

**ДИЗАЙН СИНТЕЗА АХИРАЛЬНОГО АНАЛОГА ТАЛИДОМИДА**

Кулешов И.С. (2 курс, лечебный факультет), Хлобыстова С.В. (2 курс, химический факультет), Лахвич Ф.Ф. (к.х.н., доцент кафедры биоорганической химии)

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*Белорусский государственный университет, г. Минск*

**Аннотация.** Проведен дизайн синтеза ахирального производного талидомида с учетом факторов препаративности и эффективности. Первая методика основана на присоединении амида малоновой кислоты к производному урацила, а вторая – на диеновом синтезе.

**Ключевые слова:** Талидомид, дизайн синтеза, цереблон.

**Введение.** Множественная миелома (ММ) составляет 10% всех онкогематологических заболеваний [2]. Общая выживаемость пациентов с ММ значительно возросла за последние 15 лет благодаря включению в протоколы лечения новых лекарственных средств (ЛС), таких как иммуномодуляторы, ингибиторы протеасом и моноклональных антител, а также ингибиторов ангиогенеза. К последней группе относится Талидомид, который используется в виде рацемата. Талидомид – (3-(RS)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндол-1,3-дион), содержит один хиральный центр при С3-атоме глутаримидного кольца и существует в виде двух энантиомеров. (R)-энантиомер проявляет седативный эффект, в то время как (S)-энантиомер ответственен за тератогенность. Однако использование чистого (R)-энантиомера также приводит к нарушениям в развитии плода из-за рацемизации в физиологических условиях (рис. 1).

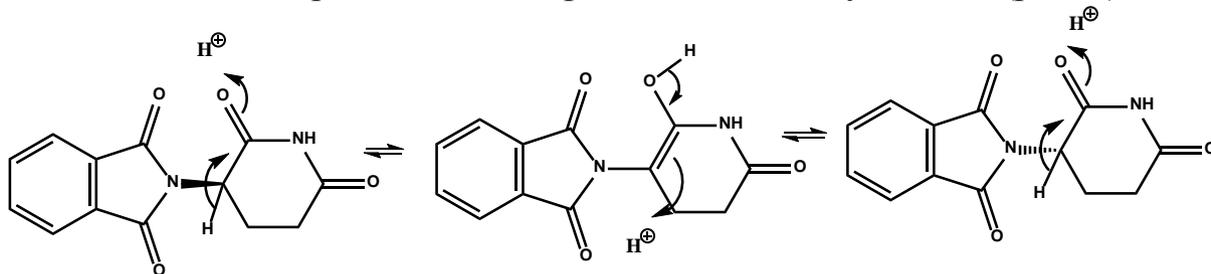


Рисунок 1 – Рацемизация талидомида в растворе

В конце 1960 гг. Талидомид был отозван в качестве ЛС в связи с высокой тератогенностью. Однако в связи с обнаруженной антиангиогенной активностью и способностью влиять на развитие опухолей в начале текущего

столетия талидомид и его структурные аналоги были одобрены для лечения ряда онкологических заболеваний, в частности ММ. Было показано [3], что Талидомид и его производные связывают цереблон (CRBN) и ингибируют или способствуют убиквитинированию целевых субстратов, таких как Cys2-His2 (C2H2) и белка IKZF3 с помощью CRL4A-CRBN (Cullin-RING ligase 4). Также было показано, что талидомид блокирует активность ангиогенных веществ, таких как bFGF (основной фактор роста фибробластов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и интерлейкин-6, помимо снижения TNF- $\alpha$ .

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 (рис.2), эффективно связывается с цереблоном [1].

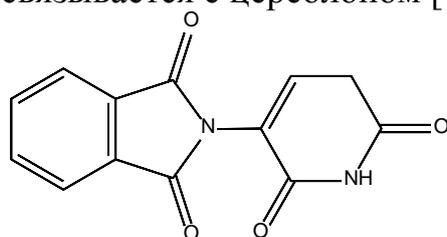


Рисунок 2 – Ахиральный аналог талидомида

Поскольку Талидомид и его аналоги используются в терапии широкого спектра заболеваний, разработка новых синтетических методов получения его аналогов является актуальной и практически значимой задачей. В данной работе будут представлены синтетические способы получения данного соединения.

**Цель исследования.** Осуществить дизайн синтеза ахирального аналога талидомида и провести сравнительную характеристику предложенных методик на основе таких факторов, как и экологичность, экономическая эффективность, выход, временной фактор, и выявить наиболее рациональную для использования в лабораторных и промышленных условиях схему.

**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 исследования.

На данный момент талидомид получают следующим образом [4]:

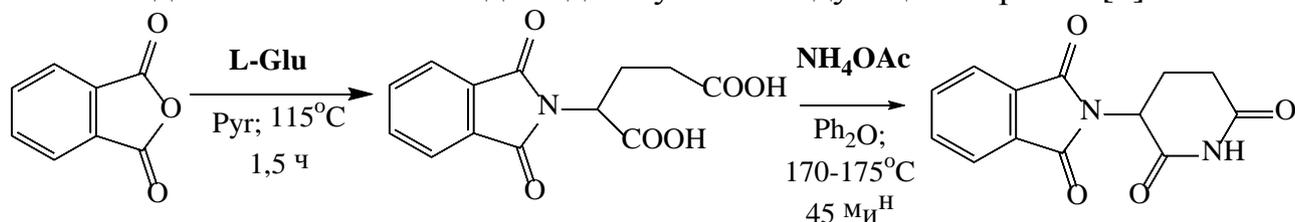


Рисунок 3 – Схема получения талидомида

Исходя из этого мы предложили общую схему получения целевого продукта из ненасыщенного производного глутамина или продукта его циклизации, в тех же условия, что и, собственно, талидомид:

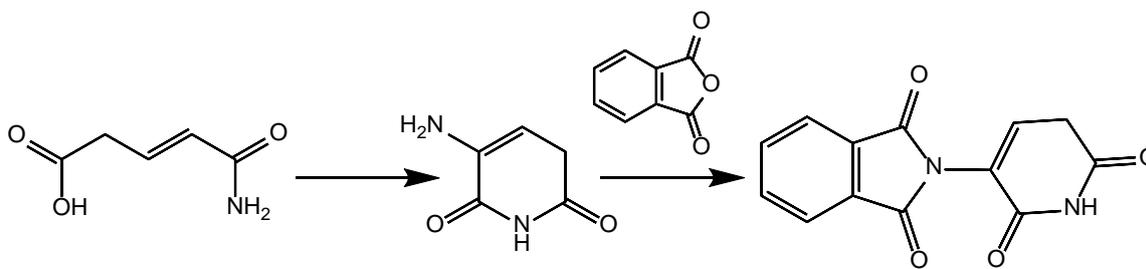


Рисунок 4 – Общая схема получения

Далее приведены возможные схемы получения ненасыщенного производного глутамина.

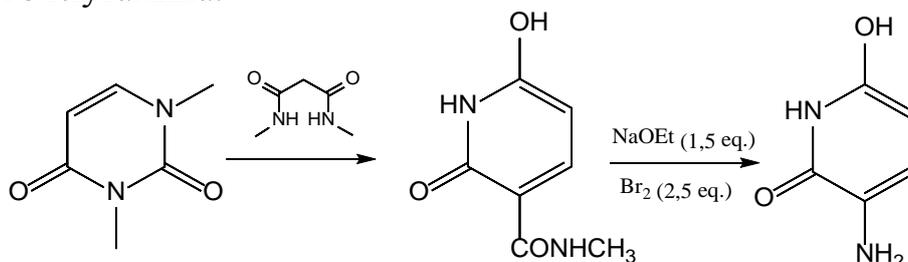


Рисунок 5 – Схема 1 получения на основе производного урацила

Исходным веществом в данной методике (рис.5) является 1,3-диметилурацил, который взаимодействует с малонамидом в присутствии натрия этоксида в качестве основания. В результате многостадийного процесса происходит замещение фрагмента диметилмочевины на остаток малонамида. Далее образовавшийся гетероцикл расщепляется по Гофману до соответствующего амина.

Во второй схеме производное пиридина предполагается получить с помощью технологии диенового синтеза[5] (рис. 6).

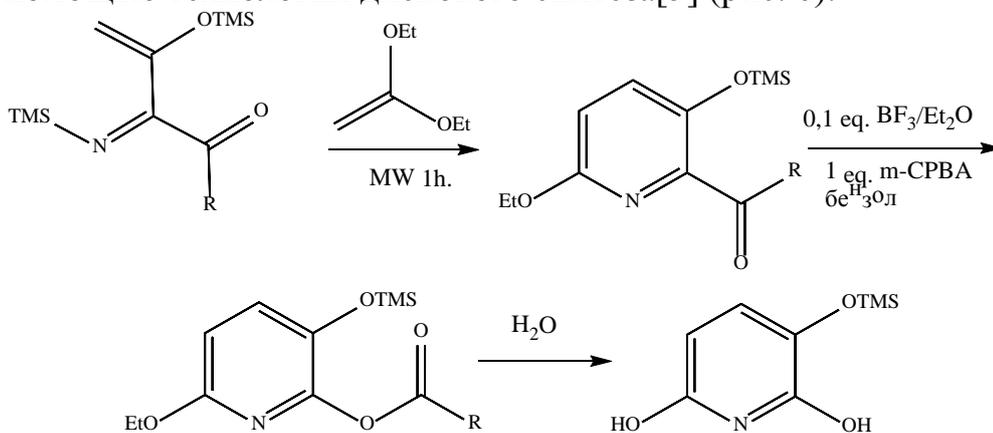


Рисунок 6 – Схема получения посредством [4+2] присоединения

Электронодонорные заместители активируют азиdien в качестве субстрата диенового синтеза. Это необходимо в связи с тем, что используемый 1,1-диэтоксиэтен является слабым диенофилом. Далее проводится окисление по Байеру-Виллигеру с последующим гидролизом полученного сложного эфира.

Полученные в вышеописанных методиках соединения вводятся в реакцию с фталевым ангидридом для получения аналога талидомида.

**Таблица 1.** Сравнительная таблица

	Схема 1	Схема 2
Экологичность	+	+
Время	+	+
Стоимость	+	-
Выход	50-60%	60-70%

**Выводы:** В результате сравнительного анализа установлено, что обе схемы синтеза экологичны, не предполагают длительный процесс синтеза. Однако разница в экономической эффективности и выходе продукта позволяет сделать следующие выводы: наиболее рациональным в промышленных условиях будет использование первой методики, а для получения небольших количеств соединения с большим выходом, а также с учётом меньшей значимости экономического фактора, целесообразно использовать вторую схему.

#### **Список литературы:**

1. 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.
2. Multiple myeloma Source: Globocan 2020 [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en). – Дата доступа: 20.05.2022.
3. F. Fatima Thalidomide: An Overview on Teratogenicity and its Newer Therapeutic effects / Fatima F., Roshan S. // J. International Journal Of Pharmaceutical Research. – 2020. – Vol.18, №1, P.115–142.
4. 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.
5. M. Jamie Pyridine synthesis by [4 + 2] cycloadditions of 1-azadienes: hetero-Diels Alder and transition metal-catalysed approaches / Jamie M., Rovis T. // J. Organic Chemistry Frontiers. – 2014. – №1, P.1010-1015.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**«СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА  
XXI ВЕКА»**

*XXIII Международная научно-практическая конференция  
студентов и молодых ученых*

**26-27 октября 2023 г.**

**Витебск, 2023**