

УДК 547.834.23

Синтез похідних імідазо[1,5-*a*]піридину та дослідження їх інгібувальної активності по відношенню до протеїнкінази СК2

Д.О. Твердий^{1*}, П.В. Савицький², М.О. Чеканов², А.Р. Синюгін²,
П.Д. Медик², Р.В. Чепурна², С.М. Ярмолюк²

¹ Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут»
проспект Перемоги, 37, Київ, 03056, Україна

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

Резюме. Синтезовано 15 похідних імідазо[1,5-*a*]піридину і проведено їх тестування *in vitro* щодо здатності до інгібування протеїнкінази СК2. Виявлено дві сполуки зі значеннями залишкової активності 40 та 60 % відповідно, що свідчить про доцільність подальшого пошуку ефективних інгібіторів протеїнкінази СК2 в ряду похідних імідазо[1,5-*a*]піридину.

Ключові слова: імідазо[1,5-*a*]піридин, протеїнкіназа СК2, інгібітор.

Конденсовані імідазогетероцикли останнім часом викликають усе більший інтерес з боку медичних хіміків. Насамперед це пов'язано із широким спектром біологічної активності, притаманної сполукам, що вміщують анельоване імідазолне ядро. Так, деякі представники імідазо[1,5-*a*]піразинів проявляють інгібувальний ефект до рецепторів кортикотропін-визивільнювального гормону (CRH) [1] і внутрішньоклітинних мультимолекулярних сигнальних комплексів mTORC1 та mTORC2 [2]. Імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-2-аміни інгібують ролоподібну кіназу 1 [3], тоді як N,N,6-триметил-2-(4-метилфеніл)імідазо[1,2-*a*]піридин-3-ацетамід (золпідем) є снодійним лікарським засобом і входить до складу багатьох сучасних снодійних препаратів.

На особливу увагу серед імідазогетероцик-

лів заслуговують імідазо[1,5-*a*]піридини — один із найменш вивчених як з точки зору фізико-хімічних, так і біологічних властивостей клас імідазогетероциклів. Серед представників імідазо[1,5-*a*]піридинів уже відомі такі біологічно активні речовини, як природний антибіотик крібостатин-6 [4], сполуки, що проявляють інгібувальний ефект до рецепторів тромбоксан A2-синтетази [5], кардіотонічні агенти [6] та інгібітори ВІЛ-протеази [7].

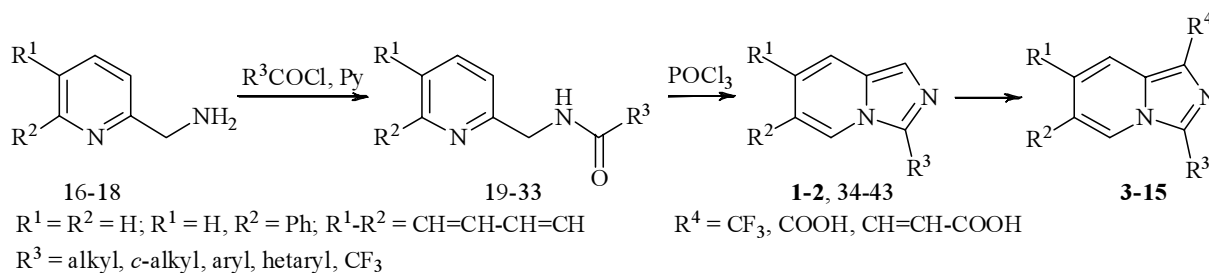
Тому імідазо[1,5-*a*]піридини є перспективним класом сполук для подальшого пошуку ефективних діючих речовин, що селективно діють на різні біологічні мішені.

Як мішень нами було обрано протеїнкіназу СК2, оскільки інгібувальні властивості імідазо[1,5-*a*]піридинів по відношенню до цієї протеїнкінази не досліджувалися.

Протеїнкіназа СК2 — це серин-треонінова кіназа, що зустрічається в усіх еукаріотичних організмах. Вона залучена до низки життєво важливих процесів в організмі людини. Але її антиапоптотичний вплив, а також підвищена ак-

* Corresponding author.
Tel.: +38044-5260759
E-mail address: tverdiy_d@ukr.net

Загальна схема синтезу похідних імідазо[1,5-а]піридину



тивність у тканинах з підвищеною проліферацією можуть призводити до пухлиноутворення. Відомо, що надекспресія СК2 характерна для аденокарциноми легенів, меланоми, колоректальної карциноми, раку молочної залози, простати, мозку і нирок. Тому інгібітори протеїнкінази СК2 насамперед слід розглядати як протипухлинні препарати. Підтвердженням чого є той факт, що вже на другій стадії клінічних випробувань перебуває протираковий препарат «Silmitsertib» — низькомолекулярний оральний інгібітор протеїнкінази СК2 [8].

Результати й обговорення. За допомогою докінгу віртуальної бібліотеки із 97 сполук в АТФ-зв'язувальному сайті протеїнкінази СК2 людини було обрано 15 найбільш перспективних для синтезу й подальшого біологічного дослідження похідних імідазо[1,5-а]піридину (табл. 1). Докінг віртуальної бібліотеки проводили за описаною в літературі методикою з використанням пакета «DOCK 4.0» [9].

Відібрані для біологічного тестування сполуки **1-15** синтезували з 2-(амінометил)піридину **16** та його структурних аналогів **17-18** через N-ацилпохідні карбонових кислот **19-33** (схема 1). Останні за методикою, аналогічною до [10], було перетворено на цільові **1-2** і проміжні **34-43** незаміщені по 1-му положенню імідазо[1,5-а]піридину. Цільові речовини **3-15** отримано з 1-незаміщених аналогів **1, 2, 34-43** за методиками, наведеними в експериментальній частині. Структури, температури плавлення та опис ЯМР-спектрів сполук **1-15** подано в таблиці 1.

Речовини **1-15** протестовано *in vitro*. Значення залишкової активності протеїнкінази СК2 за концентрації сполук 16 мкМ наведено в таблиці 1. Для речовин **13** і **14**, які найбільше

інгібували протеїнкіназу СК2, величини залишкової активності становлять відповідно 40 та 60 %.

Висновки. Синтезовано 15 похідних імідазо[1,5-а]піридину і проведено їх тестування *in vitro* щодо здатності до інгібування протеїнкінази СК2 людини. Серед цих сполук найбільше пригнічували активність СК2 6-феніл-3-піридин-4-ілімідазо[1,5-а]піридин-1-карбонова та 1-піридин-4-ілімідазо[1,5-а]хінолін-3-карбонова кислоти, значення залишкової активності яких становить відповідно 40 та 60 %. Це свідчить про доцільність подальшого пошуку ефективних інгібіторів протеїнкінази СК2 у ряду похідних імідазо[1,5-а]піридину.

Експериментальна частина. Температури плавлення синтезованих сполук виміряно на приладі Кофлера. Спектри 1H ЯМР записано на спектрометрі «Varian VXR 400» при 400 МГц. Як внутрішній стандарт використано ТМС. Величини хімічних зсувів визначено з точністю до 0,01 м.ч.

N-ацилпохідні карбонових кислот 19-33 отримано за стандартною методикою ацилювання амінів.

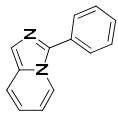
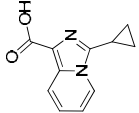
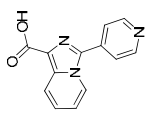
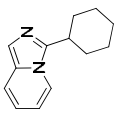
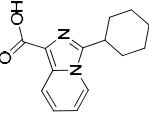
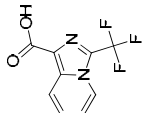
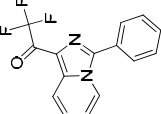
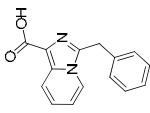
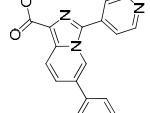
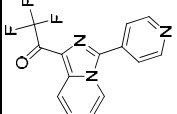
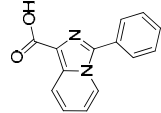
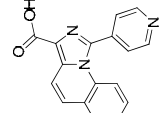
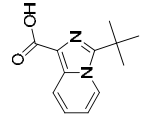
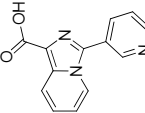
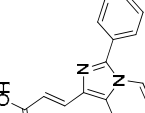
1-Незаміщені імідазо[1,5-а]піридини 1-2, 34-46 синтезовано з відповідних N-ацилпохідних **19-33** за методикою, аналогічною до [10].

1-Трифторацетил-3-заміщені імідазо[1,5-а]піридини 3-4 отримано ацилюванням 1-незаміщених аналогів трифтороцетовим ангідридом за методикою [11].

3-Заміщені імідазо[1,5-а]піридин-1-карбонові кислоти 5-14. Трифторацетилуванням відповідних 1-незаміщених похідних імідазо[1,5-а]піридину за методикою [11] синтезовано трифторетанони, які були введені в реакцію галоформного розщеплення за методикою [12] з отриманням цільових продуктів.

Таблиця 1

Фізичні властивості і залишкова активність похідних імідазо[1,5-а]піридину

№ сполуки	Структура	T _{мт} , °C	Залишкова активність, %	Дані ЯМР	№ сполуки	Структура	T _{мт} , °C	Залишкова активність, %	Дані ЯМР	№ сполуки	Структура	T _{мт} , °C	Залишкова активність, %	Дані ЯМР
1		111	110	(DMSO-d ₆): δ=6,65 (t, 1 H), 6,77 (t, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,54 (m, 3 H), 7,78 (d, 2 H), 8,37 (d, 1 H).	6		175-176	106	(DMSO-d ₆): δ=0,95 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H), 2,36 (m, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 12,16 (br s, 1 H).	11		245-247	97	(DMSO-d ₆): δ=6,99 (t, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 12,63 (br s, 1 H).
2		107	110	(DMSO-d ₆): δ=1,26 (m, 1 H), 1,46 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 3,12 (m, 1 H), 6,58 (t, 1 H), 6,68 (t, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 8,16 (d, 1 H).	7		189-190	107	(DMSO-d ₆): δ=1,25 (m, 1 H), 1,43 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,65 (m, 1 H), 1,74 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 6,79 (t, 1 H), 7,01 (t, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H).	12		277	119	(DMSO-d ₆): δ=7,21 (t, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 12,93 (br s, 1 H).
3		143	111	(DMSO-d ₆): δ=7,27 (t, 1 H), 7,62 (m, 3 H), 7,71 (t, 1 H), 7,87 (d, 2 H), 8,34 (d, 1 H), 8,76 (d, 1 H).	8		111	118	(CF ₃ COOD): δ=4,85 (s, 2H), 7,33 (m, 2H, Ph), 7,4 (t, 1H), 7,46 (m, 3H, Ph), 7,75 (t, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).	13		252	40	(DMSO-d ₆): δ=7,46 (m, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,77 (d, 2 H), 8,03 (d, 2 H), 8,26 (d, 1 H), 8,79 (m, 3 H).
4		183	107	(DMSO-d ₆): δ=7,33 (t, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 7,90 (d, 2 H), 8,35 (d, 1 H), 8,81 (d, 2 H), 8,93 (d, 1 H).	9		105-108	88	(DMSO-d ₆): δ=6,94 (t, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 7,48-7,6 (m, 3 H), 7,82 (d, 2 H), 8,11 (d, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 12,41 (br s, 1 H).	14		287	60	(DMSO-d ₆): δ=7,79 (m, 2 H), 7,86 (m, 1 H), 8,05 (m, 3 H), 8,16 (d, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,79 (d, 2 H).
5		298	104	(CF ₃ COOD): δ=1,52 (s, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,4 (d, 1 H).	10		251-253	105	(DMSO-d ₆): δ=7,04 (t, 1 H), 7,34 (t, 2 H), 7,89 (m, 2 H), 8,16 (d, 1 H), 8,76 (m, 3 H), 12,63 (br s, 1 H).	15		235	75	(DMSO-d ₆): δ=6,46 (d, 1 H), 6,79 (t, 1 H), 7,04 (t, 1 H), 7,49 (t, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,84 (m, 3 H), 7,92 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 11,76 (br s, 1 H).

(2E)-3-(3-фенілімідазо[1,5-а]піридин-1-іл)пропен-2-ова кислота 15. Формілюванням сполуки **1** за методикою [13] був отриманий 3-фенілімідазо[1,5-а]піридин-1-карбальдегід, який за реакцією Кньювенегеля з

малоновою кислотою аналогічно до методики [14] було перетворено на цільову сполуку **15**.

Надійшла в редакцію 17.03.2015 р.

Synthesis and study of inhibitory activity against the protein kinase CK2 in a series of derivatives of imidazo[1,5-a]pyridine

D.O. Tverdiy¹, P.V. Savytskyi², M.O. Chekanov², A.R. Synyugin²,
P.D. Medic², R.V. Chepurna², S.M. Yarmoluk²

¹ National Technical University of Ukraine «Kyiv Polytechnic Institute»
37, Peremohy Ave., Kyiv, 03056, Ukraine

² Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotnoho Str., Kyiv, 03680, Ukraine

Summary. Fifteen imidazo[1,5-a]pyridine derivatives were synthesized and their testing *in vitro* on the ability to inhibit protein kinase CK2 was conducted. Two compounds with residual activity values of 40 and 60 % respectively were discovered. That indicates the advisability of further search of effective inhibitors of protein kinase CK2 in a series of derivatives of imidazo[1,5-a]pyridine.

Keywords: imidazo[1,5-a]pyridine, protein kinase CK2, inhibitor.

Перелік літератури

- Hartz R.A., Gilligan P.J., Nanda K.K., Tebben A.J., Fitzgerald L.W., Miller K. Synthesis and evaluation of imidazo[1,5-a]pyrazines as corticotropin releasing hormone receptor ligands // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 291-294.
- Crew A.P., Bhagwat Sh.V., Dong H., Bittner M.A., Chan A., Chen X., Coate H., Cooke A., Gokhale P.C., Honda A., Jin M., Kahler J., Mantis C., Mulvihill M.J., Tavares-Greco P.A., Volk B., Wang J., Werner D.S., Arnold L.D., Pachter J.A., Wild R., Gibson N.W. Imidazo[1,5-a]pyrazines: Orally efficacious inhibitors of mTORC1 and mTORC2 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2011. — Vol. 21. — P. 2092-2097.
- Cheung M., Kuntz K.W., Pobanz M., Salovich J.M., Wilson B.J., Andrews III C.W., Shewchuk L.M., Epperly A.H., Hassler D.F., Leesnitzer M.A., Smith J.L., Smith G.K., Lansing T.J., Mook Jr. R.A. Imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-2-amines as novel inhibitors of polo-like kinase 1 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18. — P. 6214-6217.
- Knueppel D., Martin S.F. Total synthesis of cribrastatin 6 // *Angew. Chem., Int. Ed.* — 2009. — Vol. 48. — P. 2569-2571.
- Ford N.F., Browne L.J., Campell T., Gemenden Ch., Goldstein R., Gude C., Waley J.W.F. Imidazo[1,5-a]pyridines: a new class of thromboxane A2 synthetase inhibitors // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28. — P. 164-170.
- Davey D., Erhardt P.W., Lumma W.C. Jr., Wiggins J., Sullivan M., Pang D., Cantor E.J. // *Med. Chem.* — 1987. — 30. — P. 1337-1342.
- Kim D., Wang L., Hale J.J., Lynch C.L., Budhu R.J., MacCoss M., Mills S.G., Malkowitz L., Gould S.L., DeMartino J.A., Springer M.S., Hazuda D., Miller M., Kessler J., Hrin R.C., Carver G., Carella A., Henry K., Lineberger J., Schleif W.A., Emini E.A. Potent 1,3,4-trisubstituted pyrrolidine CCR5 receptor antagonists: effects of fused heterocycles on antiviral activity and pharmacokinetic properties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 2129-2134.
- Chon H.J., Bae K.J., Lee Y., Kim J. The casein kinase 2 inhibitor, CX-4945, as an anti-cancer drug in treatment of human hematological malignancies // *Front. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 6 (Article 70). — P. 1-5.
- Golub A.G., Bdzhola V.G., Kyszenia Y.V., Sapelkin V.M., Prykhod'ko A.O., Kukharensko O.P., Kotey I.M., Ostrynska O.V., Yarmoluk S.M. Structure-based discovery of novel flavonol inhibitors of human protein kinase CK2 // *Mol. Cell. Biochem.* — 2011. — Vol. 356. — P. 107-115.
- Bower J.D., Ramage G.R. Heterocyclic systems related to pyrrocoline. Part I. 2:3a-Diazaindene // *J. Chem. Soc.* — 1955. — P. 2834-2837.
- Khodakovskiy P.V., Volochnyuk D.M., Panov D.M., Pervak I.I., Zarudnitskii E.V., Shishkin O.V., Yurchenko A.A., Shivanyuk A., Tolmachev A.A. 2-(Trifluoroacetyl)imidazoles, 2-trifluoroacetyl-1,3-thiazoles, and 2-trifluoroacetyl-1,3-oxazoles // *Synthesis.* — 2008. — P. 948-956.
- Bourdais J., Rajniakova O., Povazanec F. Azines polycycliques. (IV). Synthèse de derives sulfures en —3 de l'imidazo[1,5-a]pyridine // *J. Het. Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 1351-1353.
- Hu J., Li Y., Wu Y., Liu W., Wang Y., Li Y. Syntheses and optical properties of BODIPY derivatives based on imidazo[1,5-a]pyridine // *Chem. Lett.* — 2015. — Vol. 44. — P. 645-647.
- Simpson C.J., Fitzhenry M.J., Stamford N.P.J. Preparation of vinylphenols from 2- and 4-hydroxybenzaldehydes // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — Vol. 46. — P. 6893-6896.