

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **61, №2, 2008** Химический журнал Армении

УДК 547.883.83

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
2-ФЕНИЛИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДИНА**

М. А. ИРАДЯН, Н. С. ИРАДЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН и Г. М. СТЕПАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 15 XI 2007

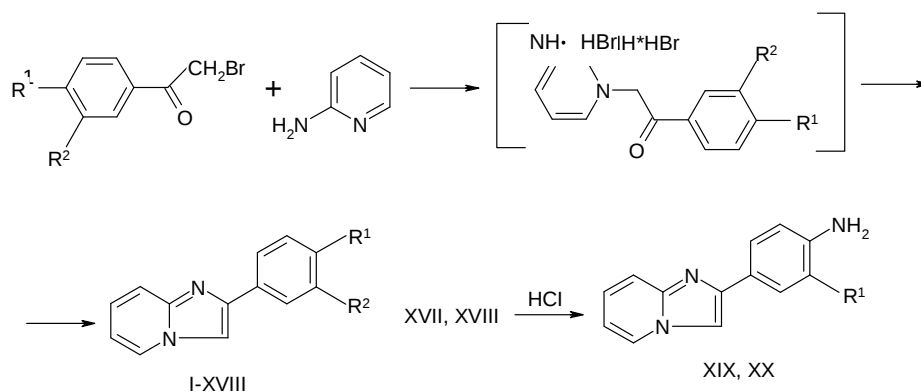
Осуществлен синтез ряда 2-фенилимидазо[1,2-а]пиридинов. Изучены диссоциативная ионизация при электронном ударе, антибактериальные и противоопухолевые свойства.

Табл. 2, библиограф. ссылок 9.

Имидазо[1,2-а]пиридины в зависимости от природы заместителей могут обладать различными фармакологическими свойствами. Среди них известны противоязвенные препараты – гастромидин [1], мышечный релаксант фазадон [2], препараты, обладающие противовоспалительным и анальгетическим (миропрофен) [3], снотворным (золпидем) [4], успокоительным (алпидем) [5] действием.

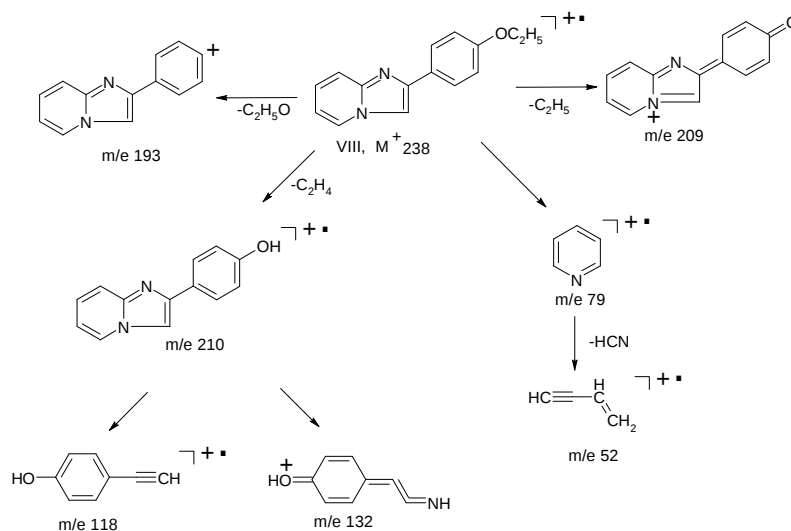
В представленной работе синтезирован ряд 2-фенилимидазо[1,2-а]пиридинов I-XX, изучены их диссоциативная ионизация при электронном ударе и биологическая активность, в частности, антибактериальные и противоопухолевые свойства.

Имидазо[1,2-а]пиридины синтезированы взаимодействием замещенных фенацилбромидов с 2-аминопиридином. Как известно, эта реакция протекает с промежуточным образованием 1-фенацилпиридон-2-иминов [6]. Дезацетилированием соединений XVII, XVIII разбавленной соляной кислотой получены аминопроизводные XIX, XX.

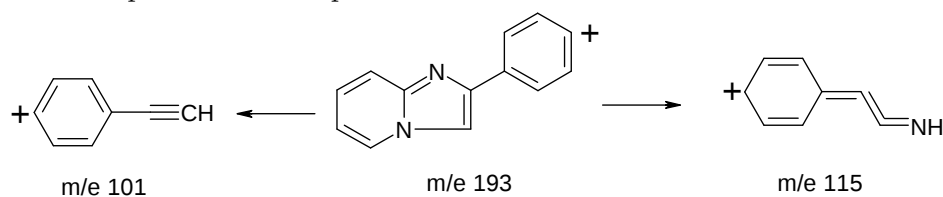


I, $R^1=R^2=H$; II, $R^1=F, R^2=H$; III, $R^1=Cl, R^2=H$; IV, $R^1=Br, R^2=H$; V, $R^1=NO_2, R^2=H$; VI, $R^1=H, R^2=NO_2$; VII, $R^1=CH_3O, R^2=H$; VIII, $R^1=C_2H_5O, R^2=H$; IX, $R^1=C_3H_7O, R^2=H$; X, $R^1=CH_3O, R^2=Br$; XI, $R^1=C_2H_5O, R^2=Cl$; XII, $R^1=CH_3O, R^2=NO_2$; XIII, $R^1=C_2H_5O, R^2=NO_2$; XIV, $R^1=C_3H_7O, R^2=NO_2$; XV, $R^1=C_4H_9O, R^2=NO_2$; XVI, $R^1=C_5H_{11}O, R^2=NO_2$; XVII, $R^1=CH_3CONH, R^2=H$; XVIII, $R^1=CH_3CONH, R^2=Br$; XIX, $R^1=H$; XX, $R^1=Br$.

В масс-спектрах соединений III-V, VIII, IX, XIII пик молекулярного иона имеет максимальное значение. Первоначально диссоциативная ионизация имидазопиридинов протекает с распадом заместителя в бензольном кольце. В случае алкоксизамещенных (соединения VIII, IX) происходит выброс алкилена, алкильной и алкоксильной групп (ионы с m/e 210, 209, 193), у нитропроизводных V, XIII – NO и NO_2 , галогенопроизводных (соединения III, IV) – галогена и галогеноводорода от M^+ . Далее идет распад иона со строением 2-фенил- или 2-(4'-гидроксифенил)имидазо[1,2-а]пиридина. Приведена схема распада VIII.



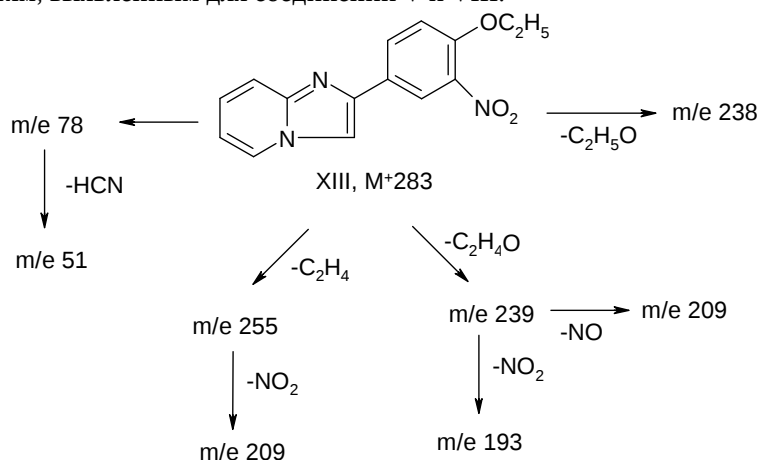
В масс-спектрах III, IV присутствуют пики ионов с массовыми числами 101 и 115, образование которых объясняется распадом иона с m/e 193.



Этот процесс не характерен для 2-фенилимидазо[1,2-а] пиридинов, содержащих алкоксигруппу.

Пиридин имеет стабильный молекулярный ион. Наиболее заметный его распад связан лишь с элиминированием HCN[7], что согласуется с вышеприведенной схемой. Нужно отметить, что в спектрах соединений III, IV, IX, XIII ион пиридиния имеет массу 78($M-H$)⁺.

Приведена также схема распада соединения XIII, которая подчиняется основным закономерностям, выявленным для соединений V и VIII.



В масс-спектрах изученных соединений присутствует группа пиков ионов с m/e 165-168 и 178-181, строение которых не выяснено.

Антибактериальная активность имидазо[1,2-а]пиридинов I-XX изучена методом диффузии в агар при микробной нагрузке 2×10^6 микробных тел на 1 мл среды [8]. В опытах использовались грамположительные стафилококки (209Р, 1) и грамотрицательные палочки (Esh.Coli 0-55 и Sh.Flexneri 6858). Эксперименты показали, что соединения в концентрации 1:10 не обладают антибактериальным действием и только производные X, XI, XVIII подавляют рост микроорганизмов в зоне с диаметром 8-10 мм.

Противоопухолевая активность нитропроизводных V, XII, XIV, XVI исследована на крысах с саркомой 45 по общепринятому методу [9]. Соединения вводились животным внутрибрюшинно в течение 8 дней в виде 0,5% взвеси в карбоксиметилцеллюлозе. Установлено, что нитропроизводные 2-фенилимидазо[1,2-а]пиридинов в дозе 30-40 мг/кг проявляют слабое противоопухолевое действие, угнетая рост саркомы 45 на 33-35%.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H сняты на приборе “Varian Mercury-300 VX” с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС, масс-спектры – на спектрометре “MX-1321A” с прямым вводом вещества в ионный источник. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-256” в системе растворителей *n*-бутанол-уксусная кислота-вода, 4:1:5. Проявление – УФ светом. Температура плавления определена на микронагревательном столике “Boetius”.

Замещенные 2-фенилимидазо[1,2-а]пиридины I-XVIII. К раствору 1,9 г (0,02 моля) 2-аминопиридина в 10 мл сухого ТГФ (тетрагидрофуран) добавляют 0,02 моля соответствующего фенацилбромида, растворенного в 10 мл сухого ТГФ и оставляют на ночь. Затем смесь нагревают на водяной бане 2 ч, большую часть растворителя отгоняют, выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в воде и раствор нейтрализуют водным аммиаком. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают соединения I, II – из смеси метанол-вода, 2:1, III-VI, X, XI – из этанола, VII-IX – этанол-вода, 1:1, остальные соединения – из ТГФ (табл. 1).

ЯМР¹H спектры, δ , м.д., ДМСО-*d*₆. III, 6,77 тд (1H, J₁=6,8, J₂=1,3, 6-H), 7,15 ддд (1H, J₁=9,1, J₂=6,8, J₃=1,4, 7-H), 7,49 д (1H, J=9,1, 8-H), 8,19 с (1H, 3-H), 8,39 дт (1H, J₁=6,8, J₂=1,3, 5-H), протоны бензольного кольца – 7,37 м (2H, 3', 5'-H), 7,93 м (2H, 2', 6'-H). IX, 1,07 т (3H, J₁=7,4, CH₃), 1,82 кт (2H, J₁=7,4, J₂=6,5, CH₂), 3,96 т (2H, J=6,5, OCH₂), 6,75 тд (1H, J₁=6,7, J₂=1,3, 6-H), 7,12 ддд (1H, J₁=9,1, J₂=6,7, J₃=1,4, 7-H), 7,46 д (1H, J=9,1, 8-H), 8,03 с (1H, 3-H), 8,36 дт (1H, J₁=6,7, J₂=1,3, 5-H), протоны бензольного кольца – 6,89 м (2H, 3', 5'-H), 7,83 м (2H, 2', 6'-H). X, 3,93 с (3H, OCH₃), 6,76 тд (1H, J₁=6,7, J₂=1,1, 6-H), 7,14 ддд (1H, J₁=9,1, J₂=6,7, J₃=1,3, 7-H), 7,47 д (1H, J₁=9,1, 8-H), 8,13 с (1H, 3-H), 8,36 дт (1H, J₁=6,8, J₂=1,3, 5-H), протоны бензольного кольца – 7,03 д (1H, J=8,6, 5'-H), 7,86 дд (1H, J₁=8,6, J₂=2,2, 6'-H), 8,12 д (1H, J=2,2, 2'-H). XIV, 1,10 т (3H, J=7,4, CH₃), 1,87 кт (2H, J₁=7,4, J₂=6,3, CH₂), 4,14 т (2H, J=6,3, OCH₂), 6,79 тд (1H, J₁=6,8, J₂=1,3, 6-H), 7,16 ддд (1H, J₁=9,0, J₂=6,8, J₃=1,3, 7-H), 7,49 д (1H, J₁=9,0, 8-H), 8,27 с (1H, 3-H), 8,39 дт (1H, J₁=6,8, J₂=1,3, 5-H), протоны бензольного кольца – 7,25 д (1H, J=8,8, 5'-H), 8,14 дд (1H, J₁=8,8, J₂=2,3, 6'-H), 8,36 д (1H, J=2,3, 2'-H). XVIII, 2,14 с (3H, CH₃), 6,78 тд (1H, J₁=6,7, J₂=1,1, 6-H), 7,16 ддд (1H, J₁=9,0, J₂=6,7, J₃=1,4, 7-H), 7,49 д (1H, J=9,0, 8-H), 8,21 с (1H, 3-H), 8,39 дт (1H, J₁=6,7, J₂=1,3, 5-H), 8,89 с (1H, NH), протоны бензольного кольца – 7,83 дд (1H, J₁=8,4, J₂=1,9, 5'-H), 7,89 д (1H, J=8,4, 6'-H), 8,20 д (1H, J=1,9, 2'-H).

2-(4'-Аминофенил)имидазо[1,2-а]пиридины XIX, XX. Смесь 0,001 моля соединения XVII (XVIII) и 30 мл 17% соляной кислоты кипятят 3-4 ч. После охлаждения раствор нейтрализуют водным аммиаком, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ТГФ (табл. 1).

Таблица 1

Выходы, т.пл., значения R_f и данные элементного анализа соединений I-XX

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	R _f	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
I	62	135-136	0,39	80,64	5,14	14,39	C ₁₃ H ₁₀ N ₂	80,39	5,19	14,42
II	71	160-161	0,42	74,87	4,41	13,23	C ₁₃ H ₉ FN ₂	73,58	4,27	13,20
III	60	210-211	0,42	68,58	4,20	12,15	C ₁₃ H ₉ ClN ₂	68,28	3,97	12,25
IV	62	222-223	0,43	57,24	3,10	10,13	C ₁₃ H ₉ BrN ₂	57,16	3,32	10,26
V*	83	249-250	0,47	48,52	3,93	13,10	C ₁₃ H ₁₀ BrN ₃ O ₂	48,77	3,15	13,12
VI	58	192-194	0,47	65,50	3,54	17,62	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₂	65,27	3,79	17,57
VII	62	133-134	0,38	75,28	5,16	12,78	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O	74,98	5,39	12,49
VIII	56	147-148	0,41	75,31	5,81	11,54	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O	75,61	5,92	11,76
IX	54	164-165	0,45	75,93	6,48	11,35	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O	76,16	6,39	11,10
X	70	190-191	0,48	55,23	3,40	9,08	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O	55,46	3,66	9,24
XI	67	164-166	0,48	65,81	4,57	10,21	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O	66,06	4,80	10,27
XII	64	180-181	0,34	62,64	4,42	15,89	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃	62,45	4,12	15,61
XIII	60	161-162	0,39	63,32	4,75	14,95	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃	63,60	4,62	14,83
XIV	67	133-134	0,43	64,25	5,22	14,08	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	64,64	5,08	14,13
XV	58	112-114	0,48	65,31	5,35	13,65	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	65,58	5,50	13,50
XVI	53	78-80	0,49	66,37	5,60	13,15	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	66,44	5,87	12,92
XVII	62	252-253	0,36	71,46	5,11	16,83	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O	71,69	5,22	16,72
XVIII	55	213-214	0,38	54,86	3,64	12,92	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O	54,56	3,66	12,73
XIX	76	220-222	0,26	74,36	5,11	19,94	C ₁₃ H ₁₁ N ₃	74,62	5,30	20,08
XX	73	190-191	0,38	53,97	3,61	14,28	C ₁₃ H ₁₀ BrN ₃	54,19	3,50	14,58

* Гидробромид 2-(4'-нитрофенил)имидазо[1,2-а] пиридина.

Данные масс-спектров соединений III-V, VIII, IX и XIII

Соединение	Масса ионов (интенсивность пика в % от интенсивности максимального пика)
III	230(28), 228(100) M^+ , 201(5), 193(11), 192(12), 167(4), 166(6), 164(4), 150(4), 139(4), 138(4), 136(5), 123(5), 115(5), 114(7), 101(4), 96(6), 91(4), 79(5), 78(32), 63(4), 52(3), 51(4).
IV	274(89), 272(100) M^+ , 194(8), 193(38), 192(25), 191(5), 167(4), 166(4), 165(3), 140(4), 139(4), 137(5), 136(7), 115(3), 114(3), 101(5), 97(17), 96(9), 89(12), 79(5), 78(33), 63(11), 52(4), 51(10).
V	239(100) M^+ , 209(10), 194(11), 193(67), 192(31), 182(14), 168(4), 67(5), 165(4), 141(4), 115(3), 102(3), 90(17), 79(32), 64(13), 63(7), 52(14).
VIII	238(100) M^+ , 211(9), 210(55), 209(32), 208(8), 193(6), 192(6), 187(5), 186(17), 185(8), 184(5), 181(10), 179(7), 170(7), 155(6), 132(7), 129(7), 118(5), 98(6), 97(6), 90(7), 79(20), 64(5), 52(6).
IX	252(72) M^+ , 211(16), 210(100), 209(12), 193(3), 186(5), 182(5), 181(10), 180(4), 164(2), 163(4), 156(3), 138(3), 132(4), 128(3), 121(7), 118(2), 94(3), 79(5), 78(17), 65(2), 52(2), 51(4).
XIII	283(100) M^+ , 257(6), 256(12), 255(68), 239(4), 238(8), 231(5), 210(10), 209(50), 193(7), 181(11), 180(13), 179(13), 178(7), 168(7), 167(5), 166(5), 154(6), 153(5), 152(5), 141(5), 133(4), 128(5), 127(15), 118(5), 115(4), 105(5), 90(4), 79(7), 78(26), 52(5), 51(5).

**2-ՖԵՆԻԼԻՄԻԴԱԶՈ[1,2-ա]ՊԻՐԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Իրականացվել է 2-ֆենիլիմիդազո[1,2-ա]պիրիդինի շարքի սինթեզ: Ուսումնասիրվել է միացությունների էլեկտրոնային հարվածի ժամանակ դիսոցացիոն իոնիզացիան, հակաբակտերիալ և հակաուռուցքային հատկությունները: Հաստատվել է, որ բենզոլային օղակում նիտրոխումբ պարունակող 2-ֆենիլիմիդազո[1,2-ա]պիրիդինները 30-40 մգ/կգ դեղաչափով ճնշում են սարկոմա 45-ի աճը 33-35%:

**SYNTHESES AND BIOLOGICAL ACTIVITY
OF 2-PHENYLIMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE DERIVATIVES**

M. A. IRADYAN, N. S. IRADYAN, R.V. PARONIKYAN and H. M. STEPANYAN

The synthesis of 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine series is realized. The dissociative ionization by electron impact, antibacterial and anti-tumor properties of the compounds are investigated.

It was established, that 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridines, containing nitrogroup in benzene ring inhibited the growth of sarcoma-45 in range of 33-35% at doses 30-40 mg/kg and did not show any antibacterial activity on staphylococcus 209P,1, Sh.Flexneri 6858 and Esh. Coli 0-55.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Green A.P., Landez J.E., Turner D.H.* // J.Pharm. Pharmacol., 1981, v.33, № 6, p.348.
- [2] *Famewo C.E.* // Canadian Anaesthetists Society Journal, 1981, v.28, №2, p.149 [C.A., 1981, v.95, №197682q].
- [3] Пат. 5356330 (1988). USA.
- [4] *Sanger D.J., Perrault C., Morel E., Joly D., Zivkovic B.* // Physiol. Behav., 1987, v.41, №3, p.235 [C.A., 1987, v.107, №228246y].
- [5] *Allen J., Tizot A.* // Proc. Int.Symp. Amsterdam Neth., 1989, p.401 [C.A., 1990, v.112, №119008e].
- [6] *Krohnke F., Kickhoten B., Thoma C.* // Chem. Ber., 1955, v.88, №7, p.1117.
- [7] *Вульфсон Н.С., Занкин В.Г., Микая А.И.* Масс-спектрометрия органических соединений. М., Химия, 1986, с.73.
- [8] *Герольд М.* Антибиотики. М., Медицина, 1966, с.95.
- [9] Чернов В.А. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медгиз, 1971, с.357.