

Ковалентні кон'югати ізофлавоноу формононетину і його синтетичних аналогів з імідазо[1,2-*a*]піридинами, імідазо[1,2-*a*]піримідинами й імідазо[2,1-*b*]тіазолами

Н.В. Коваленко, В.Г. Пивоваренко*

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

Резюме. Шляхом взаємодії 2-бромометильних похідних імідазо[1,2-*a*]піридину, імідазо[1,2-*a*]піримідину й імідазо[2,1-*b*]тіазолу з природним 7-гідроксиізофлавоном формононетином і з двома його синтетичними аналогами синтезовано відповідні 7-(імідазо[1,2-*a*]гетарил-2-метокси)-3-арил-4*H*-4-хроменони.

Ключові слова: формононетин, ізофлавонони, 4*H*-4-хроменони, імідазо[1,2-*a*]піридини, імідазо[1,2-*a*]піримідини, імідазо[2,1-*b*]тіазоли.

Вступ. Нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки (НГС) посідають чільне місце серед сучасних лікарських засобів і мають надзвичайно широкий спектр біологічної дії [1-2]. Це зумовлено як об'єктивними, так і суб'єктивними причинами, що пов'язані, головним чином, із природою хімічних взаємодій молекули фармпрепарату з оточенням у біосистемі організму. Зважаючи на це і враховуючи специфіку складу та будови НГС, можна дійти висновку, що ці класи надають найбільш широкі можливості в дизайні регуляторів функцій молекул білкової природи, таких як ферменти, рецептори, гормони тощо. Це пов'язано з тим, що НГС можуть демонструвати весь спектр міжмолекулярних взаємодій — від неспецифічних до специфічних: типу «донор електронної пари — акцептор електронної пари» (у тому числі, донор водневого зв'язку (ВЗ) та акцептор ВЗ). Водневі зв'язки, враховуючи їх збільшену енергію порівняно з іншими типами міжмолекулярних взаємодій (у розрахунку на пару атомів, що перебувають у контакті), мають

найбільший вплив на міцність міжмолекулярних комплексів. Іншою важливою особливістю НГС є висока конденсованість молекули, що завжди веде до значного обмеження числа можливих конформаційних станів, а отже — до зростання селективності взаємодії з окремими сайтами білкових молекул і збільшення стабільності утвореного білкового комплексу.

Такі ж характерні риси будови і подібну здатність до взаємодії з білковими молекулами мають сполуки фенольної природи — похідні хронону, зокрема ізофлавонони та їх гетероциклічні аналоги [3-5]. Не дивно, що і цей клас органічних сполук має багато представників серед лікарських засобів і широко застосовується у процесі розробки нових фармпрепаратів. Слід звернути увагу і на ще одну важливу особливість згаданих класів органічних сполук — можливість тонко і порівняно просто маніпулювати їх структурою для досягнення необхідних фармакологічних властивостей.

Результати статистичного аналізу структури біологічно активних сполук свідчать про те, що найбільший інтерес у пошуку нових препаратів становлять сполуки, що містять кілька циклів у молекулі і мають один або більше гетероатомів у циклі. Серед ароматичних сполук найбільш популярними є похідні

* Corresponding author.

Tel.: +38044-2393312; fax: +38044-2208391

E-mail address: pvg_org@mail.ru

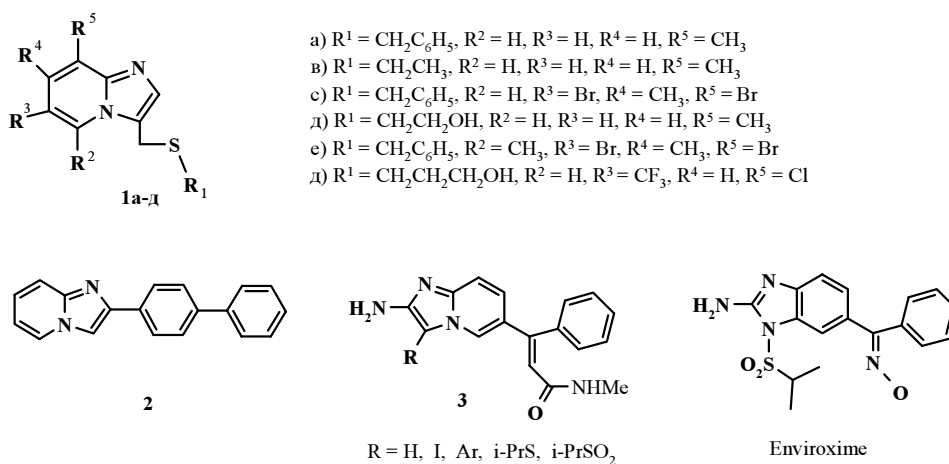


Рис. 1. Імідазо[1,2-а]піридини, що мають протівірусну активність [9].

піримідину, піразину, піридину, тіазолу, імідазолу, піразолу тощо, а також їх конденсовані похідні. Наприклад, серед імідазо[1,2-а]піридинів є три препарати, які увійшли до клінічної практики в Європі. Усі вони пригнічують діяльність центральної нервової системи. Це периферійний міорелаксант *Fazadinium bromid* [6] і два гіпнотики — *zolpidem* та *alpidem* [7]. Похідні імідазо[1,2-а]піридину, які мають тіоетерний ланцюг, можуть використовуватися як протівірусні агенти [8]. Шість сполук типу **1a-д** (рис. 1) із тридцяти трьох [9] виявили активність як агоністи цитомегаловірусу й вірусу оперізувального лишая. Сполука **2** теж показала антивірусну дію [10]. Сполуки **3** ($R = \text{H, I, Ar, i-Pr, PrSO}_2$) за структурою подібні до антивірусного препарату *Enviroxime* і в скринінгу продемонстрували широкий діапазон активності проти 80 типів риноаденої ентеровірусів [11]. Дослідниками з'ясовано, що сполукам цього типу притаманна протизапальна, жарознижувальна й анальгетична дії [12-15], вони ефективно впливають на серцево-судинну систему з виявленням кардіотонічного, антиаритмічного й гіпотензивного компонентів [2]. Деякі із зазначених препаратів запропоновано для лікування виразки шлунку [2].

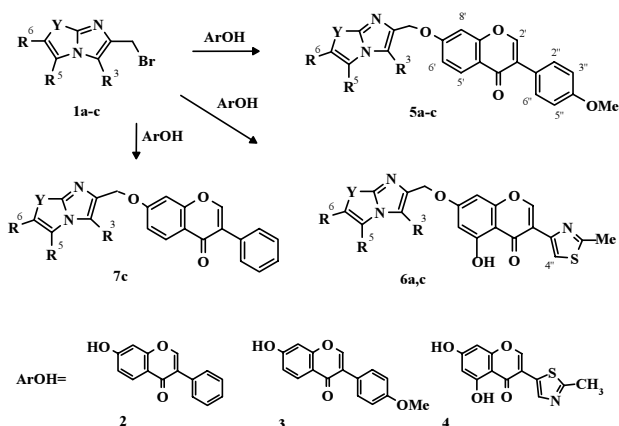
Природні й синтетичні похідні ізофлавону становлять велику групу сполук, біологічну активність яких вивчено значно детальніше [3-5]. Вони демонструють широкий спектр біологічної дії, де домінує протизапальна [16], гіпоглікемічна [17], антиоксидантна [3-5], гіполіпемічна [5, 18], анаболічна [19], антибактеріальна [3-5] та антивірусна [20-21] активність.

Результати й обговорення. Метою нашої роботи був синтез і подальше біологічне дослідження нових похідних НГС збільшеної молекулярної маси, зі збільшеною кількістю гетероатомів та екзоциклічних замісників, здатних до утворення водневих зв'язків з атомами-донорами ВЗ та атомами-акцепторами ВЗ білкового ланцюга. Із цією метою вихідними сполуками було обрано похідні імідазо[1,2-а]піридину, імідазо[1,2-а]піримідину й імідазо[2,1-б]тіазолу **1a-с**, що містять хімічно активну бромометильну групу, яка може взаємодіяти з гідроксигрупами фенолів з утворенням відповідних етерів. Як фенольну компоненту в реакції з бромометилгетаренами **1a-с** було використано три похідні 7-гідроксихромону **2-4**, серед яких сполука **3** (формонетин) має природне походження. Опираючись на зібрані дані біологічної дії сполук обох класів, можна чекати, що їх ковалентні кон'югати будуть істотно впливати на функції білкових систем як вірусів, так і вищих організмів.

У хімічному плані отримання подібних похідних становить певні проблеми, оскільки бромометильні похідні **1a-с** є нестійкими сполуками, які в розчинах за кімнатної температури швидко димеризуються [22]. Проведені дослідження дали змогу знайти оптимальні умови для утворення їх кон'югатів із гідроксихромонами **2-4** і виділити відповідні продукти **5-7** у хімічно чистому вигляді з порівняно високими виходами (про це йтиметься в експериментальній частині).

Ключову інформацію про структуру синтезованих сполук **5a-с**, **6a,с**, **7с** несуть їх спектри

Схема 1

Схема синтезу сполук **5a-c**, **6a,c** і **7c**

1a, **5a**, **6a** : R¹=H; R²=Cl; R³=Br; Y=CH=CH,

1b, **5b** : R¹=H; R²=CH₃; R³=Br; Y=(CH₃)CH=N,

1c, **5c**, **6c** : R¹=R²=H; R³=Br; Y=S,

1c, **7c** : R¹=R²=H; R³=Br; Y=S.

¹H ЯМР. У спектрах присутні сигнали протонів як азагетероциклічної, так і хромонової системи (див. експериментальну частину). Характерний зсув сигналу метиленової групи з 4,60–4,70 (для бромопохідного **1a-c**) до 5,15–5,35 м.ч. (для продукту реакції) свідчить про утворення зв'язку з атомом кисню O-7 хромонової частини. У випадку 5,7-дигідроксихромену **3**, як і слід було чекати, гідроксигрупа 5-OH є менш реакційноздатною в умовах реакції алкілювання, оскільки вона утворює міцний внутрішньомолекулярний зв'язок з атомом кисню карбонільної групи. Про її пасивність свідчить сигнал протона гідроксигрупи за 12,8 м.ч. у спектрі сполук **6a-c**.

Отже, шляхом взаємодії 2-бромометильних похідних імідазо[1,2-*a*]піридину, імідазо[1,2-*a*]піримідину й імідазо[2,1-*b*]тіазолу із 7-гідроксизофлавонами нами синтезовано відповідні 7-(імідазо[1,2-*a*]гетарил-2-метокси)-3-арил-4*H*-4-хроменони.

Експериментальна частина. Усі розчинники й реагенти («Aldrich») використовували без додаткової очистки. Ацетон додатково висушували над свіжопрожареним карбонатом калію і переганяли. Контроль за ходом реакції і чистотою синтезованих сполук проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках «Silufol UV — 254» в системі хлороформ — метанол (9:1) із застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення

254 і 356 нм. Спектри ¹H ЯМР отримані на спектрометрі «Varian Mercury-400» (розчинник: DMSO-d₆, внутрішній стандарт: ТМС). Температури плавлення виміряні на малогабаритному нагрівальному столі «Voetius» (не коректувались).

Вихідні бромометильні похідні одержано згідно з [22–23]. Синтез ізофлавоноїдів **2–4** описано в [24–25]. Одержані сполуки **5a-c**, **6a,c**, **7c** являють собою кристалічні речовини. Їх структуру й індивідуальність підтверджено даними методів ¹H ЯМР і елементного аналізу.

Загальна методика синтезу сполук 5a-c, 6a,c 7c. Еквімолярні кількості бромометильної похідної **1a-c** (0,01 моль) і 0,01 моль гідроксихромену **2–4** перемішували протягом 10 хв в ацетоні за 56 °С у присутності 1,4 г (0,02 моль) зневодненого K₂CO₃. Осад відфільтровували, промивали водою, висушували і кристалізували. Далі наведено систематичну назву сполуки, вихід (у грамах і відсотках), температуру плавлення, розчинник, який використано для кристалізації, дані спектра ¹H ЯМР (δ-шкала, вказано хімізсув сигналу, його інтенсивність, *J* — константа спин-спінової взаємодії та позиція протона в молекулі; мультиплетність: с — синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет), дані елементного аналізу та бруттоформулу сполуки.

7-[(3-Бromo-6-хлорімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)метокси]-3-(4-метоксифеніл)-4*H*-4-хроменон (5a**).** (2,79 г, 56 %), T_{пл} 202 °С (з ацетонітрилу), спектр ¹H ЯМР: 8,56 (1H, д., ³J_{H5,H7}=1,2, C_{(5)H}); 7,46 (1H, д., ³J_{H7,H8}=8,0, C_{(7)H}); 8,03 (1H, д., C_{(8)H}); 5,35 (2H, с., CH₂); 8,43 (1H, с., C_{(2)H}); 7,72 (1H, д., ³J_{H5',H6'}=8,0 C_{(5)H}); 7,54 (2H, д., ³J_{H2'H3''}=8,0, C_{(2')H} і C_{(3')H}); 6,99 (2H, д., ³J_{H3'H2''}=8,0, C_{(3')H} і C_{(5')H}); 7,39 (1H, с., C_{(8)H}); 7,15 (1H, д., C_{(6)H}); 3,79 (3H, с., O-CH₃). Знайдено: С 55,42; N 5,53; Br 15,81. C₂₃H₁₄BrClN₂O₄. Обчислено: С 55,50; N 5,63; Br 16,05.

7-[(3-Бromo-5,7-диметилімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)метокси]-3-(4-метоксифеніл)-4*H*-4-хроменон (5b**).** (3,31 г, 62 %), T_{пл} 220 °С (з ацетонітрилу), спектр ¹H ЯМР: 6,88 (1H, с., C_{(6)H}); 5,29 (2H, с., CH₂); 8,44 (1H, с., C_{(2)H}); 8,04 (1H, с., ³J_{H5',H6'}=8,0 C_{(5)H}); 7,51 (2H, д., ³J_{H2'H3''}=8,0, C_{(2')H} і C_{(3')H}); 7,43 (1H, с., C_{(8)H}); 7,15 (1H, д., C_{(6)H}); 6,99 (2H, д., ³J_{H3'H2''}=8,0, C_{(3')H} і C_{(5')H}); 3,79 (3H, с., O-CH₃); 2,99 (3H, с., CH₃); 2,41 (3H, с., CH₃).

Знайдено: С 58,46; N 8,50; Br 16,18. C₂₄H₁₈BrN₃O₄.
Обчислено: С 58,55; N 8,54; Br 16,23.

7-[(5-Бромомідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл)метокси]-3-(4-метоксифеніл)-4H-4-хроменон (5с). (3,04 г, 65 %), T_{пл} 243 °С (з ацетонітрилу), спектр ¹H ЯМР: 7,08 (1H, д., ³J_{H₂H₃}=3,6, C_{(2)H}); 7,78 (1H, д., C_{(3)H}); 5,15 (2H, с., CH₂); 8,29 (1H, с., C_{(2)H}); 8,04 (1H, д., ³J_{H₅H₆}=8,0 C_{(5)H}); 7,48 (2H, д., ³J_{H₂H₃}=8,0, C_{(2)H} і C_{(3)H}); 7,40 (1H, с., C_{(8)H}); 7,28 (1H, д., C_{(6)H}); 6,94 (2H, д., ³J_{H₃H₂}=8,0, C_{(3)H} і C_{(5)H}); 3,80 (3H, с., O-CH₃). Знайдено: С 54,43; N 5,86; Br 16,87; S 6,31. C₂₁H₁₃N₂O₄S. Обчислено: С 53,74; N 5,97; Br 17,03; S 6,83.

7-[(3-Бromo-6-хлоромідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)метокси]-5-гідрокси-3-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)-4H-4-хроменон-4-он (6а). (3,9, 78 %), T_{пл} 229 °С (з ацетонітрилу), спектр ¹H ЯМР: 8,94 (1H, с., C_{(5)H}); 7,35 (1H, д., ³J_{H₇H₈}=8,0, C_{(7)H}); 7,66 (1H, д., C_{(8)H}); 5,28 (2H, с., CH₂); 12,76 (1H, с., -OH); 8,39 (1H, с., C_{(2)H}); 8,2 (1H, с., C_{(4)H}); 6,76 (1H, с., C_{(8)H}); 6,48 (1H, с., C_{(6)H}); 2,72 (3H, с., -CH₃). Знайдено: С 48,45; N 7,80; Br 14,90; S 5,98. C₂₁H₁₃BrCN₃O₄S. Обчислено: С 48,62; N 8,10; Br 15,40; S 6,18.

7-[(5-Бромомідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл)метокси]-5-гідрокси-3-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)-4H-4-хроменон-4-он (6с). (3,2 г, 67 %), T_{пл} 243 °С (з ацетонітрилу), спектр ¹H ЯМР: 7,4 (1H, д., ³J_{H₂H₃}=3,6, C_{(2)H}); 7,78 (1H, д., C_{(3)H}); 5,11 (2H, с., CH₂); 12,78 (1H, с., -OH); 8,97 (1H, с., C_{(2)H}); 8,21 (1H, с., C_{(4)H}); 6,79 (1H, с., C_{(8)H}); 6,48 (1H, с., C_{(6)H}); 2,72 (3H, с., -CH₃). Знайдено: С 46,45; N 8,31; Br 16,10; S 12,98. C₁₉H₁₂BrN₃O₄S₂. Обчислено: С 46,54; N 8,57; Br 16,30; S 13,08.

7-[(5-Бромомідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл)метокси]-3-гідрокси-3-феніл-1,3-тіазол-4-іл)-4H-4-хроменон-4-он (7с). (2,9 г, 67 %), T_{пл} 243 °С (із диметилсульфаксиду), спектр ¹H ЯМР: 7,43-7,3 (4H, м., феніл і C_{(2)H}); 5,11 (2H, с., CH₂); 8,05 (1H, д., ³J_{H₅H₆}=8,0 C_{(5)H}); 8,55 (2H, д., ³J_{H₂H₆}=8,0, C_{(2)H}); 7,43-7,3 (4H, м., феніл і C_{(2)H}); 7,34 (1H, с., C_{(8)H}); 7,10 (1H, д., C_{(6)H}). Знайдено: С 55,43; N 6,01; Br 17,48; S 6,92. C₂₁H₁₃BrN₂O₃S. Обчислено: С 55,64; N 6,18; Br 17,63; S 7,07.

Надійшла в редакцію 05.06.2008 р.

Covalent conjugates of isoflavone formononetin and its synthetic analogues with imidazo[1,2-*a*]pyridines, imidazo[1,2-*a*]pyrimidines and imidazo[1,2-*a*]thiazoles

N.V. Kovalenko, V.G. Pivovarenko

Taras Shevchenko National University
64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01033, Ukraine

Summary. By the interaction of 2-bromomethyl derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*a*]pyrimidine and imidazo[1,2-*a*]thiazole with natural 7-hydroxyisoflavone formononetin and with its synthetic analogues the corresponding 7-(imidazo[1,2-*a*]hetaryl-2-methoxy)-3-aryl-4H-4-chromenones were synthesized.

Keywords: 4H-4-chromenones, isoflavones, formononetin, imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*a*]pyrimidine and imidazo[1,2-*a*]thiazole.

Перелік літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2005. — 1200 с.
2. Negwer M., Scharnow H.-G. Organic-Chemical Drugs and their Synonyms. 8th Edition // Wiley-VCH, 2001. — 5500 p.
3. Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications. Ed. By III. M. Andersen and K.R. Markham // Taylor & Francis Group. — Boca Raton — London — New York, 2006. — 1197 p.
4. Williams R.J., Spencer J.P.E., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? // Free Radical Biology & Medicine. — 2004. — Vol. 36, No. 7. — P. 838-849.
5. Казаков А.Л., Хуля В.П., Межеріцький В.В., Луткею Ю. Природные и модифицированные флавоноиды // Р.-на-Дону: Изд-во РГУ, 1985. — 184 с.
6. Bolger L., Brittain R.T., Jack D., Jackson M.R., Martin L.E., Mills J., Poynter D., Tyers M.B. Short-last-

ing, competitive neuromuscular blocking activity in a series of azobis-arylimidazo[1,2-*a*]pyridinium dihalides // Nature. — 1972. — Vol. 238. — P. 354-355

7. Langer S., Arbilla S., Benavides J., Scatton B. Zolpidem and alpidem: two imidazopyridines with selectivity for 1- and 3-receptor subtypes // Advances in Biochem. Psychopharmacology. — 1990. — Vol. 46. — P. 61-72.

8. Mavel S., Renou J.L., Galtier C., Snoeck R., Andrei G., Balzarini J., De Clercq E., Gueiffier A. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives as antiviral agents // Arzneimittel-Forschung. — 2001. — Vol. 51, No. 4. — P. 304-309.

9. Gueiffier A., Lhassani M., Elhakmaoui A., Snoeck R., Andrei G., Chavignon O., Teulade J.-C., Chapat J.-P. Synthesis of acyclo-C-nucleosides in the imidazo[1,2-*a*]pyridine and pyrimidine series as antiviral agents // J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 39. — P. 2856-2859.

10. Mavel S., Renou J., Galtier Ch., Snoeck R., Andrei G., Balzarini J., De Clercq E., Gueiffier A. Influence of 2-substituent on the activity of imidazo[1,2-a]pyridine derivatives against human cytomegalovirus // *Bioorganic Med. Chem.* — 2002. — Vol. 10, No. 4. — P. 941-946.
11. Williams J.D., Mourad A.E., Drach J.C., Townsend L.B. Design and synthesis of acyclic nucleoside analogs with chlorinated imidazo[1,2-a]pyridine bases // *Nucleosides, nucleotides nucleic acids.* — 2003. — Vol. 22, No. 10. — P. 1907-1917.
12. Hamdouchi C., De Blas J., Del Prado M., Gruber J., Heinz B.A., Vance L. 2-Amino-3-substituted-6-[(E)-1-phenyl-2-(N-methylcarbamoyl)vinyl]imidazo[1,2-a]pyridines as a novel class of inhibitors of human rhinovirus: stereospecific synthesis and antiviral activity // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42. — P. 50-59.
13. Пат. 118,615 США, МКИ С 07D 471/04. Compositions, kits, apparatus, and methods for inhibiting cephalic inflammation by intranasal administration of long-acting local anesthetic: Пат. 118,615 США, МКИ С 07D 471/04 В. Levin (США); Cont. in part of U.S. Ser. — No. 118, 615; Заяв.15.12.00; Опубл. 21.06.01. — 48 с.
14. Abignente E. Imidazo[1,2-a]pyridine and analogs with antiinflammatory activity // *J. General Review.* — 1990. — Vol. 18. — P. 193-214.
15. Abignente E., Arena F., Luraschi E. Heterocyclic antiinflammatory agents: imidazo[1,2-a]pyridines // *Rendiconti e Atti della Accademia di Scienze Mediche e Chirurgiche.* — 1985. — Vol. 139. — P. 313-316.
16. Goto J., Matsuda Y., Asano K., Kawamoto I., Yasuzawa T. A New inhibitor of Ca²⁺ and calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase from streptoporangium vulgare // *Agric. Biol. Chem.* — 1987. — No. 11. — P. 3003-3010.
17. Ковалев В.Н., Комиссаренко Н.Ф., Хиля В.П., Халеева Л.Д., Тимашева И.Н. Изучение гипогликемической активности флавоноидов // Основные направления развития фармации. Тезисы докл. II съезда фармацевтов Латвийской ССР. — Рига, 1984. — С. 303-304.
18. Хиля В.П., Казаков А.Л., Голубушина Г.М., Мельник В.Н., Ткачук Т.М. Синтез и гипополидемическая активность 3-(4-тиазолил)-6-алкил-7-алкоксихромонов // *Хим.-фарм. журн.* — 1981. — Т. 15, № 11. — С. 40-45.
19. Соколова В.Е., Васильченко Е.А., Измайлова И.К. Об анаболизирующем действии флавоноидов // *Фармакология и токсикология.* — 1978. — Т. 18, № 3. — С. 323-327.
20. Andres A., Donovan S.M., Kuhlenschmidt T.B., Kuhlenschmidt M.S. Isoflavones at concentrations present in soy infant formula inhibit rotavirus infection in vitro // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. , No. 137 (9). — P. 2068-2073.
21. Heald C.L., Bolton-Smith C., Ritchie M.R., Morton M.S., Alexander F.E. Phyto-oestrogen intake in Scottish men: use of serum to validate a self-administered food-frequency questionnaire in older men // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2006. — 60. — P. 129-135.
22. Коваленко Н.В., Кутров Г.П., Филиппчук Ю.В., Корнилов М.Ю. Взаимодействие 1,3-дибром- и 1,3-дихлорацетона с 2-аминоазагетероциклами // *Хим. гетероцикл. соед.* — 2002. — № 5. — С. 675-682.
23. Kovalenko N.V., Kutrov G.P., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Khilya V.P. Bromination of derivatives of imidazo[1,2-a]pyridine, imidazo[1,2-a]pyrimidine, and imidazo[2,1-b]thiazole // *Dopovidi Natsional'noi Akademii Nauk Ukraini.* — 2003. — Vol. 10. — P. 150-153.
24. Пивоваренко В.Г., Хиля В.П. Уксусномуравьиный ангидрид в синтезе хромонов. 1. Синтез 3-гетарилхромонов // *Химия гетероцикл. соед.* — 1991. — № 5. — С. 625-632.
25. Пивоваренко В.Г., Хиля В.П. Уксусномуравьиный ангидрид в синтезе хромонов. 2. Синтез 3-арилхромонов // *Химия гетероцикл. соед.* — 1992. — № 5. — С. 595-600.