

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**



БОНДАРЕНКО СВІТЛАНА ПЕТРІВНА

УДК 547.814+547.83+547.94

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МІМЕТИКІВ
БЕНЗОПРОНОВИХ АЛКАЛОЇДІВ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора хімічних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України.

Науковий консультант: доктор хімічних наук, професор, чл.-кор. НАН України **Хиля Володимир Петрович**, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, в. о. завідувача кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор, академік НАН України **Кухар Валерій Павлович**, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, почесний директор, завідувач відділу тонкого органічного синтезу

доктор хімічних наук, професор, чл.-кор. НАН України **Іщенко Олександр Олександрович**, Інститут органічної хімії НАН України, завідувач відділу кольору та будови органічних сполук

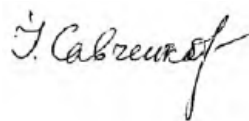
доктор хімічних наук, професор **Чебанов Валентин Анатолійович**, ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України, в.о. генерального директора; Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, завідувач кафедри прикладної хімії

Захист відбудеться “ 27 ” грудня 2016 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25 у Київському національному університеті імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64, хімічний факультет, ауд. 518.

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці ім. М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 58, зал № 12.

Автореферат розісланий “ 25 ” листопада 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25,
доктор хімічних наук

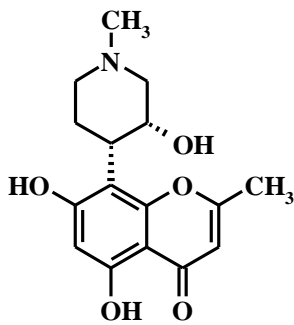


Савченко І. О.

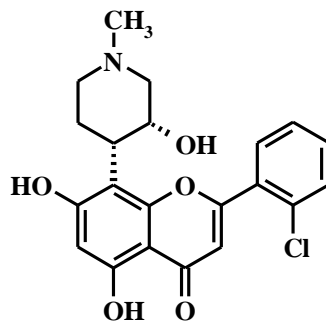
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми

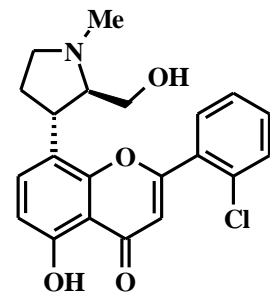
Ключову роль у пошуку нових ефективних лікарських засобів відіграють природні сполуки, а серед них і алкалоїди. Унікальна хімічна структура й цінні фармакологічні властивості хромонових алкалоїдів є перспективною відправною точкою раціонального дизайну препаратів з новими механізмами дії. Напівсинтетичні похідні та синтетичні аналоги цих вторинних метаболітів часто зумовлюють подібний фармакологічний ефект, але при цьому можуть виявляти й свої специфічні особливості, варіюючи дію природних біомолекул.



рохітукін



флавопіридол



P-276-00

Так, рохітукін відомий своїми протизапальними, протизапідними, протипухлинними, протівірусними та імуномодулюючими властивостями. Цінні біологічні властивості цього алкалоїду стали передумовою для цілого ряду досліджень по синтетичному одержанню його похідних. Серед аналогів рохітукіну найбільшу популярність здобули флавопіридол та P-276-00.

Флавопіридол є потужним інгібітором циклінзалежних кіназ (CDK), індукує зупинку клітинного циклу та апоптоз. Наразі триває II та III фаза його клінічних випробувань як монотерапевтичного засобу, так і в комбінації з іншими агентами. Нещодавно флавопіридол був затверджений як препарат для лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії. Флавоалкалоїд P-276-00, селективно інгібуючи CDK, виявляє протипухлинну активність щодо багатьох ліній ракових клітин.

Цінні біологічні властивості притаманні багатьом хромоновим алкалоїдам, як наприклад, кротакуміну G та J, O-деметилбученавіаніну й N,O-дідеметилбученавіаніну, шуманіюфісину та ін.

Хромонові алкалоїди, а серед них і флавоалкалоїди, виявляючи різнопланову фармакологічну дію, володіють високим потенціалом для цілеспрямованого конструювання на основі їх хімічної структури нових лікарських препаратів. Виходячи з цього, синтез міметиків бензопіронових алкалоїдів є перспективним напрямом дизайну нових ефективних терапевтичних засобів.

Висока біологічна активність флавопіридолу зумовила всебічне дослідження особливостей синтезу та фізіологічної дії нітрогеновмісних похідних флавонів, разом з тим похідним ізофлавонів та кумаринів була приділена значно менша увага. З огляду на цінні профілактичні й терапевтичні властивості щодо багатьох захворювань та широкі можливості для модифікації, ізофлавони та ізомерні їм 3-

арилкумарини безперечно є привілейованою платформою для хімічного дизайну міметиків бензопіронових алкалоїдів. До того ж, пошук та розробка підходів до кон'югації хроменонового та нітрогеновмісного фрагментів є актуальними й для розвитку та удосконалення методів органічного синтезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукових тем кафедри “Нові гетероциклічні сполуки – ефективні джерела біологічно-активних речовин, флуоресцентних зондів, модифікаторів супрамолекулярних об'єктів” (№ держреєстрації 11БФ037-02), “Дизайн, синтез та дослідження нових гетероциклічних сполук для створення перспективних лікарських засобів з широким спектром дії” (№ держреєстрації 16БФ037-02).

Мета і завдання дослідження

Метою роботи є пошук та розробка підходів до синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів і виявлення серед синтезованих сполук перспективних біорегуляторів.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

- Дослідити можливість та особливості застосування для поєднання бензопіронового ядра та нітрогеновмісних фрагментів метиленовим лінкером реакції Манніха за участю поліфункціональних амінів й алкалоїдів, алкілювання амінів та *NH*-гетероциклів, відновлювального амінування;
- Здійснити пошук та розробку методик синтезу міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами;
- Розробити методи синтезу міметиків хромонових алкалоїдів шляхом кон'югації фрагментів С–С зв'язком та нітрогеновмісних конденсованих систем на основі бензопіронового ядра;
- Виявити серед синтезованих міметиків бензопіронових алкалоїдів перспективні біорегулятори.

Об'єкт дослідження – міметики бензопіронових алкалоїдів.

Предмет дослідження – синтез та властивості міметиків бензопіронових алкалоїдів.

Методи дослідження

Основні результати роботи отримані шляхом використання сучасних методів органічного синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук. Контроль перебігу реакцій та чистоти продуктів здійснювали з використанням тонкошарової хроматографії та хромато-мас спектрометрії. Склад синтезованих сполук підтверджували результатами елементного аналізу. Дослідження будови проміжних і цільових сполук проводили спектроскопічними методами: ЯМР ^1H , ^{13}C , причому, залежно від мети, використовували двовимірні експерименти (HSQC, HMBC,

NOESY); ІЧ спектроскопія. Для виявлення фізіологічно активних сполук використаний біологічний скринінг.

Наукова новизна одержаних результатів

- Досліджено особливості застосування для поєднання бензопіронового ядра та нітрогеновмісних фрагментів метиленовим лінкером реакції Манніха за участю поліфункціональних амінів. Запропоновано умови регіоспецифічного амінометилування природних ізофлавонів та їх похідних по положенню С-8 за участю циклічних аміноспиртів та амінокислот. Показано, що амінометилування 7-гідроксиізофлавонів аміноспиртами лінійної будови супроводжується утворенням 3-арил-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-онів та/або основ Манніха із залишками циклічних амінів напівамінальної будови, які є рівноважними таутомерними формами.
- Вперше показана можливість використання алкалоїдів цитизину, алоперину та анабазину як амінного компонента в реакції Манніха для фенольних сполук. Запропоновано умови амінометилування бензопіронового циклу ізофлавонів та 3-арилкумаринів за участю цих алкалоїдів.
- Розроблено оптимальні умови алкілювання цитизину з використанням 4-хлорометилкумаринів, що відкриває нові шляхи модифікації цього алкалоїду.
- Вперше показана можливість введення заміщеної амінометильної групи в кільце В ізофлавону шляхом відновлювального амінування. Адаптація відомих методик відновлювального амінування дозволила отримати ряд нових 2'-амінометильних похідних природного 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавону та його метоксильованого аналога.
- Розроблено метод синтезу й вперше отримані 8-метоксиметильні та 8-гідроксиметильні похідні 7-гідроксиізофлавонів і 3-арил-7-гідроксикумаринів. Показана можливість їх застосування для кон'югації гетероцикл-флавоноїд, встановлено особливості протікання взаємодії з нітрогеновмісними гетероциклами, а також з'ясовано коло гетероциклічних субстратів, здатних до подібних перетворень.
- Розроблено методику кон'югації бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами етоксильним лінкером. Синтезовано ряд 7-(β-(*N,N*-діалкіламіно)етокси похідних ізофлавонів і 3-арилкумаринів. Вперше показано ефективність цього підходу для поєднання фрагментів флавоноїдів та алкалоїдів.
- Запропоновано умови алкілювання епіхлоргідрином 7-гідроксигрупи ізофлавонів без залучення в реакцію оксиранового кільця, які дозволяють уникнути розщеплення піронового циклу та отримувати гліцидилові етери з високим виходом. Вперше застосовано хінолізидинові алкалоїди як нуклеофільні реагенти для розмикання оксиранового циклу й отримано міметики хромонових алкалоїдів з поєднанням фрагментів 2-гідроксипропоксильним лінкером.

- Досліджено особливості взаємодії 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)ізофлавонів з гідразином. Показано відсутність впливу β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксильних замісників, а серед них і N^{12} -цитизинілетоксильного, на швидкість і напрям нуклеофільної атаки. В результаті рециклізації вперше синтезовано 4-арил-3-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)феніл]піразоли. Запропоновано умови регіоселективної рециклізації 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси та 7-(N^{12} -цитизиніл)етокси похідних 2-незаміщених ізофлавонів за участю гідроксиламіну, яка протікає з утворенням 4-арил-5-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)феніл]ізоксазолів.
- Удосконалено методики синтезу 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів та 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів. Показано, що вони є зручними вихідними сполуками для побудови на платформі кумаринового ядра нітрогеновмісних гетероциклічних систем, які є фрагментами молекул хромонових алкалоїдів.
- Розроблено новий спосіб одержання 6*H*-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-онів на основі 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів. Вперше запропоновано методи синтезу похідних 6*H*-хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-ону, 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо [3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-ону, а також пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридину, виходячи з 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.
- Синтезовано нові заміщені 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-они та 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-они. Вперше отримано похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину, які містять в положенні 3 фрагмент алкалоїду лупініну. Розроблено простий і ефективний метод синтезу 8-амінометильних похідних ізофлавонів із різноманітними залишками біля вторинного Нітрогену.

Практичне значення одержаних результатів

- На прикладі кон'югації ізофлавонів і 3-арилкумаринів з нітрогеновмісними фрагментами розроблено препаративні методи синтезу, які можуть бути застосовані для одержання міметиків хромонових алкалоїдів й флавоалкалоїдів на основі інших класів флавоноїдів.
- Запропоновані методики відкривають нові підходи до модифікації алкалоїдів цитизину, алоперину, анабазину й лупініну.
- Проведена оцінка впливу синтезованих сполук на компоненти шляхів передачі внутрішньоклітинних сигналів показала доцільність розроблених підходів до кон'югації бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами для хімічного дизайну лікарських засобів, а також перспективи пошуку протипухлинних агентів серед синтезованих міметиків хромонових алкалоїдів.
- На основі скринінгу фокусованих бібліотек сполук, що виявляють вплив на канцерогенез, були відібрані сполуки-лідери для подальших доклінічних випробувань та лікарські кандидати для створення нових антинеопластичних засобів.

- Проведені доклінічні випробування 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4*H*-хромен-4-ону показали можливість створення нового ефективного і безпечного лікарського засобу нейропсихотропної дії.

Особистий внесок здобувача

Особистий внесок автора в одержанні наукових результатів є визначальним на всіх етапах дослідження і полягає в загальній постановці проблеми та обґрунтуванні завдання на основі аналізу літератури, у виборі об'єктів дослідження, розробці методів експерименту, аналізі та узагальненні експериментальних даних, одержаних як самостійно, так і у співпраці зі співавторами публікацій.

Метод кон'югації флавоноїд-гетероцикл з використанням 8-метоксиметильних похідних флавоноїдів розроблено у співпраці з к. х. н., с. н. с. М. С. Фрасинюком (ІБОНХ НАН України). Автор висловлює вдячність David S. Watt, Chunming Liu, Vitaliy M. Sviripa, Wen Zhang, Xianfeng Cai, Ravshan Burikhanov, Vivek M. Rangnekar (University of Kentucky, Lexington, USA), Michael V. Fiandalo, James L. Mohler (Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, USA), І. С. Безверхій, Т. М. Пантелеймоновій, М. У. Заїці, Л. Б. Шарабурі (ДУ “Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України”) за проведені дослідження біологічної активності синтезованих сполук; В. І. Виноградовій за вилучення з рослинної сировини алкалоїдів (Институт химии растительных веществ АН Республики Узбекистан).

Апробація результатів дисертації

Основні результати досліджень представлені на таких наукових конференціях та симпозиумах: Vth Scientific international conference in chemistry “Kiev – Toulouse” (Kiev, 2009), “Актуальные проблемы химии природных соединений” (Ташкент, 2010), Международный симпозиум “Advanced Science in Organic Chemistry” (Мисхор, 2010), Международная научно-практическая конференция “Ускоренное старение: механизмы, диагностика, профилактика” (Киев, 2012), XXVII та XXIX наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії (Київ, 2012 та 2014), V Международная конференция “Химия, структура и функция биомолекул” (Минск, Беларусь, 2014), Всеукраїнська конференція “Актуальні проблеми хімії та хімічної технології” (Київ, 2014), 8th International Chemistry Conference Toulouse – Kiev (Toulouse, France, 2015), Drug Discovery Conference (Riga, Latvia, 2015), VI Українська конференція “Домбровські читання” (Чернівці, 2015), International Scientific Congress “Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology” (Lviv, 2015).

Публікації

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 27 статей у фахових наукових виданнях, 1 патент України та тези 15 доповідей на конференціях. Вони висвітлюють основний зміст, результати та висновки дисертації.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота складається із вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 526 найменувань. Роботу викладено

на 307 сторінках друкованого тексту, вона містить 1 таблицю, 11 рисунків. Повний обсяг дисертації 365 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність наукового напрямку, проаналізовано стан проблеми, сформульовано мету та завдання досліджень, показано зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами, наукове й практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації.

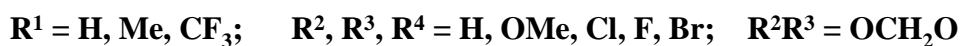
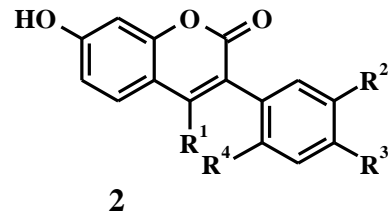
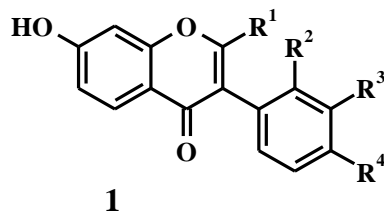
У **першому розділі “Особливості структури та розповсюдженість в природі хроманових, хроменових та хроменонових алкалоїдів”** проаналізовано літературні дані стосовно особливостей хімічної структури та природних джерел нітрогеновмісних вторинних метаболітів, які містять хроманові, хроменові та хроменонові фрагменти. Проведена класифікація хромонових алкалоїдів та флавоалкалоїдів за ознакою спорідненості типу поєднання нітрогеновмісного фрагменту з оксигеновмісним циклом, а також відповідно до структури нітрогеновмісних фрагментів.

До того ж, увага була зосереджена й на розповсюдженості в природі цих вторинних метаболітів, показано представники яких родин рослин та типів бактерій найчастіше є продуцентами кожного типу алкалоїдів.

З'ясовані структурні особливості розповсюджених в природі нітрогеновмісних вторинних метаболітів, які містять хроманові, хроменові та хроменонові фрагменти, слугували відправною точкою для розробки підходів до синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів.

У **другому розділі “Синтез, хімічні та біологічні властивості міметиків хроменонових алкалоїдів, фрагменти яких поєднані метиленовим лінкером”** наведено результати дослідження різних підходів до кон'югації бензопіронового ядра та нітрогеновмісних фрагментів метиленовим лінкером – реакції Манніха, алкілювання амінів, відновлювального амінування, алкілювання гетероциклів.

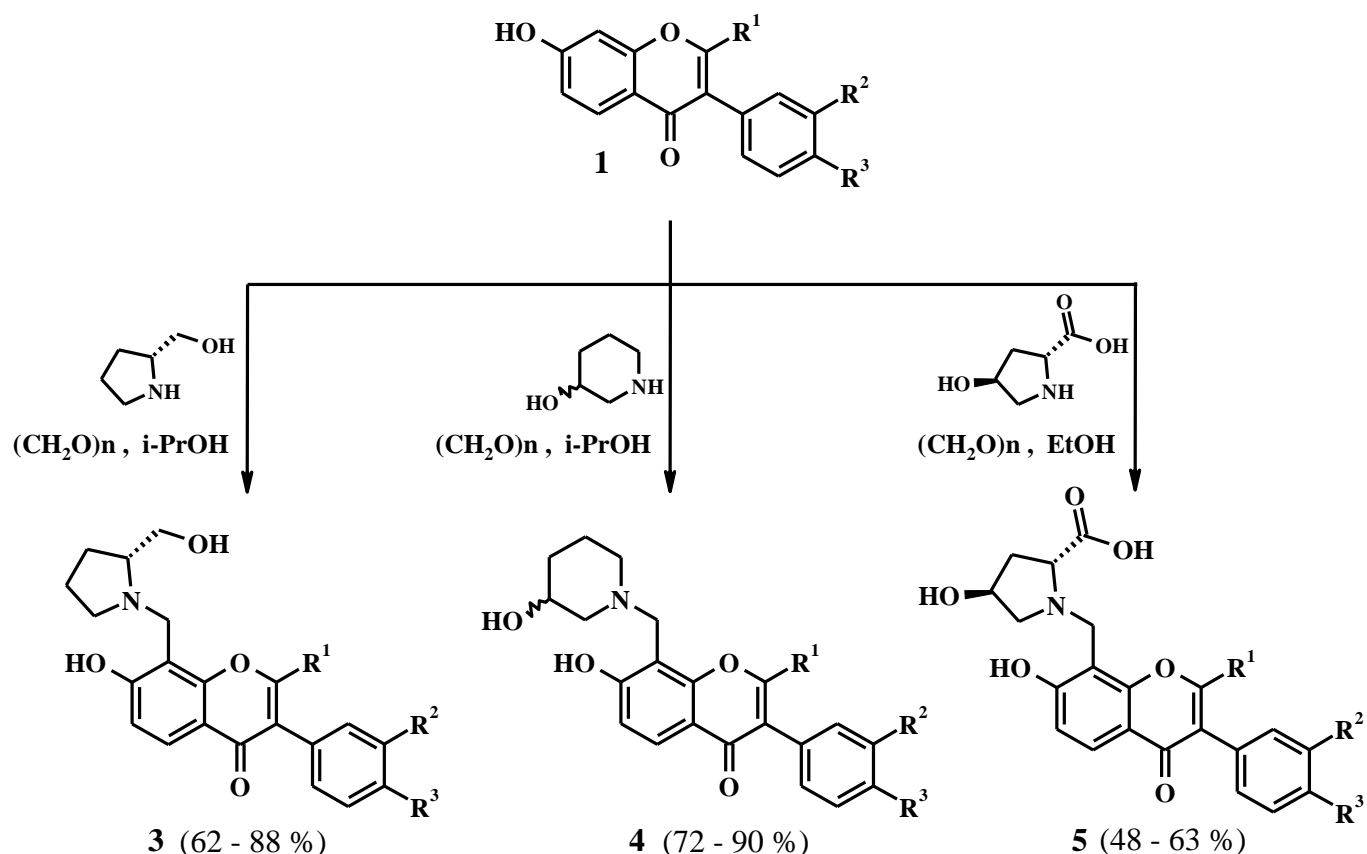
З огляду на цінні фармакологічні властивості та широкі можливості для модифікації, як скаффолди для пошуку та розробки підходів до синтезу міметиків хромонових алкалоїдів нами використані природні ізофлаволи формонетин, 2-метилформонетин, кладрин, 2-метил-7-гідроксиізофлаволи, псевдобаптігенін та їх похідні **1**, а також ізомерні 3-арил-7-гідроксикумарини **2**.



Кон'югація метиленовим лінкером нітрогеновмісних фрагментів з флавоноїдами – перспективний шлях одержання біологічно активних сполук. Так,

відомо, що амінометильні похідні флавонів інгібують CDK й α -глюкозидазу, виявляють гастропротекторну, антимікробну, анти-ВІЛ активність. Перспективні протипухлинні агенти знайдені серед амінометильних похідних ізофлавоноїдів. Основи Манніха кумаринів виявляють вплив на центральну нервову систему, а також антитромботичну, протизапальну й антиоксидантну дію. Виходячи з цього, пошук та розробка підходів до синтезу міметиків алкалоїдів, в яких ізофлавоновий чи кумариновий фрагменти поєднані метиленовим лінкером з нітрогеновмісними фрагментами, є актуальним як для синтетичної органічної хімії, так і для дизайну лікарських засобів.

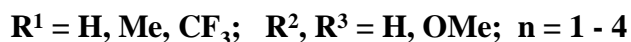
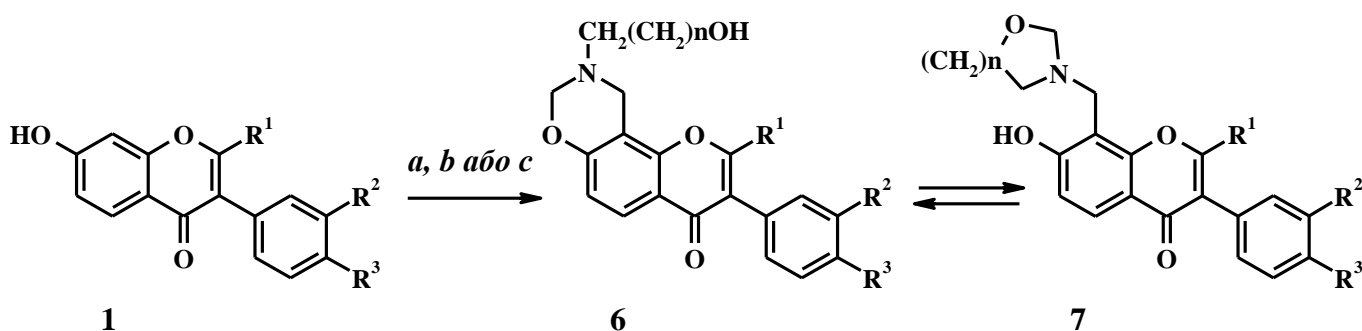
Реакція Манніха, яка дозволяє варіювати в широких масштабах амінний компонент, є перспективним шляхом хімічного дизайну лікарських засобів. Враховуючи особливості хімічної структури алкалоїдів рохітукіну та кротакумінів А – D, а саме наявність в їх молекулах фрагменту аміноспирту, а також цінні фармакологічні властивості напівсинтетичних похідних рохітукіну – флавопїридолу, P-276-00, L-868276, нами досліджені особливості введення аміноспиртів в реакцію амінометилування 7-гідроксиізофлавонів **1**.



З метою одержання похідних ізофлавонів з фрагментом етаноламіну досліджена реакція Манніха за участю (*S*)-пролінолу, 3-гідроксипіперидину та *транс*-4-гідрокси-L-проліну. Показано, що амінометилування 7-гідроксиізофлавонів **1** за участю циклічних аміноспиртів протікає регіоспецифічно по положенню C-8 хромонового циклу при проведенні реакції в спирті в

присутності 4-*N,N*-диметиламінопіридину (DMAP). Формальдегід, який є обов'язковим компонентом реакції Манніха, був використаний у вигляді параформу, що дало можливість уникнути присутності води в реакційній суміші. У запропонованих умовах було синтезовано основи Манніха **3** – **5** з фрагментами циклічних аміноспиртів.

Досліджено особливості взаємодії 7-гідроксиізофлавонів **1** з аміноспиртами лінійної будови в умовах реакції Манніха. Показано, що реакція 7-гідроксиізофлавонів **1** з аміноетанолом при надлишку формаліну в ізопропанолі в присутності каталітичної кількості DMAP (метод А) супроводжується утворенням таутомерної суміші 3-арил-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-онів **6** та 3-арил-7-гідрокси-8-(1,3-оксазолідин-3-ілметил)-4*H*-хромен-4-онів **7**.



a $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $n = 1 - 4$, CH_2O , EtOH чи *i*-PrOH, DMAP, 80 °C, 4 – 6 год;
b біс(1,3-оксазолідин-3-іл)метан, діоксан, 100 °C, 2 – 4 год;
c 3-бутоксиметил-1,3-оксазолідин, діоксан, 100 °C, 2 – 4 год.

Так як 1,3-оксазолідини хімічно еквівалентні суміші 2-аміноетанолу й формальдегіду й придатні для амінометилування гетероциклів, ми використали в реакції з ізофлавонами й біс(оксазолідин-3-іл)метан (метод В) та 3-бутоксиметил-1,3-оксазолідин (метод С), при цьому продукти **6** і **7** утворюються у співвідношеннях, подібних до отримуваних при проведенні реакції за методом А.


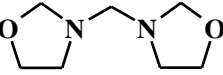
Показано, що співвідношення таутомерних форм визначається рядом факторів, таких як: полярність розчинника; електронні ефекти, обумовлені замісниками в ізофлавоні; структура аміноспирту.

Так, взаємодія ізофлавонів **1** з 3-амінопропан-1-олом та формальдегідом в ізопропанолі протікала з утворенням переважно 2-(1,3-оксазинаніл)метильних похідних **7**. Разом з тим, продуктом амінометилування ізофлавонів **1** за участю 4-амінобутан-1-олу або 5-амінопентан-1-олу був переважно таутомер **6**, а **7** – або утворювався в незначній кількості, або ж був відсутній.

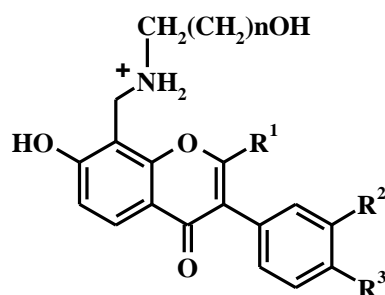
Співвідношення форм **6** і **7** на прикладі 2-метилформонетину **1** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$) наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Співвідношення форм **6** і **7** при взаємодії з ω -аміноспиртами
2-метилформонетину **1** ($R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe$)

Аміноспирт HOCH ₂ (CH ₂) _n NH ₂ або еквівалентний реагент	Співвідношення 6 і 7 , %		Розчинник	Вихід, %
n = 1	88	12	EtOH	47
	87	13	діоксан	42
	89	11	діоксан	43
n = 2	0	100	<i>i</i> -PrOH	58
n = 3	94	6	<i>i</i> -PrOH	48
n = 4	100	0	<i>i</i> -PrOH	66

Підтвердженням напівамінальної структури таутомерів **6** і **7** стало одержання амінодіолів **8** в результаті гідролізу суміші **6** і **7** в кислому середовищі.



8 (63 - 78 %)

За допомогою ЯМР спектроскопічних методів підтверджено існування двох рівноважних таутомерних форм **6** і **7**. У 2D-NOESY спектрі (рис. 1) наряду з крос-піками між метиленовими групами, зближеними у просторі, спостерігаються й динамічні крос-піки між парами метиленових груп різних форм, які мають ту ж фазу, що й діагональні піки. Ці крос-піки є однозначним свідченням динамічної таутомерії між формами **6** і **7**.

Так, поєднанням хімічних і спектроскопічних досліджень встановлено, що ізофлавонони **1** в умовах реакції Манніха взаємодіють з аміноспиртами й надлишком формальдегіду з утворенням двох таутомерів **6** і **7**, рівновага між якими має динамічний характер.

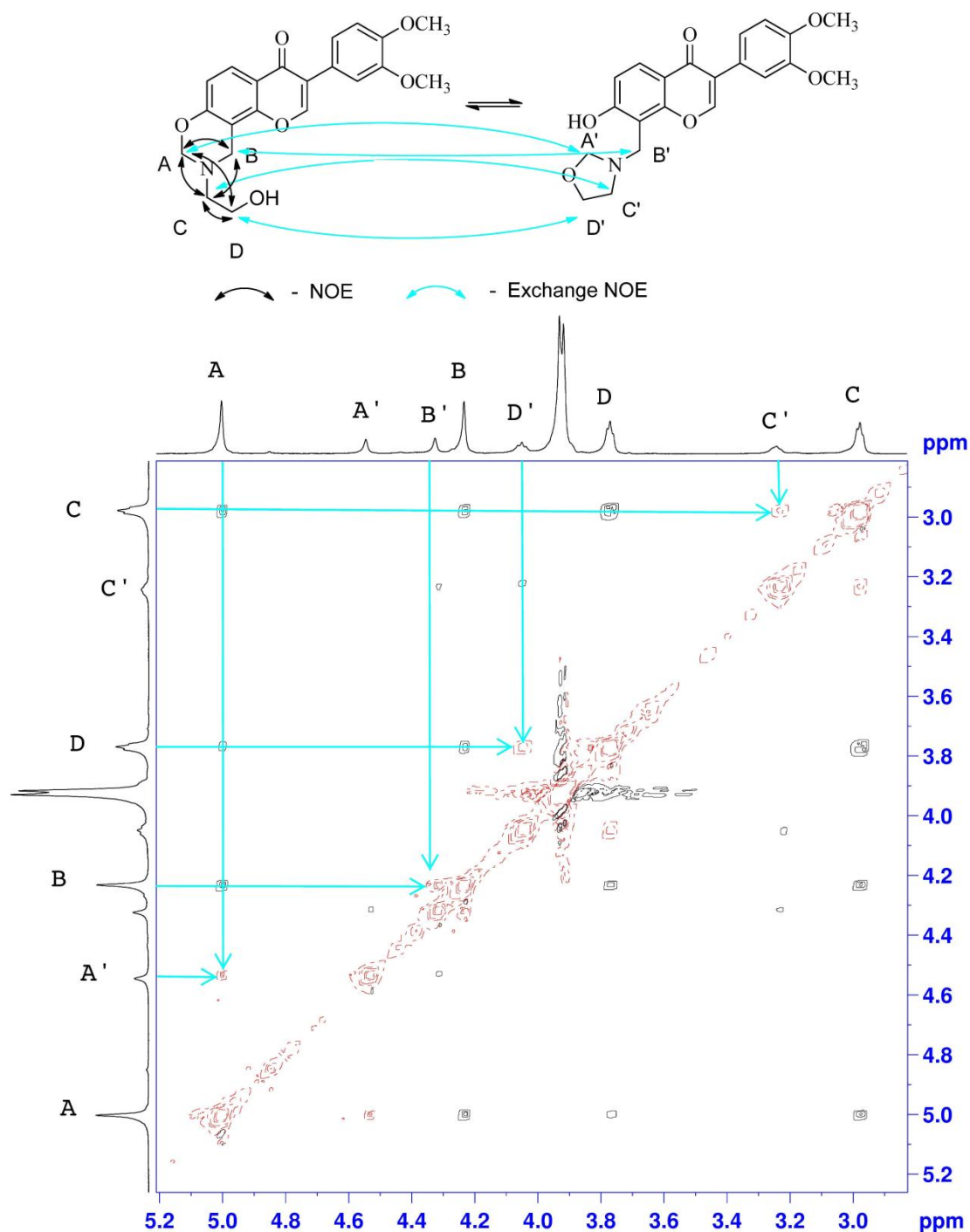
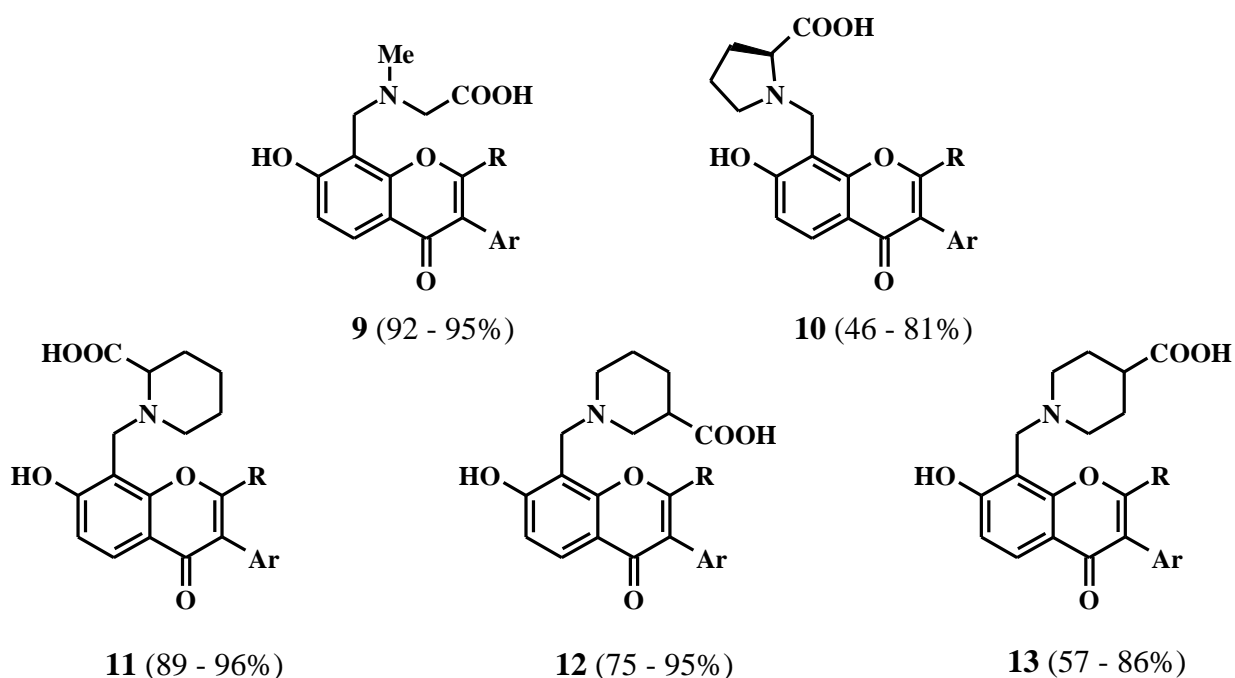


Рис. 1. 2D NOESY спектр **6** і **7** ($R^1 = H$, $R^2 = R^3 = OMe$, $n = 1$)

Спектр виміряний при 400 МГц, $CDCl_3$, 25 °С. Чорні піки – істинні NOE, червоні – обмінні NOE. Стрілками показані крос-піки між протонами, що беруть участь в обмінних процесах.

Введення амінокислотного фрагменту в органічні сполуки зі збереженням аміно й карбоксильної функцій є перспективним підходом до створення біорегуляторів. Зокрема, введення залишків амінокислот в молекули флавоноїдів може сприяти підвищенню їх біодоступності, що в свою чергу впливатиме на ефективність фізіологічної дії таких похідних.

Досліджено реакцію Манніха природних ізофлавонів **1** за участю амінокислот, які містять вторинний атом Нітрогену, – саркозину, L-проліну та піперидинкарбонових кислот. Враховуючи низьку розчинність ізофлавонів, відомий метод проведення реакції у водно-спиртовому середовищі не дав бажаного результату, так як довготривале нагрівання реакційної суміші сприяло утворенню побічних продуктів та зниженню виходу цільових амінокислотних похідних. Показано, що оптимальними умовами синтезу основ Манніха **9 - 13** є взаємодія 7-гідроксиізофлавонів **1** з амінокислотами та формальдегідом в абсолютному етанолі в присутності каталітичної кількості DMAP, до того ж доцільним є використання формальдегіду у вигляді параформу.

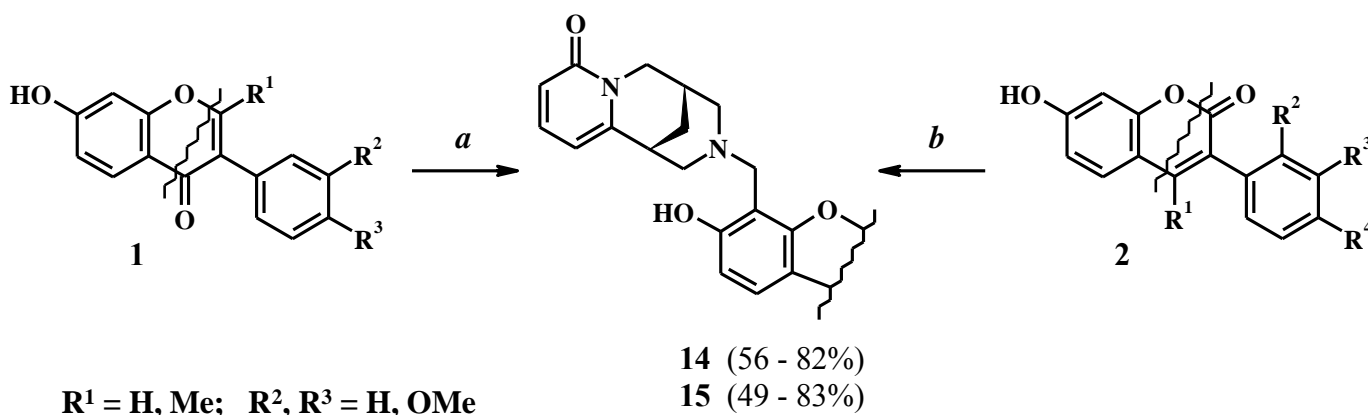


Синтезовано ряд амінокислотних похідних формонетину, кладрину та їх аналогів, присутність основної й кислотної груп в молекулах яких розширює можливості вивчення їх біологічної активності. Запропонована методика амінометилування ізофлавонів, які володіють невисокою розчинністю, може бути використана для синтезу амінокислотних похідних й інших природних сполук.

Надзвичайне структурне різноманіття алкалоїдів та різнопланова фізіологічна дія обумовлюють широке використання цих сполук в якості моделей для створення нових ефективних лікарських препаратів. Саме тому структурна модифікація алкалоїдів, яка може посилити чи змінити їх фармакологічну дію й ослабити небажані побічні ефекти, є одним з актуальних завдань сучасної органічної хімії.

Нейронні нікотинові ацетилхолінові рецептори (nAChR), які беруть участь в складних мозкових процесах, таких як здатність до навчання, формування мотивацій, пам'яті, уваги, больової чутливості та ін., наразі розглядаються як перспективна мішень для розробки нових препаратів для лікування дисфункцій нервової системи. Велика кількість лігандів nAChR була знайдена серед алкалоїдів. Так, модуляторами nAChR є анабазин, анабазейн, ареколін, цитизин, епібатидин, лобелін та ін. Селективні агоністи nAChR, які володіють високим потенціалом в

терапії захворювань центральної й периферичної нервової системи, знайдені й серед похідних цитизину. Саме тому кон'югація цього алкалоїду з флавоноїдами метиленовим лінкером є перспективним напрямом в дизайні лікарських препаратів.



a цитизин, CH₂O, DMAP, *i*-PrOH;

b цитизин, CH₂O, DMAP, діоксан

Досліджено можливість амінометилування природних ізофлавонів **1** та їх аналогів, а також ізомерних їм 3-арилкумаринів **2** за участю цитизину й формаліну. Пошук найбільш оптимальних умов проведення реакції показав доречність застосування в якості каталізатора DMAP. Найбільш придатним розчинником у випадку похідних ізофлавонової **1** виявився пропанол-2, а у випадку похідних кумарину **2** – діоксан.

Показано, що в запропонованих умовах амінометилування бензопіронового циклу протікає регіоселективно з утворенням 8-(N¹²-цитизиніл)метильних похідних 7-гідроксиізофлавонів **14** та 3-арил-7-гідроксикумаринів **15**. Розроблена методика може бути використана для амінометилування за участю цитизину й інших типів природних флавоноїдів та їх похідних.

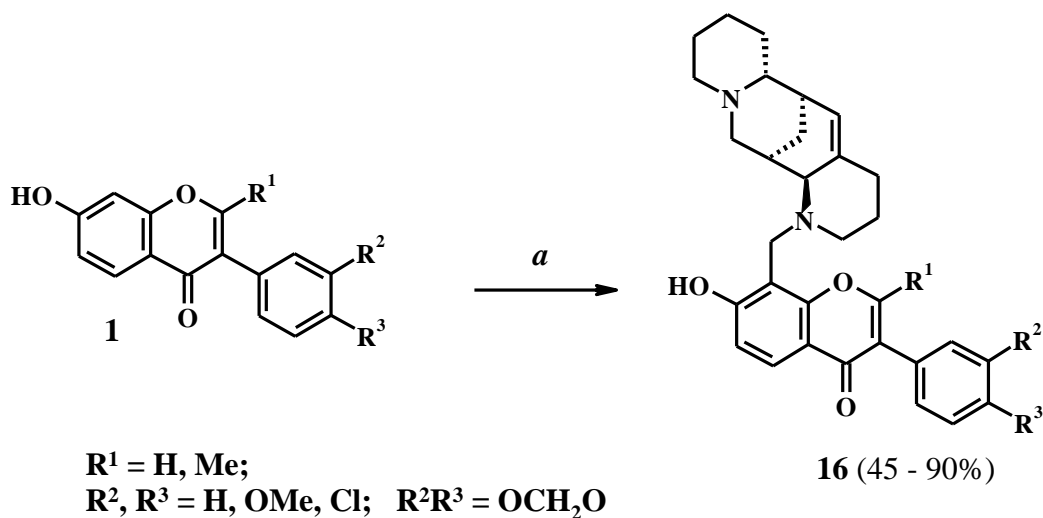
Крім того, вивчена можливість поєднання хромонового циклу ізофлавонів **1** з алоперином, який був вилучений як мінорний компонент з насіння й листя *Sophora alopecuroides* L. Цей алкалоїд, як відомо, виявляє протизапальну, протиалергійну активність і є перспективним хіміотерапевтичним агентом. Його модифікація актуальна як з хімічної, так і з фармакологічної точки зору, так як алкілювання алоперину по положенню N¹² приводить до п'ятикратного підвищення дії проти вірусу H1N1 грипу А.

З метою синтезу алоперин-ізофлавонових кон'югатів нами досліджено особливості електрофільного заміщення в ряду ізофлавонів **1** під дією алоперину. З'ясовано, що прийнятними умовами є проведення реакції в абсолютному етанолі з використанням парафому в присутності DMAP в якості каталізатора.

Так, нами вперше показана можливість використання алкалоїду алоперину як амінного компоненту в реакції Манніха. Синтезовано ряд заміщених 8-(N¹²-алопериніл)метильних похідних ізофлавонів **16**.

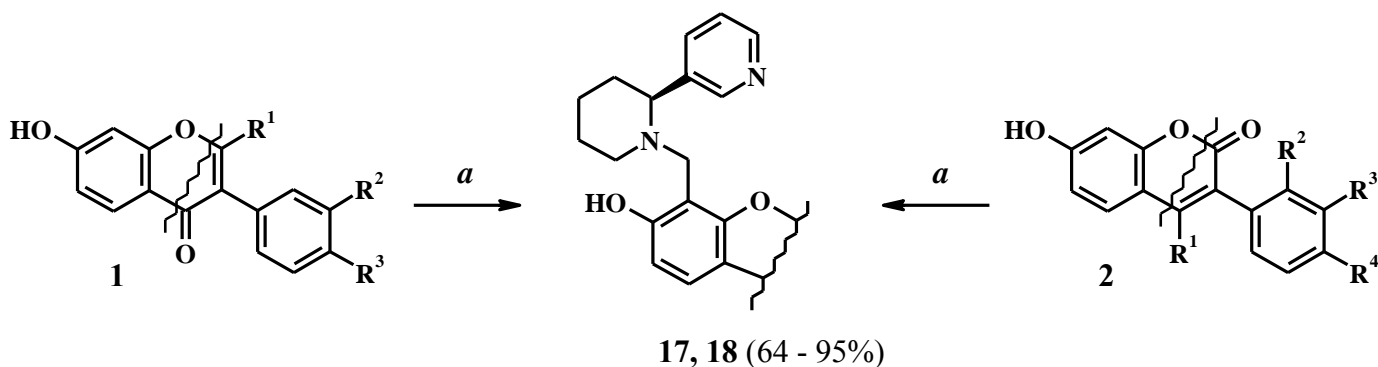
Наявність в молекулі анабазину вторинної амінофункції обумовила інтерес до вивчення можливості його кон'югації з бензопіроновим ядром метиленовим

лінкером. Актуальність одержання амінометильних похідних флавоноїдів з фрагментом анабазину обумовлена й тим фактом, що з коренів *Alangium chinense* були виділені нові алкалоїди – похідні *N*-гідроксибензилаанабазину, які здатні пригнічувати розвиток запальних процесів периферичної нервової системи.



a алоперин, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, DMAP, EtOH

Як і у випадку алоперину, найбільш придатними умовами для прямого амінометилування 7-гідроксиізофлавононів **1** та 3-арил-7-гідроксикумаринів **2** за участю анабазину виявилось проведення реакції в абсолютному етанолі з застосуванням параформу в присутності каталітичної кількості DMAP.



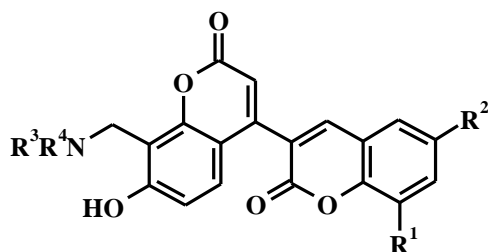
$R^1 = \text{H, Me}; R^2, R^3 = \text{H, OMe, Cl}$

a анабазин, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, DMAP, EtOH

Так, нами вперше показано можливість використання анабазину для амінометилування фенольних сполук в умовах реакції Манніха. Синтезовано сполуки **17**, **18**, в яких бензопіронове ядро поєднане з фрагментом анабазину метиленовим лінкером.

З метою введення нітрогеновмісних фрагментів в молекули 3,4'-біс-кумаринів, регіоізомерів природних 3,3'-біс-кумаринів або 4,4'-біс-кумаринів, нами досліджені особливості їх синтезу. Показано, що простим та ефективним способом одержання

заміщених 7'-гідрокси-3,4'-біс-кумаринів є конденсація Кневенагеля заміщених саліцилових альдегідів з метиловим естером 7-гідроксикумарин-4-іл-оцтової кислоти в діоксані в присутності 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU).



19 (48 - 78%)

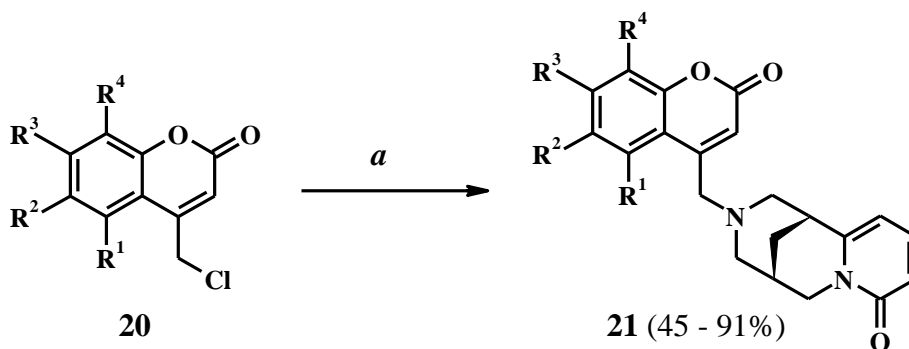
$R^1, R^2 = H, OMe, Cl, Br;$
 $R^3 = R^4 = Pr, i-Bu, (CH_2)_2OMe;$
 $R^3 = Me, R^4 = Bu, CH_2Ph$

Для одержання їх амінометильних похідних **19** використана реакція Манніха за участю аміналів вторинних амінів. Як виявилось, у випадку 7'-гідрокси-3,4'-біс-кумаринів електрофільне заміщення під дією аміналів протікає виключно по положенню 8'. Пошук розчинника для реакції Манніха показав доцільність використання з цією метою діоксану.

Так, в результаті взаємодії заміщених 7'-гідрокси-3,4'-біс-кумаринів з аміналями нами синтезовані основи Манніха **19**.

Так як зручним методом амінометилування похідних бензопірону є взаємодія амінів з алкілюючими реагентами, нами досліджено можливість алкілювання алкалоїду цитизину 4-хлорометилкумаринами **20**.

Враховуючи нестабільність 4-хлорометилкумаринів **20** до дії лугів, нами запропоновані умови алкілювання цитизину з використанням діізопропілетиламіну (iPr_2EtN) в етанолі, що дозволило синтезувати 4-(N^{12} -цитизинілметил)кумарини **21**.



$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, Me, Et, OH, Cl$

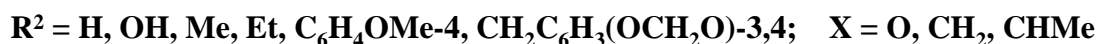
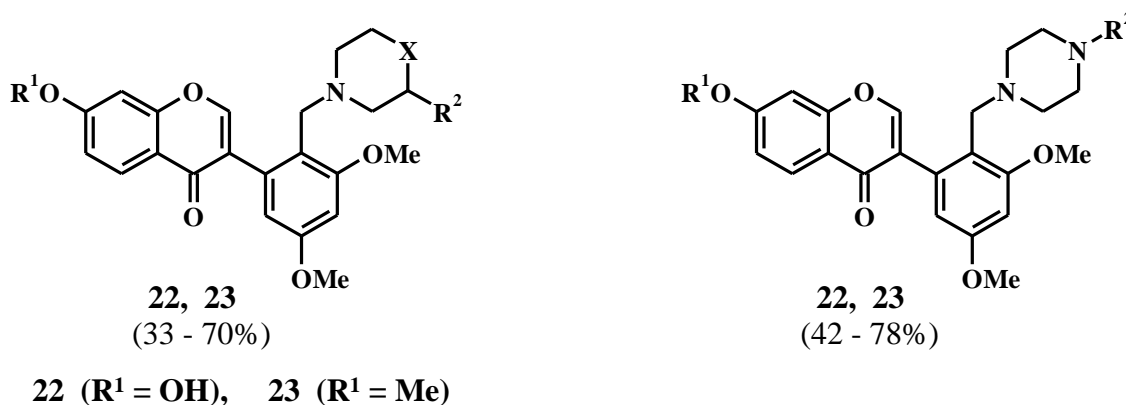
a цитизин, $i-Pr_2NEt$, EtOH

Варто зазначити, що дані умови реакції є придатними й для селективного алкілювання по атому N^{12} цитизину у випадку введення в реакцію гідроксипохідних 4-хлорометилкумаринів **20**.

Враховуючи, що поєднання нітрогеновмісного фрагменту з бензопіроновим ядром через фенільне кільце має широкі перспективи в хімічному дизайні препаратів для симптоматичного лікування нейродегенеративних захворювань,

нашою метою було введення амінометильної групи в кільце В природного 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавонолу. Вибір об'єкту для модифікації обумовлений здатністю цього ізофлавонолу до модуляції рецепторів PPAR α і γ та GABA $_A$, що також відкриває перспективи пошуку серед його похідних засобів для лікування розладів психіки та центральної нервової системи.

Однією з відомих стратегій введення заміщеної аміноалкільної групи в молекули органічних сполук є відновлювальне амінування карбонільної групи, саме цей підхід і був застосований для амінометилування ізофлавонолу по кільцю В.



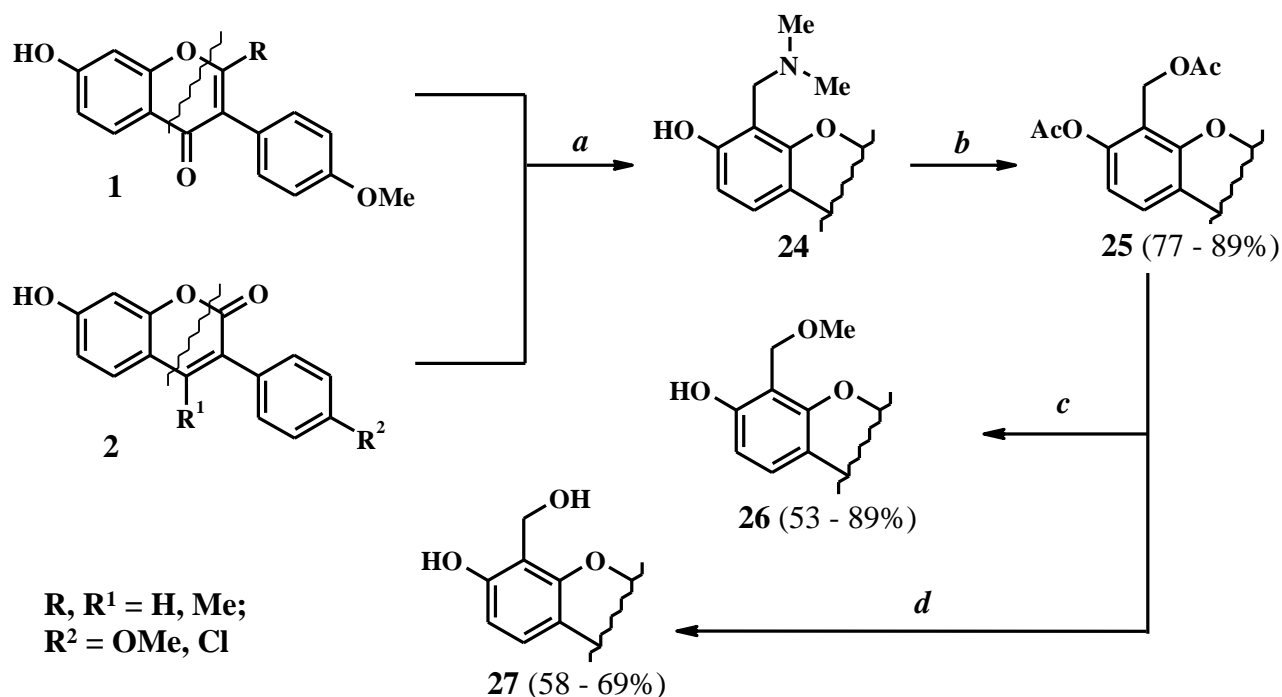
Дією на 1-(2,4-дигідроксифеніл)-2-(3,5-диметоксифеніл)етанон комплексу ДМФА з POCl_3 в присутності $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ отримано 7-гідрокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлавонолу. З метою попереднього захисту 7-гідроксигрупи проведено її ацилювання під дією Ac_2O в присутності AcOK , а також алкілювання Me_2SO_4 в присутності K_2CO_3 .

Як виявилось, відновлення основи Шиффа, яка утворюється *in situ* з 7-ацетокси- чи 7-метокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлавонолу й вторинного аміну в присутності каталітичної кількості AcOH , протікає під дією $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ при кімнатній температурі. Варто зазначити, що в результаті відновлювального амінування альдегідної групи 7-ацетоксиізофлавонолу отримані 2'-амінометильні похідні 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавонолу **22**.

Нами вперше показана можливість введення заміщеної амінометильної групи в кільце В ізофлавонолу шляхом відновлювального амінування. Адаптація відомих методик відновлювального амінування дозволила отримати ряд нових 2'-амінометильних похідних природного 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавонолу та його метоксильованого аналога **22** та **23**.

Кон'югація гетероцикл-флавоноїд має цінність не лише для синтетичної органічної хімії, але й для розробки підходів до синтезу бібліотек біологічно активних сполук та для раціонального дизайну хемотерапевтичних агентів. Хоча N- та C-алкілювання гетероароматичних сполук є детально вивченим, однак в літературі відсутні приклади застосування цієї реакції для поєднання нітрогеновмісного та флавоноїдного фрагментів метиленовим лінкером.

Виходячи з цього, нами вивчено можливість використання 8-гідрокси- й 8-метоксиметильних похідних ізофлавонів і 3-арилкумаринів для кон'югації гетероцикл-флавоноїд.



a CH(NMe₂)₂, *i*-PrOH; **b** Ac₂O, AcOK; **c** H₂SO₄, MeOH; **d** H₂SO₄, діоксан, H₂O

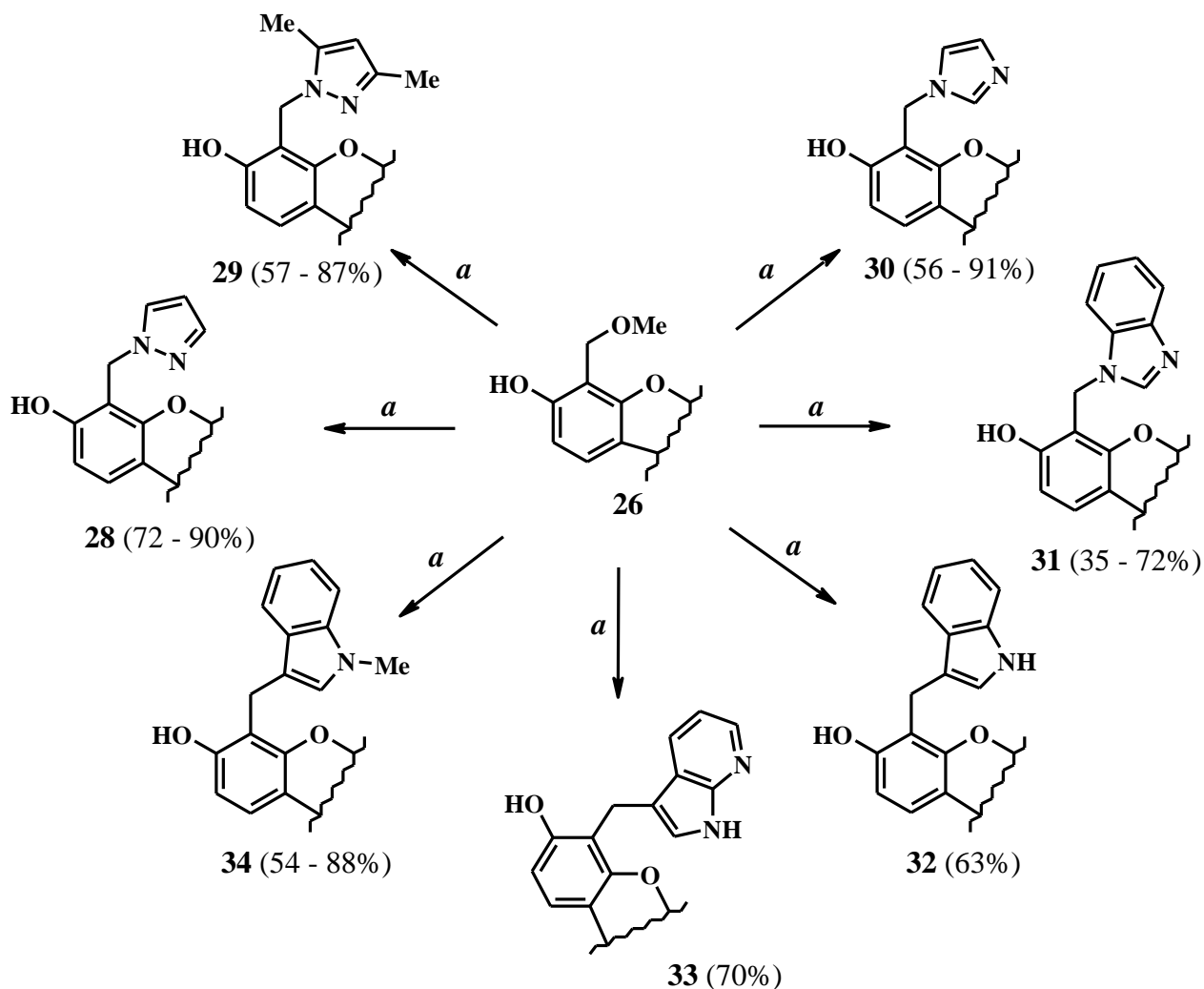
Для введення гідроксиметильних й алкоксиметильних груп в молекули 7-гідроксиізофлавонів **1** та 3-арил-7-гідроксикумаринів **2** використано реакцію дезацитування діацетатів **25**, які були отримані з відповідних основ Манніха **24**.

Досліджена взаємодія 8-метоксиметильних **26** та 8-гідроксиметильних похідних **27** з *NH*-гетероциклами. Як виявилось, найбільш прийнятними умовами *N*-алкілювання піразолу, 3,5-диметилпіразолу, імідазолу й бензімідазолу є проведення реакції похідних **26** із зазначеними *1H*-гетероциклами при кип'ятінні в етанолі.

Варто зазначити, що введення в реакцію з імідазолом 8-гідроксиметилформонетину **27** вимагало більш тривалого кип'ятіння реакційної суміші, крім того, супроводжувалось конкурентною трансформацією 8-гідроксиметильної групи в 8-етоксиметильну. Менш тривалий час взаємодії 8-метоксиметил-7-гідроксиізофлавонів **26** з гетероциклами, легкість їх отримання, а також вищий вихід цільових продуктів синтезу обумовлює доцільність застосування в цій реакції саме 8-метоксиметильних похідних **26**.

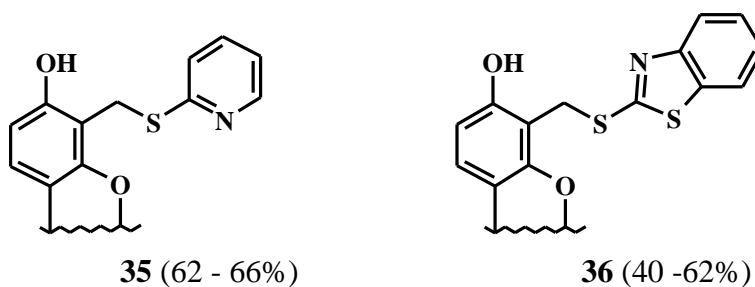
Так, в запропонованих нами умовах *N*-алкілювання гетероциклів було синтезовано кон'югати **28** – **31**.

Показано, що сполуки **26** можуть бути застосовані й для алкілювання індолу, його 1-метильної похідної та 7-азаіндолу, причому, як і очікувалось, реакція протікає по положенню С-3 досліджуваних гетероциклічних систем з утворенням відповідних кон'югатів **32** – **34**.



З метою вивчення потенційних можливостей 8-метоксиметильних похідних **26** 7-гідроксиізофлавонів й 3-арил-7-гідроксикумаринів як алкілюючих агентів, а також для розширення кола нітрогеновмісних субстратів, здатних до подібних перетворень, нами було досліджено *S*-алкілювання на прикладі 2-меркаптопіридину та 2-меркаптобензтіазолу.

Показано, що запропоновані нами умови є ефективними й для алкілювання меркаптогрупи та дозволяють здійснювати кон'югацію гетероциклів з флавоноїдами тіометиленовим лінкером.



Для встановлення найбільш ймовірного процесу, по якому протікає дана реакція, нами були досліджені загальні особливості взаємодії 8-метоксиметильних

похідних **26** з гетероциклами. Варто зазначити, що постулювати механізм цієї реакції практично неможливо, оскільки кожен з гетероциклів може вносити свої деталі в істинний процес взаємодії. Крім того, є безліч реакцій, які в залежності від умов, протікають різними шляхами, а для деяких хімічних процесів характерною є одночасна реалізація двох різних механізмів.

Найбільш очікуваний, на нашу думку, механізм [4+2] аза-циклоприєднання за Дільсом-Альдером по подвійному C=N зв'язку з подальшим розщепленням напіваміналів не підтвердився, у зв'язку з відсутністю взаємодії 1-метилімідазолу та 1-вінілімідазолу з 8-метоксиметилформонетином **26** (R = H).

Виходячи з цього, для встановлення ймовірного механізму реакції нами вибрана взаємодія 3,5-диметилпіразолу з 8-метоксиметилформонетином **26** (R = H), оскільки наявність метильних груп в структурі гетероциклу значно утруднює його приєднання за реакцією Дільса-Альдера і цей механізм можна виключити з вірогідних шляхів протікання реакції.

З метою виявлення особливостей протікання процесу був досліджений вплив концентрації реагентів та розчинника на перебіг реакції. Так, при проведенні реакції в етанолі, метанолі та ацетонітрилі зміна співвідношення субстрат-нуклеофіл супроводжувалась пропорційним лінійним збільшенням концентрації продукту *N*-алкілювання. Крім того при використанні етанолу як розчинника також спостерігалось утворення 8-етоксиметилформонетину, що можна розглядати як конкуруючу взаємодію субстрату з етанолом як нуклеофілом.

Ці результати з високою достовірністю можуть свідчити про бімолекулярний механізм реакції за типом S_N2 заміщення. Хоча досить неочікуваною є роль метоксигрупи як нуклеофуга, протікання реакції можливе завдяки близькому її розташуванню в просторі з кислотою фенольною групою, що може обумовлювати спряжене елімінування у вигляді MeOH під дією основ.

Варто зазначити й той факт, що проведення реакції в присутності 2,3-дигідрофурану як дієнофіла не супроводжувалось утворенням продукту циклоприєднання – 9,10,10*a*,11-тетрагідро-4*H*,7*aH*-фуру[2,3-*b*]пірано[2,3-*f*]хромен-4-ону, хоча нами була показана здатність 8-метоксиметильних похідних ізофлавонолу **26** до генерування *орто*-хінон метидів та їх взаємодії з дієнофілами в умовах гетеро-реакції Дільса-Альдера з оберненими електронними вимогами. Цілком ймовірно, що в даному випадку швидкість S_N2 заміщення значно перевищує швидкість гетеро-реакції Дільса-Альдера.

Нами вперше синтезовані 8-метоксиметильні та 8-гідроксиметильні похідні 7-гідроксиізофлавононів й 3-арил-7-гідроксикумаринів та показана можливість їх застосування для кон'югації гетероцикл-флавоноїд. Встановлено особливості протікання їх взаємодії з нітрогеновмісними гетероциклами, а також з'ясовано коло субстратів, здатних до подібних перетворень.

Перспективним шляхом створення нових протипухлинних препаратів з молекулярною направленістю дії є пошук сполук, які прицільно впливають на компоненти шляхів передачі внутрішньоклітинних сигналів.

АМРК-залежний антиканцерогенний ефект характерний для багатьох флавоноїдів та їх похідних, а хемотерапевтична дія цих сполук полягає в інгібуванні росту ракових клітин чи індукції апоптозу шляхом активування АМРК, що в свою

чергу пригнічує сигнальні шляхи, задіяні в канцерогенезі. Біологічний скринінг, проведений біохіміками Університету Кентуккі (США) Chunming Liu, David S. Watt, показав, що основи Манніха ізофлавонів з фрагментами цитизину **14**, **15** та анабазину **17**, **18** обумовлюють активацію АМРК при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль.

В результаті дослідження інгібування Wnt-сигнального шляху синтезованими міметиками бензопіронових алкалоїдів, проведеного в університеті Кентуккі (США), виявлено, що основи Манніха природних ізофлавонів **16** з фрагментом алкалоїду алоперину блокують шлях Wnt / β -катенін при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль.

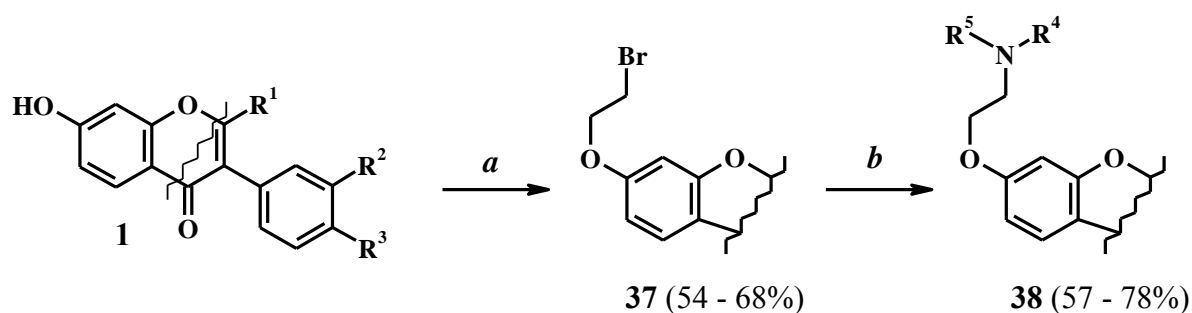
Цілеспрямований скринінг синтезованих сполук як можливих інгібіторів росту ракових клітин був проведений біохіміками Університету Кентуккі (США) за участю біологів відділення урології Roswell Park Cancer Institute (Buffalo, New York) на клітинній лінії PC-3 раку простати, яка характеризується високою здатністю до метастазування у кістки та резистентністю до гормонів. Найбільш активними при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль виявились 7-ацетокси-8-ацетоксиметильні похідні **25** та 7-гідрокси-8-гідроксиметильні похідні ізофлавонів **27**, причому їх антипроліферативна дія досягала 99.5 %, а в деяких випадках зберігалась при концентрації $1 \cdot 10^{-6}$ моль.

У третьому розділі “Синтез та властивості міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами” наведені результати синтетичних досліджень по одержанню кон’югатів, нітрогеновмісний та ізофлавоновий чи кумариновий фрагменти яких поєднані етоксильним чи 2-гідроксипропоксильним лінкерами, та вивчення особливостей їх взаємодії з нуклефільними реагентами.

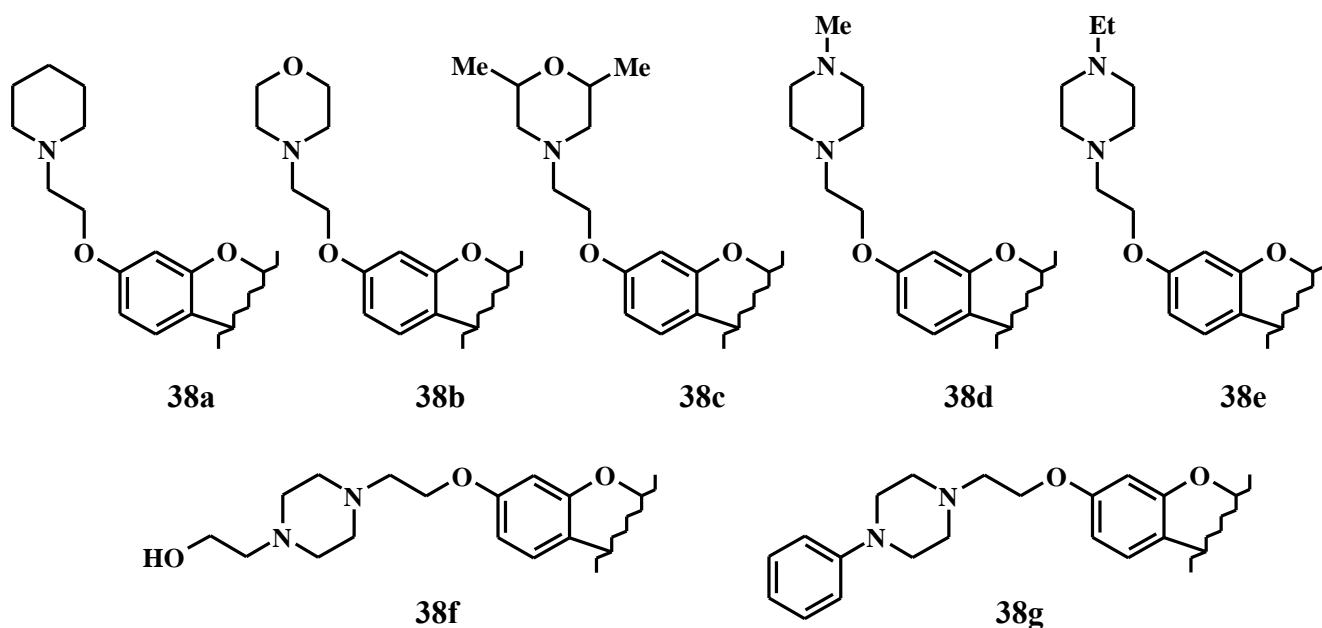
Актуальність пошуку та розробки методів кон’югації бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами алкоксильним лінкером обумовлена перспективами одержання нових ефективних біорегуляторів. Відомо, що ω -(*N,N*-діалкіламіно)алкокси похідні флавоноїдів виявляють протигрибкову, антибактеріальну, антигістамінну дію, інгібують проліферацію ракових клітин. Для 7-(3-аміно-2-гідроксипропокси)похідних флавоноїдів характерна здатність блокувати β -адренорецептори, ці сполуки виявляють антигіпертензивну, гіпоглікемічну, антипроліферативну дію. В свою чергу похідні 3-аміно-2-гідроксипропоксиізофлавонону виявляють антиостеопорозну дію та естрогенний ефект, протипухлинну активність.

Серед відомих підходів до кон’югації алкоксильним лінкером бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами ми обрали алкілювання вторинних амінів 7-(2-бромоетокси)похідними ізофлавонів **37**, які були отримані дією на 7-гідроксиізофлавонони **1** надлишку дибромоетану в ДМФА в присутності поташу.

Як виявилось оптимальними умовами синтезу 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси) похідних ізофлавонів **38** з фрагментами піперидину, піперидин-4-карбоксаміду, морфоліну, 2,6-диметилморфоліну, *N*-метил- та *N*-етилпіперазину, 4-феніл- та 4-(4-флуорофеніл)піперазину є взаємодія 7-(2-бромоетокси)ізофлавонів **37** з амінами в етанолі в присутності *i*-Pr₂NEt.



$R^1 = \text{H, Me}; R^2, R^3 = \text{H, OMe, Cl}$

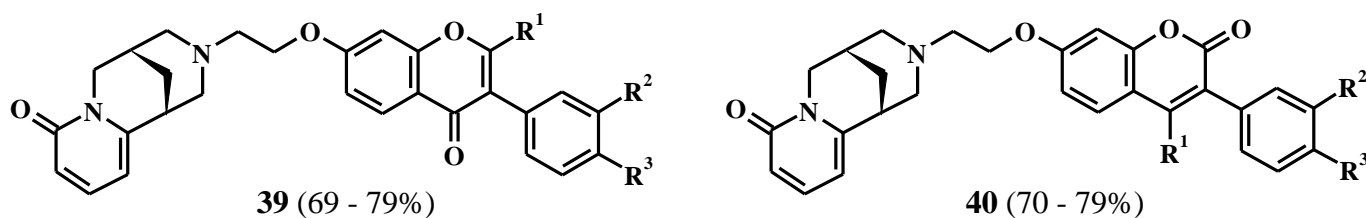


a $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br, K}_2\text{CO}_3, \text{DMF}$;

b $\text{NHR}^4\text{R}^5, i\text{-Pr}_2\text{NEt, EtOH}$

Вивчення можливості поєднання етоксильним лінкером фрагменту цитизину з ізофлавонами **1** та 3-арилкумаринами **2** показало, що запропоновані нами умови є придатними й для алкілювання цитизину 7-(2-бромоетокси)ізофлавонами та 3-арил-7-(2-бромоетокси)кумаринами.

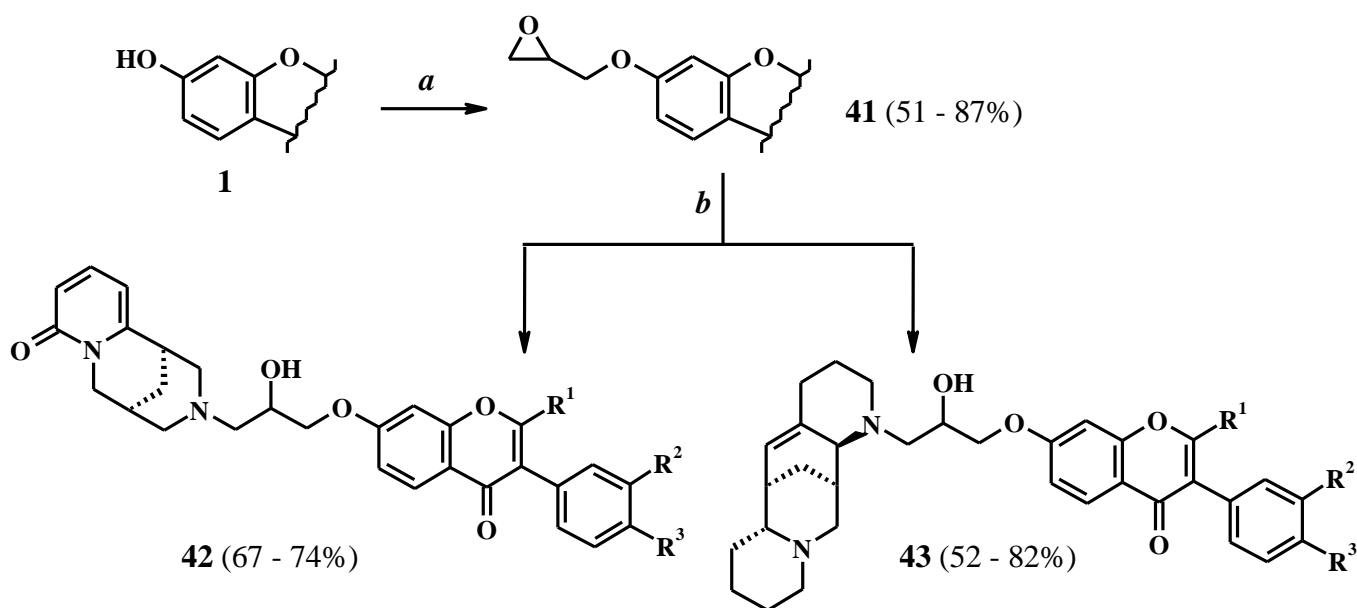
В результаті алкілювання цитизину синтезовано 7-(N^{12} -цитизинілетокси)-ізофлавоми **39** й 3-арил-7-(N^{12} -цитизинілетокси)кумарини **40**.



$R^1 = \text{H, Me}; R^2, R^3 = \text{H, OMe, Cl}$

Для синтезу феноксипропаноламінів широке застосування знаходять оксирани, оскільки їх циклічна система може легко розмикатись з високим ступенем регіоселективності під дією нітрогеновмісних нуклеофілів.

Враховуючи низьку стабільність похідних ізофлавону до дії лужних реагентів, для синтезу їх гліцидилових етерів нами розроблені умови безпосереднього алкілювання фенольного гідроксилу ізофлавону епіхлоргідрином без залучення в реакцію оксиранового кільця, що дозволило уникнути розщеплення піронового циклу. Найбільш підходящим розчинником для проведення реакції виявився диметилацетамід (DMA). Високі виходи гліцидилових етерів **41** й відсутність побічних продуктів були досягнуті при використанні значного надлишку епіхлоргідрину в присутності поташу.



$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{H, OMe}; R^3 = \text{OMe, F, Cl}$

a епіхлоргідрин, K_2CO_3 , DMA, 70 °С; *b* цитизин або алоперин, EtOH, $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NI}$

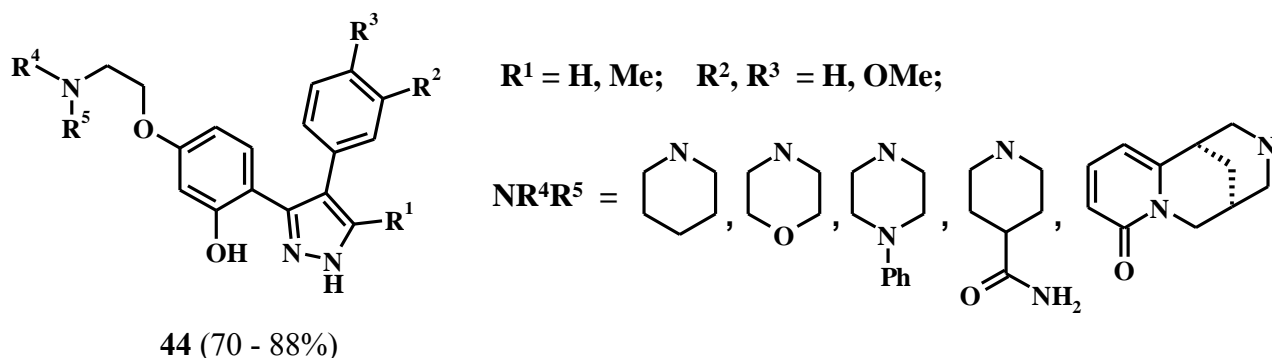
З метою вивчення можливості поєднання гідроксипропановим лінкером 7-гідроксиізофлавонів і алкалоїдів як нуклеофільні агенти для розмикання оксиранового циклу нами були застосовані цитизин та алоперин, що вимагало певної адаптації відомих методик. Як встановлено, реакція гліцидилових етерів 7-гідроксиізофлавонів **41** з алкалоїдами в етанолі в присутності каталітичної кількості $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NI}$ протікає з утворенням 7-(3-аміно-2-гідроксипропокси)похідних ізофлавонів **42, 43**.

Досліджено особливості взаємодії 7-(β-(*N,N*-діалкіламіно)етоксиізофлавонів з нуклеофільними реагентами.

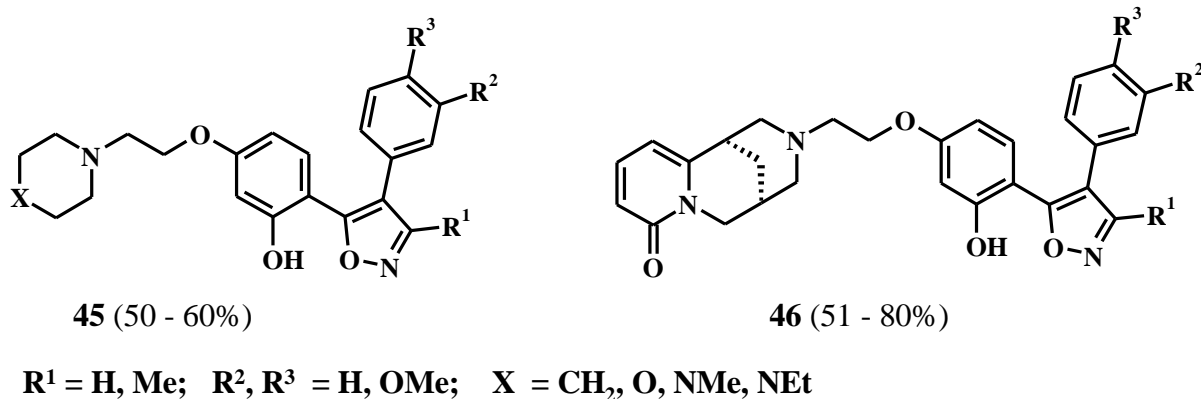
Виходячи з того, що 3,4-діарилпіразолі є інгібіторами катехол-*O*-метилтрансферази, циклооксигенази-2 та Hsp90, який відіграє центральну роль в клітинній сигналізації та є перспективною мішенню для протипухлинних агентів, синтез подібних піразолів, які включають ще й фрагмент третинного аміну, може відкрити нові перспективи в терапії нейродегенеративних захворювань та канцерогенезу.

Досліджено особливості взаємодії синтезованих 7-(β-(*N,N*-діалкіламіно)-етоксиізофлавонів **38, 39** з гідразином. Показано, що електрондонорні

метоксигрупи в кільці В похідних природних ізофлавонів помітно знижують їх реакційну здатність до дії бінуклеофілів, особливо у випадку 2-метилзаміщених ізофлавонів, рециклізація яких під дією гідразину протікає на протязі кількох годин. Разом з тим, β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксильні замісники, а серед них і N^{12} -цитизинілетоксильний не виявляють впливу на швидкість і напрям нуклеофільної атаки. В результаті рециклізації отримані 4-арил-3-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)феніл]піразоли **44**.



Зважаючи на цінні фармакологічні властивості 4-арил-5-(2-гідроксифеніл)ізоксазолів, а саме на їх протипухлинну й антимиіотичну активність, здатність до інгібування Hsp90 та проліферації клітин, вивчено й особливості рециклізації хромонового циклу 7-*O*-(β -(*N,N*-діалкіламіно)-етоксиізофлавонів **38**, **39** під дією гідроксиламіну.



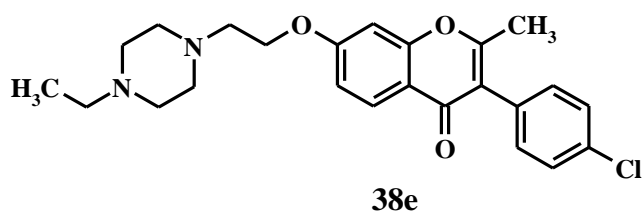
З огляду на те, що різні основи, істотно впливаючи на нуклеофільність гідрохлориду гідроксиламіну, можуть змінювати напрям нуклеофільної атаки, нами запропоновано умови регіоселективної рециклізації 2-незаміщених ізофлавонів **38**. Як виявилось, атака гідроксиламіном протікає виключно по положенню 2 хромонового ядра в етанолі без додавання основи й супроводжується утворенням 4-арил-5-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)феніл]ізоксазолів **45**. В даному випадку роль основи, яка забезпечує регіоселективність рециклізації хромонового циклу, відіграє β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксильний замісник в молекулі ізофлавону **38**.

Введення в реакцію з гідроксиламіном 7-(N^{12} -цитизинілетокси)ізофлавонів **39** вимагало додаткової адаптації методики рециклізації, так як піперидоновий фрагмент цитизинового залишку також може зазнавати нуклеофільної атаки. У

випадку 2-незаміщених ізофлавонів **39** оптимальними умовами проведення реакції, при яких нуклеофільна атака протікає по положенню 2, є довготривале нагрівання ізофлавонів з гідрохлоридом гідроксиламіну в етанолі в присутності *i*-Pr₂EtN.

Показано, що для рециклізації 2-метилізофлавонів **38** та **39** під дією гідроксиламіну найбільш придатними умовами є проведення реакції в піридині.

В результаті біологічного скринінгу нітрогеновмісних похідних ізофлавонону, проведеного в лабораторії геріатричної фармакології ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", знайдено, що 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4*H*-хромен-4-он **38e** є перспективним кандидатом для вивчення нейропсихотропної активності.



Доклінічне дослідження дії кон'югату **38e** на центральну нервову систему та оцінка антидепресивної активності показали можливість створення нового ефективного й безпечного лікарського засобу нейропсихотропної дії для корекції психоемоційних розладів. Досліджувана речовина має переваги перед деякими сучасними антидепресантами за показником гострої токсичності, а також за відсутністю холінолітичних властивостей, що зумовлюють побічні реакції багатьох антидепресантів.

Дослідження дії на молекулярні мішені для протипухлинної терапії синтезованих міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами, проведене в Університеті Кентуккі (США), дозволило виявити ряд сполук, які впливають на клітинні рістрегулюючі сигнальні шляхи. В результаті проведеного біологічного скринінгу встановлено, що ряд 7-(β-(*N,N*-діалкіламіно)етокси)похідних ізофлавонів **38** обумовлюють активацію АМРК. Як виявилось, 7-(¹²N-цитизинілетокси)ізофлавонони **39** та 3-арил-7-(¹²N-цитизинілетокси)кумарини **40** здатні інгібувати Wnt шлях передачі внутрішньоклітинних сигналів при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль.

Високий терапевтичний потенціал для протипухлинної терапії мають сполуки різнонаправленої дії, завдяки їх здатності одночасно блокувати активність кількох сигнальних білків, тим самим знижуючи ймовірність паралельної активації різних сигнальних шляхів. Дослідження молекулярних механізмів дії синтезованих міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами, показало мультитаргетність деяких з них. Так, наприклад, 7-(¹²N-цитизинілетокси)ізофлавонони **39** продемонстрували здатність до активації АМРК, а також до блокування шляху Wnt / β-катенін при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль.

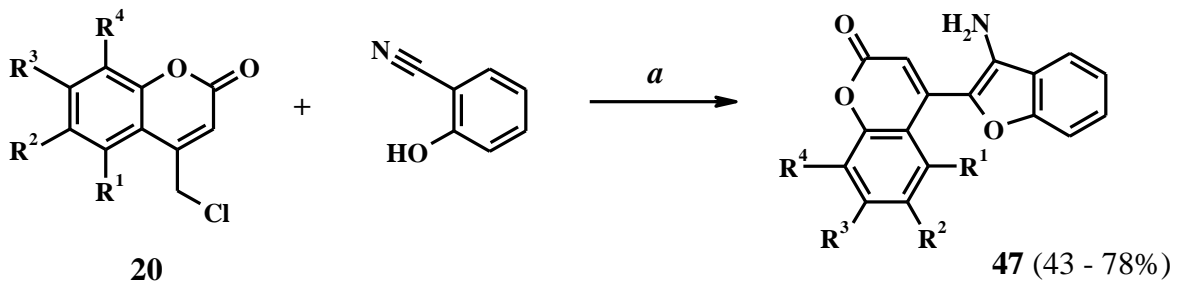
Біохіміками Університету Кентуккі була ідентифікована біологічна мішень, зв'язування з якою характерне для сполук цієї фокусованої бібліотеки. Встановлено, що механізм впливу синтезованих кон'югатів на канцерогенез колоректального раку

полягає в інгібуванні поліфункціонального ензиму HSD17B4, який бере участь в окисненні жирних кислот і метаболізмі стероїдних гормонів, а саме регулює біологічну дію як андрогену, так і естрогену, каталізуючи взаємоперетворення між активними й неактивними формами специфічних стероїдних гормонів на заключних етапах їх біосинтезу.

Як відомо, ензим HSD17B4 надлишково експресується в клітинах раку простати, у порівнянні з доброякісними епітеліальними клітинами. Причому зміна експресії цього ферменту сприяє прогресуванню раку простати шляхом зміни гормонального балансу. Так, HSD17B4 є не лише прогностичним маркером раку простати, але й перспективною мішенню для раціонального дизайну нових протипухлинних агентів.

Четвертий розділ “Кон’югація нітрогеновмісних фрагментів з бензопіроновим ядром С – С зв’язком та конденсовані системи на основі хрому й кумарину” містить інформацію щодо результатів розробки методів кон’югації нітрогеновмісних фрагментів з кумариновим та хромоновим ядром С – С зв’язком та синтезу нітрогеновмісних поліциклічних систем на основі бензопіронового циклу.

З огляду на те, що 4-(2-бензо[*b*]фураніл)кумарини володіють антибактеріальною та протизапальною активністю, предметом нашого дослідження був синтез й реакційна здатність заміщених 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів, які є міметиками хроманових протоалкалоїдів.



$R^1, R^2, R^3, R^4 = \text{H, Me, Et, i-Pr, OH, Cl}$

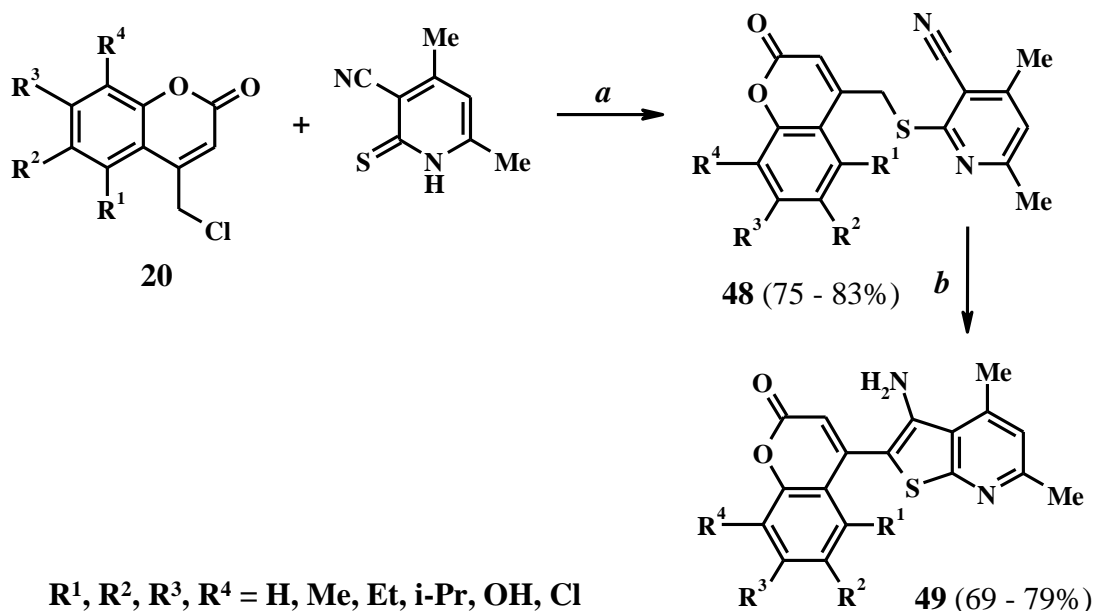
a ДМФА, K_2CO_3

Вивчення особливостей взаємодії 4-хлорометилкумаринів **20** з саліцилонітрилом в різних умовах дозволило нам розробити одностадійний метод синтезу 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів **47**. Як виявилось, прийнятними умовами реакції є її проведення в безводному ДМФА в присутності надлишку поташу при 80 – 100 °С.

Зважаючи на те, що похідні 4-(2-піридилетил)- та 4-(2-піридилтіометил)-кумарину є перспективними сполуками для застосування в терапії раку простати, завдяки здатності до інгібування ензиму 17 β -HSD3, нашою метою було вивчення особливостей взаємодії 4-хлорометилкумаринів **20** з 2-меркапто-4,6-диметилнікотинонітрилом та можливості гетероциклізації отриманих похідних з утворенням заміщених 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.

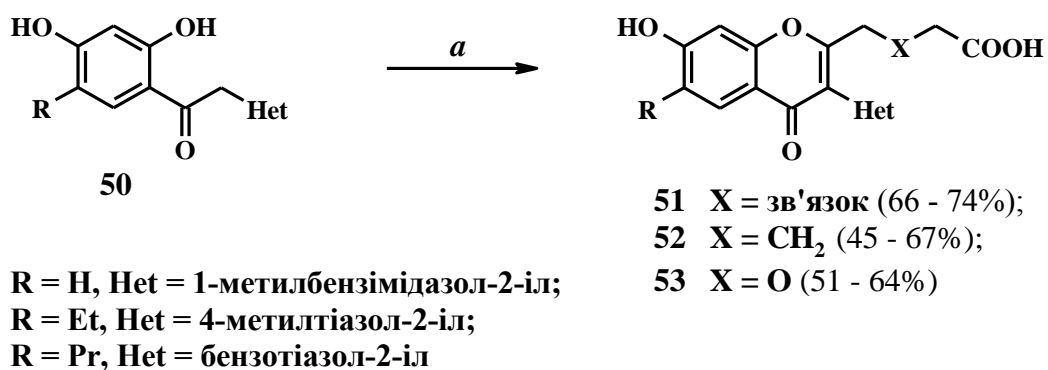
Знайдено, що 4-хлорометилкумарини **20** взаємодіють з 2-меркапто-4,6-диметилнікотинонітрилом в етанолі в присутності Et₃N при кімнатній температурі з утворенням 4-(2-піридилтіометил)кумаринів **48**. Варто зазначити, що при алкілюванні 2-меркапто-4,6-диметилнікотинонітрилу в даних умовах наявність фенольних гідроксильних груп в структурі 4-хлорометилкумарину не виявляє впливу на перебіг та результат взаємодії.

Крім того, здійснена внутрішньомолекулярна циклізація метиленової й ціаногруп 4-(2-піридилтіометил)кумаринів **48** в ДМФА під дією поташу, що привело до утворення заміщених 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів **49**.



a Et₃N, EtOH; **b** ДМФА, K₂CO₃

З огляду на те, що 2-(ω-карбоксіалкіл)ізофлаволи є цінними об'єктами для імунологічних досліджень, завдяки наявності в їх молекулах бічного ланцюга з карбоксильною групою, здатною приєднувати білки без зміни ізофлавонової системи, нашою метою був пошук оптимальних умов одержання 3-гетарил-2-(ω-карбоксіалкіл)хромонів.



a ангідрид дикарбонової кислоти, піридин

Так як α -гетарил-2',4'-дигідроксиацетофенони **50** містять активовану метиленову групу, нами розроблено одностадійний метод синтезу 3-гетарил-2-(ω -карбоксіалкіл)хромонів з використанням циклічних ангідридів аліфатичних дикарбонових кислот. Як виявилось, взаємодія кетонів з янтарним, глутаровим та дигліколевим ангідридами протікає в піридині при тривалому витримуванні реакційної суміші при кімнатній температурі. В даних умовах нам вдалося отримати ω -(3-гетарил-7-гідрокси-4-оксохромен-2-іл)пропіонової кислоти **51**, ω -(3-гетарил-7-гідрокси-4-оксохромен-2-іл)масляні кислоти **52**, (3-гетарил-7-гідрокси-4-оксохромен-2-іл)метоксиоцтові кислоти **53**.

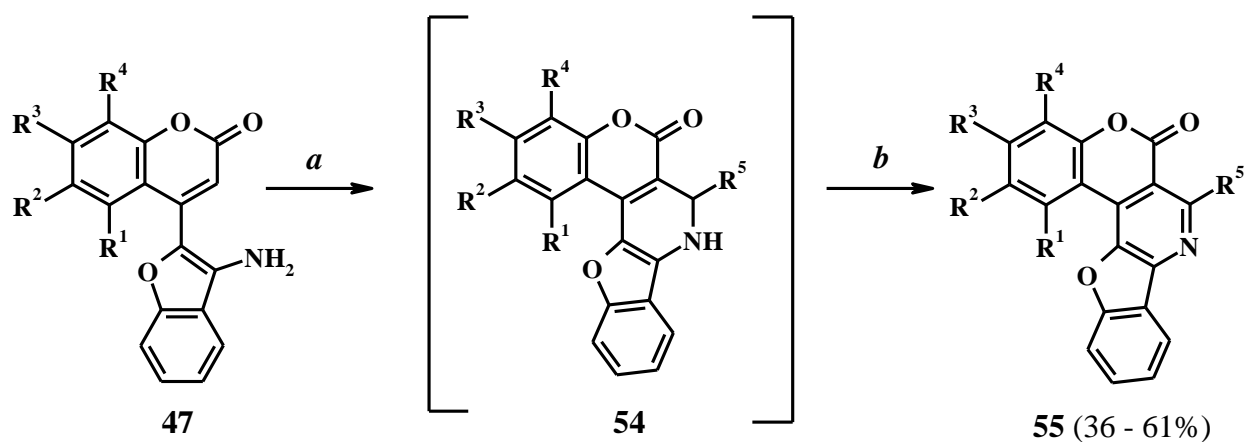
Так, нами продемонстрована можливість застосування циклічних ангідридів аліфатичних дикарбонових кислот для синтезу 3-гетарил-2-(ω -карбоксіалкіл)-хромонів **51** - **52**. Запропонований одностадійний метод синтезу цих сполук не вимагає попереднього захисту фенольних гідроксильних та карбоксільних груп.

Особливий інтерес до розробки методів синтезу конденсованих похідних піридино[3,4-*c*]кумаринів обумовлений тим, що подібні алкалоїди, як наприклад шуманіюфітин, *N*-метилшуманіюфітин та ізошуманіюфітин, були вилучені з *Schumanniphyton problematicum* та *Schumanniphyton magnificum* родини Rubiaceae. Варто зазначити, що поліциклічні похідні піридино[3,4-*c*]кумаринів виявляють протизапальну та антибактеріальну активність.

З огляду на це, нашою метою була розробка методів синтезу подібних гетероциклічних систем на основі кумаринового ядра та вивчення їх властивостей.

Знайдено, що взаємодія 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів **47** з альдегідами в оцтовій кислоті в присутності *n*-толуенсульфо кислоти супроводжується утворенням основ Шиффа та внутрішньомолекулярним циклоприєднанням, яке приводить до конденсованих 1,2-дигідропіридинів **54**. Окиснення останніх киснем повітря дозволило отримати похідні 6*H*-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-онів **55** із залишками аліфатичних, ароматичних та гетероароматичних альдегідів.

Так, нами розроблено новий спосіб одержання бензофураноанельованих похідних 5*H*-хромено[3,4-*c*]піридин-5-онів.

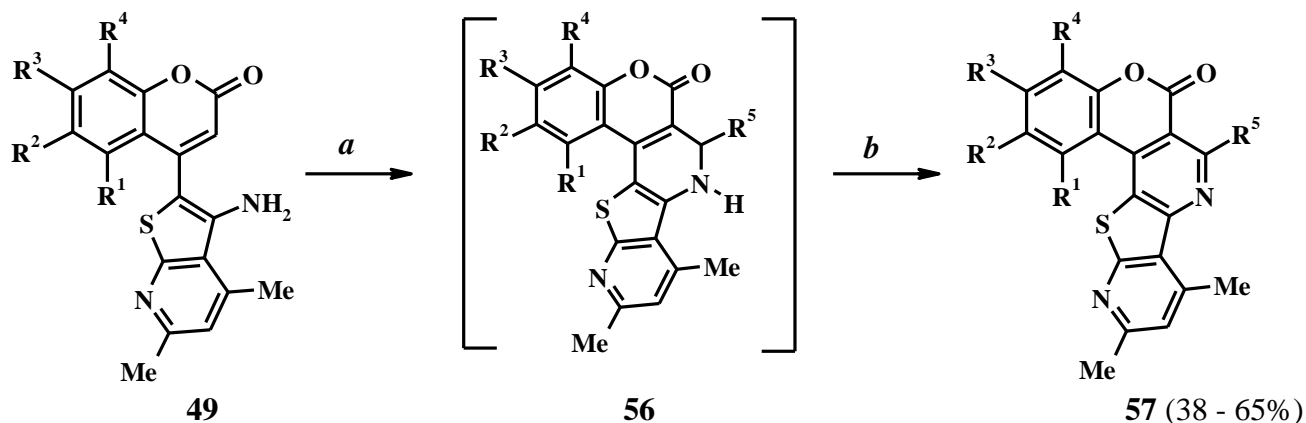


$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, Me, Et; R^5 = Alk, Ar, Het$

a R^5COH, n -толуенсульфо кислота, CH_3COOH ;

b O_2

Разом з тим наш інтерес викликало й дослідження можливості синтезу нітрогеновмісних поліциклічних конденсованих систем на основі 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів **49**.



$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, Me, Et, OH; R^5 = Alk, Ar$

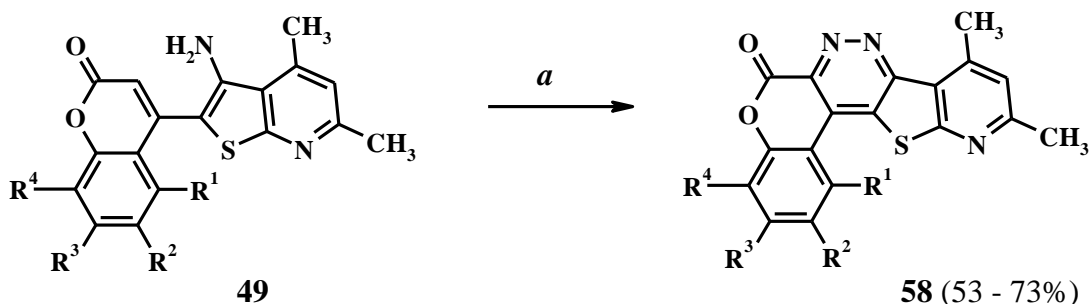
a $R^5COH, HCOOH;$

b $PhI(OAc)_2$

Як виявилось, взаємодія 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів **49** з аліфатичними чи ароматичними альдегідами в мурашиній кислоті з наступним окисненням проміжних продуктів **56** діацетоксидобенzenом протікає з утворенням похідних нової конденсованої системи 6*H*-хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-ону **57**.

Враховуючи привілейовану позицію піридазинового циклу, як структурного елементу чи основного скаффолду, в дизайні лікарських засобів, нашою метою було вивчення можливості побудови піридазинового кільця на основі 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумарину **49**.

Серед відомих підходів до побудови піридазинового циклу нами обрано варіант нітрозування *орто*-заміщених анілінів. Так, дія на 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумарини **49** *n*-бутил нітриту в мурашиній кислоті при 25 °C дозволила отримати похідні нової гетероциклічної системи **58**.



$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, Me, Et, OH, Cl$

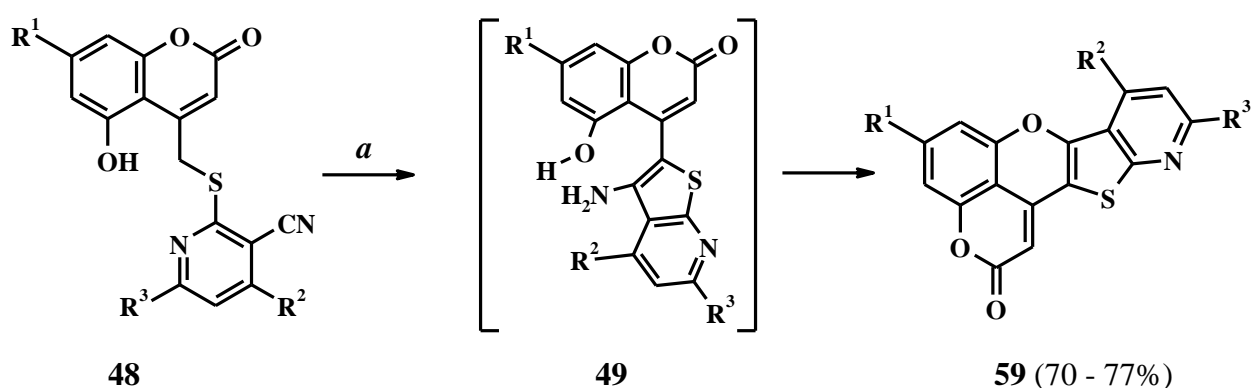
a $n-C_4H_9ONO, HCOOH$

Нами вперше запропоновано метод синтезу 6*H*-хромено-[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-онів **58**, виходячи з 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів **49**.

З огляду на те, що гетероциклічна система 2*H*-пірано[4,3,2-*de*]хромену є фрагментом природних гетероароматичних сполук, а також на відсутність системного підходу до її синтезу, розробка нових методів одержання таких похідних має як науковий, так і практичний інтерес. Виходячи з цього, нашою метою був пошук простого й ефективного методу синтезу конденсованих похідних пірано[4,3,2-*de*]хроменів на основі заміщених 5-гідроксикумаринів.

Так, взаємодією 5,7-дигідрокси-4-хлорометилкумарину чи 5-гідрокси-7-метил-4-хлорометилкумарину з 2-меркапто-3-ціанопіридином і його 4,6-диметилпохідною синтезовані заміщені 4-(2-піридилтію)метилкумарини **48**. Варто зазначити, що алкілювання 2-меркапто-3-ціанопіридину похідними 5-гідрокси-4-хлорометилкумарину протікає із задовільним виходом в абсолютному метанолі в присутності MeONa. У випадку 2-меркапто-4,6-диметилнікотиніприлу реакцію проводили в етанолі в присутності Et₃N.

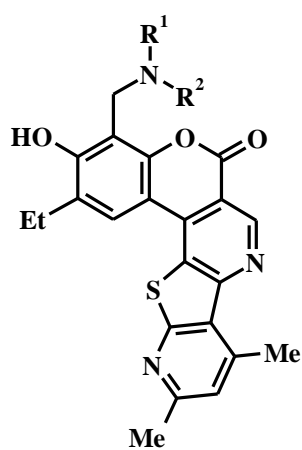
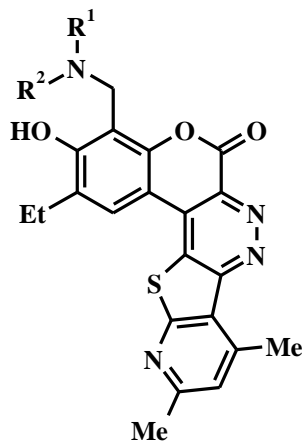
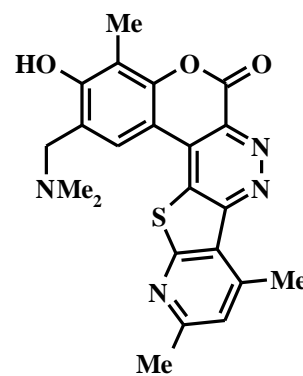
Отримані заміщені 5-гідрокси-4-(2-піридилтію)метилкумарини **48** слугували вихідними сполуками для побудови гетероциклічної конденсованої системи 2*H*-пірано[4,3,2-*de*]хромену. Одночасна наявність в їх молекулах щонайменше трьох реакційноздатних фрагментів: активної метиленової, ціаногрупи й фенольної 5-гідроксигрупи – визначає характер перетворень цих сполук в основному середовищі. Як виявилось, в даному випадку процес протікає за принципом доміно – реакція не зупиняється на циклоконденсації з утворенням похідних 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумарину **49**. Генерування електрофільного центру С-3 в процесі побудови тієно[2,3-*b*]піридинового фрагменту обумовлює протікання внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення аміногрупи під дією фенолят-іону, яке супроводжується циклізацією піранового кільця.



Так, в результаті доміно-реакції під дією основи утворюються похідні 2*H*-пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-2-ону **59**. Найбільш підходящими умовами побудови цієї нової гетероциклічної системи є проведення реакції внутрішньомолекулярної циклізації похідних 5-гідрокси-

4-(2-піридилтіометил)кумаринів **48** в DMA в присутності каталітичної кількості DBU. Структура синтезованих сполук **59** підтверджена даними 2D ЯМР спектроскопії.

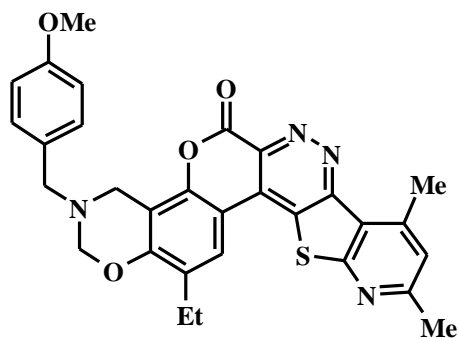
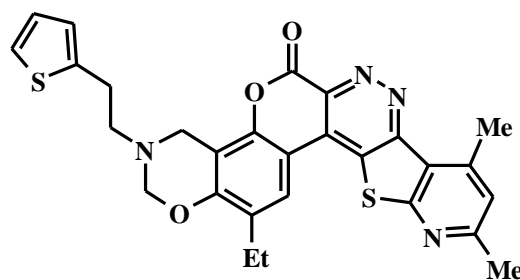
Вивчено амінометилування конденсованих поліциклічних похідних 6*H*-хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-ону **57** та 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-ону **58**.

**60** (58 - 76%)**61** (47 - 80%)**62** (46%)

$R^1 = R^2 = \text{Me}$, $R^1R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$

Варто зазначити, що амінометилування сполуки **57** протікає в діоксані під дією аміналів з утворенням основ Манніха **60**, які добре розчиняються в органічних розчинниках й розбавлених розчинах мінеральних кислот.

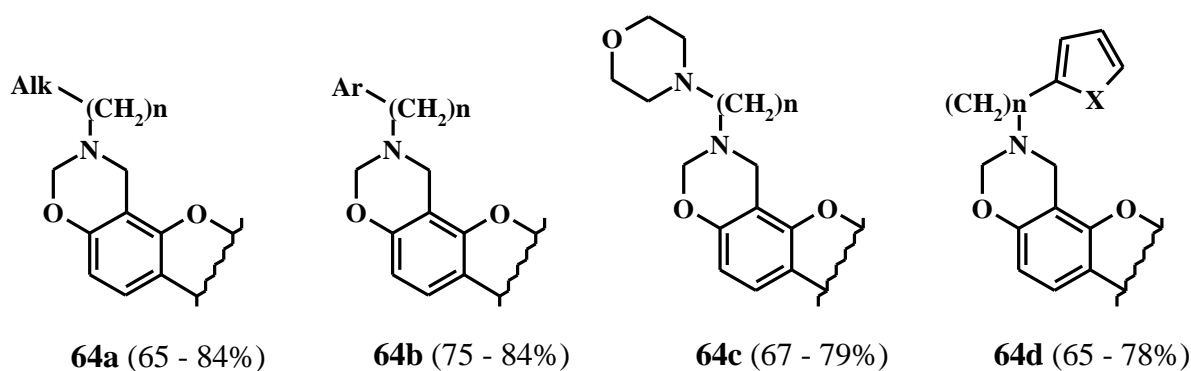
Для амінометилування 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-онів **58** за участю аміналів найбільш придатним розчинником виявився монометиловий етер етиленгліколю. Так, нами були синтезовані основи Манніха **61**, **62** із залишками вторинних амінів.

**63a** (86%)**63b** (75%)

Так як в умовах реакції Манніха при відповідному співвідношенні кількостей субстрату, аміну й формальдегіду можуть утворюватись різні продукти, а серед них і похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазінів, було вивчено амінометилування 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-ону **58** під дією первинних амінів та формаліну в монометиловому етері етиленгліколю. Показано, що в даних

умовах реакція супроводжується ателюванням оксазинового циклу до кумаринового ядра. Синтезовано похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину **63a** і **63b**.

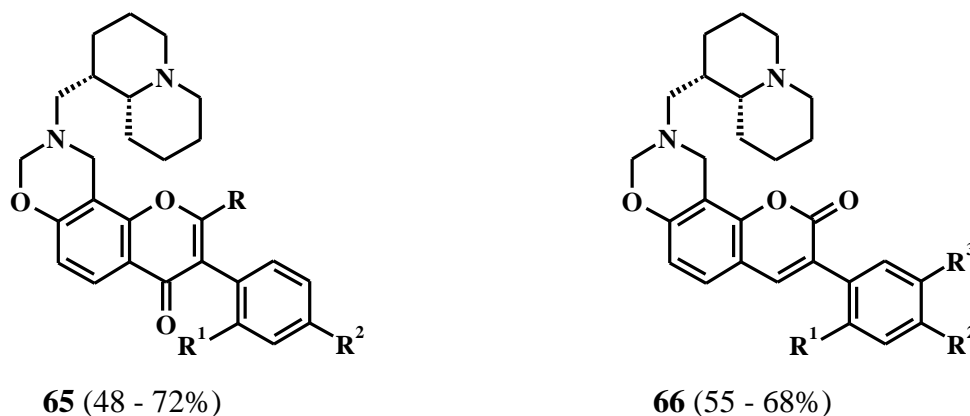
Відомо, що похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазинів в ряду кумаринів виявляють антибактеріальні, антитромботичні властивості та протиракову активність. Протипухлинна дія характерна й для ізофлавоноїдів, що містять фрагмент 1,3-оксазину. Крім того, на прикладі 9,10-дигідро-9-феніл-2*H*,8*H*-хромено-[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-ону, похідної умбеліферону, було показано перспективи використання подібних сполук в дизайні термореактивних полімерних матеріалів. З огляду на це, нами вивчено взаємодію 7-гідроксиізофлавонів **1** і 3-арил-7-гідроксикумаринів **2** з первинними аліфатичними амінами й формаліном.



$n = 1 - 3$; Alk = Me, OMe; Ar = C₆H₅, C₆H₄OMe-2, C₆H₄OMe-4; X = O, S

Як виявилось, реакція протікає із задовільним виходом при нагріванні реакційної суміші в пропанолі-2 в присутності каталітичної кількості DMAP без попереднього одержання *N,N*-біс(гідроксиметил)амінів. В результаті одночасного *C*- й *O*-амінометилування бензопіранонового ядра нами синтезовані похідні **64** 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-ону та 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-ону, які містять в положенні 9 алкільні, бензильні, або гетерилалкільні замісники.

Крім того, вивчено можливість введення в молекули флавоноїдів фрагменту хінолізидинового алкалоїду лупініну, джерелами якого є рослини виду *Lupinus* (Leguminosae) й *Anabazis aphylla* L (Chenopodiaceae).



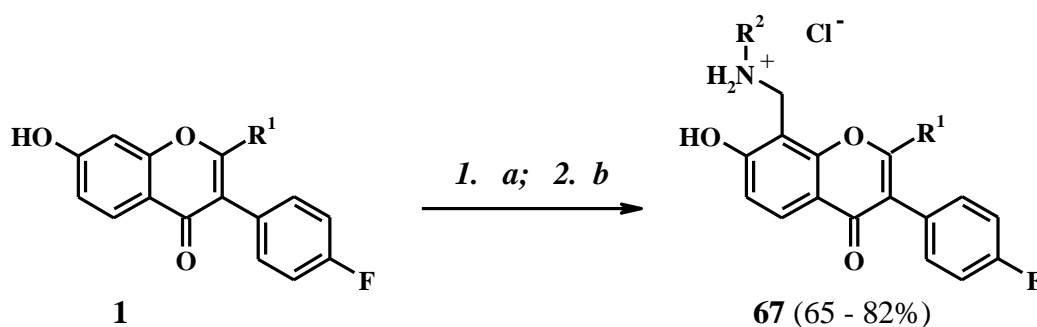
$R = H, Me$; $R^1, R^2, R^3 = H, OMe$

Досліджено особливості взаємодії 7-гідроксиізофлавонів **1** та 3-арил-7-гідроксикумаринів **2** з лупініламіном та формаліном. Як і у випадку інших первинних амінів, реакція лупініламіну з 7-гідроксиізофлавоном та формаліном протікає при нагріванні реакційної суміші в пропанолі-2 в присутності каталітичної кількості DMAP з анілюванням 1,3-оксазинового циклу до хромонового чи кумаринового ядра. Так, нами вперше отримано похідні 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено-[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-ону **65** та ізомерні їм похідні 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено-[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-ону **66**, які містять в положенні 9 фрагмент хінолізидинового алкалоїду лупініну.

З огляду на те, що сполуки ацетальної, напівамінальної й амінальної будови нестійкі до дії кислот, нашою метою була розробка однореакторного методу синтезу основ Манніха, які містять залишки первинних амінів.

Взаємодією 7-гідроксиізофлавонів **1** з первинними амінами й надлишком формаліну в пропанолі-2 в присутності каталітичної кількості DMAP були отримані відповідні похідні 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-ону **64**, розмикання 1,3-оксазинового циклу яких було здійснено в результаті додавання до реакційної суміші HCl та подальшого її кип'ятіння. Процес контролювали методом ТШХ.

Запропонована нами однореакторна методика дозволила синтезувати гідрохлориди 8-амінометил-7-гідроксиізофлавонів **67**, які містять залишки первинних аліфатичних амінів, арилметиламінів та 2-тієнілметиламіну.



$R^1 = \text{H, Me}; \quad R^2 = \text{Bu, циклопентил, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4, 2-тієнілметил}$

a $R^2\text{NH}_2, \text{CH}_2\text{O, DMAP, } i\text{-PrOH}; \quad \textit{b} HCl$

Біологічний скринінг міметиків бензопіронових алкалоїдів з C – C поєднанням нітрогеновмісного та кумаринового фрагментів, проведений в Університеті Кентуккі (США), показав перспективи досліджень протипухлинної дії кон'югатів даного типу. Так, серед похідних 4-(2-піридилтіометил)кумарину **48** були виявлені сполуки, які впливають на регуляцію життєдіяльності клітин шляхом інгібування Wnt сигнальної трансдукції. Крім того, здатність блокувати сигнальний каскад Wnt / β -катенін при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль продемонстрували й похідні 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумарину **49**.

Серед досліджуваних сполук **49** були знайдені й мультитаргетні, які, крім інгібування Wnt сигналізації, можуть регулювати канцерогенез шляхом активації

АМРК. Варто зазначити, що здатність антинеопластичних агентів до інгібування кількох сигнальних каскадів має особливу цінність для хеміотерапії ракових захворювань, так як може запобігати виникненню резистентності клітин пухлини.

Як відомо, резистентні до терапії клітини раку простати, такі як CWR22Rv1, LNCaP-похідна C4-2B, PC-3 і його аналог PC-3 MM2, є сприйнятливими до апоптозу, викликаного Par-4. Цей білок-супресор, виявляючи вплив на трансформацію клітин пухлини, може вибірково викликати апоптоз в найрізноманітніших видів раку, не зачіпаючи при цьому нормальні клітини.

Хоча введення екзогенного рекомбінантного Par-4 і є альтернативою ендогенному білку, Par-4, що продукується клітинами ссавців, принаймні в 20 разів потужніший щодо індукції апоптозу ракових клітин, ніж рекомбінантний Par-4, отриманий з *E. Escherichia coli*. Саме тому пошук біорегуляторів, які б, сприяючи секреції Par-4, виявляли вплив на канцерогенез, є надзвичайно важливим завданням.

На жаль, нормальні клітини ізолюють ендогенний Par-4 і експортують його дуже невелику кількість. Виходячи з цього нашою метою був пошук сполук, які стимулюють секрецію Par-4 нормальними клітинами шляхом інгібування ізолюючого білка віментину. В даному випадку індукція апоптозу включає специфічне зв'язування Par-4 з білком GRP78, присутнім на поверхні ракових клітин, та участь в активації каскаду протеолітичних ферментів, відомих як каспази (рис. 2).

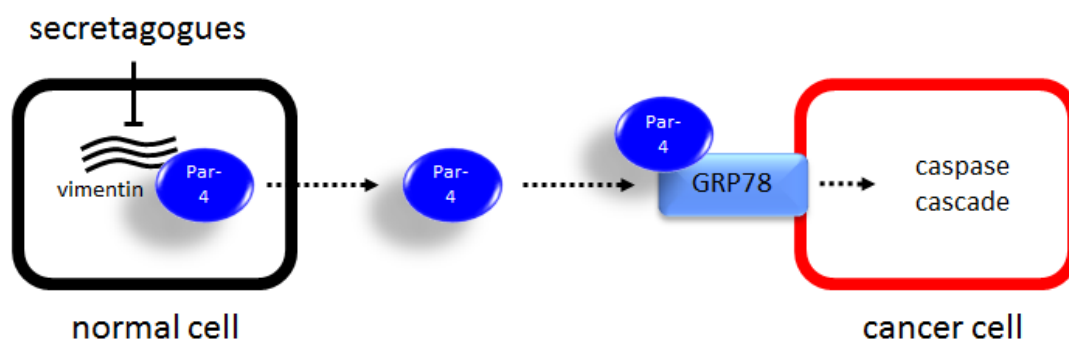
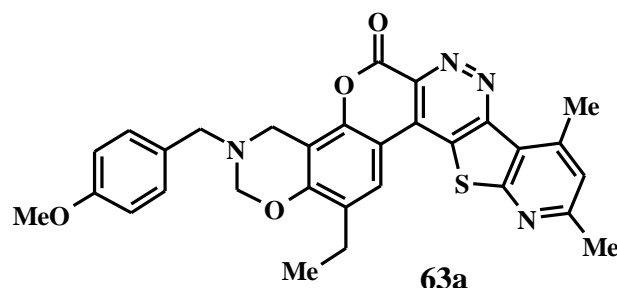


Рис. 2. Стимулювання секреції Par-4 шляхом інгібування віментину

Біологічне тестування похідної 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно-[2,3-*e*]піридазин-6-ону **63a**, проведене біохіміками Університету Кентуккі (США), показало, що ця сполука індукує секрецію Par-4 з ембріональних фібробластів миші (MEFs). Крім того, виявилось, що сполука **63a** обумовлює індукцію апоптозу клітин раку простати PC-3 і DU145, але, як і очікувалося, не нормальних фібробластів MEFs (рис. 3).



Таким чином, встановлено, що сполука **63a** стимулює секрецію Par-4, а також обумовлює індукування апоптозу клітин PC-3 and DU145 раку простати.

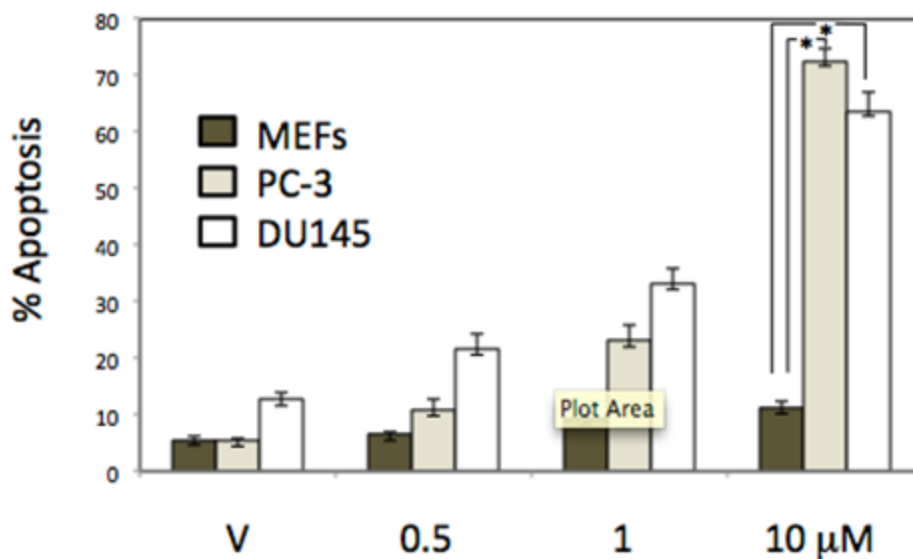


Рис. 3. Залежність індукування апоптозу ракових клітин PC-3, DU145 та нормальних клітин MEF сполукою **63a** від дози

В результаті дослідження біологічної активності міметиків бензопіронових алкалоїдів з C – C кон'югацією фрагментів та нітрогеновмісних конденсованих систем на основі кумаринового ядра виявлено сполуки, які впливають на канцерогенез і є перспективними для створення ефективних антинеопластичних агентів.

У п'ятому розділі “Експериментальна частина” наведено методики синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів, фізико-хімічні константи синтезованих сполук, результати дослідження будови проміжних і цільових сполук спектроскопічними методами: ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ спектроскопії.

ВИСНОВКИ

Розроблено підходи до кон'югації нітрогеновмісних фрагментів та бензопіронового ядра C – C зв'язком, алкільними, алкоксильними лінкерами та їх конденсацією. Перспективи запропонованих методів синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів у хімічному дизайні лікарських засобів доведені результатами біологічних випробувань.

- Розширено сферу застосування реакції Манніха для поєднання бензопіронового ядра та нітрогеновмісних фрагментів метиленовим лінкером. Запропоновано умови регіоспецифічного амінометилювання 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів по положенню C-8 за участю аміноспиртів, амінокислот, алкалоїдів.
- Розроблено оптимальні умови алкільювання цитизину з використанням 4-хлорометилкумаринів, що відкриває нові можливості для модифікації цього алкалоїду.

- Вперше показана можливість введення заміщеної амінометильної групи в кільце В ізофлавоноу шляхом відновлювального амінування, що дозволило отримати ряд нових 2'-амінометильних похідних природного 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавоноу.
- Розроблено метод синтезу та вперше отримані 8-метоксиметильні та 8-гідроксиметильні похідні 7-гідроксиізофлавононів та 3-арил-7-гідроксикумаринів. Показана можливість їх застосування для кон'югації гетероцикл-флавоноїд та з'ясовано коло субстратів, здатних до подібних перетворень.
- Розроблено методику кон'югації бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами етоксильним лінкером. Показано ефективність цього підходу для поєднання фрагментів флавоноїдів та алкалоїдів.
- Запропоновано умови алкілювання епіхлоргідрином 7-гідроксигрупи ізофлавононів без залучення в реакцію оксиранового кільця. Як нуклеофільні реагенти для розмикання оксиранового циклу гліцидилових етерів застосовано хінолізидинові алкалоїди, що дозволило отримати міметики хромонових алкалоїдів з поєднанням фрагментів 2-гідроксипропоксильним лінкером.
- Удосконалено методики синтезу 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів та 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.
- Розроблено новий спосіб одержання 6*H*-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-онів на основі 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів. Запропоновано методи синтезу похідних 6*H*-хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-ону, 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо [3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-ону, а також пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридину, виходячи з 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.
- Синтезовано нові заміщені 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-они та 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-они. Вперше отримано похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину, які містять в положенні 3 фрагмент хінолізидинового алкалоїду лупініну. Розроблено простий та ефективний метод синтезу 8-амінометильних похідних ізофлавононів з різноманітними залишками біля вторинного Нітрогену.
- Доклінічні випробування 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4*H*-хромен-4-ону показали можливість створення нового ефективного і безпечного лікарського засобу нейропсихотропної дії.
- Проведена оцінка впливу синтезованих сполук на компоненти шляхів передачі внутрішньоклітинних сигналів показала доцільність запропонованих нами підходів до кон'югації бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами для хімічного дизайну лікарських засобів, а також перспективи пошуку протипухлинних агентів серед синтезованих міметиків бензопіронових алкалоїдів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті:

1. Синтез производных цитизина в ряду кумарина / М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, **С. П. Бондаренко**, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2007. – № 5. – С. 485 – 488. (*Особистий внесок здобувача: планування експерименту, синтез 4-(12-цитизинілметил)кумаринів, підбір і аналіз літератури, участь у обговоренні результатів і написанні статті*)
2. **Бондаренко С. П.** Аминометилирование формонетина и кладрина с участием первичных аминов / С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2009. – № 4. – С. 418 – 421. (*Особистий внесок здобувача: формування основної ідеї роботи, розробка методу синтезу похідних 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину, підбір і аналіз літератури, участь у обговоренні результатів і написанні статті*)
3. Синтез и свойства 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумаринов / М. С. Фрасинюк, С. В. Горелов, **С. П. Бондаренко**, В. П. Хиля // Химия гетероцикл. соедин. – 2009. – № 10. – С. 1568 – 1579. (*Особистий внесок здобувача: планування експерименту, участь у розробці методик, обговоренні результатів і написанні статті*)
4. **Бондаренко С. П.** Особенности аминотилирования 7-гидрокси-4'-фторизофлавонов с участием первичных аминов / С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля // Химия гетероцикл. соедин. – 2010. – № 2. – С. 180 – 186. (*Особистий внесок здобувача: підбір і аналіз літератури, планування експерименту, участь у обговоренні результатів і формуванні наукових висновків, написання статті*)
5. **Бондаренко С. П.** Аминометилирование в ряду аналогов природных 3-арилкумаринов / С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля // Химия гетероцикл. соедин. – 2010. – № 4. – С. 672 – 678. (*Особистий внесок здобувача: планування експерименту, розробка методу синтезу похідних 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину, формування висновків, участь в інтерпретації результатів та написанні статті*)
6. Синтез производных цитизина в ряду флавоноидов. 1. Аминометилирование 7-гидрокси-3-арилкумаринов / **С. П. Бондаренко**, М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2010. – № 5. – С. 649 – 651. (*Особистий внесок здобувача: формування основної ідеї роботи, розробка методу амінометилування кумаринів за участю цитизину, написання статті*)
7. Синтез производных цитизина в ряду флавоноидов. 2. Аминометилирование 7-гидроксиизофлавонов / **С. П. Бондаренко**, М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2011. – № 4. – С. 536 - 538. (*Особистий внесок здобувача: підбір і аналіз літератури, планування експерименту, участь у обговоренні результатів і формуванні наукових висновків, написання статті*)
8. Новые флавоноидсодержащие производные лупинина / **С. П. Бондаренко**, М. С. Фрасинюк, А. И. Галаев, В. И. Виноградова // Химия природн.

- соедин. – 2012. – № 2. – С. 212 – 214. *(Особистий внесок здобувача: формування основної ідеї роботи, розробка методу синтезу похідних 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину, формування висновків, участь в інтерпретації результатів та написанні статті)*
9. Фрасинюк М. С. Химия 3-гетарилкумаринов. 3. Синтез и аминометилирование 7'-гидрокси-3,4'-бикумаринов / М. С. Фрасинюк, **С. П. Бондаренко**, В. П. Хиля // Химия гетероцикл. соедин. – 2012. – № 3. – С. 450 – 454. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, формування висновків, участь в експериментальній роботі, інтерпретації результатів та написанні статті)*
 10. Синтез аминокислотных производных формонетина и кладрина / М. С. Фрасинюк, Г. П. Мруг, О. Д. Федорьяк, **С. П. Бондаренко** // Химия природн. соедин. – 2012. – № 4. – С. 514 – 517. *(Особистий внесок здобувача: участь в плануванні експерименту та розробці методів синтезу, інтерпретації результатів та написанні статті)*
 11. Горелов С. В. Синтез и свойства 4-(3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кумаринов / С. В. Горелов, **С. П. Бондаренко**, М. С. Фрасинюк // Химия гетероцикл. соедин. – 2012. – № 6. – С. 1026 – 1033. *(Особистий внесок здобувача: планування експерименту, участь у розробці методик, обговоренні результатів і написанні статті)*
 12. Синтез производных цитизина в ряду флавоноидов. 3. Синтез 7-[2-(цитизин-12-ил)этокси]изофлавонов / **С. П. Бондаренко**, М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2012. – № 6. – С. 859 – 861. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, планування експерименту, формування висновків, участь в експериментальній роботі, інтерпретації результатів та написанні статті)*
 13. **Бондаренко С. П.** Синтез 7-[β-(*N,N*-диалкиламино)этокси производных природных изофлавонов и 4-арил-3-[2-гидрокси-4-(β-(*N,N*-диалкиламино)-этокси)фенилпиразолов на их основе / С. П. Бондаренко // Химия природн. соедин. – 2013. – № 1. – С. 34 – 37.
 14. Синтез 4-арил-5-[2-гидрокси-4-β-(*N,N*-диалкиламино)-этокси]фенил-изоксазолов / **С. П. Бондаренко**, О. Н. Мирошников, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2013. – № 5. – С. 712 – 714. *(Особистий внесок здобувача: формування основної ідеї роботи, розробка методик, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті)*
 15. Антидепресивна і нейролептична дія нових нітрогенвмісних похідних ізофлавонів / І. С. Безверха, Т. М. Пантелеймонова, М. У. Заїка, Л. Б. Шарабура, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, **С. П. Бондаренко** // Проблемы старения и долголетия – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 145 – 155. *(Особистий внесок здобувача: планування синтезу, участь в синтетичній роботі, обговоренні результатів)*
 16. Синтез производных цитизина в ряду флавоноидов. 4. Синтез 3-арил-7-[2-(цитизин-12-ил)этокси]кумаринов / **С. П. Бондаренко**, Е. В. Подобий,

- М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2014. – № 3. – С. 364 – 366. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, планування експерименту, формування висновків, участь в експериментальній роботі, інтерпретації результатів та написанні статті)*
17. Cyclic Carboxylic Anhydrides as New Reagents for Formation of Chromone Ring / M. S. Frasinuk, **S. P. Bondarenko**, N. V. Gorbulenko, A. V. Turov, V. P. Khilya // J. Heterocyclic Chemistry – 2014. – Vol. 51, № 3. – P. 768 – 774. *(Особистий внесок здобувача: участь в синтетичній роботі, обговоренні та інтерпретації результатів, формуванні висновків та написанні статті)*
18. Синтез 4-арил-3-[2-гидрокси-4-(2-цитизин-12-илэтокси)фенил]пиразолов / **С. П. Бондаренко**, М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2014. – № 5. – С. 768 – 770. *(Особистий внесок здобувача: формування основної ідеї роботи, розробка методик, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті)*
19. Амінометилування ізофлавонів за участю циклічних аміноспиртів / Г. П. Мруг, М. С. Фрасинюк, **С. П. Бондаренко**, В. С. Броварець, В. П. Хиля // Ukrainica Bioorganica Acta – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 10 – 14. *(Особистий внесок здобувача: планування та участь в синтетичній роботі, обговоренні та інтерпретації результатів, формуванні висновків, написання статті)*
20. Synthesis and tautomerization of hydroxylated isoflavones bearing heterocyclic hemi-aminals / M. S. Frasinuk, **S. P. Bondarenko**, V. P. Khilya, C. Liu, D. S. Watt, V. M. Sviripa // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Vol. 13. – P. 1053 – 1067. *(Особистий внесок здобувача: участь в плануванні та проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, формуванні висновків та написанні статті)*
21. Development of 6H-Chromeno[3,4-c]pyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-e]pyridazin-6-ones as Par-4 Secretagogues / M. S. Frasinuk, **S. P. Bondarenko**, V. M. Sviripa, R. Burikhanov, V. M. Rangnekar, C. Liu, D. S. Watt // Tetrahedron Lett. – 2015. – Vol. 56, № 23. – P. 3382 – 3384. *(Особистий внесок здобувача: участь в синтетичній роботі, обговоренні та інтерпретації результатів, формуванні висновків та написанні статті)*
22. Синтез алоперинсодержащих оснований Манниха изофлавонов / **С. П. Бондаренко**, М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2015. – № 4. – С. 554 – 556. *(Особистий внесок здобувача: формування основної ідеї роботи, формування висновків, участь в розробці методик та інтерпретації результатів, написання статті)*
23. Application of Mannich Bases to the Synthesis of Hydroxymethylated Isoflavonoids As Potential Antineoplastic Agents / M. S. Frasinuk, G. P. Mrug, **S. P. Bondarenko**, V. M. Sviripa, W. Zhang, X. Cai, M. V. Fiandalo, J. L. Mohler, C. Liu, D. S. Watt // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Vol. 13, № 46. – P. 11292 – 11301. *(Особистий внесок здобувача: планування експерименту, участь в формуванні висновків, розробці методик та інтерпретації результатів, написанні статті)*

24. Синтез 4-арил-5-[2-гідрокси-4-(2-цитизин-12-илэтокси)фенил]ізоксазолов / С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2016. – № 3. – С. 404 – 407. *(Особистий внесок здобувача: формування основної ідеї роботи, розробка методик, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті)*
25. Домино-реакция в синтезе 2*H*-пирано[4'',3'',2'':4',5']хромено-[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-онов / С. П. Бондаренко, И. В. Житнецкий, С. В. Семенов, М. С. Фрасинюк // Химия гетероцикл. соедин. – 2016. – № 4. – С. 262 – 266. *(Особистий внесок здобувача: планування експерименту, участь в формуванні висновків, розробці методик та інтерпретації результатів, написанні статті)*
26. Antineoplastic Isoflavonoids Derived from Intermediate *ortho*-Quinone Methides Generated from Mannich Bases / M. S. Frasinjuk, G. P. Mrug, S. P. Bondarenko, V. P. Khilya, V. M. Sviripa, O. A. Syrotchuk, W. Zhang, X. Cai, M. V. Fiandalo, J. L. Mohler, C. Liu, D. S. Watt // ChemMedChem. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 600 – 611. *(Особистий внесок здобувача: участь в синтетичній роботі, обговоренні та інтерпретації результатів, формуванні висновків та написанні статті)*
27. Бондаренко С. П. Новые алоперин-изофлавоновые конъюгаты / С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля // Химия природн. соедин. – 2016. – № 4. – С. 532 – 535. *(Особистий внесок здобувача: формування основної ідеї роботи, формування висновків, участь в розробці методик та інтерпретації результатів, написання статті)*

Патенти:

1. Пат. 105959 Україна, МПК (2014.01) C07D311/36, A61/K 31/00, C07D 295/04. 7-[2-(4-Етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4*H*-хромен-4-он та його застосування / І. С. Безверха, С. П. Бондаренко, М. У. Заїка, Т. М. Пантелеймонова, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, Л. Б. Шарабура; заявник і власник ДУ “Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМНУ” – № а 2012 13435; заявл. 26.11.2012; опублік. 10.07.2014, Бюл. № 13. – 7 с. *(Особистий внесок здобувача: планування синтезу, участь в синтетичній роботі, обговоренні результатів)*

АНОТАЦІЯ

Бондаренко С. П. Синтез та властивості міметиків бензопіронових алкалоїдів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2016.

Дисертаційна робота присвячена пошуку та розробці підходів до синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів і виявленню серед них перспективних

біорегуляторів. Досліджено можливість та особливості застосування реакції Манніха за участю поліфункціональних амінів та алкалоїдів, алкілювання амінів та *NH*-гетероциклів, відновлювального амінування для поєднання бензопіронового ядра й нітрогеновмісних фрагментів метиленовим лінкером. Здійснено розробку методик синтезу міметиків алкалоїдів, фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами. Розроблено методи кон'югації бензопіронового й нітрогеновмісного фрагментів С – С зв'язком та синтезу нітрогеновмісних конденсованих систем.

В результаті скринінгу фокусованих бібліотек біологічно активних сполук відібрані лідери для подальших доклінічних випробувань, а також лікарські кандидати для створення нових антинеопластичних агентів та засобів нейропсихотропної дії.

Перспективи розроблених підходів до синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів у хімічному дизайні лікарських засобів доведені результатами біологічних випробувань.

Ключові слова: бензопіронові алкалоїди, флавоалкалоїди, ізофлавоон, кумарин, синтез

АННОТАЦІЯ

Бондаренко С. П. Синтез и свойства миметиков бензопириновых алкалоидов. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко МОН Украины, Киев, 2016.

Диссертационная работа посвящена поиску и разработке подходов к синтезу миметиков бензопириновых алкалоидов и выявлению среди них перспективных биорегуляторов. Исследовано возможность и особенности применения для сочетания бензопиринового ядра и азотсодержащих фрагментов метиленовым лінкером реакции Манніха с участием полифункціональних амінів и алкалоїдов, алкілювання амінів и *NH*-гетероциклов, восстановительного аминирования.

Предложено условия региоспецифического аминометилирования 7-гидроксиизофлавонов и изомерных 3-арил-7-гидроксикумаринов по положению С-8 бензопиринового ядра при участии аминоспиртов, аминокислот, алкалоидов. Разработано оптимальные условия алкілювання цитизина с использованием 4-хлорметилкумаринов, открывающие новые пути модификации этого алкалоида. Впервые показана возможность введения замещенной аминометильной группы в кольцо В изофлавона путем восстановительного аминирования, что позволило получить ряд новых 2'-аминометильных производных природного 7-гидрокси-3',5'-диметоксиизофлавона. Разработано метод синтеза и впервые получены 8-метоксиметильные и 8-гидроксиметильные производные 7-гидроксиизофлавонов и 3-арил-7-гидроксикумаринов. Впервые показана возможность их использования для конъюгации гетероцикл - флавоноид и определен круг гетероциклических субстратов, способных к подобным превращениям.

Разработаны методики конъюгации бензопиринового ядра с азотсодержащими фрагментами этоксильным линкером. Показана эффективность этого подхода для сочетания фрагментов флавоноидов и алкалоидов. Предложено условия алкилирования эпихлоргидрином 7-гидроксигруппы изофлавонов без вовлечения в реакцию оксиранового кольца. В качестве нуклеофильных реагентов для размыкания оксиранового цикла глицидиловых эфиров впервые использованы хинолизидиновые алкалоиды цитизин и алоперин, что позволило получить миметики бензопириновых алкалоидов с конъюгацией фрагментов 2-гидроксипропоксильным линкером.

Разработаны методы сочетания бензопиринового и азотсодержащего фрагментов C – C связью и синтеза азотсодержащих конденсированных систем. Усовершенствованы методики получения 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумаринов и 4-(3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кумаринов. Разработан новый способ синтеза 6*H*-[1]бензофуро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]пиридин-6-онов, исходя из 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумаринов. Предложены методы получения производных 6*H*-хромено[4,3-*d*]тиено[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-6-она, 6*H*-хромено[3,4-*c*]пиридо-[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиридазин-6-она, а также пирано[4'',3'',2'':4',5']хромено-[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридина на основе 4-(3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кумаринов. Синтезированы новые замещенные 9,10-дигидро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-оны и 9,10-дигидро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-оны. Впервые получены производные 3,4-дигидро-1,3-бензоксазина, содержащие в положении 3 фрагмент хинолизидинового алкалоида лупинина. Разработан простой и эффективный метод получения 8-аминометильных производных 7-гидроксиизофлавонов с различными остатками возле вторичного атома азота.

На примере конъюгации 7-гидроксиизофлавонов и изомерных им 3-арил-7-гидроксикумаринов с азотсодержащими фрагментами разработаны препаративные методы синтеза, которые могут быть применены для получения миметиков хромоновых алкалоидов и флавоалкалоидов на основе других классов флавоноидов.

Проведенная оценка влияния синтезированных соединений на компоненты путей передачи внутриклеточных сигналов показала целесообразность предложенных нами подходов к конъюгации бензопиринового ядра с азотсодержащими фрагментами для дизайна лекарственных препаратов, а также перспективы поиска противоопухолевых агентов среди полученных миметиков хромоновых алкалоидов.

В результате скрининга фокусированных библиотек соединений, влияющих на канцерогенез, найдены соединения-лидеры для дальнейших доклинических испытаний и лекарственные кандидаты для создания новых антинеопластических агентов. Проведенное доклиническое исследование 7-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этокси]-2-метил-3-(4-хлорфенил)-4*H*-хромен-4-она показало возможность создания на его основе нового эффективного и безопасного лекарственного средства нейрорпсихотропного действия.

Таким образом, разработаны подходы к конъюгации азотсодержащих фрагментов и бензопиринового ядра C – C связью, алкильными, алкоксильными линкерами и их конденсацией. Перспективы предложенных методов синтеза

миметиков бензопирановых алкалоидов в химическом дизайне лекарственных средств доказаны результатами биологических исследований.

Ключевые слова: бензопирановые алкалоиды, флавоалкалоиды, изофлавоон, кумарин, синтез

SUMMARY

Bondarenko S. P. Synthesis and properties of benzopyrone alkaloid mimics. – Manuscript.

The thesis for the scientific degree of Doctor of Chemical Sciences by speciality 02.00.03 – Organic chemistry. Kyiv National Taras Shevchenko University of MES of Ukraine, Kyiv, 2016.

The thesis devoted to the searching and development of approach for the synthesis of benzopyrone alkaloid mimetics and determination of perspective bioregulators among them. The ability and features of application of Mannich reaction with multifunctional amines and alkaloids, alkylation of amines and *NH*-heterocycles, and reductive amination for conjugation of benzopyrone core with nitrogen-containing fragment by methylene linker. The procedures of synthesis of alkaloid mimetics were performed for alkoxyethyl bridged fragments. The methods of conjugation of benzopyrone and nitrogen-containing moieties with C – C bond and syntheses of nitrogen-containing fused heterocyclic systems.

Screening of focused libraries of bioactive compounds allows to select leader for future pre-clinic testing, as well as drug candidates for development of new antineoplastic and psychotropic agents.

The perspectives of developed approaches for the synthesis of benzopyrone alkaloid mimetics were confirmed by biological screening.

Keywords: benzopyrone alkaloids, flavoalkaloids, isoflavone, coumarin, synthesis