles containing coumarine, imidazo[1,2-a]pyridine, imidazo[1,2-a]pyrimidine and pyrrolo[1,2-a]pyridine units were synthesized. For all of the compounds synthesized the preparative methods have been developed, spectral characteristics and antitumour activity have been studied.

УДК 547.587.51:615.277.3

АНСАМБЛІ ЦИКЛІВ З КУМАРИНОВОЮ ЛАНКОЮ. 4. СИНТЕЗ 3-(ІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИДИНІЛ-2)-, 3-(ІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИМІДИНІЛ-2)- ТА 3-(ПІРОЛО[1,2-а]ПІРИДИНІЛ-2)КУМАРИНІВ

І.В.Орленко, С.М.Коваленко, І.О.Журавель, В.П.Черних, С.В.Власов, **Л.А.Анто**

Циклоконденсацією 3-( $\alpha$ -бромацетил)кумаринів з 2-амінопіридинами, 2-амінопіримідинами та 2-метилпіридином одержані ансамблі циклів, що містять кумаринову та імідазо[1,2-а]піридинову, імідазо[1,2-а]піримідинову або піроло[1,2-а]піридинову ланки. Розроблені препаративні методики синтезу, досліджені спектральні характеристики та вивчена протипухлинна активність синтезованих сполук.