

**SYNTEZY, STRUKTURY I AKTYWNOŚĆ
BIOLOGICZNA POCHODNYCH IMIDAZO[4,5-*b*]
PIRYDINY. CZĘŚĆ 1**

**SYNTHESIS, STRUCTURES AND BIOLOGICAL
ACTIVITY OF IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE
DERIVATIVES. PART 1**

**Hanna Liszkiewicz, Anna Nowicka,
Wanda Paulina Nawrocka**

*Katedra i Zakład Technologii Leków
Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu
pl. Nankiera 1, 50-140 Wrocław
e-mail: anna.nowicka@am.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Leki zawierające w swojej strukturze układ imidazo[4,5-*b*]pirydyny
2. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny o aktywności przeciwwrzodowej
3. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny o aktywności przeciwnowotworowej
4. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny o aktywności antyneurodegeneracyjnej
5. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny o różnej aktywności biologicznej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr n. farm. Hanna Liszkiewicz ukończyła Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pracuje w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała na tutejszym Wydziale. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, imdazo[4,5-*b*]pirydyny, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

Mgr inż. Anna Nowicka ukończyła Inżynierię Materiałową na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Jest również absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2010 roku jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych 2-aminobenzimidazolu o potencjalnej aktywności biologicznej.

Prof. dr hab. Wanda Paulina Nawrocka jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i pracuje na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopienie naukowe doktora nauk farmaceutycznych i doktora habilitowanego w zakresie chemii i technologii środków leczniczych uzyskała na tutejszym Wydziale. W 2009 roku Prezydent RP Lech Kaczyński nadał jej tytuł naukowy profesora dr hab. w zakresie chemii i technologii środków leczniczych. Od 2009 jest kierownikiem Katedry i Zakładu Technologii Leków. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

ABSTRACT

This review presents most of the literature data about imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives and their biological activity. The main goal of this paper is to present various methods for the preparation of imidazo[4,5-*b*]pyridine analogues.

There are some drugs, imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives, registered in the world, which exhibit diverse pharmacological activities. Nobeprastine [4] represent antihistaminic II generation drug with selective activity to H1 receptors. Tenatoprazole [5] is a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life which possesses antiulcer activity. Sulmazole [3] is a new cardiostimulant agent, an A1 adenosine receptor antagonist.

Based on the review of the chemical literature, derivatives of imidazo[4,5-*b*]pyridine showed a multipharmacological effects. Presented compounds exhibit anticancer [14, 17, 19], antidepressant [44, 45], cardiostimulant, anticoagulant [37] activities. Some of them can be used in the treatment of heart diseases [3]. There were also described derivatives of imidazo[4,5-*b*]pyridine with the potential use in the treatment of diabetes [48], hypertension and hyperlipidemia. Some chemical compounds which contain in their structure the imidazo[4,5-*b*]pyridine system inhibit neurodegeneration [34, 38] and can be used in the treatment of neurodegenerative disorders eg. Parkinson's disease, Alzheimer's disease or multiple sclerosis. In addition, some of the imidazo[4,5-*b*]pyridine possess antiviral [40–42], antimicrobial and cytotoxic activities.

Keywords: imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives, biological activity, synthesis, structures

Słowa kluczowe: pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny, aktywność biologiczna, syntezy, struktury

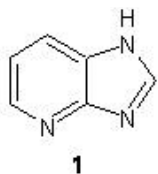
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

| | |
|--|---|
| BRAF | – kinaza serynowo-treoninowa RAF (ang. <i>serine/threonine-protein kinase B-Raf</i>) |
| cAMP | – 3',5'-cykliczny adenozyńomofosforan (ang. <i>3'-5'-cyclic adenosine monophosphate</i>) |
| H ⁺ /K ⁺ -ATPaza | – wodorowo/potasowa ATP-aza (ang. <i>hydrogen potassium ATPase</i>) |
| ADA | – deaminaza adenozyńowa (ang. <i>adenosine deaminase activity</i>) |
| RNR | – reduktaza rybonukleotyńowa (ang. <i>ribonucleotide reductase</i>) |
| DNA | – kwas deoksyrybonukleoinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>) |
| HSP | – biańko szoku cieplńego (ang. <i>heat shock protein</i>) |
| MAPK | – kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>mitogen-activated protein kinases</i>) |
| GSK 3 | – kinaza syntazy glikogenu-3 (ang. <i>glycogen synthase kinase 3</i>) |
| CCR5 | – receptor C-C chemokin typu 5, (ang. <i>C-C chemokine receptor type 5</i>) |
| HIV | – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) |
| AIDS | – zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immune deficiency syndrome</i>) |
| CRH | – kortykoliberyna (ang. <i>corticotropin-releasing hormone</i>) |
| TXA ₂ | – tromboksan A2 (ang. <i>thromboxane A2</i>) |

WPROWADZENIE

Aktualnie na świecie zarejestrowanych jest kilka leków o różnorodnym działaniu farmakologicznym, zawierających w swej strukturze układ imidazo[4,5-*b*]pirydyny, a syntezy chemiczne i aktywność biologiczna pochodnych tego układu są przedmiotem publikacji naukowców z wielu ośrodków badawczych.

Prace nad poszukiwaniem nowych leków polegają na modyfikacji znanych struktur chemicznych, syntezie nowych związków chemicznych, jak i na poszukiwaniu nowych mechanizmów fizjologicznych, w które mogłyby ingerować potencjalne leki.



Rysunek 1
Figure 1

Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny, podstawione lub policykliczne, wykazują różnorodną aktywność biologiczną:

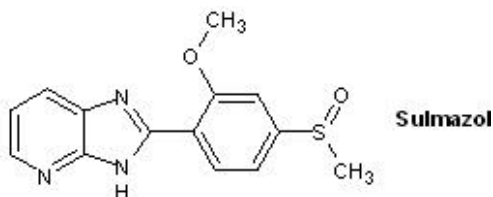
- przeciwwrzodową
- przeciwnowotworową
- antyneurodegeneracyjną
- hipotensyjną
- przeciwbakteryjną i przeciwgruźliczą
- przeciwzapalną
- przeciwbólową.

Ze względu na dużą liczbę publikacji, dotyczących syntezy i aktywności biologicznej pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny w tej części pracy zostaną omówione związki wykazujące aktywność przeciwwrzodową, przeciwnowotworową *in vitro*, antyneurodegeneracyjną.

1. LEKI ZAWIERAJĄCE W SWOJEJ STRUKTURZE UKŁAD IMIDAZO[4,5-*b*]PIRYDINY

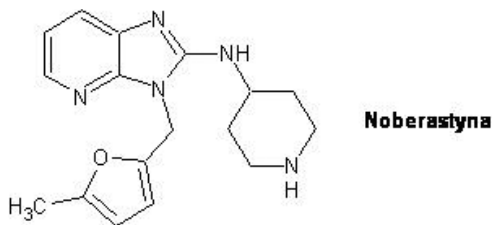
2-[(2-Metoksy-4-metylosulfinylo)-fenylo]-1H-imidazo[4,5-*b*]pirydyna – **Sulmazol** – jest lekiem kardiotonicznym. Należy do inhibitorów fosfodiesterazy cyklicznego adozyno-monofosforanu (cAMP), jak również jest kompetycyjnym antagonistą receptorów adozynowych A1 [1]. Taki mechanizm działania sulmazolu, powodujący zwiększenie stężenia jonów wapnia w komórkach mięśnia sercowego prowadzi do wzrostu siły skurczu serca. Lek ma więc działanie inotropowe dodatnie

[2]. Sulmazol był przewidywany jako lek zastępczy dla digoksyny w leczeniu niewydolności serca [3].



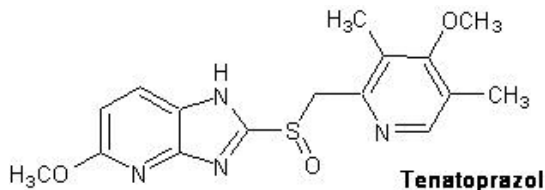
Rysunek 2
Figure 2

Noberastyna – 3-(5-metylo-2-furylometylo)-2-(4-piperidyloimino)-imidazol-[4,5-*b*]pirydyna jest antagonistą receptorów histaminowych H1 [4]. Może być stosowana w zwalczaniu miejscowych objawów alergicznych. W badaniach klinicznych noberastyna wykazała dobre efekty w leczeniu kataru siennego.



Rysunek 3
Figure 3

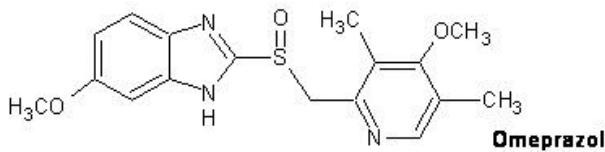
2-[2-(4-Metoksy-3,5-dimetylo)pirydynylometylsulfinylo]-5-metoksyimidazo-[4,5-*b*]pirydyna – **Tenatoprazol** – jest inhibitorem pompy protonowej [5]. Synteza i mechanizm działania farmakologicznego zostanie omówiony poniżej, razem z innymi związkami o aktywności przeciwwrzodowej.



Rysunek 4
Figure 4

2. POCHODNE IMIDAZO[4,5-*b*]PIRYDINY O AKTYWNOŚCI PRZECIWRZODOWEJ

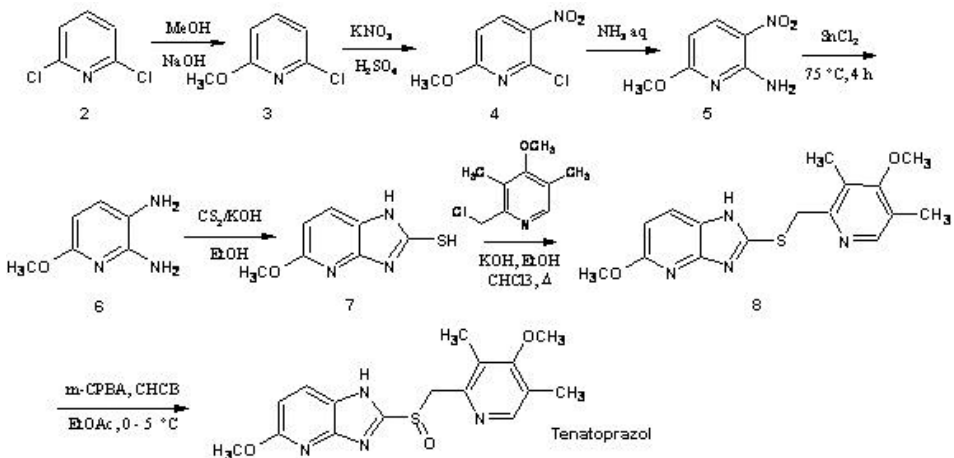
Jednym z głównych czynników sprzyjających rozwojowi choroby wrzodowej jest zakażenie wywołane przez bakterie *Helicobacter pylori*, która jest aktywna w środowisku kwaśnym. Najczęściej stosowaną grupą preparatów w terapii wielu chorób wrzodowych są nieodwracalne inhibitory pompy protonowej. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu H^+/K^+ -ATPazy przez kowalencyjne wiązanie reszty cysteinowej tego enzymu [6], co powoduje zmniejszenie wydzielanie do światła żołądka jonów wodorowych. Jednym z częściej stosowanych leków jest Omeprazol.



Rysunek 5
Figure 5

Tenatoprazol – azaanalog omeprazolu, otrzymany przez Matsuishi i in. [5] wykazuje 2-4-krotnie skuteczniejsze działanie długoterminowe.

Badania: przedkliniczne *in vitro*, na zwierzętach oraz kliniczne przeprowadzone na zdrowych ochotnikach potwierdziły, że Tenatoprazol ma dłuższy okres półtrwania, od stosowanych już inhibitorów H^+/K^+ -ATPazy. Dzięki temu wydłuża się jego antysekrecyjna aktywność, zmniejsza się wydzielanie kwasu solnego a podwyższenie pH w żołądku zaobserwowano również w godzinach nocnych [7].

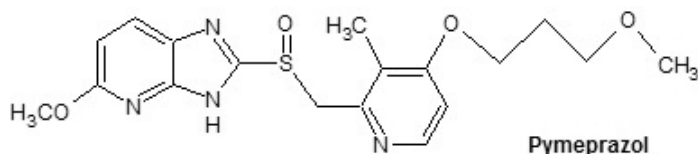


Schemat 1
Scheme 1

Synteze tenatoprazolu „one-pot” przedstawił w swojej pracy Sripathi i in. [8]. Reakcje prowadzono w wodzie, zgodnie z zasadami zielonej chemii. Otrzymano produkt z dużą wydajnością i o wysokiej czystości.

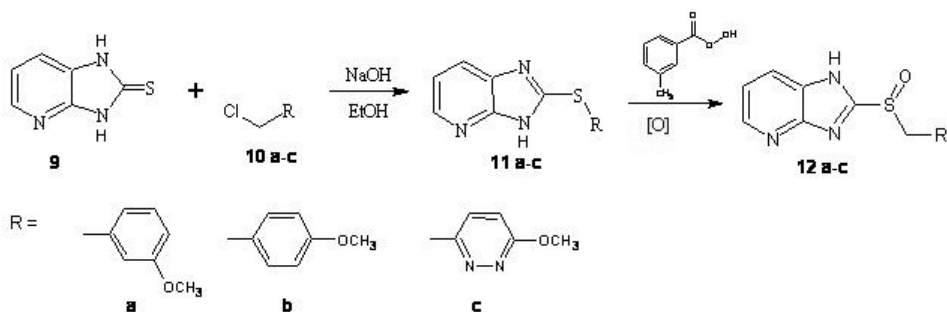
Mimo wprowadzenia do leczenia Omeprazolu i Tenatoprazolu w wielu ośrodkach badawczych, nadal prowadzone są prace nad poszukiwaniem nowych związków – inhibitorów pompy protonowej, pozbawionych niepożądanych działań ubocznych. Syntezy polegają na modyfikacji struktury chemicznej tenatoprazolu, głównie na zamianie podstawników w pozycji 2, lub otrzymywaniu związków policyklicznych.

Zamiana podstawnika metoksyowego w pozycji 4 pierścienia pirydynowego w Tenatoprazolu, na ugrupowanie 3-metoksypropoksyłowe, doprowadziła do otrzymania Pymeprazolu, leku o dobrej biodostępności po podaniu doustnym [6]. Charakteryzował się znaczną aktywnością hamującą H^+/K^+ -ATPazę, jednak w badaniach *in vitro* był bardziej toksyczny niż Omeprazol.



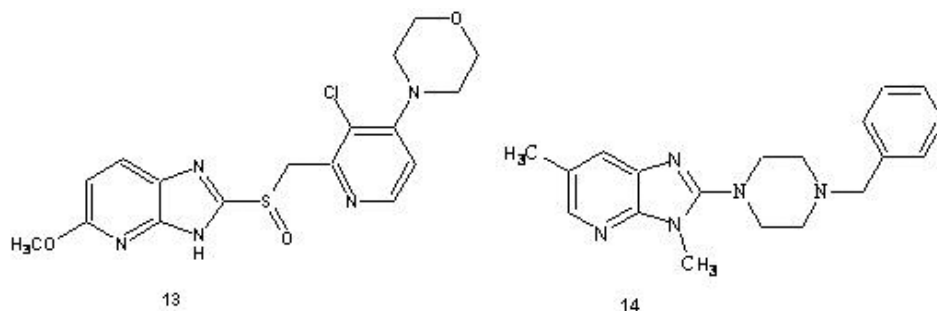
Rysunek 6
Figure 6

Piras i in. [9] opisali syntezę szeregu 2-arylometylo-sulfinylo pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny **12 a-c** o takim samym mechanizmie działania jak Omeprazol.



Schemat 2
Scheme 2

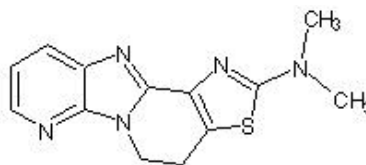
Z serii otrzymanych przez Zimmermana i in. [10] związków najwyższą aktywność antysekrecyjną, przy dobrym profilu farmakokinetycznym, wykazywała 5-metoksy-2-[(3-chloro-4-morfolino-pirydyn-2-yl)metylosulfinylo]-3H-imidazo[4,5-*b*]pirydyna (**13**). Podobne działanie wykazywała benzylopiperazynowa pochodna **14**, opisana przez Jansena [11].



Rysunek 7

Figure 7

2-Dimetyloamino-4,5-dihydrothiazolo[4,5:3,4]pirydo[1,2-*a*]pirydo[3,2-*d*]imidazol (15), opisany przez Yoo i in. [12], w przeprowadzonych testach biologicznych wykazywał wyższe powinowactwo do H^+/K^+ -ATPazy niż Omeprazol stosowany jako związek referencyjny. Wzmacniał również czynniki obronny układu pokarmowego.

**15**

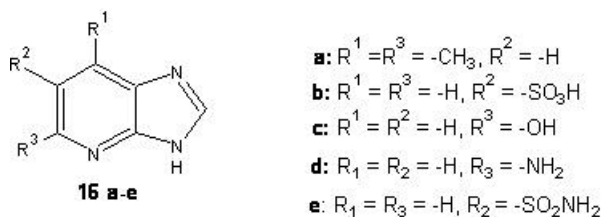
Rysunek 8

Figure 8

3. POCHODNE IMIDAZO[4,5-*b*]PIRYDINY O AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ

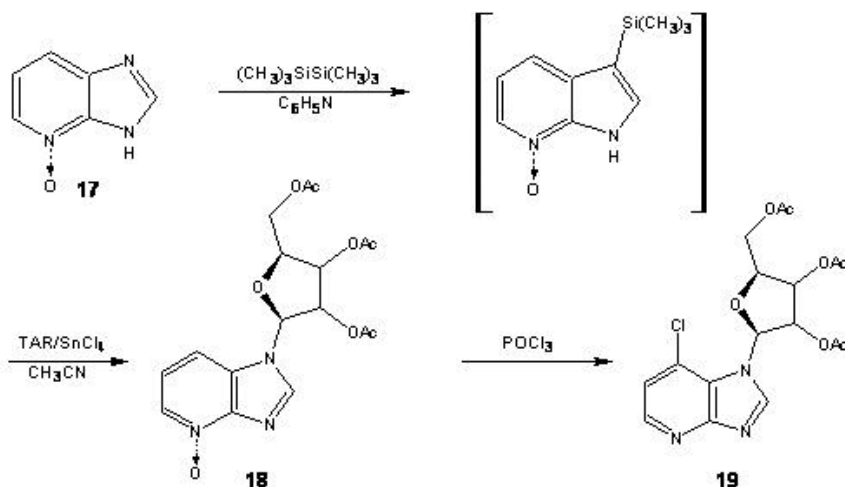
Pochodne imidazol[4,5-*b*]pirydiny ze względu na podobieństwo strukturalne do puryn, mogą być ich antymetabolitami. Antymetabolity wbudowują się w miejsce jednostek budulcowych – puryn, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórek [13]. Gwałtownie rosnąca tkanka nowotworowa, pobiera więcej antymetabolitu i dlatego w większym stopniu zostaje uszkodzona.

Graboyes i Day [14] otrzymali szereg pochodnych 16a-e imidazo[4,5-*b*]pirydiny o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej *in vitro*.



Rysunek 9
Figure 9

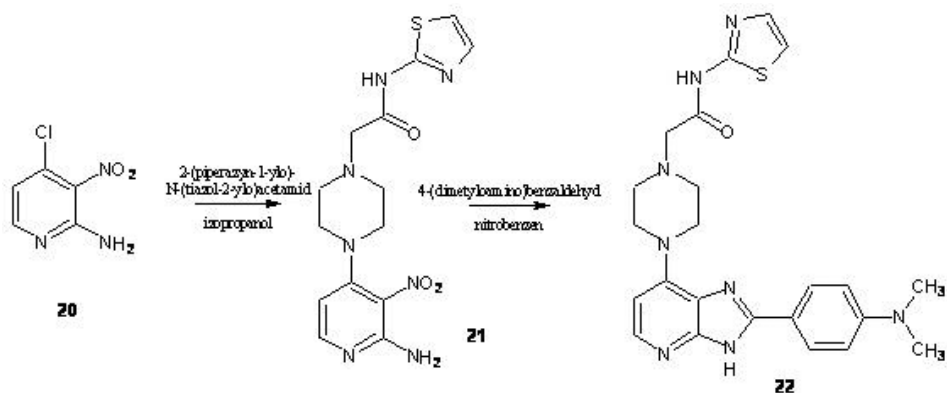
Z serii nukleozydów działających jako antymetabolity puryn, najwyższą aktywność wykazywała 7-chloro-1-(2-acetoksymetylo-3,5-diacetoksy- β -D-rybofuranozyl)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirydyna (**19**) otrzymana przez Itoh i in. [15].



Schemat 3
Scheme 3

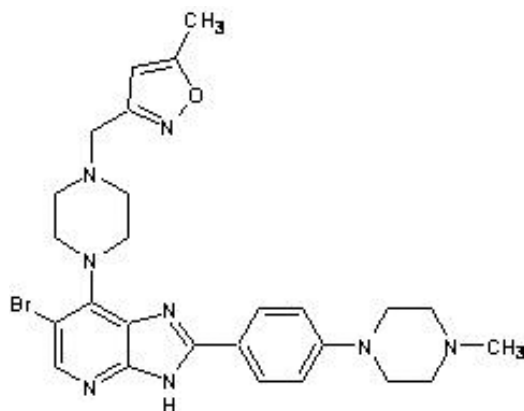
Kinazy Aurora to grupa serynowo-treoninowych enzymów odpowiedzialnych za kontrolę procesu mitozy i mejozy w komórkach ssaków. Aktualnie zidentyfikowano trzy rodzaje enzymów Aurora: A, B i C. Kinazy te ze względu na mutację komórek zmienionych nowotworowo, są nadprodukowane w wielu rodzajach nowotworów np.: piersi, jajnika, okrężnicy czy jąder. Stwierdzono, że hamowanie aktywności wymienionych wyżej kinaz powoduje zaburzenie tworzenia się wrzeciona podziałowego, co w konsekwencji może być wykorzystane w terapii nowotworowej [16].

Inhibitorem kinaz Aurora, wykazującym najwyższą zdolność hamowania proliferacji komórek raka jelita grubego *in vitro* był związek **22**, zsyntezowany i przebadany przez Bavetsias i in. [17].



Schemat 4
Scheme 4

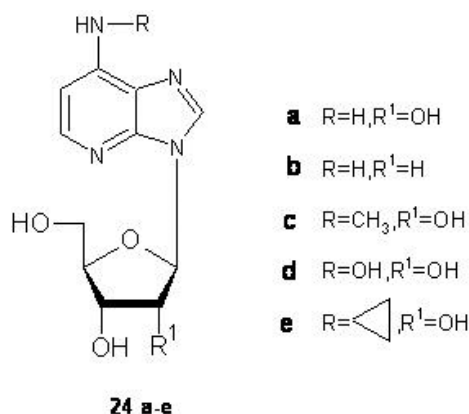
Taką samą aktywność biologiczną wykazywał także związek **23**, który charakteryzował się wysoką biodostępnością po podaniu *per os* (doustnie). W badaniach *in vivo* hamował wzrost komórek raka okrężnicy przy braku toksyczności, definiowanej przez spadek masy ciała [18]. Oprócz działania przeciwnowotworowego, wykazywał małą aktywność hamującą wobec cytochromu P-450.



23

Rysunek 10
Figure 10

Deaminaza adenozyńska (ADA) jest enzymem katalizującym przemianę adenozyńską do inozyńską. Pełni istotną rolę w różnicowaniu i dojrzewaniu komórek układu limfatycznego. Hamowanie aktywności tego enzymu może być wykorzystywane w leczeniu białaczek i chłoniaków. Inhibitorami deaminazy adenozyńskiej są zmodyfikowane nukleozydy: 1-deazaadenozyńskie czyli 3- β -D-rybofuranosylo-7-amino-3H-imidazo[4,5-*b*]pirydyna (**24a**) [19] oraz pochodne **24 b-e** [20].

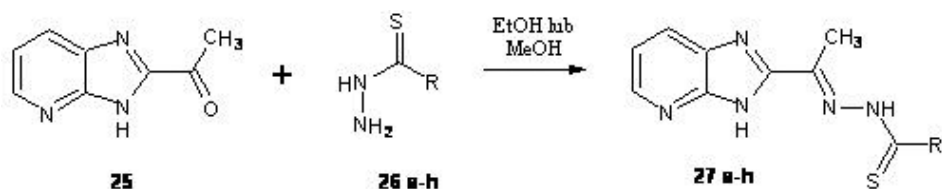


Rysunek 11

Figure 11

Reduktaza rybonukleotydowa (RNR) jest enzymem, z grupy redukaza, który bierze udział w syntezie deoksyrybonukleotydów, redukując difosforany nukleotydów. Ze względu na jej wysoką aktywność w komórkach nowotworowych jest atrakcyjnym celem chemioterapii. Enzym ten wykazuje silne oddziaływanie na czynniki wzrostu nowotworu.

Obecność ugrupowań tiosemikarbazydowych w pozycji 2 cząsteczek imidazo[4,5-*b*]pirydyny warunkuje, według Mylonasa i Mammalisa [21], wysoką aktywność przeciwnowotworową związków **27a-h**. Związki te są inhibitorami reduktazy rybonukleotydowej. Wykazują one pewną specyficzność, na przykład **27g** hamowała rozrost komórek czerniaka, pochodna **27e** raka jajnika.

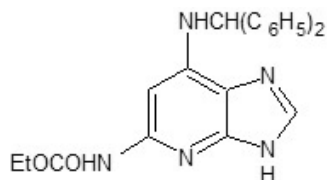


| | | | |
|-----------|--|-----------|-------------------------------------|
| 27 | R | 27 | R |
| a | -NH ₂ | e | -NHC(CH ₃) ₃ |
| b | -NHCH ₃ | f | -N(CH ₃) ₂ |
| c | -NHCH(CH ₃) | g | -4-chlorofenylamino |
| d | -NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | h | -4-nitrofenylamino |

Schemat 5

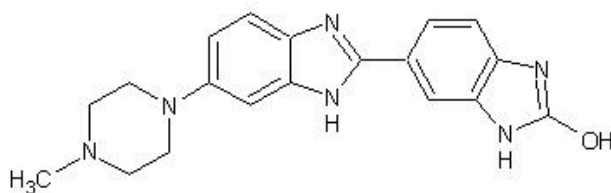
Scheme 5

Temple i in. [22] otrzymali związek **28** o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym.

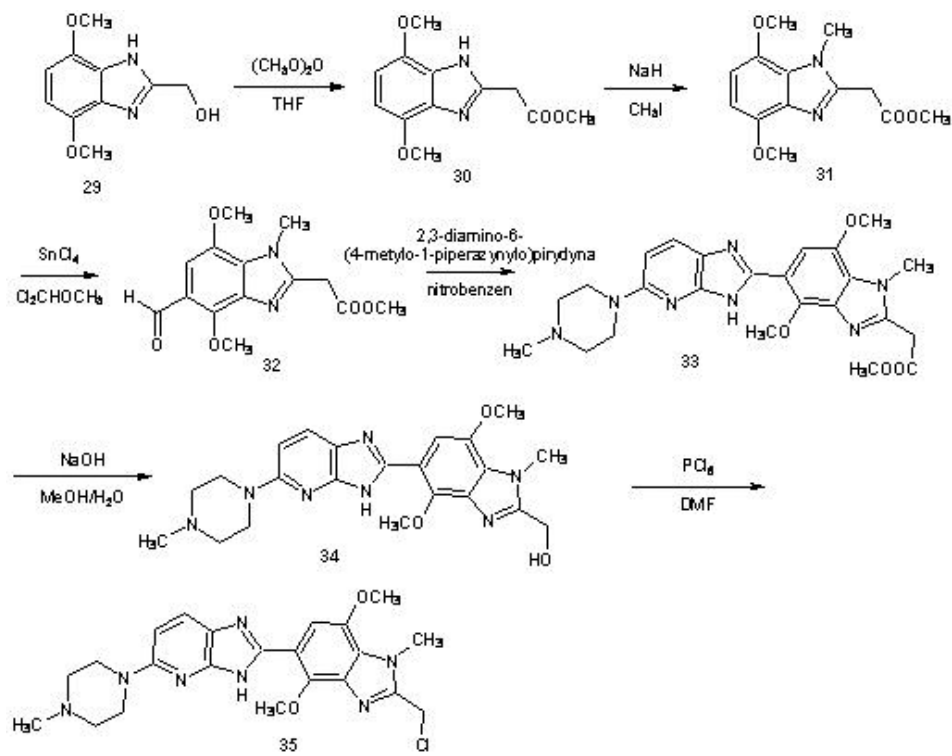
**28**

Rysunek 12
Figure 12

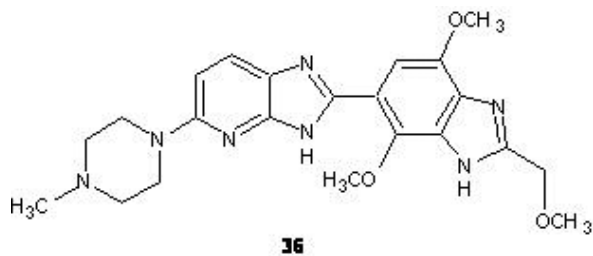
Blokerem podziału DNA komórek nowotworowych była 5-(4-metylo-1-piperazylo)-2-[(2-chlorometylo-1-metylo-4,7-dimetoksybenzimidazoilo)]-imidazo[4,5-*b*]pirydyna (**35**), otrzymana przez Singh i Lown [23], będąca azaanalogiem barwnika fluorescencyjnego HOECHST 33258 (2'-(4-hydroksyfenyleno)-5-(4-metylo-1-piperazylo)-2,5'-bis-1*H*-benzimidazol).

**HOECHST 33258**

Rysunek 13
Figure 13

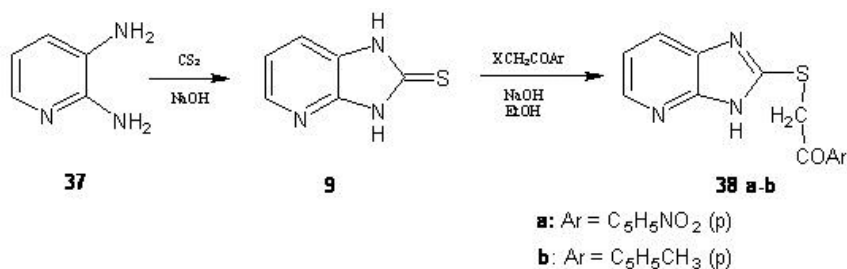


Ci sami autorzy, kontynuując syntezy i testy antyproliferacyjne *in vitro*, uzyskali następny azaanalog barwnika fluorescencyjnego HOECHST 33258 – związek **36**, który wykazał powinowactwo do wewnątrzkomórkowego DNA [24].



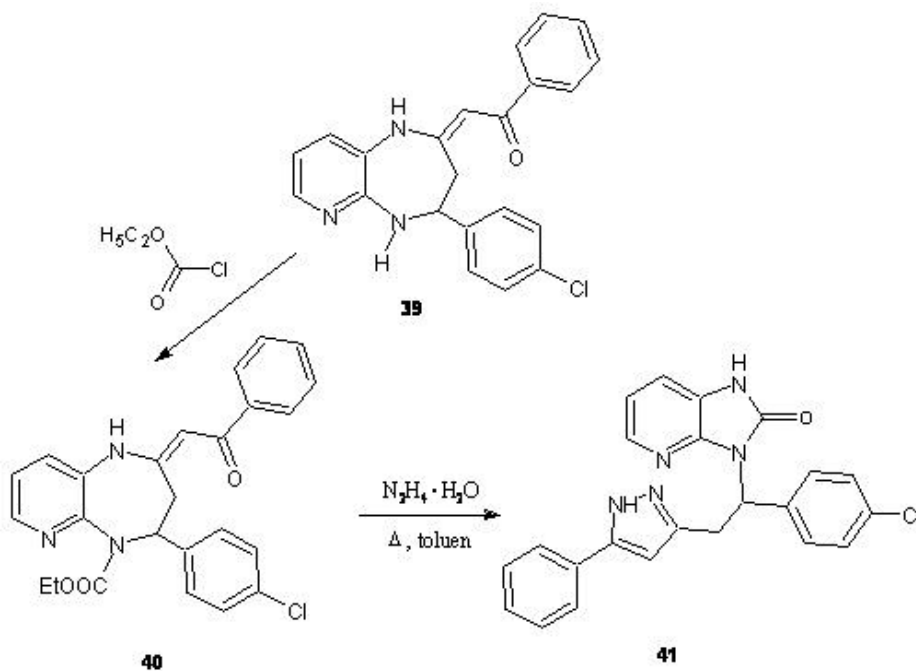
Rysunek 14
Figure 14

Liszkiewicz i in. [25] otrzymali szereg pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny o działaniu antyproliferacyjnym *in vitro* wobec komórek raka piersi, a najwyższą aktywność wykazywały pochodne **38 a i b**.



Schemat 7
Scheme 7

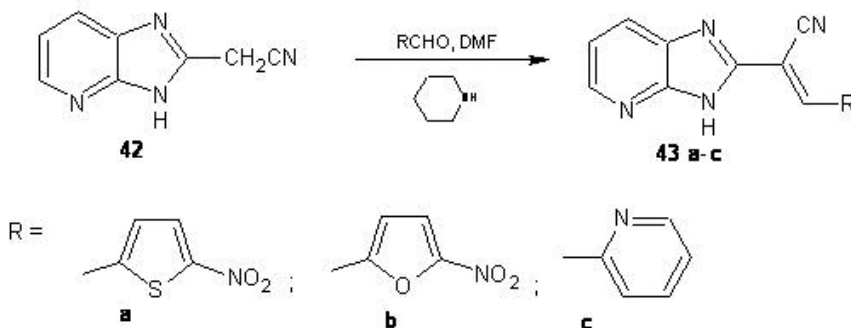
Kontynuując syntezy Liszkiewicz i in. [26] w wyniku konwersji układu tetrahydropirydo[2,3-*b*][1,4]diazepiny **40** otrzymały 3-(1-(*p*-chlorofenyleno)-2-(5-fenyl-1H-pirazol-3-yl)-etylo)-1,3-dihydroimidazol[4,5-*b*]pirydyn-2-on (**41**). W badaniach *in vitro* wykazywał on aktywność cytotoksyczną wobec ludzkich komórek nowotworowych: białaczki (HL-60), gruczolaka odbytnicy (SW-707), raka pęcherza moczowego (HCV-295), mięsaka macicy (MES-SA) i raka wątroby (HepG2).



Schemat 8
Scheme 8

Właściwości cytotoksyczne *in vitro* i przeciwbakteryjne wobec *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* wykazywała seria 2-(3-H-imidazo[3,4-*b*]piry-

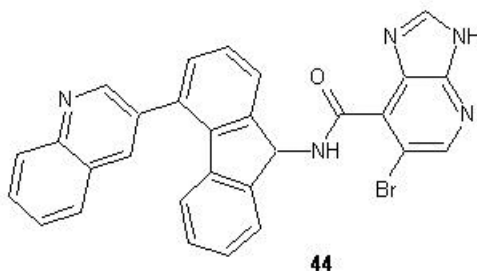
dyn-2-ylo)akrylonitryli **43 a-c** otrzymana przez Sączewskiego i in. [27]. W testach *in vitro* związki te powodowały zaburzenia podziału komórek rakowych w fazach G0/G1 oraz G2/M.



Schemat 9
Scheme 9

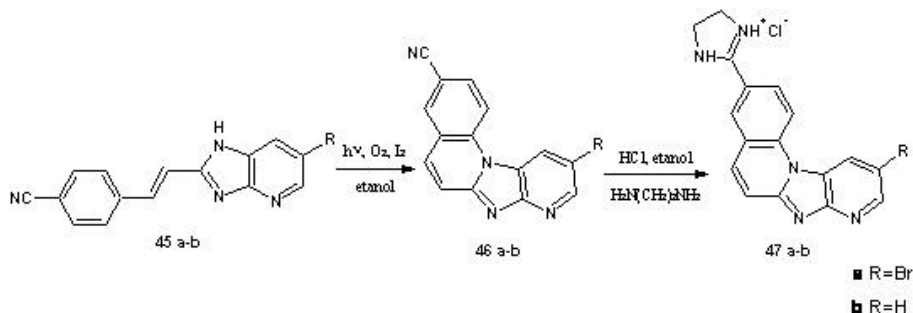
Białko HSP90 należy do rodziny cząsteczek opiekuńczych o właściwościach antyapoptotycznych. W warunkach fizjologicznych indukcja białek HSP następuje w odpowiedzi na zaistniałe czynniki stresowe: temperaturę, podwyższone stężenie jonów metali ciężkich, trucizny metaboliczne, wirusy czy bakterie [28]. W komórkach nowotworowych występuje nadekspresja białka HSP 90. Inhibitory ATP-azy HSP90 indukują proces apoptozy w komórkach rakowych, co powoduje utratę nieśmiertelności tych komórek.

Pochodna imidazo[4,5-*b*]pirydyny **44** jest inhibitorem ATP-azy białka szoku termicznego (HSP90) [29].



Rysunek 15
Figure 15

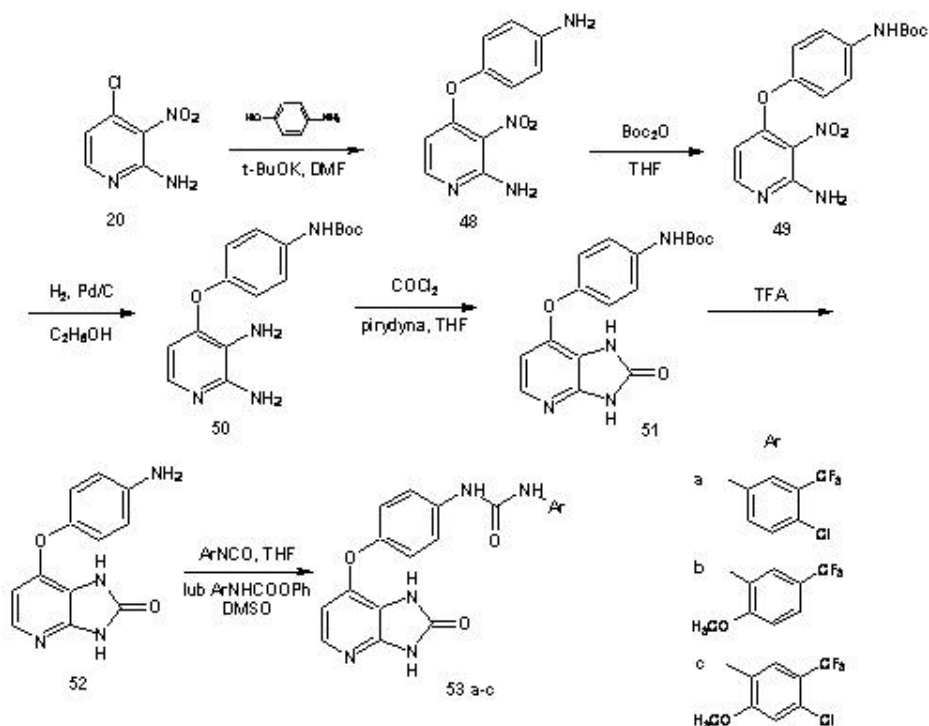
Zespół chorwackich badaczy [30] opublikował pracę dotyczącą aktywności biologicznej pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny. Testy *in vitro* potwierdziły silne działanie cytostatyczne *in vitro* na ludzkich komórkach nowotworowych, w sposób zależny od dawki. Związki **47a-b** indukowały apoptozę komórki, poprzez wiązanie się z cząsteczką DNA.



Schemat 10
Scheme 10

Kinaza BRAF jest zmutowaną kinazą serynowo-treoninową RAF, która powstaje wskutek mutacji polegającej na zamianie waliny w pozycji 600 na kwas glutaminowy. Ta zamiana powoduje 500-krotny wzrost aktywności kinazy. Kinaza BRAF wchodzi w skład szlaku sygnałowego MAPK, który uczestniczy w regulacji wzrostu i różnicowania komórek oraz ich proliferacji w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne [31]. Czerniak, rak jajnika, tarczycy i jelita grubego charakteryzują się nadekspresją kinazy BRAF. Nowotwory te są odporne na powszechnie stosowane leki cytotoksyczne i bardzo szybko dają przerzuty do innych tkanek.

Inhibitorem BRAF są pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny **53a-c** [32].



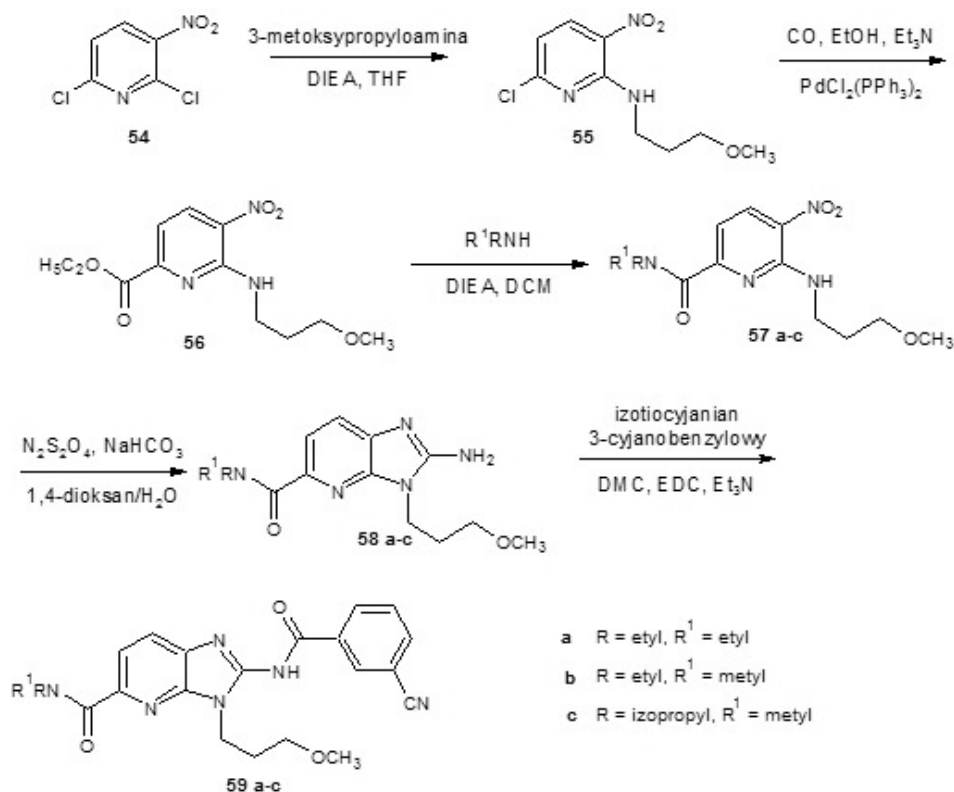
Schemat 11
Scheme 11

4. POCHODNE IMIDAZO[4,5-*b*]PIRYDINY O AKTYWNOŚCI ANTYNEURODEGENERACYJNEJ

Do chorób neurodegeneracyjnych zalicza się, między innymi choroby: Parkinsona, Alzheimer, płasawicę Huntingtona oraz stwardnienie rozsiane. Charakteryzują się one postępującym obumieraniem neuronów w określonych obszarach mózgu, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia równowagi biochemicznej w układzie nerwowym.

Adenozyna jest neuroprzekaznikiem hamującym aktywność neuronalną. Wiąże się z czterema podtypami receptorów adenozynowych: A_1 , A_{2A} , A_{2B} i A_3 . Receptory A_{2A} , znajdujące się w prążkowie (część kresomózgowia), modelują aktywność neuronów dopaminergicznych [33]. Ich uszkodzenie powoduje niedoczynność układu dopaminergicznego i rozwój choroby Parkinsona. Antagoniści receptora A_{2A} powodują wzrost aktywności neuronów dopaminergicznych, poprzez hamowanie wpływu adenozyny.

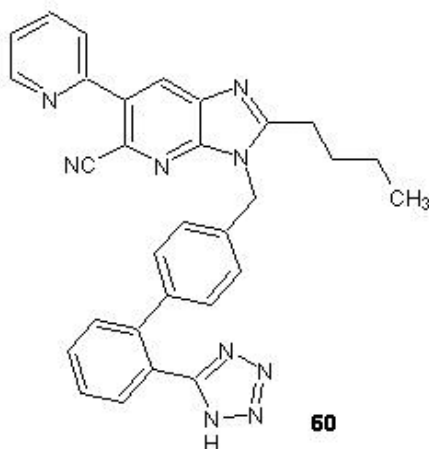
Inhibitorami receptorów adenozynowych A_{2A} były związki **59a-c**, otrzymane McGuinness i in. [34]. Mogą one być wykorzystane w leczeniu choroby Parkinsona.



Schemat 12
Scheme 12

Nieneuronalne komórki mikroglejowe o właściwościach immunologicznych, uczestniczą w utrzymaniu homeostazy układu nerwowego. Uszkodzenie mózgu lub infekcja może doprowadzić do nadmiernego pobudzenia mikrogleju a przez to do uruchomienia postępującego procesu neurodegeneracji [35].

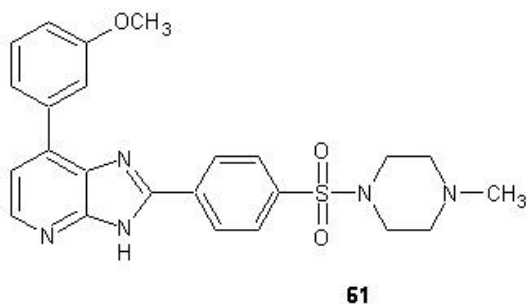
Pochodna imidazo[4,5-*b*]pirydyny **60** (KR-31360) hamuje nadaktywny mikroglej, poprzez zmniejszenie wydzielania mezoglejowego tlenu azotu i czynników prozapalnych (tj. $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) [36]. Związek ten działał neuroprotekcyjnie w modelu neurozapalnym *in vivo* i, według autorów, ma szansę być stosowany w leczeniu chorób neurozapalnych.



Rysunek 16
Figure 16

Kinaza syntazy glikogenu-3 (GSK 3), należąca do grupy kinaz serynowo-treoninowych, odpowiada za fosforylację białek m.in. białka tau czy dehydrogenazy pirogronianowej [37]. Zmiany aktywności GSK-3 obserwuje się w chorobie Alzheimera, a ostatnie wyniki badań wskazują na jej znaczenie w chorobie Parkinsona. Zwiększona aktywność GSK 3 prowadzi do powstania hiperfosforylowanego białka tau, które tworzy wewnątrz neuronów agregaty (splątki neurofibrylarne), przyspieszające obumieranie neuronów.

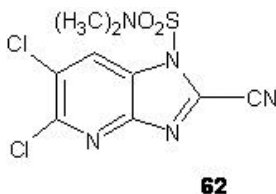
Zdolność hamowania kinazy syntazy glikogenu 3 posiada 7-(3-metoksyfenyleno)-2-(4-((4-metylopiperazyn-1-ylo)sulfonylo)-fenyleno)-3H-imidazo[4,5-*b*]pirydyna (**61**), otrzymana przez Arvidsson'a i in. [38].



Rysunek 17
Figure 17

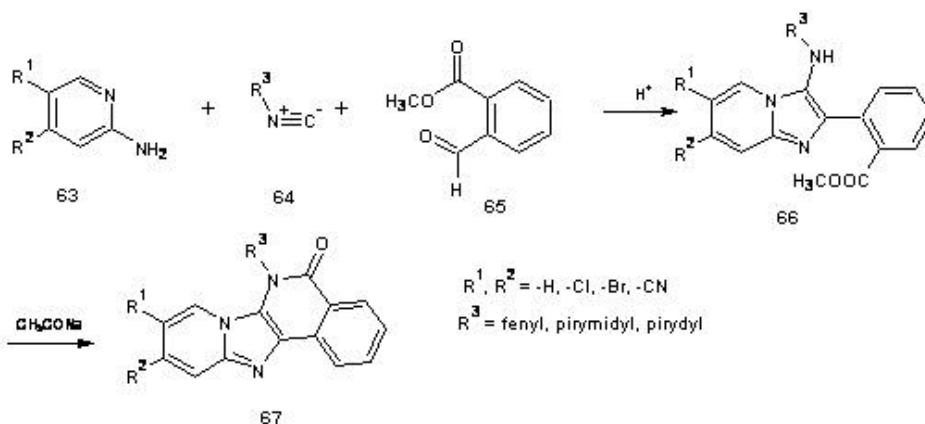
5. POCHODNE IMIDAZO[4,5-*b*]PIRYDINY O RÓŻNEJ AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ

Wysoką **aktywność przeciwgrzybiczą** wykazywał związek **62**, otrzymany przez Giraudona i in. [39].



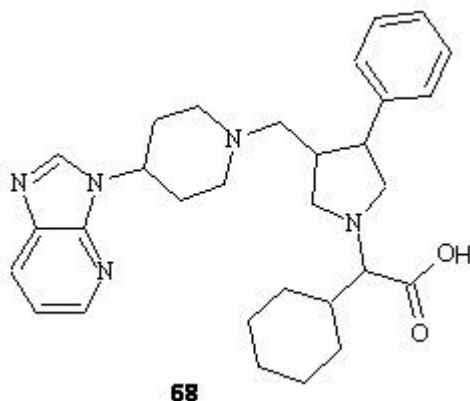
Rysunek 18
Figure 18

Związki policykliczne, pochodne 3,4-dihydroimidazo[4,5-*b*]pirydyn-5-onów **67** [40], wykazywały w badaniach *in vitro* i *in vivo* **aktywność przeciw wirusowi HIV**. Hamowały one odwrotną transkryptazę zmutowanych szczepów wirusa HIV opornych na leki antyretrowirusowe.

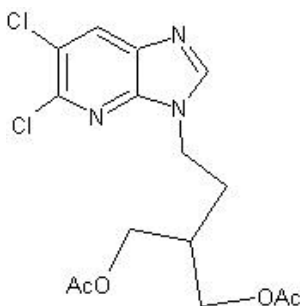


Schemat 13
Scheme 13

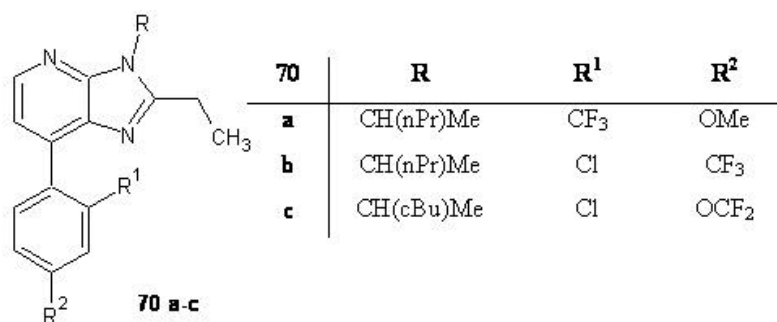
Antagonistą receptora CCR5 była pochodna **68** otrzymana przez Kim'a i in. [41]. Receptor CCR5 jest koreceptorem koniecznym do fuzji wirusa do komórki. W badaniach genetycznych wykryto, że osoby z mutacją genu kodującego CCR5, powodującą zmniejszenie występowania tego receptora na powierzchni komórek, są wysoce odporne na infekcje wywołane wirusem HIV-1, a zainfekowani wykazują znaczne opóźnienie rozwoju AIDS.

**68**Rysunek 19
Figure 19

Najwyższą aktywność **przeciw wirusowi cytomegalii, wirusowi *Herpes simplex* oraz wirusowi półpaśca** wykazał związek **69**, otrzymany przez Cundy i in. [42]. Odczyn zapalny wywołany przez miejscowe lub uogólnione zakażenie wirusami cytomegalii lub opryszczki może być częściowo odpowiedzialny za powstawanie miażdżycy.

**69**Rysunek 20
Figure 20

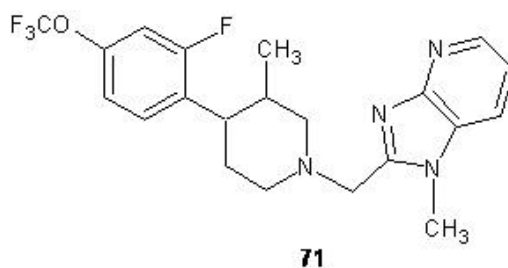
Arvanitis i in. [43] zsyntezowali serię **pochodnych 70a-c** o potencjalnym **działaniu anksjolitycznym (przeciwlękowym)**. Ich mechanizm działania polegał na blokowaniu działania kortykoliberyny (CRH). Hormon ten wzmacnia wydzielanie kortykotropiny przysadkowej i kortyzolu w nadnerczach. Hamowanie aktywności CRH może prowadzić do tłumienia lęku i objawów depresji [44].



Rysunek 21

Figure 21

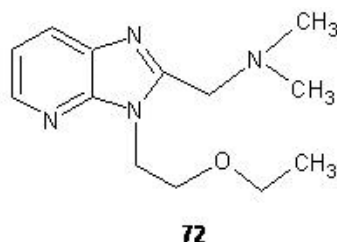
Działanie przeciwpsychotyczne wykazał związek **70** otrzymany przez Zhanga i in. [45].



Rysunek 22

Figure 22

Aktywności przeciwalergiczna i przeciwhistaminowa wykazywała 3-etoksyetylo-2-*N,N*-dimetyloaminometyloimidazo[4,5-*b*]pirydyna (**72**), którą opatentowali Giani i in. [46].

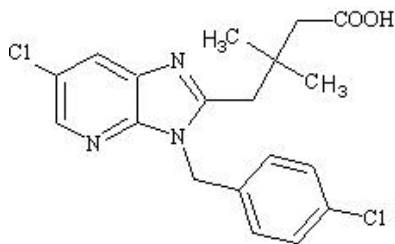


Rysunek 23

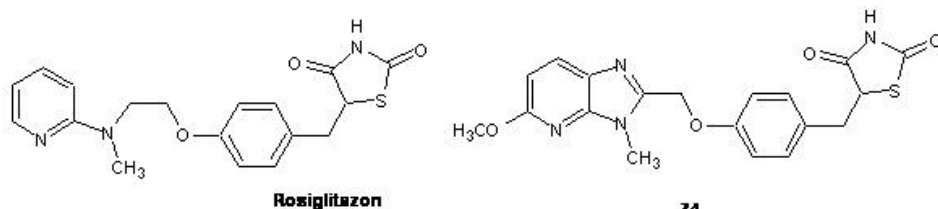
Figure 23

Działanie antyagregacyjne płytek krwi wykazuje związek **73** [37]. Jest antagonistą receptora tromboksanu (TXA₂) [47]. TXA₂ jest jednym z głównych metabolitów powstających w kaskadzie przemian kwasu arachidonowego. Jego działanie

polega na kurczeniu mięśni gładkich naczyń krwionośnych i wpływie na agregację trombocytów.

**73**Rysunek 24
Figure 24

Japońscy naukowcy [48] otrzymali 5-[4-(5-metoksy-3-metylo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pirydyn-2-ylometoksy)benzylo]-tiazolidyn-2,4-dion (74), analog leku przeciwcukrzycowego – Rosiglitazonu. W badaniach odznaczał się dobrą dostępnością biologiczną i aktywnością hipoglikemiczną po podaniu *per os*, przy braku działań niepożądanych.

**Rosiglitazon****74**Rysunek 25
Figure 25

PODSUMOWANIE

Na świecie zarejestrowano kilka leków o różnorodnym działaniu farmakologicznym, zawierających w swej budowie układ imidazo[4,5-*b*]pirydyny. Są to: Norblastyna o działaniu przeciwhistaminowym, Tenatoprazol o aktywności przeciwwrzodowej i Sulmazol działający inotropowo dodatnio.

W pracy przedstawiono wybrane syntezy chemiczne, struktury i mechanizmy działania pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny aktywnych przeciwwrzodowo, przeciwnowotworowo *in vitro*, antyneurodeneneracyjnie oraz przeciwcukrzycowo. Pochodne te są w różnych fazach badań i niektóre z nich mają szansę znaleźć zastosowanie w medycynie.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] W.J. Parsons, V. Ramkumar, G.L. Stiles, *Mol. Pharmacy*, 1988, **33**, 441.
- [2] M. Zając, E. Pawełczyk, A. Jelińska, *Chemia leków*, Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej w Poznaniu, 2006.
- [3] P. Barraclough, J.W. Black, D. Cambridge, D. Collard, D. Firmin, V.P. Gerskowitch, R.C. Glen, H. Giles, A.P. Hill, R.A.D. Hull, R. Iyer, W.R. King, C.O.Kneen, J.C. Lindon, M.S. Nobbs, P. Randall, G.P.Shah, S. Smith, S.J. Vine, M.V. Whiting, J.M. Williams, *J. Med. Chem.* 1990, **33**, 2231.
- [4] M.M.L. Janssens, P.H. Howarth, *Clin. Rev. Allergy*, 1993, **11**, 111.
- [5] N. Matsuishi, H. Takeda, K. Iizumi, K. Murakami, A. Hisamitsu, patent US 4808596; www.ip.com (accessed 10.03 2012).
- [6] Y. Mao, X. Zhang, L. Li, B. Yuan, G. Lu, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2008, **50**, 75.
- [7] J.P. Galmiche, S. Bruley Des Varannes, P. Ducrotté, S. Sacher-Huvelin, F. Vavasseur, A. Taccoen, P. Fiorentini, M. Homerin, *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2004, **19**, 655.
- [8] S. Sripathi, R.R. Bojja, V.R. Karnati, V.V.N.K.V. Prasada Raju, M.D. Khunt, *Org. Process Res. Dev.*, 2009, **13**, 804.
- [9] S. Piras, M. Loriga, G. Paglietti, *Il Farmaco*, 1993, **48**, 1249.
- [10] P.J. Zimmermann, Ch. Brehm, A. Palmer, M.V. Chiesa, W.A. Simmon, S. Postius, W. Kromer, E. Sturm, W. Buhr, WO 2005/123730, 2005, CA. **144**, 88289.
- [11] F.E. Janssens, J.E.G. Guillemont, F.M. Sommen, J.F. Bonfanti, WO 2008/090200, CA: 2008, **149**, 200952.
- [12] H.Y. Yoo, K.J. Chung, M.S. Chang, S.G. Kim, W.S. Choi, D P Kang, J.M. Lee, J.H. Paek, K.B. Kim, S.H. Park, Y.H. Kim, K.H. Seo, patent WO/1997/003077, www.ip.com (accessed 21.04. 2012).
- [13] W. Janiec, *Farmakodynamika*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008.
- [14] H. Graboyes, A.R. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 6421.
- [15] T. Itoh, K. Ono, T. Sugawara, Y. Mizuno, *J. Heterocycl. Chem.*, 1982, **19**, 513.
- [16] P. Lan, W.N. Chen, W.M. Chen, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 77.
- [17] V. Bavetsias, C. Sun, N. Boulouc, J. Reynisson, P. Workman, S. Linardopoulos, E. MacDonald, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 6567.
- [18] V. Bavetsias, J.M. Large, C. Sun, N. Boulouc, M. Kosmopoulou, M. Matteucci, N.E. Wilsher, V. Martins, J. Reynisson, B. Atrash, A. Faisal, F. Urban, M. Valenti, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 5213.
- [19] I. Gillerman, B. Fischer, *J. Med. Chem.* 2011, **54**, 107.
- [20] G. Cristalli, S. Costanzi, C. Lambertucci, G. Lupidi, S. Vittori, R. Volpini, E. Camaioni, *Med. Res. Rev.*, 2001, **21**, 105.
- [21] S. Mylonas, A.Mamalis, *J. Heterocycl. Chem.*, 2005, **42**, 1273.
- [22] C. Temple Jr, B.H. Smith, R.D. Elliott, J.A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, 1973, **16**, 292.
- [23] A.K. Singh, J.W. Lown, *Synth. Commun.*, 1998, **28**, 4059.
- [24] A.K. Singh, J.W. Lown, *Synth. Commun.*, 2000, **30**, 923.
- [25] H. Liszkiewicz, M.W. Kowalska, W. Nawrocka, A. Wójcicka, J. Wietrzyk, A. Nasulewicz, M. Pełczyńska, A. Opolski, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2003, **12**, 2725.
- [26] H. Liszkiewicz, W.P. Nawrocka, B. Sztuba, J. Wietrzyk, J. Jaroszewicz, A. Nasulewicz, M. Pełczyńska, *Acta Pol Pharm.*, 2011, **68**, 349.
- [27] F. Sączewski, A. Stencel, A.M. Bieńczak, K.A. Langowska, M. Michaelis, W. Werel, R. Hałasa, P. Reszka, P.J. Bednarski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, **43**, 1847
- [28] A. Kaźmierczuk, Z.M. Kiliańska, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2009, **63**, 502.
- [29] Y.L. Janin, *Drug Discovery Today*, 2010, **15**, 342.
- [30] M. Hranjec, B. Lučić, I. Ratkaj, S.K. Pavelić, I. Piantanida, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 2748.

- [31] P.T. Wan, M.J. Garnett, S.M. Roe, S. Lee, D. Niculescu-Duvaz, V.M. Good, C.M. Jones, C.J. Marshall, et al., *Cell*, 2004, **116**, 855.
- [32] D. Niculescu-Duvaz, C. Gaulon, H. Dijkstra, I. Niculescu-Duvaz, A. Zambon, D. Menard, B.M.J.M. Suijkerbuijk, A. Nourry, L. Davies, H. Manne, F. Friedlos, L. Ogilvie, D. Hadley, S. Whitaker, R. Kirk, A. Gill, et al., *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 2255.
- [34] D. Turzyńska, A. Skórzewska, A. Sobolewska, A. Płaźnik, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2005, **14**, 1.
- [35] B.F. McGinness, A.G. Cole, G. Dong, M.R. Brescia, Y. Shao, I. Henderson, P.G. Wines, E. Quadros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 6845.
- [36] K. Nakajima, S. Kohsaka, *Neurosci. Res.*, 1993, **17**, 187.
- [37] J. Ock, S. Kim, K.Y. Yi, N.J. Kim, H.S. Han, *Biochem. Pharmacol.*, 2010, **79**, 596.
- [38] G.V. Rayasam, *Br. J. Pharmacol.*, 2009, **156**, 885.
- [39] P.I. Arvidsson, E. Arzel, J. Burrows, M. Claesson, C. Ray, T. Rein, D. Rotticci, P. Soederman, WO 2007/040438, 2007, www.ip.com.
- [40] R. Giraudon, G. Santini, patent US 4579853, www.ip.com (accessed 30.04 2012).
- [41] B.R.R. Kesteleyn, W.B.G. Schepens, K.I.E. Amssoms, WO 2007/113290, 2007, www.ip.com.
- [42] D. Kim, L. Wang, J.J. Hale, Ch.L. Lynch, R.J. Budhu, M. MacCoss, S.G. Mills, L. Malkowitz, S.L. Gould, J.A. DeMartino, M.S. Springer, D. Hazuda, M. Miller, J. Kessler, R.C. Hrin, G. Carver, A. Carella, K. Henry, J. Linebergher, W.A. Schleif, E.A. Emini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 2129.
- [42] D.J. Cundy, G. Holan, M. Otaegui, G.W. Simpson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, **7**, 669; J.L. Anderson, J.F. Carlquist, J.B. Muhlestein, et. Al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, **32**, 35.
- [43] A.G. Arvanitis, J.T. Rescinito, C.R. Arnold, R.G. Wilde, G.A. Cain, J.H. Sun, Jia-Sheng Yan, C.A. Teleha, L.W. Fitzgerald, J. McErloy, R. Zaczek, P.R. Hartig, S. Grossman, S.P. Arneric, P.J. Gilligan, R.E. Olson, D.W. Robertson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 125.
- [44] W. Kostowski, Z.S. Herman, *Farmakologia, Podstawy farmakoterapii*, Wyd. PZWL, 2005, Wyd. **III**, Tom I-II.
- [45] L. Zhang, M.A. Brodney, J. Candler, A.C. Doran, A.J. Duplantier, I.V. Efremov, E. Evrard, K. Kraus, A.H. Ganong, J.A. Haas, A.N. Hanks, K. Jenza, J.T. Lazzaro, N. Maklad, S.A. McCarthy, W. Qian, B.N. Rogers, M.D. Rottas, C.J. Schmidt, J.A. Siuciak, F.D. Tingley, A.Q. Zhang, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 1724.
- [46] R. Giani, patent EP 0397615 A3, www.ip.com (accessed 22.03 2012).
- [47] E. Nicolai, J. Goyard, T. Benchetrit, J.M. Teulon, F. Caussade, A. Virone, Ch. Delchambre, A. Cloarec, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 1175.
- [48] M. Oguchi, K. Wada, H. Honma, A. Tanaka, T. Kaneko, S. Sakakibara, J. Ohsumi, N. Serizawa, T. Fujiwara, H. Horikoshi, T. Fujita, *J. Med. Chem.* 2000, **43**, 3052.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 października 2012