

Синтез новых противоопухолевых агентов на основе имидазо[2,1-а]пиридина

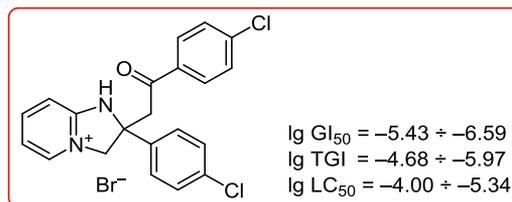
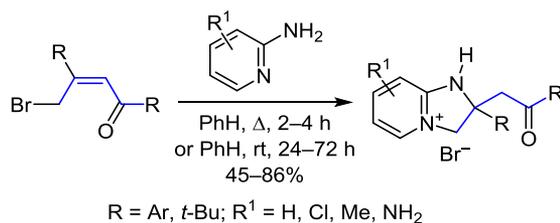
Людмила М. Потиха^{1*}, Владимир С. Броварец²

¹ Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина; e-mail: potikha.l.m@gmail.com

² Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря, ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина; e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило 6.06.2020

Принято 29.06.2020



При взаимодействии производных (2*Z*)-4-бром-1,3-дифенилбут-2-ен-1-она с 2-аминопиридинами в бензоле получены бромиды 2-арил-2-(2-арил-2-оксоэтил)-1*H*,2*H*,3*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридин-4-ия. Изучено влияние строения исходных реагентов на результаты реакций. На примере бромиды 2-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил]-2-(4-хлорфенил)-1*H*,2*H*,3*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридин-4-ия проведено тестирование противоопухолевой активности, которое показало высокий противоопухолевый потенциал тестируемого соединения на 60 линиях раковых клеток человека.

Ключевые слова: 2-аминопиридин, γ -бромдипнон, имидазо[2,1-*a*]пиридин, противоопухолевая активность, присоединение по Михаэлю.

Имидазо[1,2-*a*]пиридин как базовый азотистый гетероцикл занимает ведущие позиции в конструировании биологически активных соединений в последние десятилетия. Его производные проявляют разнообразную биологическую и фармакологическую активность.¹ Об успехе этого структурного фрагмента в фармакологии свидетельствует перечень лекарственных средств, уже нашедших свое место в клинике, например нейротропные препараты алпидем и золпидем,² кардиотоник олпринон,³ нейролептик мозапрамин.⁴ Ряд производных имидазо[1,2-*a*]пиридина был использован в качестве молекул-лидеров для создания противоопухолевых препаратов^{5,6} (рис.1), некоторые из них уже проходят клинические испытания.^{5c} Это стимулирует постоянный интерес к разработке новых синтетических методов построения имидазо[1,2-*a*]пиридиновой гетеросистемы, и к настоящему времени предложены различные синтетические стратегии и подходы.⁷ Ранее⁸ нами был найден метод достройки имидазольного фрагмента к азидам, базирующийся на взаимодействии γ -бромдипнона с 2-аминопиридином и 2-аминопиримидином. Метод позволяет получать

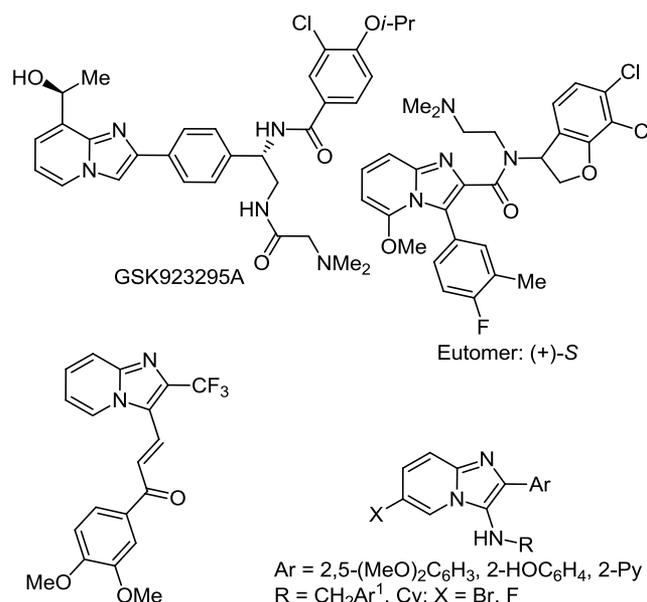
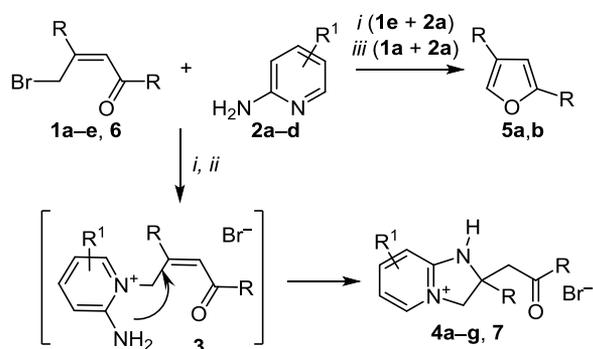


Рисунок 1. Противоопухолевые агенты на основе имидазо[1,2-*a*]пиридина.

частично гидрированные производные. Противоопухолевая активность представителей этого сегмента производных имидазо[1,2-*a*]пиридина также исследуется в последние годы,⁶ что побудило нас изучить возможности нашего метода для синтеза серии соединений для дальнейших испытаний их биологической активности.

В данной работе был расширен ряд производных γ -галоген- α,β -ненасыщенных кетонов и 2-аминопиридина. Производные (2*Z*)-1,3-диарил-4-бромбут-2-ен-1-она (γ -бромдипнона) **1a–d** легко взаимодействуют с 2-аминопиридинами **2a–d** в PhH (схема 1). Но образующиеся при этом четвертичные пиридиниевые соли **3** неустойчивы и в условиях реакции легко циклизуются в бромиды 2-арил-2-(2-арил-2-оксоэтил)-1*H*,2*H*,3*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридин-4-ия **4a–g** по механизму присоединения по Михаэлю. Использование полярных растворителей (Me₂CO, EtOH) направляет реакцию по другому пути – в сторону продуктов внутримолекулярной циклизации 2,4-диарилфуранов **5a,b** (согласно данным спектров ЯМР ¹H), что характерно для бромкетонов **1a,e** при взаимодействии с сильными основаниями в указанных растворителях.⁹

Схема 1



i: PhH, Δ , 2–4 h (45–73%); *ii*: PhH, rt, 24–72 h (58–86%)
iii: EtOH or Me₂CO, Δ , 2 h

1 a R = Ph, **b** R = 4-FC₆H₄, **c** R = 4-ClC₆H₄,
d R = 4-BrC₆H₄, **e** R = 4-MeOC₆H₄;
2 a R¹ = H, **b** R¹ = 5-Cl, **c** R¹ = 4-Me, **d** R¹ = 3-NH₂;
4 a R = Ph, R¹ = H; **b** R = Ph, R¹ = 6-Cl; **c** R = Ph, R¹ = 7-Me;
d R = Ph, R¹ = 8-NH₂; **e** R = 4-FC₆H₄, R¹ = H;
f R = 4-ClC₆H₄, R¹ = H; **g** R = 4-BrC₆H₄, R¹ = H;
5 a R = Ph, **b** R = 4-MeOC₆H₄; **6** R = *t*-Bu; **7** R = *t*-Bu, R¹ = H

Выходы солей **4a–g** зависят от температурного режима реакции в PhH и строения реагентов. При нагревании взаимодействие завершается через 2–4 ч. При выдерживании смеси реагентов в PhH при комнатной температуре реакция проходит за 1–3 сут, но при этом чистота и выходы целевых продуктов выше, чем при нагревании. Только в случае кетонов **1c,d**, растворимость которых в PhH при комнатной температуре невысокая, нагревание является необходимым условием.

На эффективность превращения влияет строение исходного пиридина **2**. Выходы бромидов **4a–g** снижаются с уменьшением основности 2-аминопиридина **2a–d**. А в случае 2-амино-6-метилпиридина и 2,6-ди-

аминопиридина из реакционной среды, согласно данным спектров ЯМР ¹H, удалось выделить только гидробромиды соответствующих пиридинов (в реакции с γ -бромдипноном **1a**). Причиной этого, очевидно, являются стерические препятствия алкилированию со стороны двух заместителей в α -положениях указанных пиридинов. Природа заместителей в γ -бромдипнонах также влияет на ход реакции и ее результат. С увеличением акцепторного эффекта заместителей в бензольных циклах возрастает вероятность протекания альтернативной реакции – присоединения нуклеофила в β -положение бромкетона **1**, провоцирующее дальнейшие превращения в 1,4-дикетоны, которые ранее нами наблюдались в реакциях γ -бромдипнонов **1a–d** с гидразином и 2-аминотиазолом.¹⁰ В случае взаимодействия с 2-аминопиридинами **2** при переходе от кетона **1a** к кетону **1d** происходит ускорение как основной реакции, так и побочной, что приводит к снижению выхода целевого имидазопиридина **4**. Донорный эффект *para*-метоксифенильного заместителя в β -положении бромкетона **1e** заметно снижает скорость циклизации по Михаэлю, и в итоге реакция с 2-аминопиридином (**2a**) завершается образованием фурана **5b**.

Циклизации по механизму присоединения по Михаэлю также может препятствовать стерический эффект заместителя в β -положении γ -галоген- α,β -ненасыщенного кетона. Так, при нагревании (4*Z*)-5-(бромметил)-2,2,6,6-тетраметилгепт-4-ен-3-она (**6**) с 2-аминопиридином (**2a**) в PhH получена смесь целевого бромида имидазо[1,2-*a*]пиридиния **7** с гидробромидом исходного пиридина **2a**·HBr (1:1) с невысоким выходом по целевому продукту (25%). Однако выделить соединение **7** в индивидуальном состоянии не удалось из-за близкой растворимости компонентов смеси и, очевидно, низкой устойчивости соли **7**.

Строение бромидов имидазо[1,2-*a*]пиридиния **4a–g** и **7** было доказано на основании их спектральных данных. На сохранение в молекулах кетонного фрагмента указывают сигналы карбонильной группы в ИК спектрах ($\nu_{C=O}$ в области 1675–1681 см⁻¹) и спектрах ЯМР ¹³C ($\delta_{C=O}$ при 197.1 м. д.). Особенностью спектров ЯМР ¹H соединений **4a–g, 7** является присутствие в области 3.0–5.5 м. д. сигналов двух метиленовых групп в виде АВ-спиновых систем с КССВ 10–19 Гц. Неэквивалентность сигналов протонов метиленовых групп является следствием наличия асимметрического центра при атоме С-2 и ограничения конформационной подвижности фенацильного фрагмента, очевидно, вследствие образования внутримолекулярной водородной связи между карбонильной группой и группой N(1)H. На образование водородной связи указывают положения сигналов группы N(1)H в спектрах ЯМР ¹H (δ_{NH} в области 9.4–10.3 м. д. в растворе ДМСО) и в ИК спектрах (ν_{NH} в области 3070–3140 см⁻¹).

Выделению свободных оснований имидазопиридинов из солей **4a–g, 7** препятствует их повышенная чувствительность к действию оснований, которое сопровождается отщеплением фенацильного фрагмента.⁸

В рамках международной научной программы Национального института здоровья США для тестирования противоопухолевой активности было выбрано соединение **4f**. Скрининговые исследования проводились *in vitro* на 60 линиях раковых клеток, которые охватывают практически весь спектр онкологических заболеваний человека (линии рака легких, почек, ЦНС, яичников, простаты, молочной железы, а также эпителиального рака, лейкемии и меланомы), при действии вещества в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М, в результате которого определяли долю роста (GR) клеток линий рака в сравнении с контролем (контроль – 100%).¹¹ Установлено, что бромид имидазо[1,2-*a*]пиридиния **4f** является мощным ингибитором роста всех линий раковых клеток: их средняя митотическая активность составляет –98.67%, диапазон митотической активности от –98.67 до 49.39%. Так, обнаружено значительное уменьшение роста всех типов раковых клеток яичников (GR 4–49%) и простаты (GR ~27%). Для всех типов раковых клеток лейкемии, меланомы и почти всех типов клеток рака толстой кишки, легких, ЦНС, почек и молочной железы их апоптоз составляет в среднем 70%, а для некоторых линий этот показатель достигает значений 89–99%. Учитывая полученный результат, был проведен углубленный *in vitro* скрининг, который состоял в изучении противоопухолевого эффекта в пяти концентрациях при 10-кратном разведении ($1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-8}$ М) на 60 линиях раковых клеток человека, набор которых был аналогичен до этапа скрининга. В результате экспериментов рассчитаны три дозозависимых параметра, подтверждающие высокий противоопухолевый потенциал тестируемого соединения **4f**: наблюдается как значительный уровень эффективного ингибирования (lg GI₅₀ от –5.43 до –6.59), так и цитостатический (lg TGI от –4.68 до –5.97) и цитотоксический (lg LC₅₀ от –4.00 до –5.34) эффекты на всех линиях раковых клеток.

Таким образом, предлагается метод синтеза бромидов 2-арил-2-(2-арил-2-оксоэтил)-1*H*,2*H*,3*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридин-4-ия – противоопухолевых агентов с потенциально высоким уровнем активности. Эффективность метода, состоящего во взаимодействии γ -галоген- α,β -ненасыщенных кетонов с 2-аминопиридинами, определяется строением исходных реагентов и условиями реакции. Оптимальные результаты обеспечивают сочетание высокой основности 2-аминопиридина, отсутствие донорных заместителей в β -положении кетона и объемных заместителей у реакционных центров обоих реагентов, а также использование апротонных неполярных растворителей.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum BX в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian VXR-400 (400 МГц), в растворах ДМСО-*d*₆ (соединения **4d,g**) или ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:1 (соединения **4b,c,e,f** и смесь соединений **7** + **2a**-HBr). Спектры ЯМР ¹³C записаны на приборе Varian VXR-400 (100 МГц), в растворе ДМСО-*d*₆-CCl₄,

1:1. Внутренний стандарт ТМС. Сигналы атомов ¹³C (метильные, метиленовые, метиновые и четвертичные атомы углерода) были отнесены с использованием метода АРТ с учетом известного диапазона химических сдвигов атомов углерода, входящих в функциональные группы. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен масс-спектрометрическим методом ВЭЖХ на приборе Agilent 1100 с селективным детектором Agilent LC/MSDSL (ввод образца в матрице CF₃CO₂H, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на универсальном CHNS-анализаторе vario MICRO cube, для определения галогенов использован метод Шёнигера. Температуры плавления определены в пирексовых капиллярах прибора Тиле и не исправлены.

Исходные (2*Z*)-1,3-диарил-4-бромбут-2-ен-1-оны **1a–e** получены по известным методикам,^{9,12} (4*Z*)-5-(бромметил)-2,2,6,6-тетраметилгепт-4-ен-3-он (**6**) получен согласно литературной методике¹³ из 3,3-диметилбутан-2-она – коммерческого препарата фирмы "Енамин".

Синтез бромидов 2-арил-2-(2-арил-2-оксоэтил)-1*H*,2*H*,3*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридин-4-ия **4a–g** (общая методика). Метод I. К раствору 3.55 ммоль γ -бромдипнона **1a–d** в 40 мл PhH добавляют 3.55 ммоль 2-аминопиридина **2a–d**. Смесь кипятят в течение 2–4 ч. Осадок, выпавший после охлаждения, отфильтровывают, промывают PhH и Me₂CO. Перекристаллизовывают из MeCN или AcOH.

Метод II. Взаимодействие проводят по методу I, перемешивая смесь реагентов в PhH при комнатной температуре в течение 1–3 сут. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают PhH и Me₂CO. Перекристаллизовывают из MeCN или AcOH.

Бромид 2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-фенил-1*H*,2*H*,3*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридин-4-ия (4a**)**. Выход 1.19 г (85%, метод II), 1.05 г (75%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 137–138 °C (MeCN) (т. пл. 136–137 °C (MeCN)⁸).

Бромид 6-хлор-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-фенил-1*H*,2*H*,3*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридин-4-ия (4b**)**. Выход 0.69 г (45%, метод I), 0.88 г (58%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 246–247 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 696, 761, 827, 1295, 1345, 1527, 1645, 1684 (C=O), 2952, 3059, 3081 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.14 (1H, д, ²*J* = 18.0, 3-CH₂); 4.43 (1H, д, ²*J* = 18.0, 3-CH₂); 4.79 (1H, д, ²*J* = 13.5, CH₂CO); 5.29 (1H, д, ²*J* = 13.5, CH₂CO); 7.27–7.32 (2H, м, H-8,4'); 7.39 (2H, т, ³*J* = 8.0, H-3',5'); 7.49 (2H, т, ³*J* = 8.0, H-3",5"); 7.57–7.62 (3H, м, H-2',6',4"); 7.96 (2H, д, ³*J* = 8.0, H-2",6"); 8.00 (1H, д, ³*J* = 9.5, H-7); 8.67 (1H, с, H-5); 10.45 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 48.0 (2-CH₂); 62.9 (C-3); 65.7 (C-2); 110.3; 118.3; 125.0 (2C); 127.3; 127.8 (2C); 128.2 (2C); 128.3 (2C); 133.1; 135.1; 136.0; 142.7; 144.3; 153.5; 196.2 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 351 [M–Br]⁺ (19), 349 [M–Br]⁺ (65), 105 (100). Найдено, %: C 58.75; H 4.20; Br 18.54; Cl 8.29; N 6.58. C₂₁H₁₈BrClN₂O. Вычислено, %: C 58.69; H 4.22; Br 18.59; Cl 8.25; N 6.52.

Бромид 7-метил-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-фенил-1*H*,2*H*,3*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридин-4-ия (4c**)**. Выход 1.06 г (73%, метод I), 1.25 г (86%, метод II), бесцветные

кристаллы, т. пл. 136–138 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 699, 1222, 1572, 1656, 1687 (C=O), 2879, 3047, 3137 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.45 (3H, с, CH_3); 4.06 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.40 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.75 (1H, д, $^2J = 12.5$, CH_2CO); 5.25 (1H, д, $^2J = 12.5$, CH_2CO); 6.81 (1H, д, $^3J = 6.5$, H-6); 7.04 (1H, с, H-8); 7.27 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4'); 7.38 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3',5'); 7.47 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3'',5''); 7.57–7.60 (3H, м, H-2',6',4''); 7.96 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2'',6''); 8.26 (1H, д, $^3J = 6.5$, H-5); 10.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.6 (CH_3); 48.0 (2- CH_2); 62.1 (C-3); 65.3 (C-2); 108.0; 115.1; 125.0 (2C); 127.2; 127.8 (2C); 128.2 (2C); 128.3 (2C); 133.0; 135.9; 136.0; 143.0; 154.2; 156.5; 196.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 329 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (83), 105 (100). Найдено, %: C 64.50; H 5.20; Br 19.58; N 6.80. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 64.55; H 5.17; Br 19.52; N 6.84.

Бромид 8-амино-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-фенил-1H,2H,3H-имидазо[1,2-а]пиридин-4-ия (4d). Выход 1.00 г (69%, метод I), 1.19 г (82%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 259–261 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 685, 727, 755, 1440, 1550, 1589, 1639, 1687 (C=O), 3064, 3188 (NH), 3311 (NH_2), 3345 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.06 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.36 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.80 (1H, д, $^2J = 13.2$, CH_2CO); 5.16 (1H, д, $^2J = 13.2$, CH_2CO); 6.15 (2H, уш. с, NH_2); 6.77 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-6); 7.07 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 7.28 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4'); 7.38 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3',5'); 7.45–7.50 (3H, м, H-5,3'',5''); 7.57–7.60 (3H, м, H-2',6',4''); 7.94 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2'',6''); 9.42 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 47.9 (2- CH_2); 63.2 (C-3); 64.9 (C-2); 115.0; 119.6; 122.4; 125.1 (2C); 127.5; 127.9 (2C); 128.5 (2C); 128.6 (2C); 131.6; 133.5; 143.1; 145.6; 149.5; 196.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (74), 77 (100). Найдено, %: C 61.51; H 4.95; Br 19.46; N 10.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 61.47; H 4.91; Br 19.47; N 10.24.

Бромид 2-[2-оксо-2-(4-фторфенил)этил]-2-(4-фторфенил)-1H,2H,3H-имидазо[1,2-а]пиридин-4-ия (4e). Выход 1.09 г (71%, метод I), 1.18 г (77%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 238–240 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 778, 836, 1158, 1231, 1513, 1575, 1594, 1659, 1681 (C=O), 2980, 3070 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.09 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.49 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.82 (1H, д, $^2J = 13.0$, CH_2CO); 5.29 (1H, д, $^2J = 13.0$, CH_2CO); 6.97 (1H, т, $^3J = 6.5$, H-6); 7.12 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3',5'); 7.19–7.27 (3H, м, H-8,2',6'); 7.66 (2H, д, $^3J = 8.0$, $^3J_{\text{HF}} = 6.0$, H-3'',5''); 7.99 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-7); 8.05 (2H, д, $^3J = 8.0$, $^3J_{\text{HF}} = 6.0$, H-2'',6''); 8.38 (1H, д, $^3J = 5.5$, H-5); 10.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 48.1 (2- CH_2); 62.6 (C-3); 64.8 (C-2); 109.2; 113.3; 115.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 21.0$, C-3'',5''); 115.3 (д, $^3J_{\text{CF}} = 21.0$, C-3',5'); 127.3 (д, $^4J_{\text{CF}} = 8.0$, C-2',6'); 130.8 (д, $^4J_{\text{CF}} = 10.0$, C-2'',6''); 132.6; 136.9; 138.9; 144.2; 154.3; 161.3 (д, $^1J_{\text{CF}} = 245.0$, C-4''); 165.2 (д, $^1J_{\text{CF}} = 252.0$, C-4'); 194.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (78), 123 (100). Найдено, %: C 58.52; H 4.00; Br 18.50; N 6.52. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 58.48; H 3.95; Br 18.53; N 6.50.

Бромид 2-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил]-2-(4-хлорфенил)-1H,2H,3H-имидазо[1,2-а]пиридин-4-ия (4f). Выход 1.02 г (62%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 223–225 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 769, 998, 1094, 1401, 1527, 1583, 1653, 1681 (C=O), 2975, 3014, 3081 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.12 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.54 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.81 (1H, д, $^2J = 13.2$, CH_2CO); 5.29 (1H, д, $^2J = 13.2$, CH_2CO); 6.97 (1H, т, $^3J = 7.0$, H-6); 7.25 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-8); 7.37 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-3',5'); 7.49 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2',6'); 7.65 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-3'',5''); 7.98–7.80 (3H, м, H-2'',6'',7); 8.39 (1H, д, $^3J = 6.5$, H-5); 10.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 48.2 (2- CH_2); 62.4 (C-3); 64.8 (C-2); 109.2; 113.3; 127.1 (2C); 128.2 (2C); 128.4 (2C); 129.6 (2C); 132.6; 134.5; 137.0; 138.8; 141.7; 144.2; 154.4; 195.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (30), 383 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (62), 139 (100). Найдено, %: C 54.40; H 3.71; Br 17.19; Cl 15.29; N 6.09. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 54.34; H 3.69; Br 17.21; Cl 15.28; N 6.04.

Бромид 2-(4-бромфенил)-2-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-1H,2H,3H-имидазо[1,2-а]пиридин-4-ия (4g). Выход 1.14 г (58%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 253–255 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 752, 817, 997, 1071, 1399, 1544, 1581, 1655, 1678 (C=O), 3023, 3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.09 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.46 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3- CH_2); 4.79 (1H, д, $^2J = 13.0$, CH_2CO); 5.18 (1H, д, $^2J = 13.0$, CH_2CO); 6.98 (1H, т, $^3J = 7.0$, H-6); 7.22 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-8); 7.52–7.57 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7.67 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-3'',5''); 7.89 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-2'',6''); 8.01 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-7); 8.32 (1H, д, $^3J = 6.5$, H-5); 10.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 48.2 (2- CH_2); 62.3 (C-3); 64.9 (C-2); 109.2; 113.3; 121.0; 127.4 (2C); 127.8; 129.7 (2C); 131.1 (2C); 131.4 (2C); 134.8; 136.9; 142.2; 144.2; 154.4; 195.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 475 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (19), 473 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (42), 471 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (20), 156 (100). Найдено, %: C 45.55; H 3.12; Br 43.39; N 5.07. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 45.60; H 3.10; Br 43.34; N 5.06.

2,4-Дифенилфуран (5a).¹⁴ К раствору 1.07 г (3.55 ммоль) γ -бромдипнона (**1a**) в 30 мл EtOH добавляют 0.33 г (3.55 ммоль) 2-аминопиридина (**2a**). Смесь кипятят в течение 2 ч. Осадок, выпавший после охлаждения, отфильтровывают, промывают EtOH. Выход 0.39 г (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110.5–111 °С (MeOH) (т. пл. 110–111 °С (EtOH)¹⁴).

2,4-Бис(4-метоксифенил)фуран (5b)⁹ получают по методике синтеза соединений **4a–g** (метод I) из (2Z)-4-бром-1,3-бис(4-метоксифенил)бут-2-ен-1-она (**1e**) и 2-аминопиридина (**2a**). Выход 0.47 г (47%), бесцветные кристаллы, т. пл. 191–192 °С (EtOH) (т. пл. 190–192 °С (EtOH)⁹).

Бромид 2-(трет-бутил)-2-(3,3-диметил-2-оксобутил)-1H,2H,3H-имидазо[1,2-а]пиридин-4-ия (7) (50% в смеси с соединением **2a**·HBr) получают по методике синтеза соединений **4a–g** (метод I) из (4Z)-5-(бромметил)-2,2,6,6-тетраметилгепт-4-ен-3-она (**6**) и 2-аминопиридина (**2a**). Выход смеси соединений **7** + **2a**·HBr (1:1) 0.63 г (25% соединения **7**). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (9H, с, 2- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.09 (9H, с, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$); 3.00 (1H, д,

$^2J = 18.5$, 3-CH₂); 3.22 (1H, д, $^2J = 18.5$, 3-CH₂); 4.49 (1H, д, $^2J = 13.2$, CH₂CO); 4.74 (1H, д, $^2J = 13.2$, CH₂CO); 6.90 (1H, т, $^3J = 7.0$, H-6); 7.02 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-8); 7.91 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-7); 8.20 (1H, д, $^3J = 6.0$, H-5); 9.54 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 275 [M-Br]⁺ (81), 85 (100).

Исследование противоопухолевой активности соединения 4f in vitro и интерпретация полученных данных проведены по методике, описанной на сайте программы развития терапии Национального института рака (США).¹⁵

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех полученных соединений, а также данные противоопухолевой активности соединения **4f**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 888. (b) Devi, N.; Singh, D.; Rawal, R. K.; Bariwal, J.; Singh, V. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 2963. (c) Poormirzaei, N.; Pordel, M.; Yaghoobi, E.; Shojaee, S.; Aminiyanfar, M.; Gonabadi, A. *J. Chem. Res.* **2020**, 44, 167. (d) Achouche-Bouzroua, S.; Dunach, E.; Merazig, H.; Nechak, R.; Nedjar-Kolli, B.; Poulain-Martini, S.; Rabia, Ch.; Salhi, L. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 412. (e) Gudmundsson, K. S.; Johns, B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2735. (f) Chitti, S.; Singireddi, S.; Santosh K.; Reddy, P.; Trivedi, P.; Bobde, Y.; Kumar, C.; Rangan, K.; Ghosh, B.; Sekhar, K. V. G. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 2551.
- (a) Wang, Y.; Zhang, B.; Zheng, Y.; Ma, Q.; Sui, Q.; Lei, X. *Tetrahedron* **2019**, 75, 1064. (b) Siddiqui, I. R.; Rai, P.; Rahila; Srivastava, A.; Shamim, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1159.
- Uemura, Y.; Tanaka, S.; Ida, S.; Yuzuriha, T. *J. Pharm. Pharmacol.* **1993**, 45(12), 1077.
- Tashiro, C.; Yuasa, S.; Demisu, K. *Yakugaku Zasshi* **1992**, 112, 108.
- (a) Deep, A.; Bhatia, R. K.; Kaur, R.; Kumar, S.; Jain, U. K.; Singh, H.; Batra, S.; Kaushik, D.; Deb, P. K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, 17, 238. (b) Goel, R.; Luxami, V.; Paul, K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 3590. (c) Hirayama, T.; Okaniwa, M.; Banno H, Kakei, H.; Ohashi, A.; Iwai, K.; Ohori, M.; Mori, K.; Gotou, M.; Kawamoto, T.; Yokota, A.; Ishikawa, T. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8036. (d) Nurit, D. F.; Langley, C.; Rousseau, A. L.; Yadav, D. B.; Davids, H.; de Koning, C. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 4573. (e) Kamal, A.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D.; Bharathi, E. V.; Sagar, M. V. P.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Ray, P.; Pal-Bharda, M. *Med. Chem. Commun.* **2010**, 1, 355. (f) Koning, D.; Bernard, C. WO Patent 2017178992.
- (a) Anwer, K. E.; Sayed, G. H.; Hassan, H. H.; Azab, M. E. *Egypt. J. Chem.* **2019**, 62, 707. (b) Brehmer, D.; Beke, L.; Boeckx, A.; Diels, G. S. M.; Lawson, E. C.; Meerpoel, L.; Pande, V.; Parade, M. C. B. C.; Schepens, W. B. G.; Sun, W.; Thuring, J. W. J. F.; Viellevoye, M. WO Patent 201865365.
- (a) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1555. (b) Pericherla, K.; Kaswan, P.; Pandey, K.; Kumar, A. *Synthesis* **2015**, 887. (c) Bagdi, A. K.; Hajra, A. *Chem. Rec.* **2016**, 16, 1868.
- Kovtunenکو, V.; Potikha, L.; Turov, A. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3609.
- Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1184. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1478.]
- (a) Potikha, L. M. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2018**, 6(1), 56. (b) Potikha, L. M.; Brovarec, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1073. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 1073.]
- (a) Alley, M. C.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Hursey, M. L.; Czerwinski, M. J.; Fine, D. L.; Abbott, B. J.; Mayo, J. G.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, 48, 589. (b) Grever, M. R.; Schepartz, S. A.; Chabner, B. A. *Semin. Oncol.* **1992**, 19, 622. (c) Boyd, M. R.; Paull, K. D. *Drug Dev. Res.* **1995**, 34, 91. (d) Shoemaker, R. H. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, 6, 813.
- Wassermann, H. H.; Aubrey, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 96.
- van Tamalen, E. E.; Whitesides, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3894.
- Faragher, R.; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 336.
- NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen. DTP Developmental Therapeutics Program, NIH website: https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm.*