

На правах рукописи

СОЛОВЬЕВ Михаил Юрьевич

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРЕДСКАЗАНИЕ
МИШЕНЬ-СПЕЦИФИЧНОЙ АКТИВНОСТИ
РЯДА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА И
ХИНОЛИНА**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Ярославль - 2004

Работа выполнена на кафедре органической химии Ярославского государственного педагогического университета имени К.Д. Ушинского

Научный руководитель - доктор химических наук, профессор
Дорогов Михаил Владимирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Юровская Марина Абрамовна
кандидат химических наук
Савинский Николай Геннадьевич

Ведущая организация - Институт органической химии РАН
имени Н.Д. Зелинского

Защита состоится 17 декабря 2004 года в 14 часов на заседании диссертационного совета К 212.002.01 при Ярославском государственном университете имени П.Г. Демидова по адресу: 150057, г. Ярославль, пр. Матросова, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЯрГУ имени П.Г. Демидова по адресу: 150000, г. Ярославль, ул. Подушкина роща, 1.

Автореферат разослан "16" ноября 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Швыркова Н.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

В последние годы проводится все больше исследований, связанных с разработкой методов синтеза органических соединений, обладающих определёнными типами биологической активности и являющимися разнообразными лекарственными препаратами. Предпочтение в них отдается главным образом гетероциклическим системам, содержащим в своем составе атомы азота, кислорода, серы. При этом большое распространение получил оптимизационный комбинаторный синтез, позволяющий получить большое количество структурно аналогичных соединений, содержащих постоянный гетероциклический фрагмент и переменную компоненту, за счет варьирования которой осуществляется структурная оптимизация на пути к созданию новых лекарственных препаратов. Особенный интерес представляют гетероциклические соединения, содержащие сульфамидный, сульфалкановый, карбоксамидный, имидный фрагменты в составе линейных и циклических структур. Сопоставление строения и физических свойств синтезируемых соединений и известных лекарственных препаратов с привлечением новых информационных технологий и математического аппарата позволяет на ранних стадиях создания лекарственных препаратов предсказать потенциальную активность исследуемых веществ по отношению к определенным биологическим мишеням.

Данная работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского по теме "Разработка методов мультистадийного синтеза, изучение структуры и свойств оригинальных гетероциклических и карбоциклических соединений, пригодных для биохимических исследований" и выполненных в рамках договоров о научно-исследовательской работе с предприятием "Контакт-Сервис", г. Долгопрудный, Московской обл. (2000-2002 гг.), с химической компанией "Chemical Diversity Inc.", Сан-Диего, США (2003-2004 гг.) и в соответствии с Программой Министерства образования Российской Федерации "Научные исследования высшей школы по приоритетным направлениям науки и техники на 2003-2004 годы" в рамках проекта "Теоретические основы получения функ-



ционализированных полиядерных ароматических соединений многоцелевого назначения" (договор о научно-исследовательской работе с Ярославским государственным университетом им. П. Г. Демидова).

Цели работы:

1. Разработка методов синтеза ряда новых производных пиридина и хинолина — потенциальных биологически активных соединений.
2. Установление и доказательство строения синтезированных производных пиридина и хинолина с помощью современных физико-химических методов анализа.
3. Предсказание потенциальной активности новых производных пиридина и хинолина по отношению к ряду биологических мишеней на основе модели описания количественной связи структуры и активности органических соединений (самоорганизующиеся карты Кохонена).

Научная новизна и практическая значимость работы.

На основе результатов квантово-химических расчетов выбран наиболее эффективный метод синтеза 8-хинолинсульфокислоты. Разработаны универсальные схемы получения новых сульфамидных и сульфалкановых производных хинолина и пиридина. Разработаны схемы синтеза и установлено строение ряда сульфопроизводных 2-хинолона. Создан новый подход к созданию перспективных биоизостерных аналогов фталимидов на основе ангидрида 2,3-пиридиндикарбоновой кислоты. Предложен новый метод синтеза 6-амино-3-пиридинсульфокислоты на основе 2-аминопиридина. Впервые предложены методы синтеза новых двуядерных N,S-содержащих гетероциклов на основе 2-амино-5-бромпиридина. Показана возможность применения самоорганизующихся карт Кохонена для предсказания мишень-специфичной активности соединений. В ходе проведения работ синтезировано и идентифицировано с помощью современных физико-химических методов анализа 121 ранее не описанное в литературе соединение.

Апробация работы

Результаты работы были доложены на Международной конференции "Чтения Ушинского", Ярославль, 20 марта 2003; 4-

ом Всероссийском симпозиуме по органической химии. "Органическая химия - упадок или возрождение?", Москва-Углич, 5-7 июля 2003; XL Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики, химии, Москва, 19-23 апреля 2004; VII Молодежной научной школе-конференции по органической химии, Екатеринбург, 6-11 июня 2004; X Всероссийской научной конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов", Саратов, 20-24 сентября 2004.

Публикации

По теме работы опубликовано 5 статей в научных журналах, 4 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях, подана заявка на патент РФ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Закономерности получения оригинальных сульфамидных, сульфалкановых, карбоксамидных и имидных производных пиридина и хинолина.
2. Особенности строения синтезированных соединений
3. Применение самоорганизующихся карт Кохонена для предсказания мишень-специфичной активности соединений.

Структура работы

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 156 страницах, включает 66 схем, 29 рисунков и 26 таблиц. Список литературы включает 133 источника.

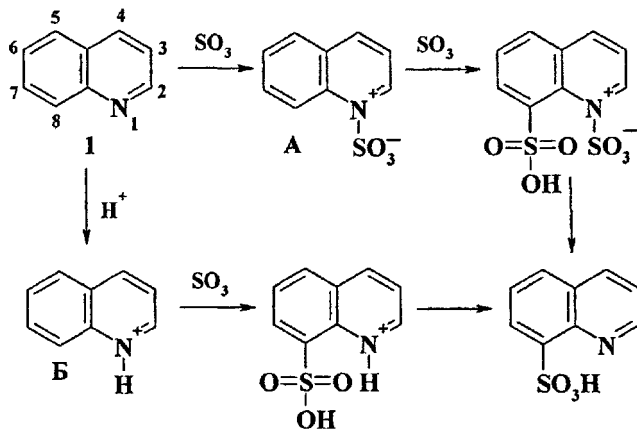
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и строение ряда новых производных хинолина

1.1 Синтез 8-хиолинсульфонокислоты и ее производных

В химической литературе имеются данные о двух методах получения 8-хиолинсульфонокислоты на основе хинолина (Схема 1):

- 1) непосредственное взаимодействие хинолина 1 с олеумом, сопровождающееся образованием промежуточного аддукта А;
- 2) предварительное получение ионов хиолиния Б и последующее их взаимодействие с олеумом (Схема 1).



В связи с этим, нами проведены расчеты ряда термодинамических и орбитальных параметров исходных частиц и продуктов реакции. Результаты расчётов использованы в дальнейшем для интерпретации имеющихся литературных данных и для выбора наиболее эффективного синтетического метода получения 8-хиолинсульфонокислоты.

Квантово-химические расчеты вкладов p_2 -орбиталей атомов углерода карбоцикла в высшую занятую молекулярную орбиталь (ВЗМО) в частицах А и Б и изменения энтальпии реакций С-сульфирования частиц А и Б в различные положения карбоцикла проводились с помощью программы Морас V. 7,0 методом РМЗ. Результаты проведенных расчетов приведены в таблице 1. Из таблицы видно, что в обоих рассматриваемых случаях вклады

Pz-орбиталей атомов углерода C-5 и C-8 в ВЗМО являются наибольшими и близкими по значению. Следовательно, указанные положения будут атаковаться электрофильными частицами в процессе сульфирования с наибольшей вероятностью.

Таблица 1
Результаты квантово-химических расчетов

Положения	C ² _{p_z}		Δ(ΔHf), кДж/моль	
	А	Б	А	Б
C-5	0,25	0,26	-85,9	-69,1
C-6	0,08	0,09	-100,5	-73,4
C-7	0,11	0,07	-96,9	-71,8
C-8	0,27	0,27	-46,1	-94,4

На основании расчётов установлено, что в случае сульфирования аддукта А наиболее термодинамически выгодными продуктами реакции оказываются продукты сульфирования в положения 6-, 7- и 5-, а не целевой продукт 8-замещения. В случае сульфирования ионов хинолиния Б положение 8- в наибольшей степени подвержено атаке электрофильной частицы, а образующийся при этом продукт сульфирования является наиболее термодинамически выгодным. Таким образом, проведенные расчеты и пространственное моделирование продуктов сульфирования хинолина указывают на то, что наиболее эффективным методом синтеза 8-хиолинсульфонокислоты, содержащей минимальное количество примесей изомерных продуктов, является предварительное генерирование ионов хинолиния в среде серной кислоты с их последующим сульфированием в олеуме.

Используя метод, основанный на предварительном получении сульфата хинолиния 2 в серной кислоте и последующем взаимодействии 2 с 60%-ным олеумом при температуре 100-160 °С, нами была получена 8-хиолинсульфонокислота 3 с выходом 80-85 % в расчёте на исходный хиолин. На спектре ЯМР ¹H сульфокислоты 3 не зарегистрировано сигналов, относящихся к протонам изомерных сульфокислот. Последующее взаимодействие 3 со щёлочью и обработка натриевой соли 8-хиолинсульфонокислоты 4 10 %-ным мольным избытком пятихлористого фосфора приводит к получению 8-

хинолинсульфохлорида 5, выход которого составлял 60-65 % в расчёте на исходный хинолин (Схема 2).

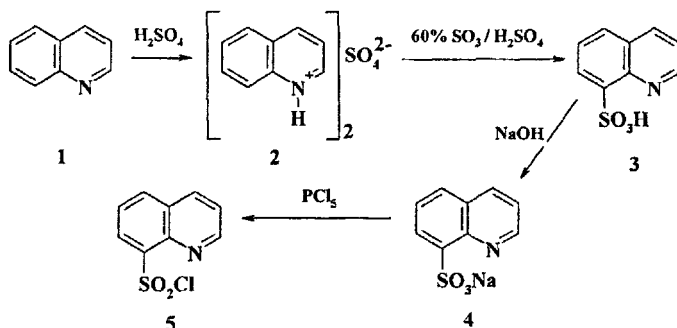
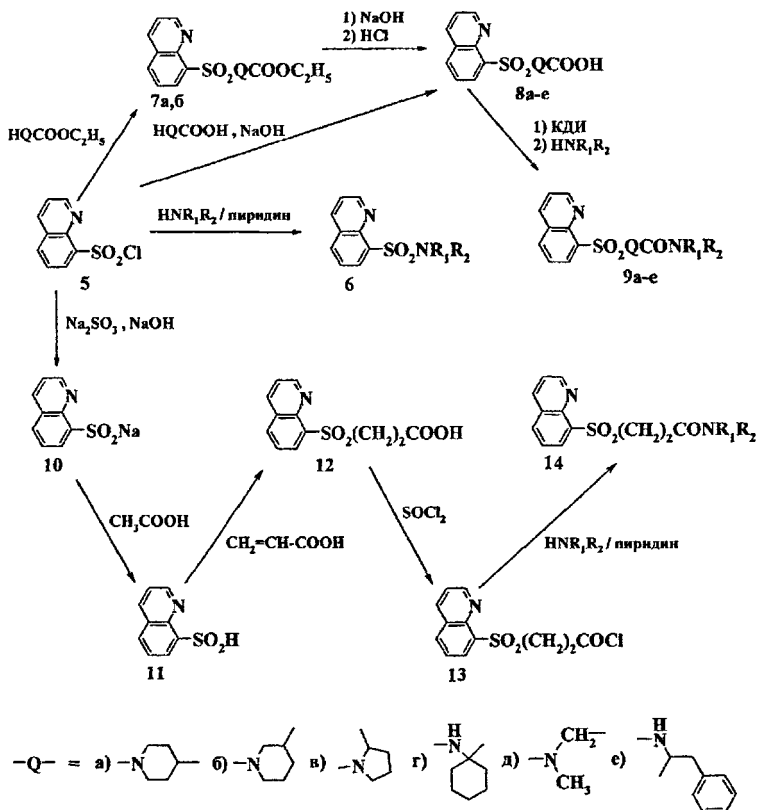


Схема 2

На основе 8-хинолинсульфохлорида 5 получен широкий круг структурных аналогов различного строения - простые сульфамиды 6, сульфамидокислоты линейного и циклического строения **8a-e** и их амиды **9a-e** (схема 3).

Установлено, что наиболее эффективными условиями синтеза сульфамидов 6 является взаимодействие эквимольных количеств реагентов в сухом диоксане при температуре 20-50 °С в присутствии 20 %-ного (мольного) избытка пиридина, используемого в качестве кислотосвязывающего агента. Доказательство строения 6 осуществлялось преимущественно методом спектроскопии ЯМР 1H . Выбор метода обусловлен тем, что исследуемые сульфамиды имеют достаточно разнообразный и характерный набор протонов, сигналы которых легко идентифицировать в ЯМР 1H спектрах. Выход 6 составлял 40-85 %.

Сульфамидокислоты линейного строения **8в-е** синтезировали по реакции Шоттена-Баумана, а сульфамидокислоты, содержащие циклический фрагмент — через промежуточную стадию образования сложных эфиров **7a,б**. Синтез амидов **9a-e** осуществляли методом *one pot* через стадию образования реакционноспособного имидазольного интермедиата и его дальнейшее взаимодействие с аминами различного строения (Схема 4). Взаимодействие кислот **8a-e** с 1,1'-карбонилдиимидазолом (КДИ) с образованием соответствующих промежуточных имидазольных интермедиатов $8_{\text{кди}}$, как правило, протекало в течение 1,5-2 ч при температуре 50-60 °С (Схема 4, реакция 1).



HNR_1R_2 (здесь и далее) - первичные и вторичные амины ароматического, алифатического, жирноароматического и гетероциклического строения

Схема 3

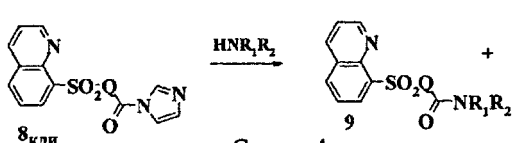
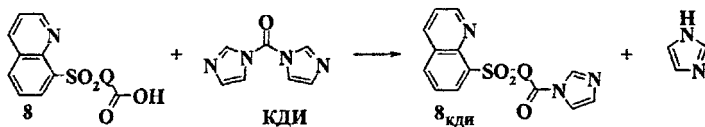


Схема 4

Амидный синтез (Схема 4, реакция 2) проводился в течение 2 ч при температуре 100 °С. Установлено, что соотношение кислоты и КДИ может быть разным в зависимости от реакционной способности кислоты. Если кислота взаимодействует с КДИ энергично, то целесообразно вводить в реакцию эквивалентные количества кислоты и КДИ. В случаях, когда кислота проявляла малую активность по отношению к КДИ (что наблюдалось визуально), то из-за опасения возможного взаимодействия непрореагировавшего КДИ с вводимым далее в реакционную смесь амином (с образованием трудноотделяемого карбамида), нами использовался 5 %-ный (мольный) недостаток КДИ по отношению к исходной кислоте. Выход амидов 9а-е составлял 45-65 %.

Синтез 3-(8-хинолилсульфонил)пропановой кислоты 12 осуществлен путём последовательного проведения восстановления сульфохлорида 5 действием сульфита натрия в щелочной среде, подкисления образующегося сульфината 10 до соответствующей сульфиновой кислоты 11 и её взаимодействия с акриловой кислотой. Выход кислоты 12 в расчёте на исходный сульфохлорид 5 составлял 50-55 %. Кислота 12 была использована в качестве исходного вещества для комбинаторного синтеза разнообразных амидных производных 14 (через дополнительную стадию получения хлорангидрида кислоты 13). Доказательство строения 8-сульфопроизводных хинолина 7-14 проводилось совокупностью методов ЯМР ^1H и LCMS. Выход амидов 14 составлял 60-80 %.

1.2 Синтез 5-сульфамидных производных 8-оксихинолина

Первоначальный план состоял в сульфохлорировании 8-оксихинолина 15 до 8-окси-5-хинолинсульфохлорида 16 (Схема 5) по известной методике и последующем синтезе разнообразных сульфамидных производных 15. Однако было установлено, что в широком диапазоне условий реакции 16 с аминами различного строения, преимущественно протекает процесс образования олигомерных соединений на основе исходного 8-окси-5-хинолинсульфохлорида 16 (данные ЯМР ^1H - и ИК-спектроскопии).

Для исключения протекания данного побочного процесса было проведено предварительное алкилирование 15 в межфазных условиях (толуол / вода, NaOH) с использованием бромэтана в качестве реагента и тетрабутиламмоний бромида (ТБАБ) в каче-

стве катализатора межфазного переноса. Синтезированный таким образом 8-этоксихинолин 17 (выход 75-80 %) был подвергнут сульфохлорированию в 10-кратном (мольном) избытке хлорсульфоновой кислоты при температуре 0-60 °С в течение 4 ч. Установлено, что наиболее эффективным методом выделения 18 из реакционной массы после смешения её со льдом является экстракция целевого продукта этилацетатом с последующей отгонкой растворителя (выход 60-70 %). На основе сульфохлорида 18 были синтезирована библиотека структурных аналогов - сульфамидов 19, строение которых доказано методом спектроскопии ЯМР 1H . Выход сульфамидов 19 составлял 50-90 %.

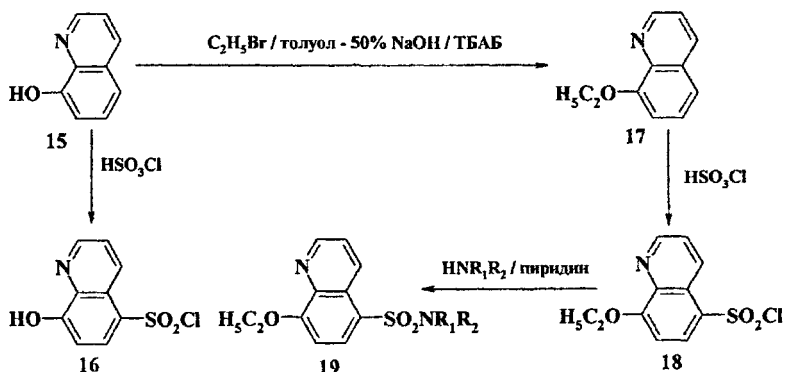


Схема 5

1.3 Синтез 2-хинолона и его 6-сульфамидных производных

Из литературных данных известно, что 2-гидроксихинолин (карбостирил) существует в виде двух таутомерных форм - лактимной (енольной) формы 2-гидроксихинолина (2-оксихинолин, 2-хинолинол) и лактамной (кето-формы) 2(1H)-хинолинона (2-хинолона). Для обозначения карбостирила в химических реакциях, как правило, используется лактамная форма. Применённый в настоящей работе метод синтеза карбостирила **22** заключается в последовательном получении хлорангирида коричной кислоты **20a** (может быть использована транс- или цис- форма коричной кислоты **20**) при температуре 50 °С в диоксане в присутствии эквивалентного количества хлористого тионила, взаимодействии **20a** с эквивалентным количеством анилина в присутствии пиридина и внутримолекулярном алкилировании анилида коричной кислоты **21** при температуре 100

°С в течение 1 ч в хлорбензоле в присутствии четырехкратного избытка хлористого алюминия с последующим выделением реакционной смеси на лед (Схема 6). Большой избыток хлористого алюминия способствует деариллированию промежуточного 4-фенил-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинона за счет образования я-комплекса с фенильной группой. Целевой продукт 22 после перекристаллизации из диоксана получен с выходом 70-85 % в расчёте на 20.

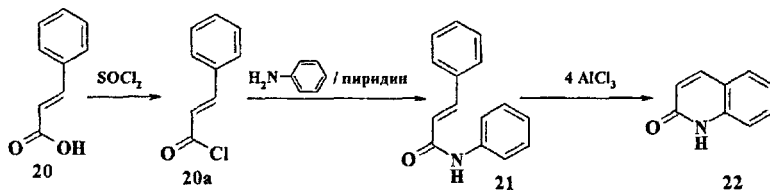
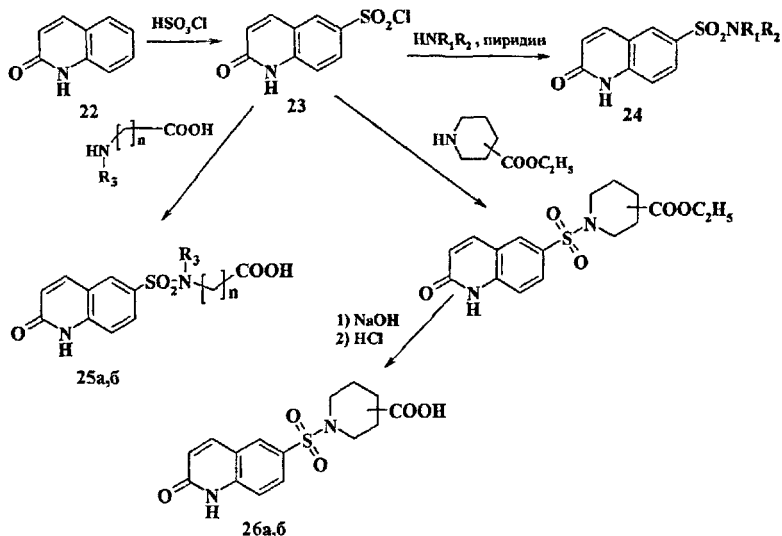


Схема 6



25a : $R_3 = \text{CH}_3$, $n = 1$;

25b : $R_3 = \text{H}$, $n = 2$;

26a : $-\text{COOH}$ в положении 4-

26b : $-\text{COOH}$ в положении 3-

Схема 7

Сульфохлорирование 22 проводили в 10-кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты при температуре 80 °С в течение 3 ч с последующим выделением реакционной смеси на лед. Выход сульфохлорида 23 составил 93 % (Схема 7).

Получение сульфамидных производных 24-26, представленное на схеме 7, осуществляли методами аналогичными описанным в разделе 1.1 для 8-сульфамидных производных хинолина. Доказательство строения синтезированных сульфамидных производных карбостирила осуществлялось совокупностью методов ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^1H - ^1H NOESY спектроскопии. При этом особое внимание уделялось доказательству сульфирования 22 в положение 6- и определению преобладающей таутомерной формы лактам-лактимного равновесия в молекулах сульфамидных производных.

На ЯМР ^1H спектрах сульфамидных производных 24-26 положения сигналов протонов бензольного кольца претерпевают значительные изменения по сравнению с 22 вследствие введения сульфогруппы. Три сигнала, соответствующие трем протонам, образуют систему *abx*, что соответствует двум протонам, находящимся в *ortho*-взаимодействии друг с другом, и одному протону, находящемуся в *meta*-взаимодействии с одним из них. Такая система может наблюдаться в случае местонахождения сульфогруппы в положениях 6- или 7-. Для установления истинного направления протекания реакции сульфирования для одного из сульфамидных производных карбостирила 24 был снят корреляционный спектр ^1H - ^1H NOESY (рис. 1).

На спектре наблюдается кросс-пик, характеризующий взаимодействие протона группы NH с одним ароматическим протоном (протон при C-8). Анализ электронной развертки FID спектра ЯМР ^1H показывает, что сигнал этого протона представляет собой дублет с константой $J=8,7$ Гц, характеризующей его *ortho*-взаимодействие с еще одним протоном (протон при C-7). Последнее было бы невозможным в случае местонахождения сульфогруппы в положении 1-. Одновременно на спектре NOESY наблюдается кросс-пик, характеризующий взаимодействие этих двух протонов. Кроме того, на спектре присутствует кросс-пик, характеризующий взаимодействие протона при C-4 с протоном бензольного кольца, сигнал которого представляет собой дублет с константой $J=1,9$ Гц, характеризующей *meta*-взаимодействие протона при C-5 с протоном при C-7. При этом на спектре не об-

наружено кросс-пика, который характеризовал бы *орто*-взаимодействие протона при С-5 с другим протоном ароматической системы. Исходя из приведенных соображений, следует, что сульфирование карбостирола протекает в положение 6- циклической системы.

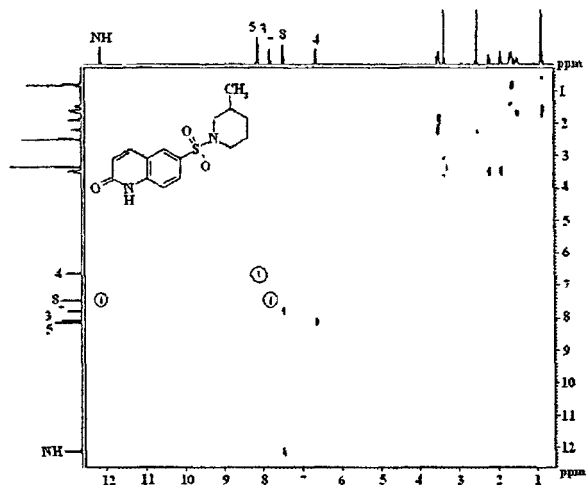
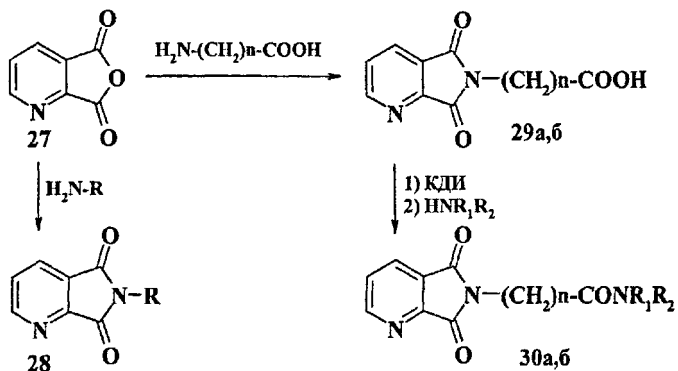


Рис. 6. Двумерный корреляционный спектр ^1H - ^1H NOESY (кружками обозначены пики, доказывающие местонахождение сульфогруппы в положении 6-)

Для установления преобладающей формы лактим-лактамной таутомерии у 6-сульфамидных производных карбостирола были сняты ИК- и УФ-спектры. УФ-спектры различных соединений, снятые в разных растворителях, оказались почти идентичными. Это доказывает, что преобладание той или иной формы не зависит от структуры переменного фрагмента и полярности растворителя. На ИК-спектрах обнаружены характерные полосы поглощения для вторичного циклического амида: слабая полоса при 3144 см^{-1} (NH) и интенсивная полоса при 1694 см^{-1} (CO). Кроме того, на спектрах присутствует характерная полоса в диапазоне $1560\text{-}1550\text{ см}^{-1}$, относящаяся к валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{C}$, находящейся в сопряжении с карбонилем. Таким образом, анализ ИК и УФ-спектров доказывает наличие лактамной формы и отсутствие лактимной у 6-сульфамидных производных карбостирола.

2. Синтез и строение ряда новых производных пиридина
 - 2.1 Синтезы на основе ангидрида 2,3-пиридиндикарбоновой кислоты
 - 2.1.1 Имидные производные

Гетероциклические аналоги фталимидов - имиды 2,3-пиридиндикарбоновой кислоты 28 - были синтезированы взаимодействием эквимольных количеств ангидрида 2,3-пиридиндикарбоновой кислоты 27 и первичных аминов алифатического, ароматического, жирноароматического и гетероциклического строения в кипящей уксусной кислоте в течение 4 ч (схема 8). Взаимодействием ангидрида 27 с глицином и γ -аминомасляной кислотой были синтезированы соответствующие имидоалкановые кислоты 29а,б, которые далее были использованы в качестве билдинг-блоков для оптимизационного комбинаторного синтеза амидов 30 (схема 8) методом, аналогичным описанному для синтеза амидов сульфамидокислот хинолина в разделе 1.1 (схема 3). Строение синтезированных соединений доказано совокупностью методов ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии. Выход имидов 28, 29а,б составил 60-80 %, выход амидных производных 30 составил 60-90 %.



$\text{H}_2\text{N}-\text{R}$ - первичные амины ароматического, алифатического, жирноароматического и гетероциклического строения

а) $n = 1$

б) $n = 3$

Схема 8

Синтезированные соединения являются перспективными биоизостерными аналогами фталимидов. Введение в ароматическую систему атома азота способствует повышению водорастворимости соединений в сравнении с их ретроаналогами и изменению других свойств, что является шагом к созданию улучшенных аналогов известных мишень-специфичных препаратов.

2.1.2 N-Замещенные 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридины

Нами показана возможность получения N-замещенных 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридинов (например, 6-циклопентил-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5,7(6Н)-диона 31) путем восстановления двух карбонильных групп в молекулах соответствующих имидов 28 с использованием алюмогидрида лития в качестве восстановительного агента (Схема 9). Реакция проводилась в присутствии двукратного (мольного) избытка алюмогидрида лития в среде сухого тетрагидрофурана в течение 4 ч при температуре 50 °С. Соединение 31 получено с выходом 61%.



Соединение 31 следует рассматривать в качестве примера еще одного способа биоизостерной трансформации фталимидных соединений наряду с методом, описанным в разделе 2.1.1. Доказательство строения соединения 31 проводилось совокупностью методов ЯМР¹H и ИК-спектроскопии.

2.2 Синтез производных 2-аминопиридина

Нами предложен простой и эффективный метод синтеза 6-амино-3-пиридинсульфонокислоты 34, заключающийся в обработке 2-аминопиридина двукратным (МОЛЬНЫМ) избытком хлорсульфоновой кислоты в течение 4 ч при температуре 140 °С. (Схема 10), на основе которой были синтезированы сульфамидные производные 2-аминопиридина (Схема 11). Выход сульфокислоты 34 составлял 70-75 %.

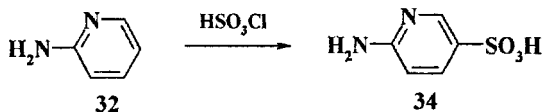


Схема 10

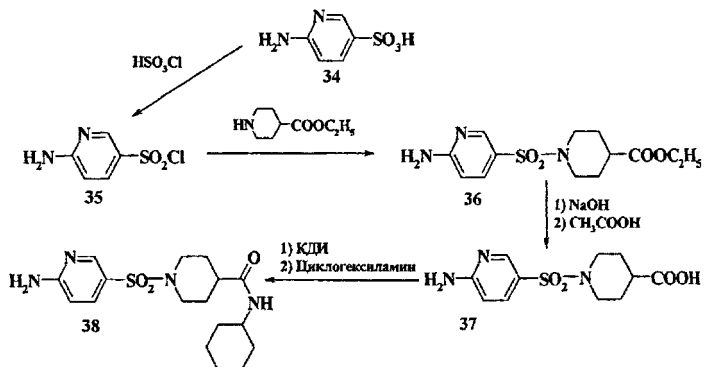


Схема 11

Синтез сульфохлорида осуществлялся обработкой сульфокислоты 34 трехкратным (мольным) избытком хлорсульфоновой кислоты в течение 2 ч при температуре 140 °С. Кислоту 37 получали обработкой сульфохлорида 35 этиловым эфиром 4-пиперидинкарбоновой кислоты при температуре 0-50 °С с последующим щелочным гидролизом этилового эфира 36. Выход кислоты 37 в расчёте на сульфокислоту 34 составил 81 %. Кислота 37 может рассматриваться в качестве билдинг-блока для синтеза соответствующих амидных производных. За основу метода их синтеза был взят *one-pot-метод*, описанный в разделе 1.1, который был видоизменен с учетом особенностей строения кислоты 37. Наиболее эффективные условия синтеза замещенных амидов кислоты 37 были определены на примере синтеза соединения 38: взаимодействие кислоты с КДИ проводилось в течение 1 с при температуре 30 °С, после прибавления амина - 1 ч при 20 °С и 3 ч при 50 °С, максимальный выход 38 составил 78 % (Схема 11). Доказательство строения синтезированных соединений осуществлено методом спектроскопии ЯМР ^1H .

2.3 Синтез производных 2-амино-5-бром-3-пиридин-сульfoxлорида

Известные методики бромирования 2-аминопиридина **32** действием брома в уксусной кислоте и сульфохлорирования 2-амино-5-бромпиридина **39** использованы нами для получения 2-амино-5-бром-3-пиридинсульfoxлорида **40** (Схема 12), рассматриваемого в качестве исходного соединения в синтезе ряда новых производных пиридина. Выход **40** составлял 70-75 %.

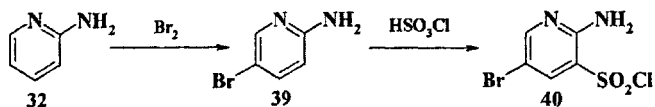


Схема 12

2.3.1 Нециклические производные

Синтез нециклических сульфопроизводных (Схема 13) осуществлен с помощью описанных выше методов (см. разд. 1.1), видоизмененных с учетом особенностей строения исходного сульфохлорида: взаимодействие аминов HNR_1R_2 с сульфохлоридом **40** и сульфамидокислотами **43а,б** проводилось в более мягких условиях, исключающих протекание побочных процессов с участием аминогруппы **40**. Первичный сульфамид **41** был получен взаимодействием **40** с водным раствором аммиака. Доказательство строения синтезированных соединений **41-45** осуществлялось совокупностью методов ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии. Выход сульфамидов **42** составлял 60-85 %, сульфамидокислот **43а,б** - 75-85 %, амидов сульфамидокислот **44а,б** - 70-90 %, сульфопропионовой кислоты **45** - 45-50 %.

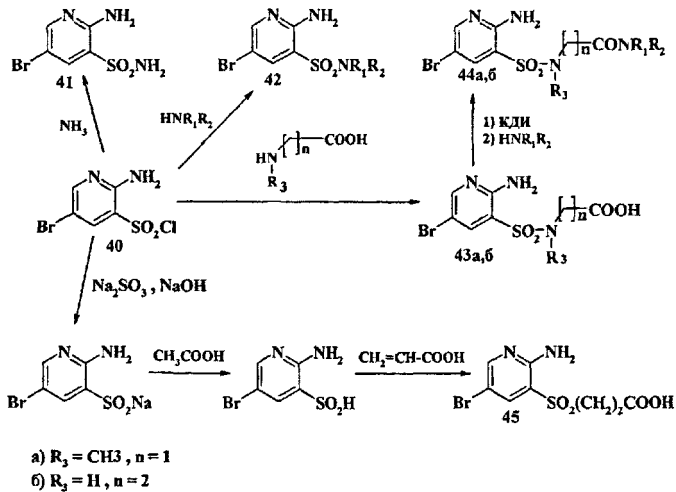


Схема 13

2.3.2 Циклические производные

Для синтеза циклических сульфамидных производных использовались 2-амино-5-бром-3-пиридинсульфамид 41 и [(2-амино-5-бромпиридин-3-сульфонил)-метиламино]уксусная кислота 43а.

Первоначальный синтетический план предусматривал возможность получения 3-(7-бром-1,1-диоксо-1,4-дигидро-1А,⁶-пиридо[2,3-е][1,2,4]тиадиа-зин-3-ил)пропановой кислоты 46 при взаимодействии 41 с янтарным ангидридом (схема 15).

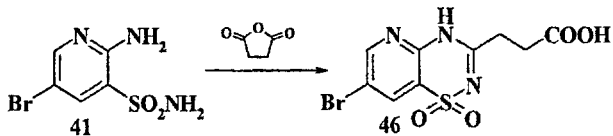


Схема 15

При взаимодействии эквивалентных количеств 41 и янтарного ангидрида в кипящем о-ксилоле из реакционной массы была выделена смесь продуктов, точный качественный и количественный состав которой установить не удалось. На основании ЯМР ¹H спектра (значительное завышение интегральных кривых цикла пиридина по сравнению с сигналами протонов метиленовых групп) можно предположить, что в составе полученной сме-

си велик удельный вес минорного продукта 46а, образующегося в результате взаимодействия исходного и целевого соединений (Схема 16).

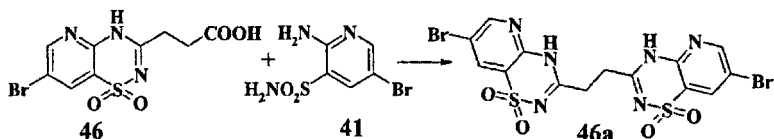


Схема 16

Установлено, что при введении в систему двукратного (мольного) избытка янтарного ангидрида возможность протекания побочного процесса подавляется. В этом случае выделенный из реакционной массы продукт после перекристаллизации из диоксана был идентифицирован как лактам кислоты 46 - 3-бром-7,8-дигидро-5λ⁶-пиридо[2,3-е]пирроло[2,1-с][1,2,4]тиадиазин-5,5,9-трион 47 (Схема 17). Выход 47 в расчете на исходный сульфамид 41 составлял 55-60 %. Строение 47 доказано совокупностью методов ЯМР ¹Н, HSQC ¹Н-¹⁵Н, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

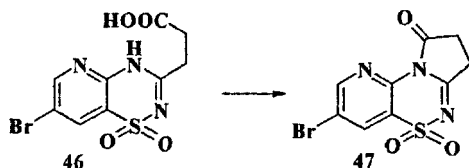
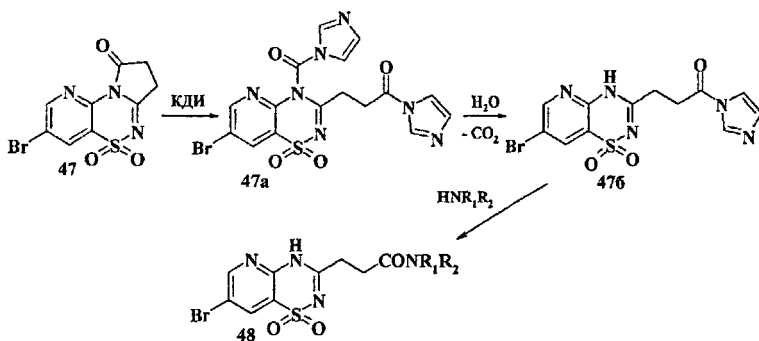


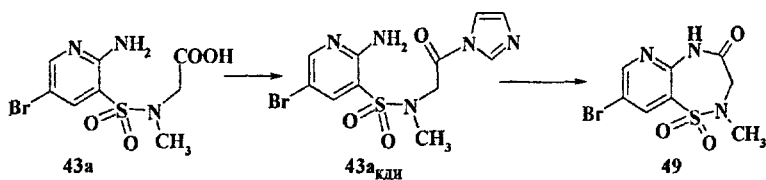
Схема 17

При попытках прямого взаимодействия лактама 47 с N-нуклеофилами различного строения в широком диапазоне условий реакции во всех случаях были выделены исходные соединения. Разрушение лактамного фрагмента удалось достичь в результате обработки соединения 47 эквивалентным количеством КДИ в растворе сухого диоксана при температуре 60 °С в течение 1 ч. Последующее введение в реакционную массу эквивалентного количества амина HNR₁R₂ и проведение реакции в течение 3 ч при температуре 100 °С приводило к получению соответствующих амидов 48, строение которых было доказано совокупностью методов ЯМР ¹Н и ИК-спектроскопии. Предположительно дан-

ная реакция протекает через образование промежуточных соединений **47а** и **47б** (схема 18). Выход амидов **48** составлял 50-60 %.



В разделе 2.3.1 показано, что кислота **43а** при взаимодействии с КДИ при комнатной температуре образует активное имидазольное производное, способное к дальнейшему взаимодействию с различными аминами с образованием нециклических амидных соединений **44а**. Нами установлено, что взаимодействие эквивалентных количеств **43а** и КДИ в растворе сухого диоксана при температуре 30 °С в течение 1 ч с последующим повышением температуры до 100 °С приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием нового семичленного цикла в составе соединения **49** (схема 19).



Строение соединения **49** доказано совокупностью методов ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии. Выход **49** составил 93 %. Попытки синтезировать другие семи- и восьмичленные циклы на основе нециклических кислот **43б** и **45**, описанных в разделе 2.3.1, не дали положительного результата.

3. Профилирование мишень-специфичной активности комбинаторных библиотек на основе производных хинолина и пиридина с использованием карт Кохонена

Карта Кохонена представляет собой изображение в двумерной системе координат многомерного пространства свойств исследуемых объектов. Первым этапом данной части работы являлось построение карты Кохонена для полной тренирующей базы - 18703 соединения с экспериментально известной активностью по отношению к биологическим мишеням, принадлежащим одному из пяти терапевтически-значимых семейств белков: 1) тирозиновые киназы (TK); 2) ион-канальные рецепторы (IC); 3) рецепторы, связанные с G-белками (GPCR); 4) фосфодиэстеразы (PD); 5) протеазные ферменты (эндопептидазы) (Prot).

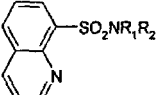
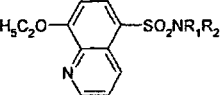
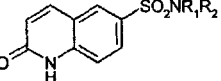
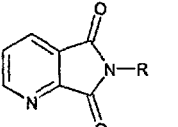
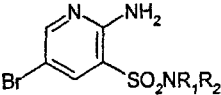
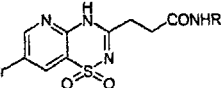
Для каждого конкретного соединения при помощи программы *ChemoSoft* (Chemical Diversity Labs) был рассчитан набор следующих молекулярных дескрипторов: относительная молекулярная масса, десятичный логарифм коэффициента распределения вещества в системе 1-октанол/вода, число нетерминальных свободновращающихся связей, число атомов-доноров водородной связи, число атомов-акцепторов водородной связи. В результате проведенной процедуры построения карты Кохонена мы получили общую картину распределения свойств соединений из полной исходной тренирующей базы. После построения общей карты поочередно выявлялись частные зоны распределения на ней каждой из пяти исследуемых мишень-специфичных групп. На частных зонах распределения наблюдаются заметные различия в положениях соединений из разных групп.

На втором этапе работы был определен потенциальный профиль мишень-специфичной активности для виртуальных комбинаторных библиотек на основе производных хинолина и пиридина, методы синтеза которых представлены в разделах 1 и 2. Полученные результаты представлены в таблице 2. Анализ полученных результатов показывает, что все исследуемые библиотеки соединений обладают потенциалом проявления определенной мишень-специфичной активности. Большинство исследуемых библиотек обладает потенциальной активностью в отношении нескольких биомишеней (в наибольшей степени это относится к библиотекам А и С). Соединения библиотек В и D следует рассматривать как объекты с наиболее высоким потенциалом взаимодействия с ион-канальными рецепторами. Особо обращает

на себя результат, полученный для библиотеки E. Его следует рассматривать, как наилучший, поскольку данные, полученные на достаточно большой выборке, свидетельствуют о высокой вероятности нахождения эффективных препаратов с селективным действием на протеазные мишени и с отсутствием побочных эффектов среди соединений комбинаторной библиотеки E.

Таблица 8

Профили мишень-специфичной активности для комбинаторных библиотек новых производных хинолина и пиридина

Комбинаторная библиотека			Биомишени*				
Обозначение	Общая формула	Кол-во соединений	TK	IC	GPCR	PD	Prot
A		3624	+/-	+/-	-/+	+/-	-/+
B		681	-	+	+/-	+/-	-
C		424	+/-	+/-	-/+	-/+	-
D		1958	-	+	+/-	+/-	-
E		859	-	-	-	-	+
F		172	+/-	+/-	-	-/+	+

* “+” - в специфическую зону попало более 80 % соединений, “+/-” - 50-80 %, “-/+” - 10-50 %, “-” - менее 10 %.


ВЫВОДЫ

1. На основании квантово-химических расчетов определен наиболее эффективный метод получения 8-хиолинсульфокислоты, заключающийся в предварительном генерировании ионов хиолиния в среде серной кислоты и их последующем сульфировании в олеуме.
2. Установлено, что сульфирование карбостирила 2-хиолона протекает в положение 6- циклической системы карбостирила, а преобладающей формой лактам-лактимной таутомерии для 6-сульфамидных производных карбостирила является лактамная форма.
3. Разработан новый подход к созданию перспективных биоизостерных аналогов фталимидов на основе ангидрида 2,3-пиридиндикарбоновой кислоты.
4. Показана возможность получения широкого разнообразия новых сульфамидных и сульфалкановых производных хиолина, 8-оксихиолина, 2-хиолона, 2-аминопиридина и 2-амино-5-бромпиридина.
5. На основе 2-амино-5-бром-3-пиридинсульфохлорида получены линейные и циклические сульфамидные производные. Установлено, что продуктом взаимодействия 2-амино-5-бром-3-пиридинсульфамида с янтарным ангидридом является лактамная форма 3-(7-бром-1,1-диоксо-1,4-дигидро-1А,⁶-пиридо[2,3-е][1,2,4]тиадиазин-3-ил)пропановой кислоты, способная вступать в амидный синтез через стадию разрушения лактамного цикла под действием 1,1'-карбонилдиимидазола.
6. С использованием алгоритма самоорганизующихся карт Кохонена проведено описание количественной связи структур объектов исследования и их активности относительно ряда терапевтически-значимых биологических мишеней. Показано, что все объекты исследования обладают потенциалом проявления определенной мишень-специфичной активности.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Синтез и свойства 8-этоксид-5-хиолинсульфамидов. / М.Ю. Соловьев, Д.Б. Кобылинский, М.В. Дорогов и др. // Изв. Вузов. Химия и хим. технология. - 2003.- Т. 46, вып. 5. - С. 20-23.

2. Изучение закономерностей и оптимизация оригинальных методов органического синтеза с целью расширения разнообразия актуальных хемотипов и скаффолдов, используемых в фармакологии и агрохимии / М.В. Дорогов, И.В. Тюнева, М.Ю. Соловьев и др. // Тез. докл. Международ. конференции "Чтения Ушинского". Ярославль, март 2003. -Ярославль, 2003.-С. 100-103.
3. Синтез, строение и свойства ряда 3-сульфамидных производных пиридина. / М.Ю. Соловьев, С.И. Филимонов, М.В. Дорогов и др. // Изв. Вузов. Химия и хим. технология. — 2004.- Т. 47, вып. 2. - С. 28-36.
4. Синтез, строение и свойства ряда имидных производных вицинальных пиридиндикарбоновых кислот. / М.Ю. Соловьев, С.И. Филимонов, М.В. Дорогов и др. // Изв. Вузов. Химия и хим. технология. - 2004.- Т. 47, вып. 3. - С 38-42.
5. Deskriptornyy analiz i sintez rya 8-sulfamidnykh proizvodnykh khinolina. / М.Ю. Соловьев, Д.Б. Кобылинский, М.В. Дорогов и др. // Изв. Вузов. Химия и хим. технология. - 2003.- Т. 47, вып. 3. -С 141-147.
6. A convenient synthesis of novel 3-(heterocyclisulfonyl) propanoic acids and their amide derivatives. / K.V. Balakin, M.Y. Soloviev, M.V. Dorogov, et al. // URL: <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synthesis/efirst>.
7. Соловьев М.Ю., Кобылинский Д.Б. Синтез 8-этокси-5-хинолинсульфамидов. // Тез. докл. 4-ого Всероссийского симпозиума по органической химии. "Органическая химия - упадок или возрождение?". Москва-Углич, 5-7 июля 2003. — С. 151.
8. Соловьев М.Ю., Кобылинский Д.Б., Дорогов М.В. Deskriptornyy analiz i sintez rya 8-sulfamidnykh proizvodnykh khinolina. // Тез. докл. VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Екатеринбург, 6-11 июня 2004.-С 331.
9. Соловьев М.Ю., Слепец М.И., Дорогов М.В. Синтез карбостирила и ряда его 6-сульфамидных производных. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр. / Под ред. проф. А.П. Кривенько. - Саратов, "Научная книга", 2004. С. 266-267.



Заказ № 524 Тираж 100 экз.
Ярославский государственный педагогический
университет им. К. Д. Ушинского
150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108
Типография Ярославского государственного педагогического
университета им. К. Д. Ушинского
150000, Ярославль, Которосльская наб., 44

23356