

И.С. Кулешов, С.В. Хлобыстова
ДИЗАЙН СИНТЕЗА АХИРАЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО ТАЛИДОМИДА
Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ф.Ф. Лахвич

Кафедра биоорганической химии

¹*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

²*Белорусский государственный университет, г. Минск*

I.S. Kuleshov, S.V. Khlobystova
ACHIRAL THALIOMIDE ANALOGUE – DESIGN OF SYNTHESIS
Tutor: PhD, associate professor F.F. Lakhvich

Department of Bioorganic Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Талидомид является действующим веществом лекарственного средства (ЛС) для лечения множественной миеломы. Он представляет собой рацемат, при этом (S)-изомер обеспечивает основное фармакологическое действие, а (R)-изомер обладает тератогенным действием. Ранее в эксперименте *in silico* было показано, что ахиральный аналог талидомида, 2-(2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, эффективно связывается с белком цереблон (CRBN). В данной работе проведен дизайн синтеза ахирального производного талидомида с учетом факторов препаративности, эффективности и экологичности.

Ключевые слова: ахиральный аналог талидомида, дизайн синтеза, цереблон.

Resume. Thalidomide is the active ingredient of the medication used for the treatment of multiple myeloma. It is a racemate, while the (S)-isomer provides the main pharmacological effect, and the (R)-isomer has a teratogenic effect. Previously, it was shown in the experiments *in silico* that the achiral analog of thalidomide, 2-(2,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)isoindoline-1,3-dione, binds effectively to the protein cereblon (CRBN). In this work, the design of the synthesis of an achiral derivative of thalidomide was carried out, taking into account the factors of preparative applicability, efficiency, and environmental friendliness.

Keywords: achiral thalidomide derivative, design of the synthesis, cereblon.

Актуальность. Множественная миелома - онкогематологическое заболевание группы парапротеинемических лейкозов. В настоящее время данная патология диагностирована приблизительно у 500000 пациентов; смертность составила в 2015 г. немногим более 100000 человек [1]. Для лечения множественной миеломы используются методы генной терапии, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, а также химиотерапия. Последняя включает использование ингибиторов протеасом [2] и гистондеацетилаз [3], моноклональных антител [4], а также талидомида и его производных [5].

Существует несколько ЛС, обладающих противомиеломной активностью, включая талидомид и его аналоги. Молекула талидомида и его аналоги имеют хиральный центр, а, следовательно, представлены (R)- и (S)-изомерами. Хотя известно, что тератогенной активностью обладает только (S)-изомер, использование энантиомерно чистого ЛС, представленного (R)-изомером, нецелесообразно из-за рацемизации препарата при растворении в воде.

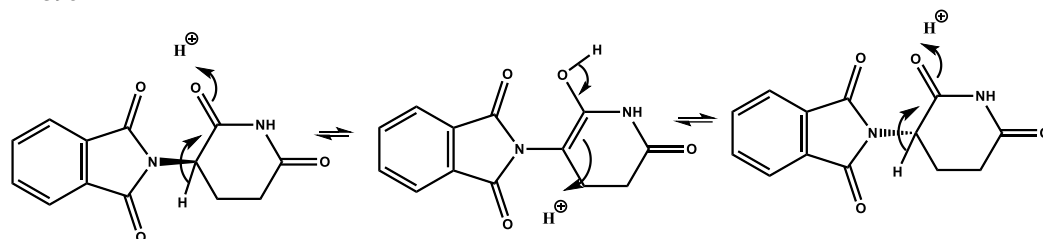


Рис. 1 – Рацемизация в растворе [6]

В 2010 году было установлено, что талидомид проявляет физиологический эффект, связываясь с протеином цереблном (CRBN). Через него талидомид связывается с комплексом, в состав которого входит убиквитинлигаза, которая функционализирует определенные субстраты убиквитина, что приводит к их утилизации в протеасомах клетки. Данный процесс является причиной как тератогенности, так и противомиеломной активности препарата. Ранее в эксперименте *in silico* было установлено, что ахиральный аналог талидомида, 2-(2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, имеет высокую афинность к CRBN, большую, чем известные на данный момент противомиеломные препараты группы талидомида [7].

Цель: разработать наиболее экономически эффективные и экологичные методики синтеза ахирального аналога талидомида.

Задачи: провести сравнительную характеристику предложенных методик и выявить наиболее рациональные из них для реализации в лабораторных и промышленных условиях.

Материалы и методы. Для проведения дизайна структур был использован программный пакет Chem office. Анализ синтетических схем получения талидомида и аналогичных веществ выполнен с помощью поиска в базах данных Beilstein, BMRB, CSD, Pubchem, JOC.

Результаты и их обсуждение: Талидомид в промышленности получают по следующей схеме:

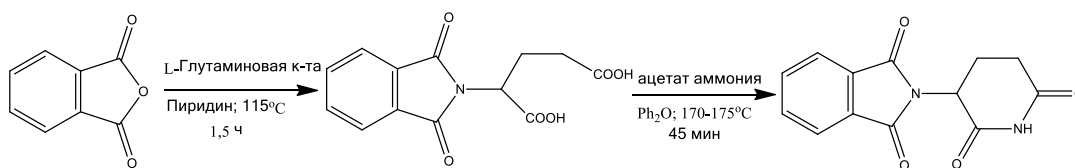


Рис. 4 – Схема получения талидомида [8]

Отталкиваясь от синтетической стратегии, представленной на схеме, можно предложить общую методику, включающую несколько последних стадий получения ахирального аналога талидомида, в которых проводится циклизация ненасыщенного производного глутамин (рисунок 5). Ниже приведены варианты синтеза ненасыщенного аналога или продукта его циклизации.

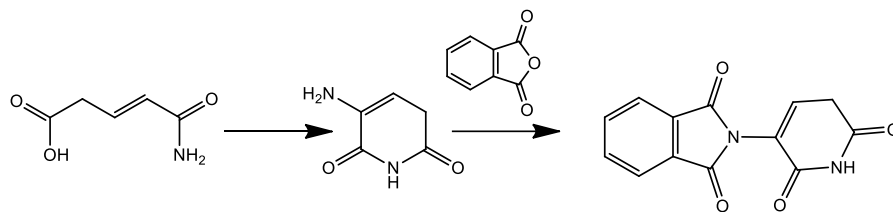


Рис. 5 – Общая схема получения

1. Галогенирование насыщенного интермедиата в кислой среде, с последующим дегидрогалогенированием под действием этоксида. Кислая среда приводит к селективному образованию моногалогенпроизводного, что обусловлено снижением основности карбонильного атома кислорода под влиянием атома галогена в α -положении к карбонильной группе [9].

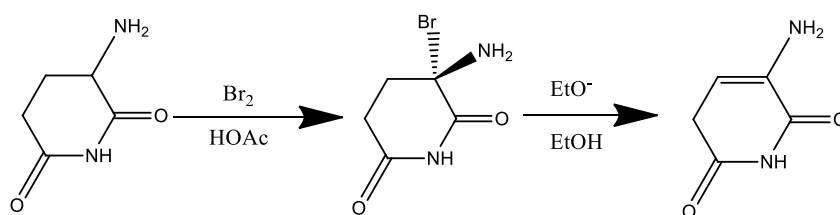


Рис. 6 – Метод получения 3-аминопиридин-2,6(1*H*,3*H*)-диона

2. Получение (*E*)-2,5-диамино-5-оксопент-3-еновой кислоты из диэтилмалоната. Проводится щелочной гидролиз одной сложноэфирной группы, которая в дальнейшем замещается аминогруппой. Полученный амид снова подвергается гидролизу. Далее монамид малоновой кислоты вступает в реакцию с этилхлоробутиратом в присутствии пиридина и пиперидина.

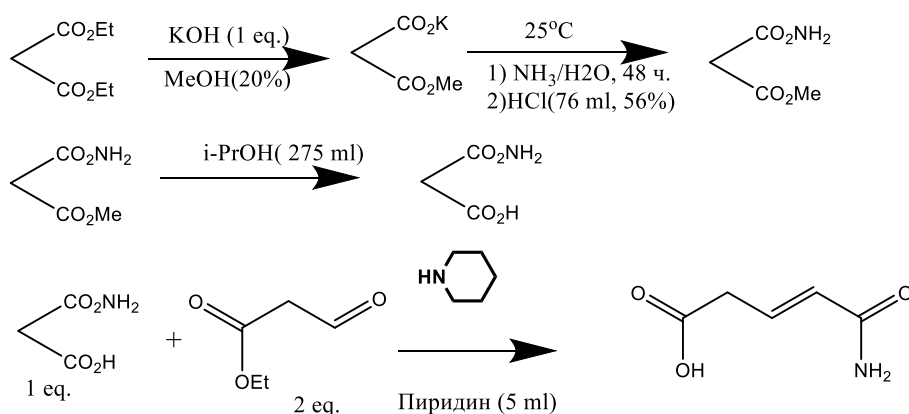


Рис. 7 – (*E*)-2,5-диамино-5-оксопент-3-еновой кислоты [10]

3. Дегидрирование глутамина с использованием радикального реагента ТЕМРО [11]. В реакцию вводится глутамин с защищенной аминогруппой (Вос-защита, удаление Cbz- каталитический гидрогенолиз).

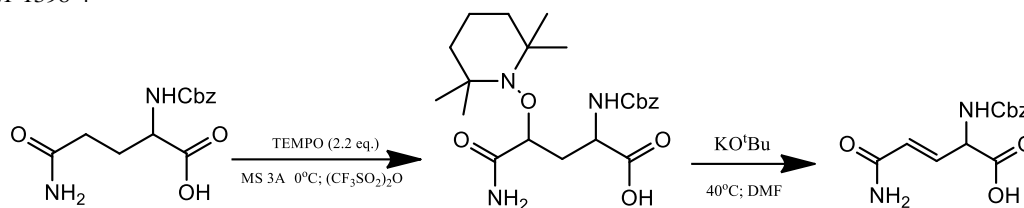


Рис. 8 – Метод получения E-2,5-диамино-5-оксопент-3-еновой кислоты

4. Гидроцианирование 4-оксобутановой кислоты с последующим восстановлением и гидролизом до соответствующего амида.

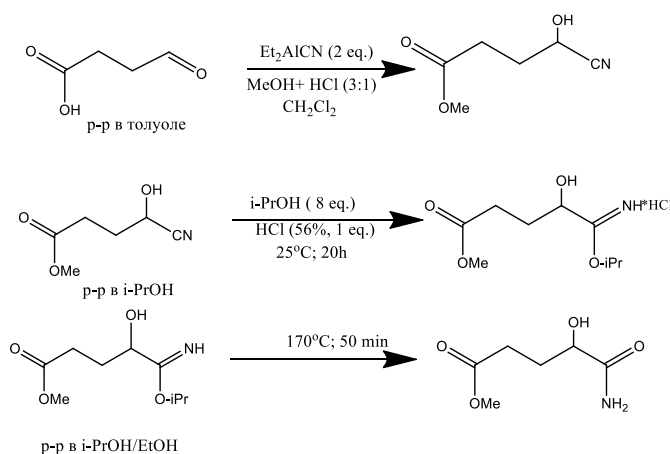


Рис. 9 – Метод получения метил 5-амино-4-гидрокси-5-оксопентаноат

Выводы: сравнительный анализ рассмотренных вариантов синтеза приведен в таблице 1. Так, наибольший выход можно получить, используя четвертый метод. Однако в данном синтезе используются дорогостоящие для промышленных масштабов реагенты, такие как TEMPO и молекулярная сетка. Данный способ является наиболее продолжительным. В первой схеме представлены доступные субстрат и реагенты, его можно осуществить за более короткий промежуток времени, что делает его более экономически выгодным и пригодным для использования в промышленных условиях, несмотря на более низкие значения выхода.

Табл. 1. Сравнительный анализ схем

	Схема 1	Схема 2	Схема 3	Схема 4
Выход	~55%	~35%	~65%	~80%
Экологичность	Хлороформ-летучая ядовитая жидкость	Выделение CO ₂ в реакциях декарбосилирования	Дихлорметан - летучая ядовитая жидкость	TEMPO - токсичность (образование метаболитов гидроксиламина)
Реагенты	Бром, этоксид натрия/калия	Пиперидин, пиридин, изопропиловый спирт, соляная кислота	Диэтилцианоалюминий, пропан-2-ол, соляная кислота	TEMPO, ангидрид трифторуксусной кислоты; MS
Стоимость	+	-	+	+
Время	+	+	±	-

Так, наибольший выход можно получить, используя четвертый метод. Однако в данном синтезе используются дорогостоящие для промышленных масштабов реагенты, такие как ТЕМРО и молекулярная сетка. Данный способ является наиболее продолжительным. В первой схеме представлены доступные субстрат и реагенты, его можно осуществить за более короткий промежуток времени, что делает его более экономически выгодным и пригодным для использования в промышленных условиях, несмотря на более низкие значения выхода. Следовательно, в лабораторных условиях рационально использовать четвертую схему для получения продукта с наибольшим выходом, а для синтеза препарата в промышленных масштабах более эффективна первая схема.

Литература

1. Multiple myeloma Source: Globocan 2020 [Electronic resource] / World Health Organization. — Mode of access: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en. — Date of access: 20.05.2022.
2. Roberto M. Ixazomib-based induction regimens plus ixazomib maintenance in transplant-ineligible, newly diagnosed multiple myeloma: the phase II, multi-arm, randomized UNITO-EMN10 trial / M. Roberto [and etc.] // *J. Blood Cancer Journal*. — 2021. — Vol.11, № 12.
3. Miller Th. Histone Deacetylase Inhibitors / Th. A. Miller, D. J. Witter, S. Belvedere // *J. Journal of Medical Chemistry*. — 2003. — Vol.46, № 24, P. 137-168.
4. Henk M. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma / M. Henk [and etc.] // *J. The New English Journal of Medicine*. — 2015. — № 373, P. 1207-1219.
5. Daposamato R. Mechanism of action of thalidomide and 3-aminothalidomide in multiple myeloma / R. Daposamato // *J. Seminars in Oncology*. — 2001. — Vol.28, № 6, P. 597-601.
6. Enantiomerization mechanism of thalidomide and the role of water and hydroxide ions / C. Tian [et al.] // *Chemistry*. — 2012. — Vol. 18, № 45. — P. 14305–14313.
7. Ринейская, О. Н. Поиск эффективных средств с антимиеломной активностью на основе талидомида при помощи методов молекулярного докинга / О. Н. Ринейская, А. А. Баньковский // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: Том 2. Выпуск 12. — Минск : БГМУ, 2022. — С. 228-234.
8. Binh Doung V. Facile Synthesis of Thalidomide / V. Binh Duong, N. Minh Ho Ba, D. Chau Phan // *J. Organic process research & development*. — 2019. — Vol.9, № 122.
9. Galat A. A Synthesis of α,β -Unsaturated Amides / A. Galat // *J. Chemistry Division*. — 1948. — Vol.70, № 6. — P. 2596.
10. Janh B. A New Synthesis of Aminomalonic Acid / H. By Jahn [et al] // *J. School Of Pharmacy*. — 1953. — Vol.3, № 20. — P. 2499.
11. Wang M. Radical α,β -Dehydrogenation of Saturated Amides via α -Oxidation with TEMPO under Transition Metal-Free Conditions / M.Wang, [et al] // *JACS*. — 2019. — № 84, P.8267-8274.