

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).

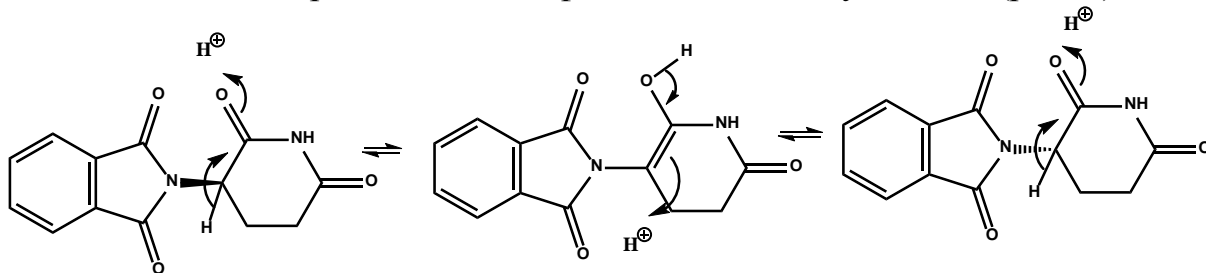


Рисунок 1 – Рацемизация талидомида в растворе

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- α .

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].

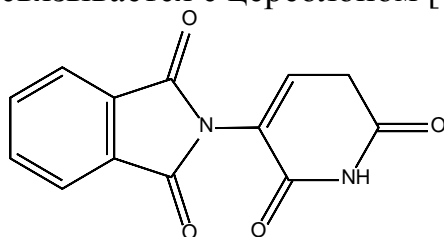


Рисунок 2 – Ахиральный аналог талидомида

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]:

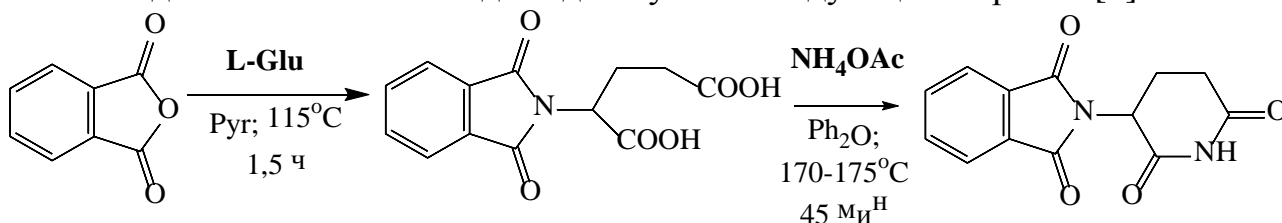


Рисунок 3 – Схема получения талидомида

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:

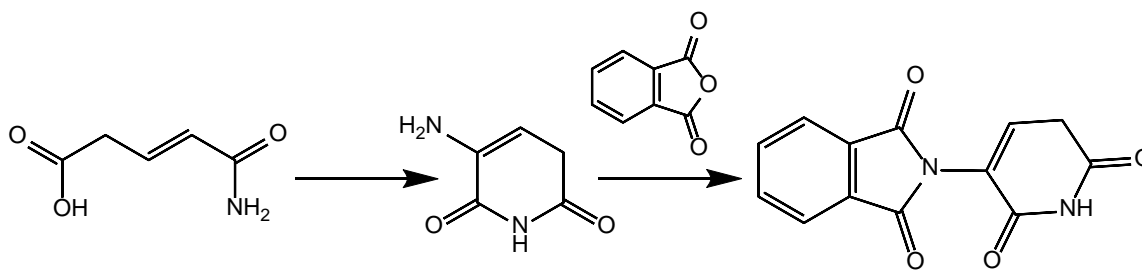


Рисунок 4 – Общая схема получения

Далее приведены возможные схемы получения ненасыщенного производного глутамина.

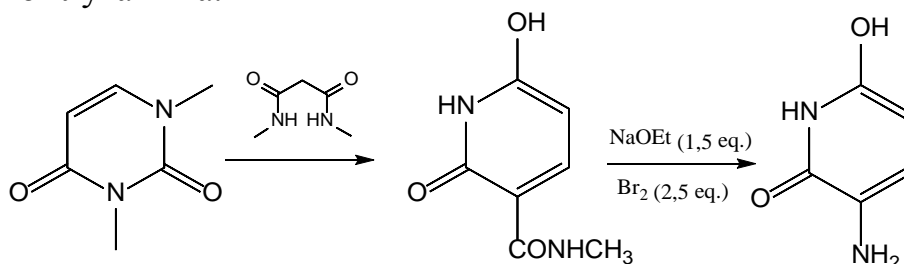


Рисунок 5 – Схема 1 получения на основе производного урацила

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).

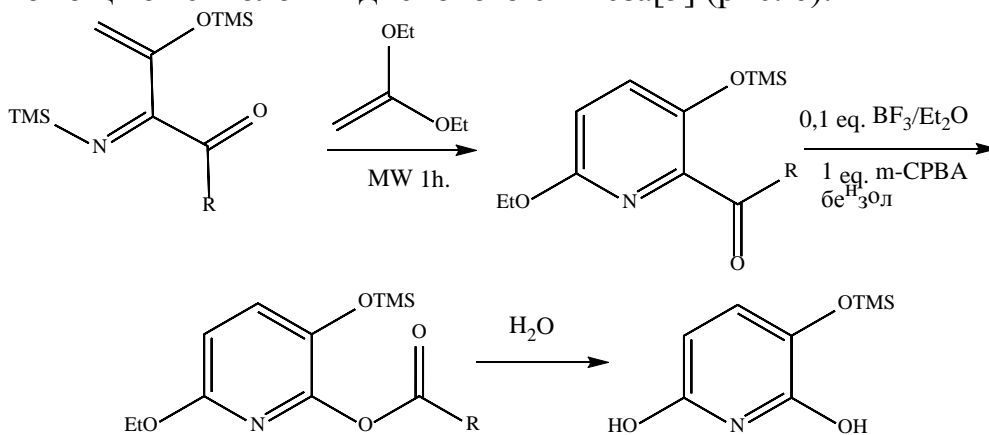


Рисунок 6 – Схема получения посредством [4+2] присоединения

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. – 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