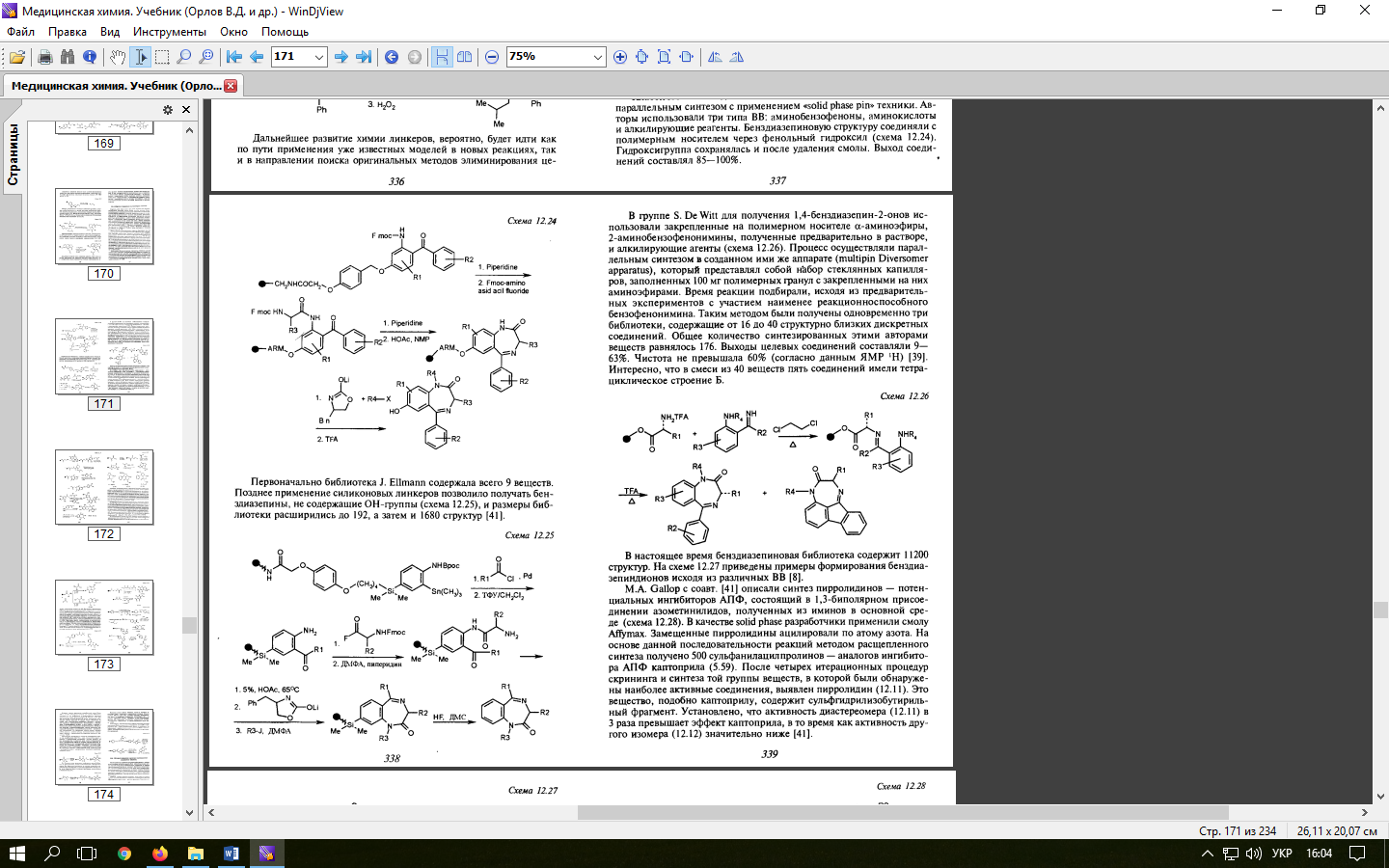
**Тема: Синтез гетероциклічних сполук.**

Вероятно, solid phase синтез еще долго оставался бы методом, специфически присущим химии белков, если бы пептиды обладали подходящими фармакокинетическими свойствами. К сожалению, их невозможно применять в качестве пероральных средств по причине низкой биодоступности и легкости расщепления протеолитическими Ф, но определенные структурные фрагменты пептидов могут быть использованы в дизайне малых органических молекул. Именно в направлении поиска ускоренных методов синтеза последних и развивается сегодня химия solid phase. Первое сообщение относительно возможности применения технологии твердофазного синтеза для создания библиотеки малых молекул (бенздиазепинов) было опубликовано в 1992 г. J. EUmann и его учеником В. Bunin. Эта публикация вызвала большой интерес. Несколько позднее стало известно и о работах S. DeWitt, также связанных с синтезом бенздиазепинов.

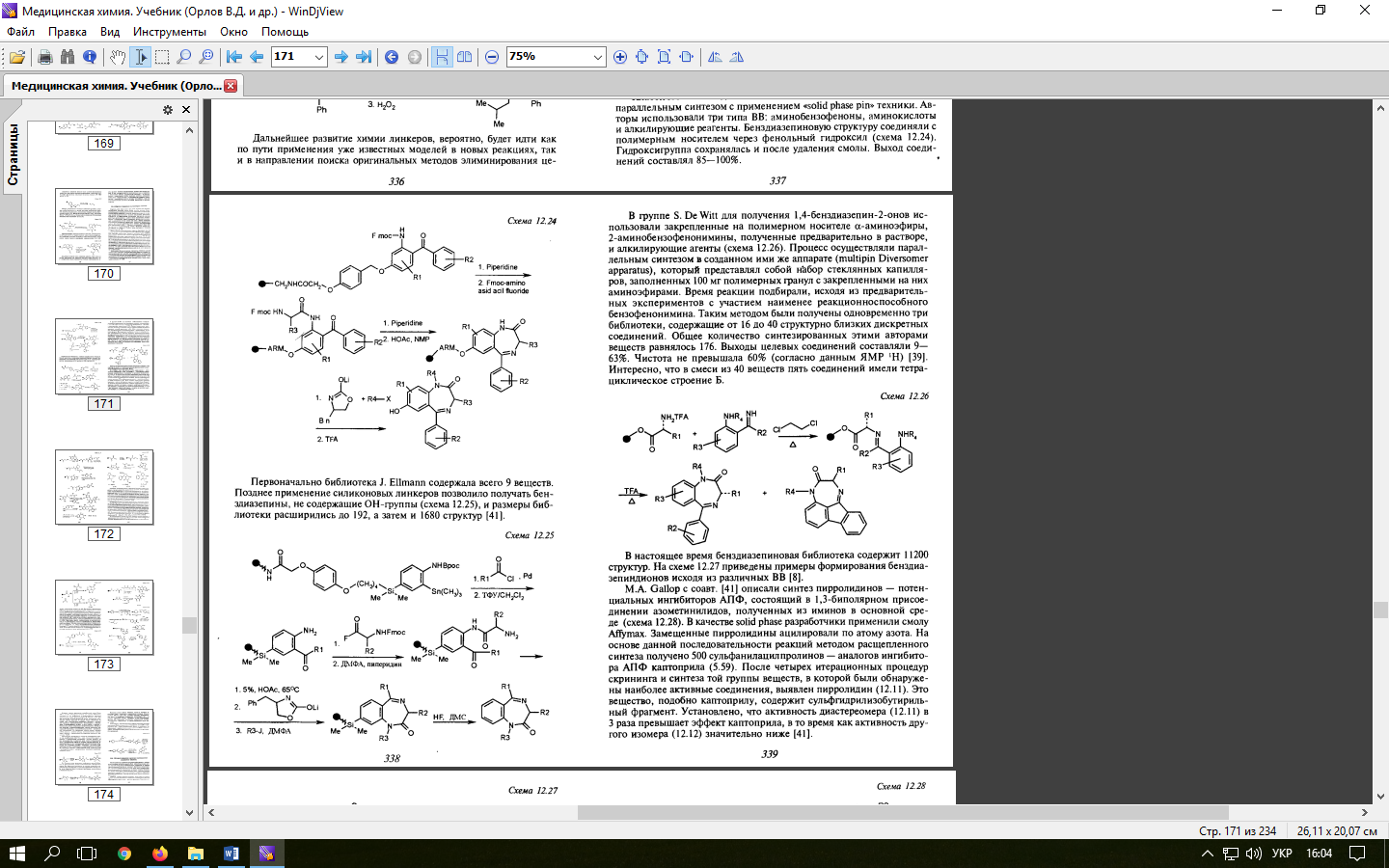
Выбор именно гетероциклических структур обусловлен тем, что азотсодержащие гетероциклы представляют собой тот класс соединений, в котором поиск новых лидеров в настоящее время наиболее результативен. Большинство веществ этой группы удовлетворяют так называемому «принципу лекарствоподобия». В этом классе много «привилегированных» структур, таких как бенздиазепины. С последними ассоциируется не только анксполитическая активность и наличие анальгетических свойств, обусловленных селективным связыванием с опиоидными рецепторами к-подтипа, но и способность выступать в качестве ингибиторов гликопротеинов IIb/Ша, холецистокининов А и В, а также фарнезилтрансферазы и обратимой транскриптазы, что важно для поиска анти-ВИЧ средств. Веществ со столь широким спектром фармакологических свойств вне этого класса не так уж много. Классическая бенздиазепиновая библиотека J. Ellmann создана параллельным синтезом с применением «solid phase pin» техники. Авторы использовали три типа ВВ: аминобензофеноны, аминокислоты и алкилирующие реагенты. Бенздиазепиновую структуру соединяли с полимерным носителем через фенольный гидроксил (схема 12.24). Гидроксигруппа сохранялась и после удаления смолы. Выход соединений составлял 85—100%.

Схема 12.24



Первоначально библиотека J. Ellmann содержала всего 9 веществ. Позднее применение силиконовых линкеров позволило получать бенздиазепины, не содержащие ОН-группы (схема 12.25), и размеры библиотеки расширились до 192, а затем и 1680 структур.

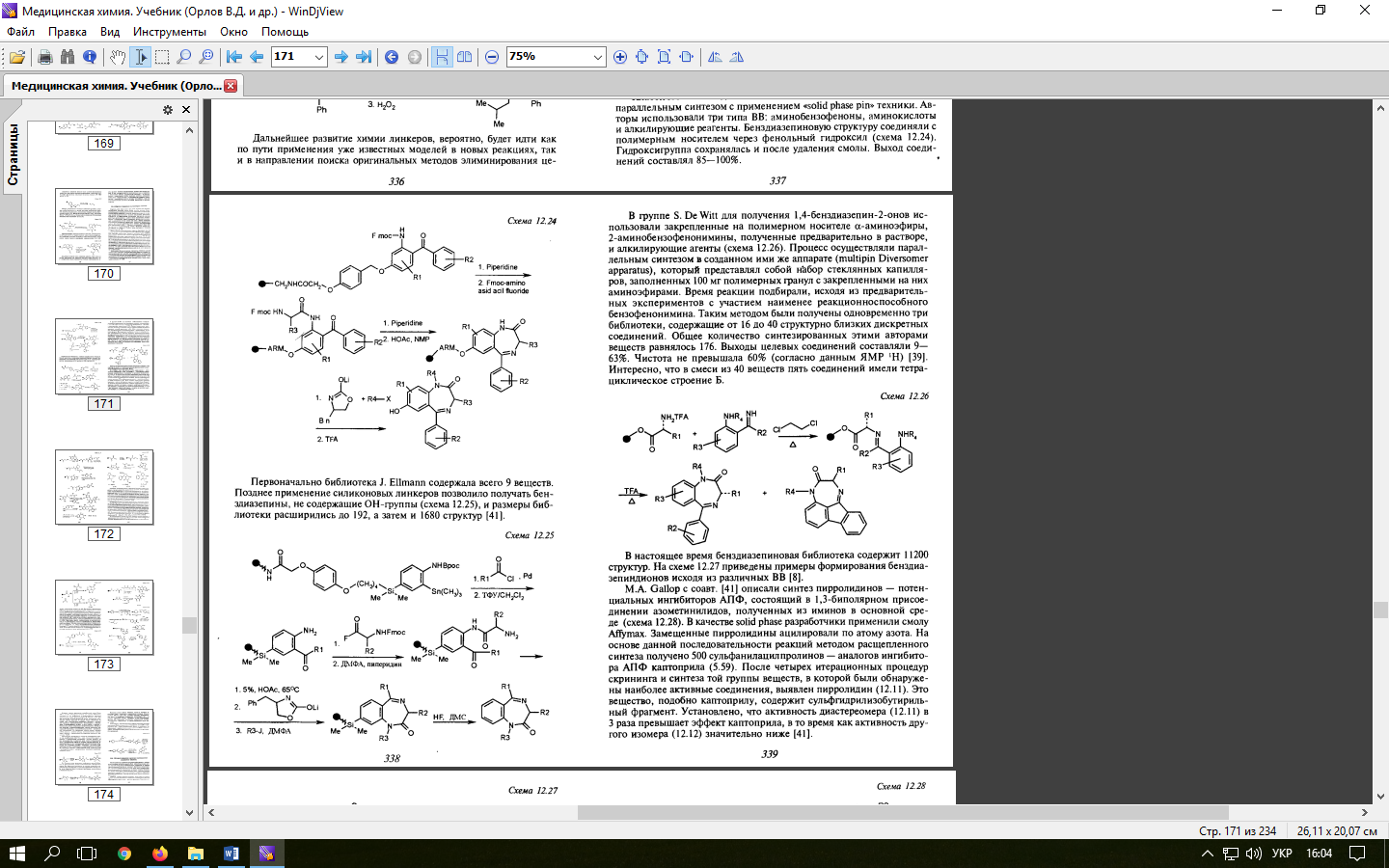
Схема 12.25



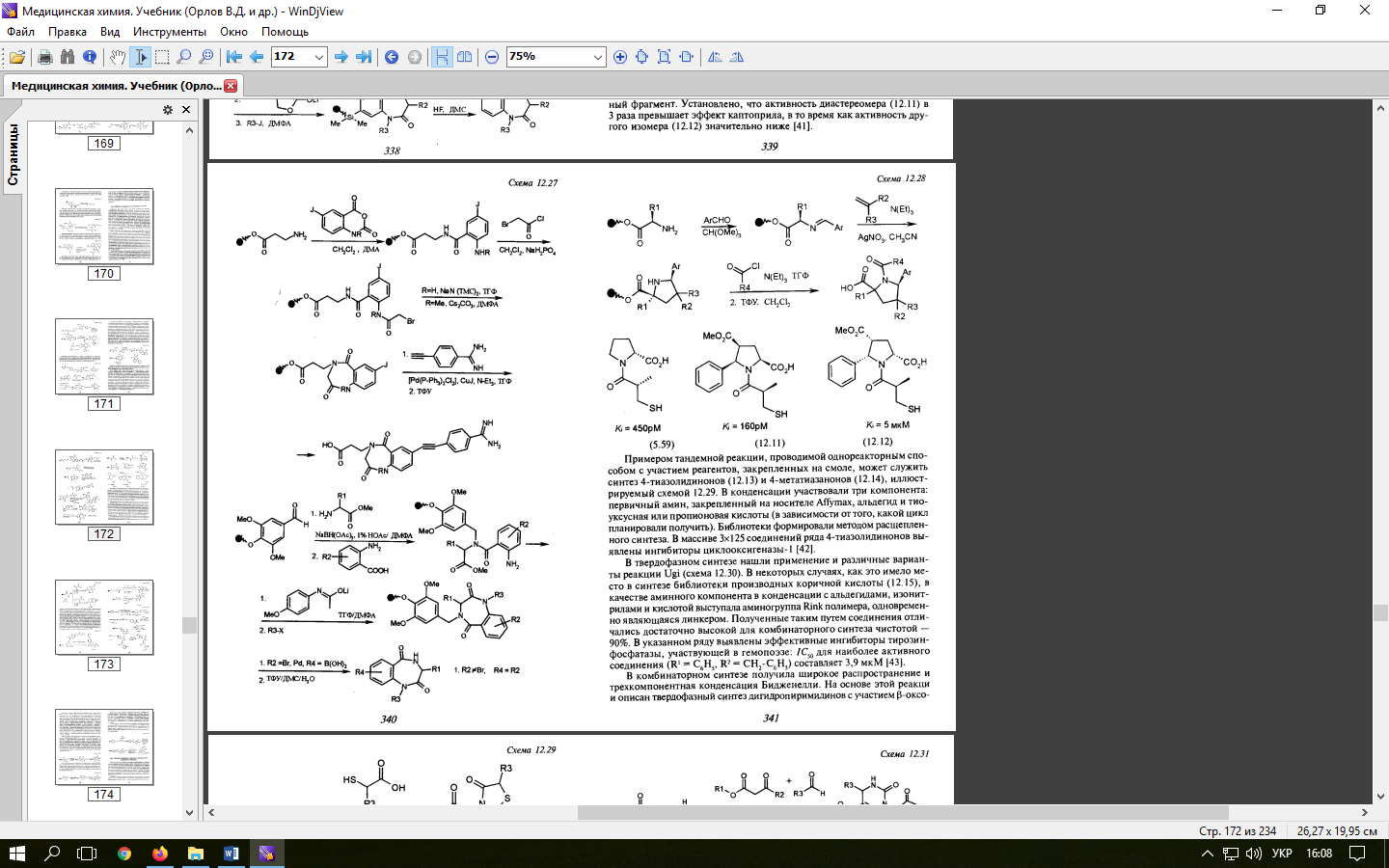
В группе S. De Witt для получения 1,4-бенздиазепин-2-онов использовали закрепленные на полимерном носителе а-аминоэфиры, 2-аминобензофенонимины, полученные предварительно в растворе, и алкилирующие агенты (схема 12.26). Процесс осуществляли параллельным синтезом в созданном ими же аппарате (multipin Diversomer apparatus), который представлял собой н'абор стеклянных капилляров, заполненных 100 мг полимерных гранул с закрепленными на них аминоэфирами. Время реакции подбирали, исходя из предварительных экспериментов с участием наименее реакционноспособного бензофенонимина. Таким методом были получены одновременно три библиотеки, содержащие от 16 до 40 структурно близких дискретных соединений. Общее количество синтезированных этими авторами веществ равнялось 176. Выходы целевых соединений составляли 9—

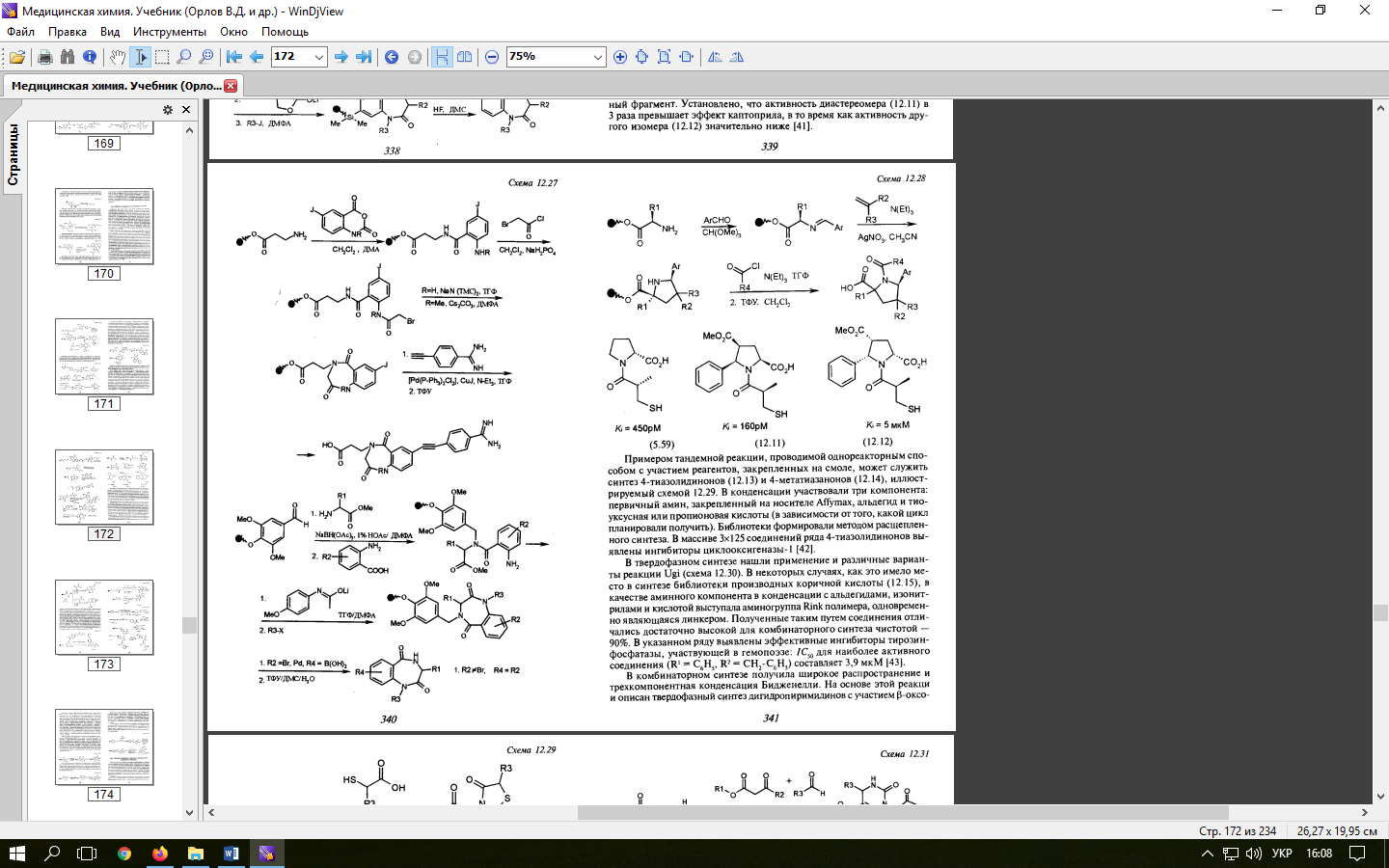
63%. Чистота не превышала 60% (согласно данным ЯМР 'Н). Интересно, что в смеси из 40 веществ пять соединений имели тетрациклическое строение Б.

Схема 12.26



В настоящее время бенздиазепиновая библиотека содержит 11200 структур. На схеме 12.27 приведены примеры формирования бенздиа- зепиндионов исходя из различных ВВ. М.А. Gallop с соавт. описали синтез пирролидинов — потенциальных ингибиторов АПФ, состоящий в 1,3-биполярном присоединении азометинилидов, полученных из иминов в основной среде (схема 12.28). В качестве solid phase разработчики применили смолу Апутах. Замещенные пирролидины ацилировали по атому азота. На основе данной последовательности реакций методом расщепленного синтеза получено 500 сульфанилацилпролинов — аналогов ингибитора АПФ каптоприла (5.59). После четырех итерационных процедур скрининга и синтеза той группы веществ, в которой были обнаружены наиболее активные соединения, выявлен пирролидин (12.11). Это вещество, подобно каптоприлу, содержит сульфгидрилизобутирильный фрагмент. Установлено, что активность диастереомера (12.11) в 3 раза превышает эффект каптоприла, в то время как активность другого изомера (12.12) значительно ниже.

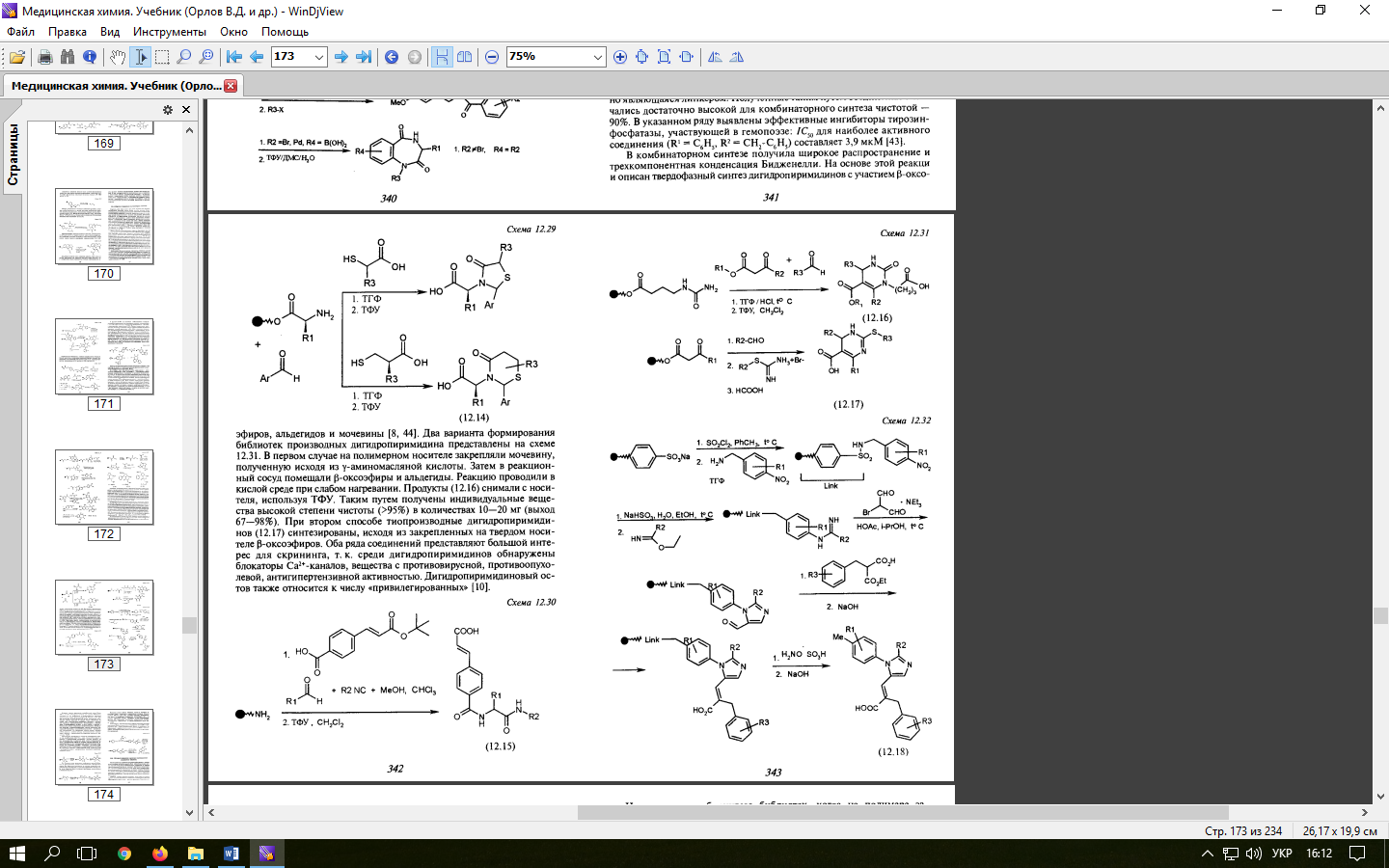




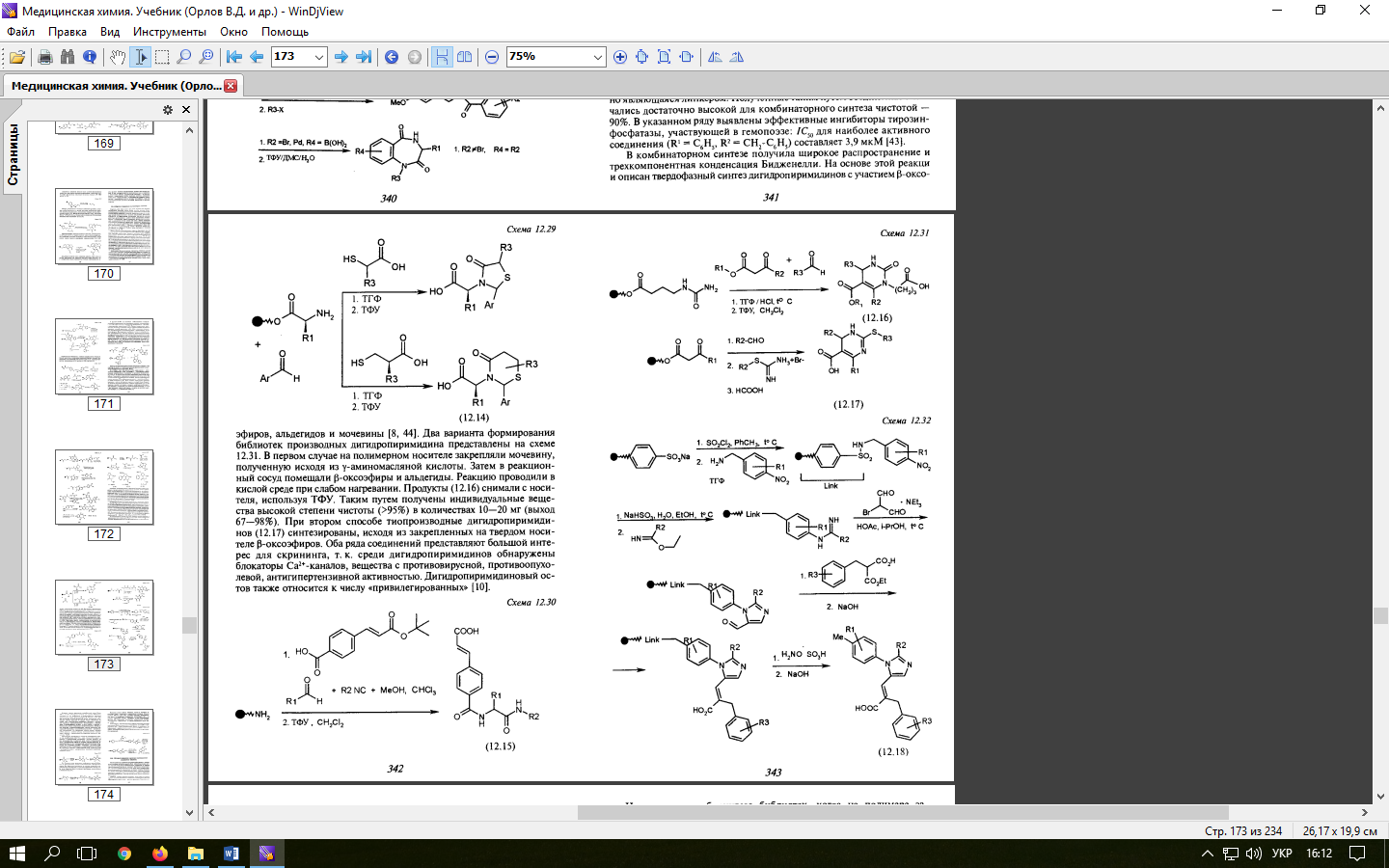
Примером тандемной реакции, проводимой однореакторным способом с участием реагентов, закрепленных на смоле, может служить синтез 4-тиазолидинонов (12.13) и 4-метатиазанонов (12.14), иллюстрируемый схемой 12.29. В конденсации участвовали три компонента: первичный амин, закрепленный на носителе Affymax, альдегид и тиоуксусная или пропионовая кислоты (в зависимости от того, какой цикл

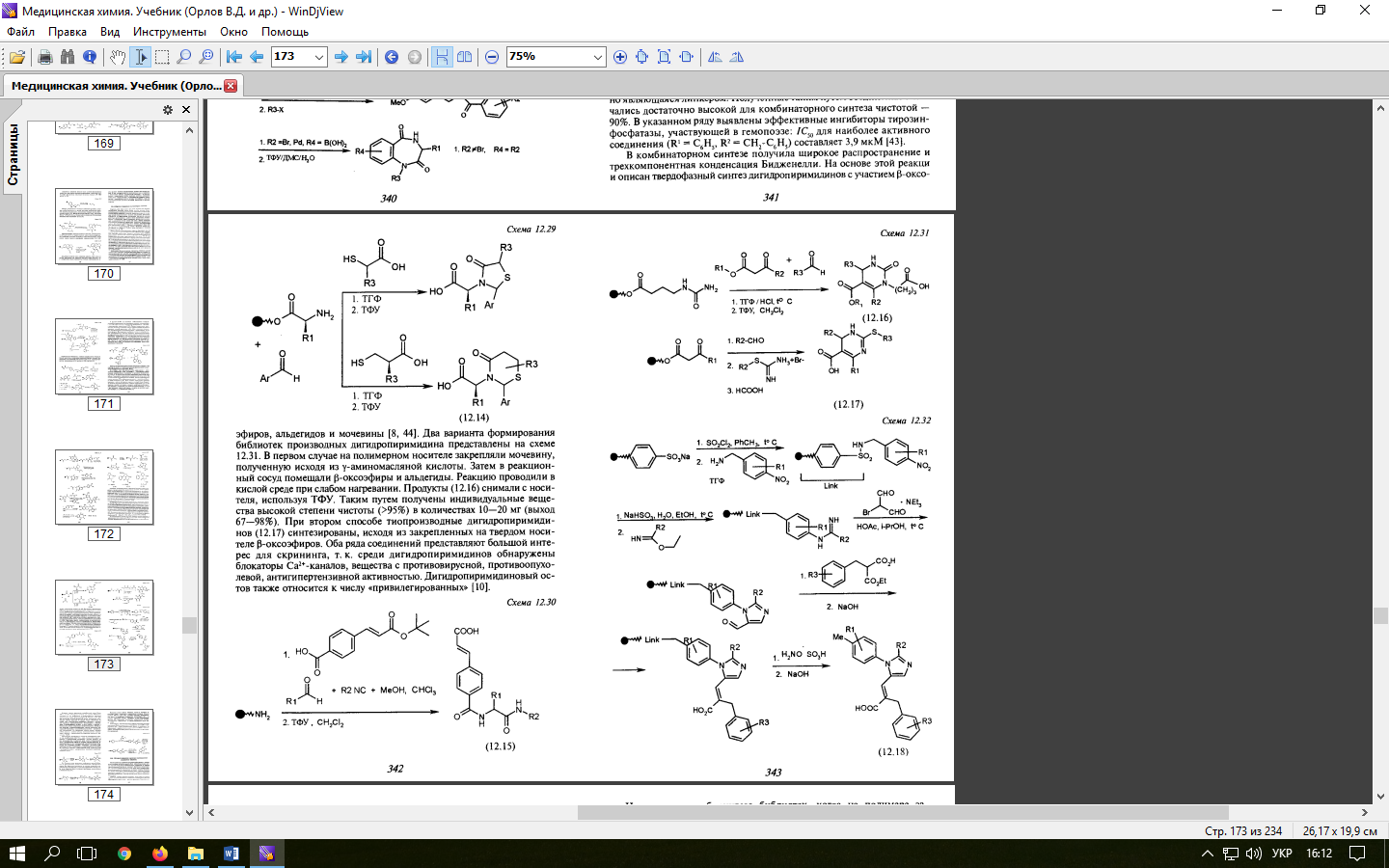
планировали получить). Библиотеки формировали методом расщепленного синтеза. В массиве 3x125 соединений ряда 4-тиазолидинонов выявлены ингибиторы циклооксигеназы-1.

В твердофазном синтезе нашли применение и различные варианты реакции Ugi (схема 12.30). В некоторых случаях, как это имело место в синтезе библиотеки производных коричной кислоты (12.15), в качестве аминного компонента в конденсации с альдегидами, изонитрилами и кислотой выступала аминогруппа Rink полимера, одновременно являющаяся линкером. Полученные таким путем соединения отличались достаточно высокой для комбинаторного синтеза чистотой — 90%. В указанном ряду выявлены эффективные ингибиторы тирозинфосфатазы, участвующей в гемопоэзе; 1С50 для наиболее активного соединения (R1 = С6Н5, R2 = СН2-С6Н5) составляет 3,9 мкМ. В комбинаторном синтезе получила щирокое распространение и трехкомпонентная конденсация Бидженелли. На основе этой реакци и описан твердофазный синтез дигидропиримидинов с участием р-оксо- эфиров, альдегидов и мочевины.



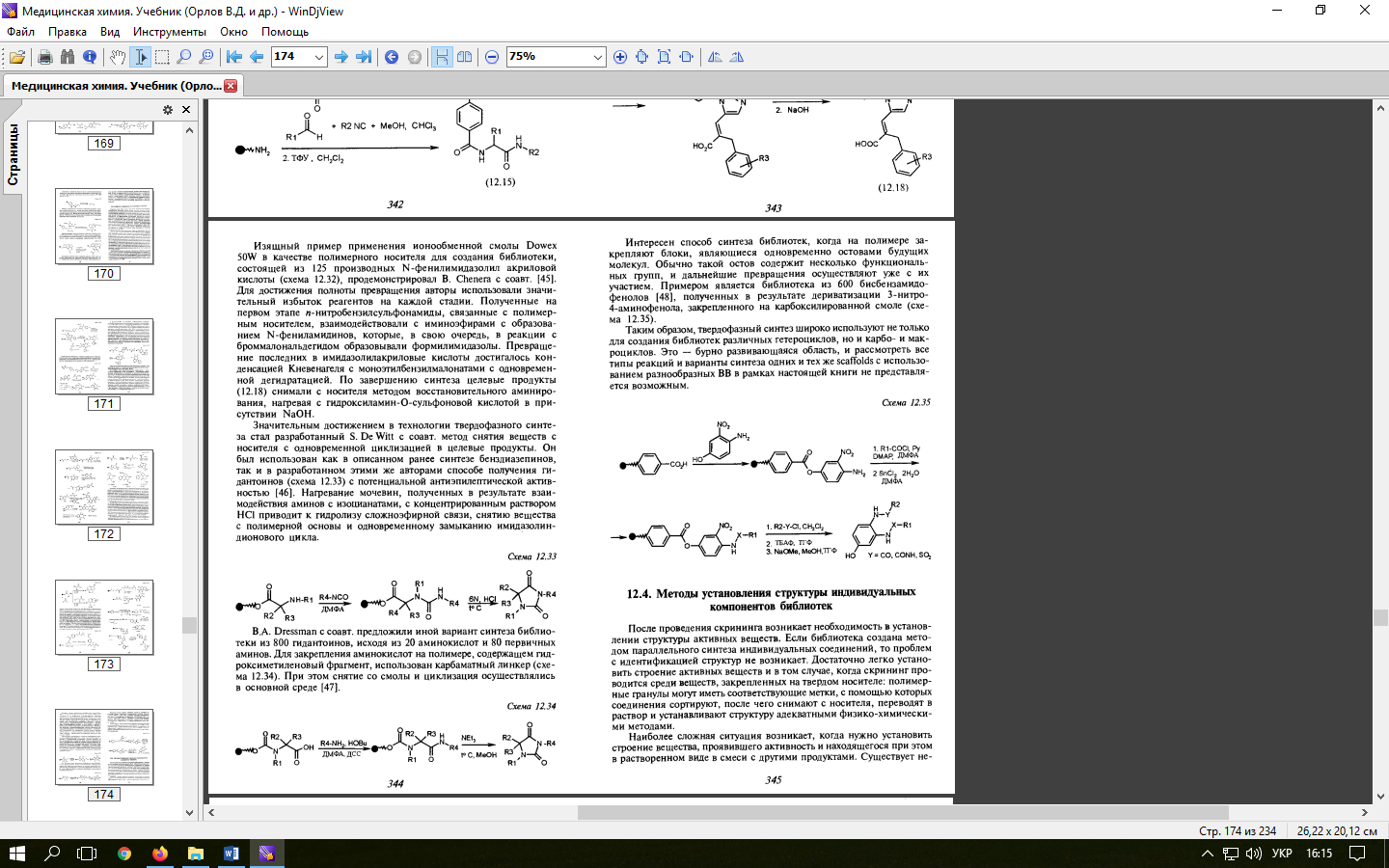
Два варианта формирования библиотек производных дигидропиримидина представлены на схеме 12,31. В первом случае на полимерном носителе закрепляли мочевину, полученную исходя из у-аминомасляной кислоты. Затем в реакционный сосуд помещали (3-оксоэфиры и альдегиды. Реакцию проводили в кислой среде при слабом нагревании. Продукты (12.16) снимали с носителя, используя ТФУ. Таким путем получены индивидуальные вещества высокой степени чистоты (>95%) в количествах 10—20 мг (выход 67—98%). При втором способе тиопроизводные дигидропиримидинов (12.17) синтезированы, исходя из закрепленных на твердом носителе р-оксоэфиров. Оба ряда соединений представляют большой интерес для скрининга, т, к. среди дигидропиримидинов обнаружены блокаторы Са2+-каналов, вещества с противовирусной, противоопухолевой, антигипертензивной активностью. Дигидропиримидиновый остов также относится к числу «привилегированных».



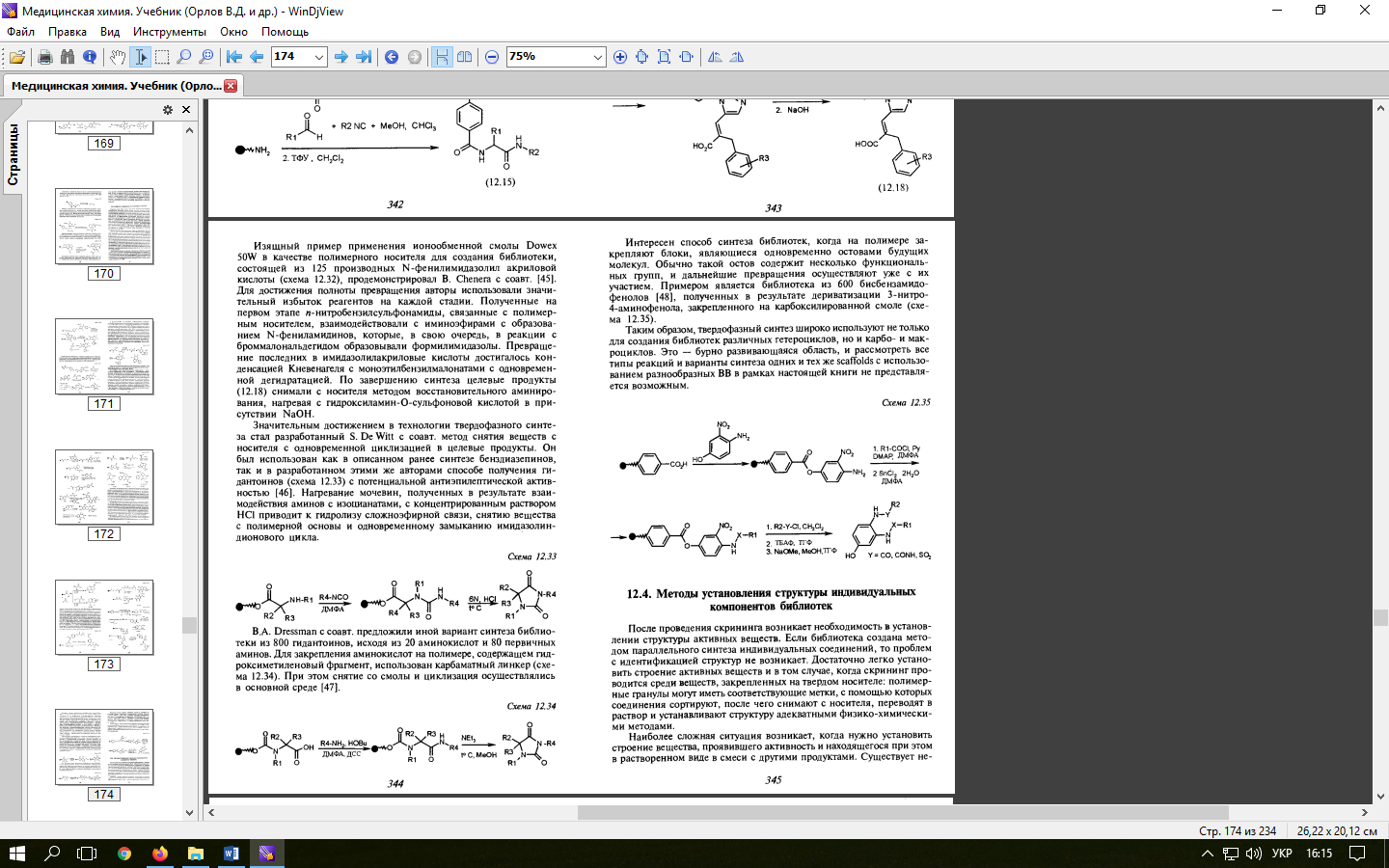


Изящный пример применения ионообменной смолы Dowex 50W в качестве полимерного носителя для создания библиотеки, состоящей из 125 производных N-фенилимидазолил акриловой кислоты (схема 12.32), продемонстрировал В. Chenera с соавт. Для достижения полноты превращения авторы использовали значительный избыток реагентов на каждой стадии. Полученные на первом этапе л-нитробензилсульфонамиды, связанные с полимерным носителем, взаимодействовали с иминоэфирами с образованием N-фениламидинов, которые, в свою очередь, в реакции с броммалональдегидом образовывали формилимидазолы. Превращение последних в имидазолилакриловые кислоты достигалось конденсацией Кневенагеля с моноэтилбензилмалонатами с одновременной дегидратацией. По завершению синтеза целевые продукты (12.18) снимали с носителя методом восстановительного аминирования, нагревая с гидроксиламин-О-сульфоновой кислотой в присутствии NaOH. Значительным достижением в технологии твердофазного синтеза стал разработанный S. De Witt с соавт. метод снятия веществ с носителя с одновременной циклизацией в целевые продукты. Он был использован как в описанном ранее синтезе бенздиазепинов, так и в разработанном этими же авторами способе получения ги- дантоинов (схема 12.33) с потенциальной антиэпилептической активностью. Нагревание мочевин, полученных в результате

взаимодействия аминов с изоцианатами, с концентрированным раствором НС1 приводит к гидролизу сложноэфирной связи, снятию вещества с полимерной основы и одновременному замыканию имидазолиндионового цикла.



В.А. Dressman с соавт. предложили иной вариант синтеза библиотеки из 800 гидантоинов, исходя из 20 аминокислот и 80 первичных аминов. Для закрепления аминокислот на полимере, содержащем гид- роксиметиленовый фрагмент, использован карбаматный линкер (схема 12.34). При этом снятие со смолы и циклизация осуществлялись в основной среде.



Интересен способ синтеза библиотек, когда на полимере закрепляют блоки, являющиеся одновременно остовами будущих молекул. Обычно такой остов содержит несколько функциональных групп, и дальнейшие превращения осуществляют уже с их участием. Примером является библиотека из 600 бисбензамидофенолов, полученных в результате дериватизации 3-нитро- 4-аминофенола, закрепленного на карбоксилированной смоле (схема 12.35). Таким образом, твердофазный синтез широко используют не только для создания библиотек различных гетероциклов, но и карбо- и макроциклов. Это — бурно развивающаяся область, и рассмотреть все типы реакций и варианты синтеза одних и тех же scaffolds с использованием разнообразных ВВ в рамках настоящей книги не представляется возможным.

