

*Кафедра органічної хімії Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна*

МЕДИЧНА ХІМІЯ

ОРГАНІЧНИЙ СИНТЕЗ ЯК ДЖЕРЕЛО НОВИХ
СТРУКТУР-ЛІДЕРІВ

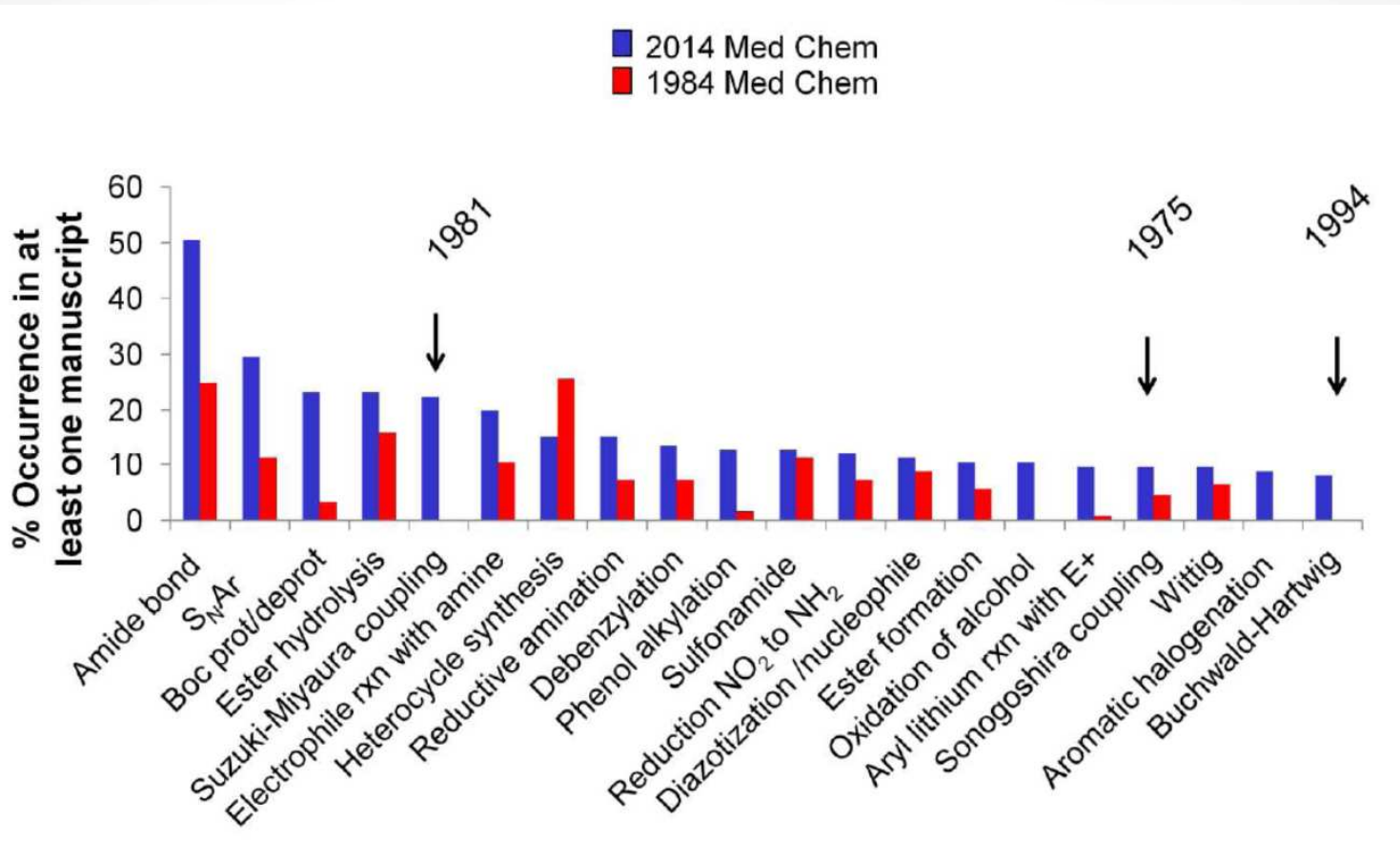
Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон



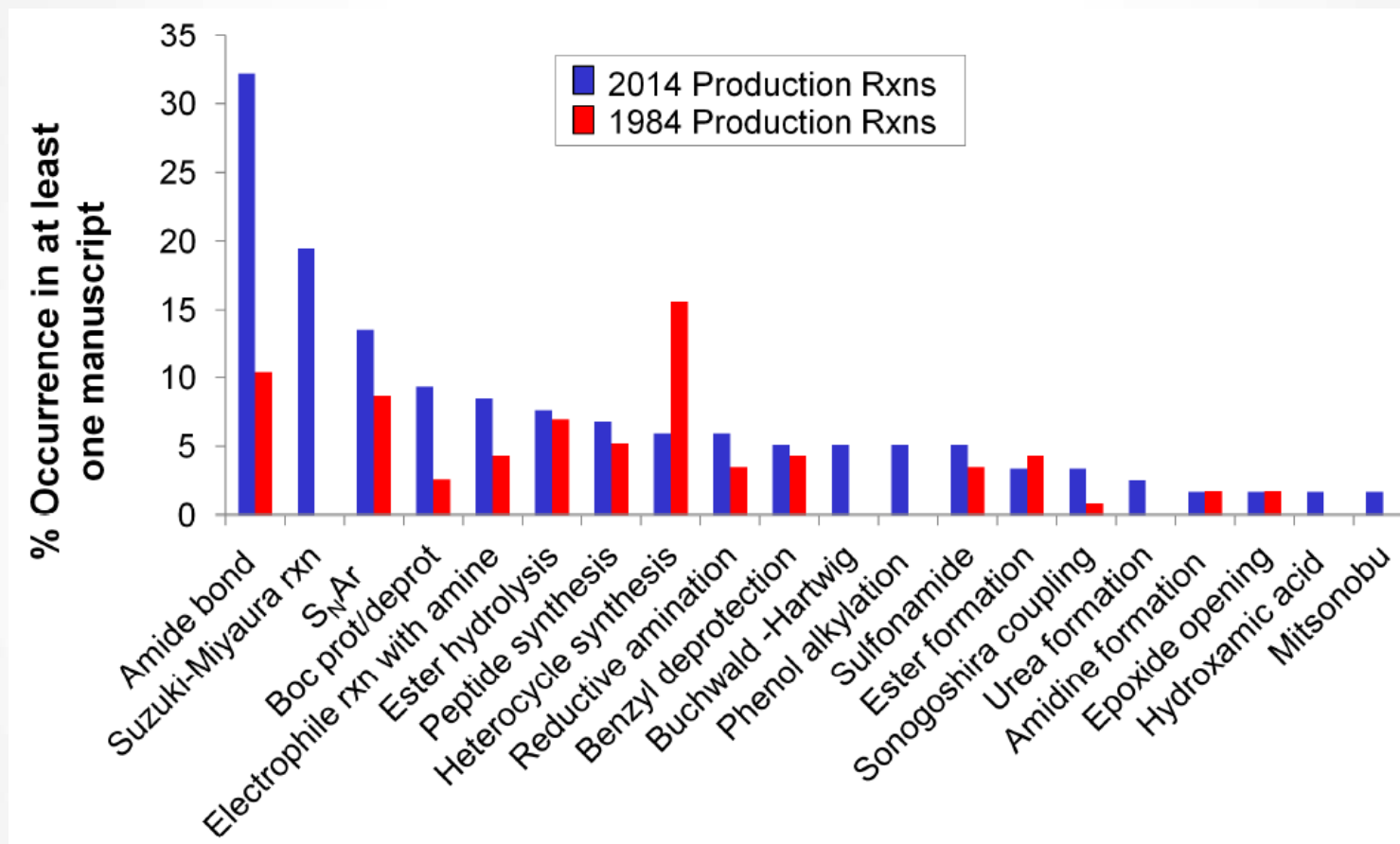
Харків - 2020

Найбільш поширені реакції у синтезі лікарських речовин на перетині 20-21 століть

2



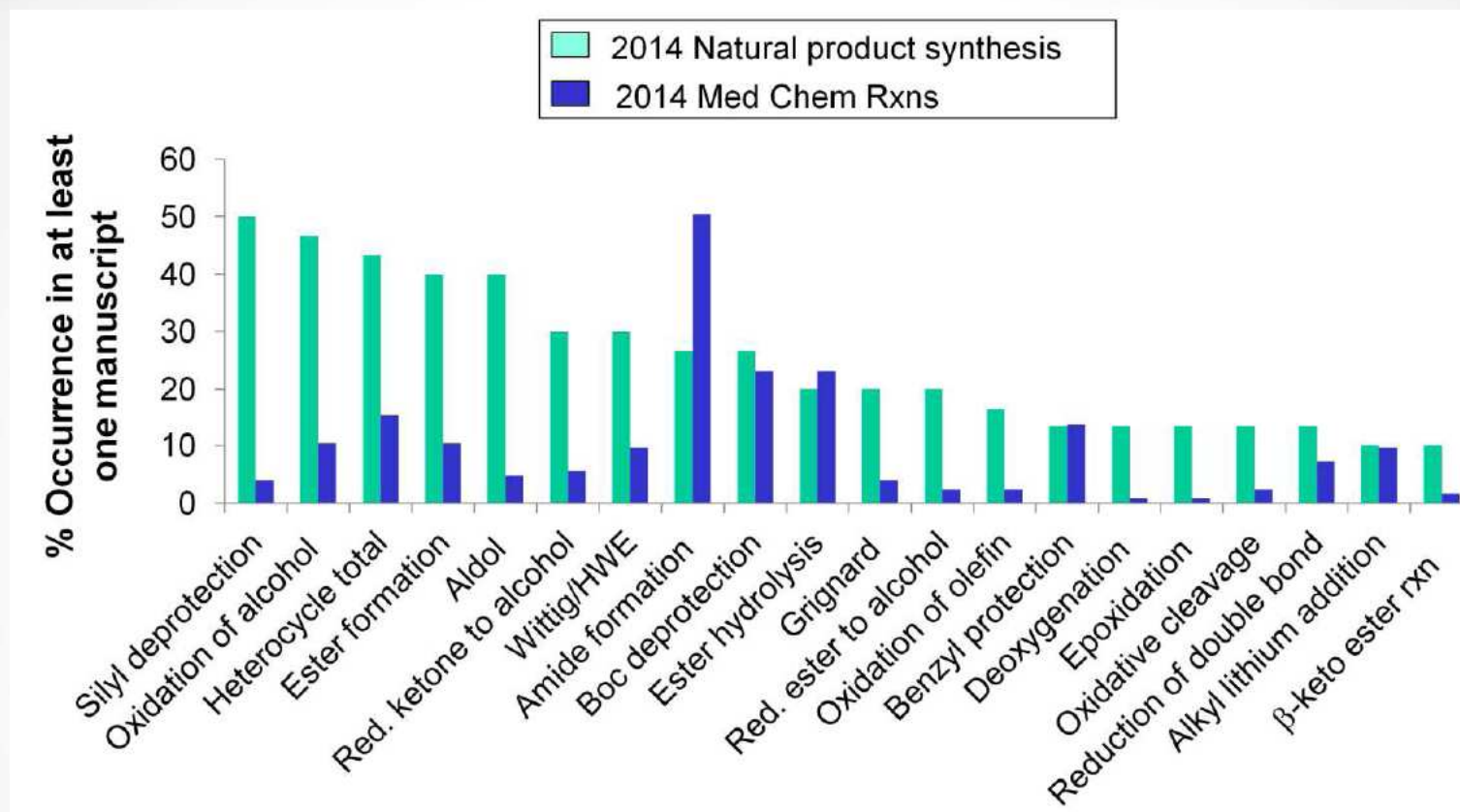
Частота використання реакцій у синтезі ЛР за даними 125 джерел за 1984 та 2014 рр. з *J. Med. Chem*



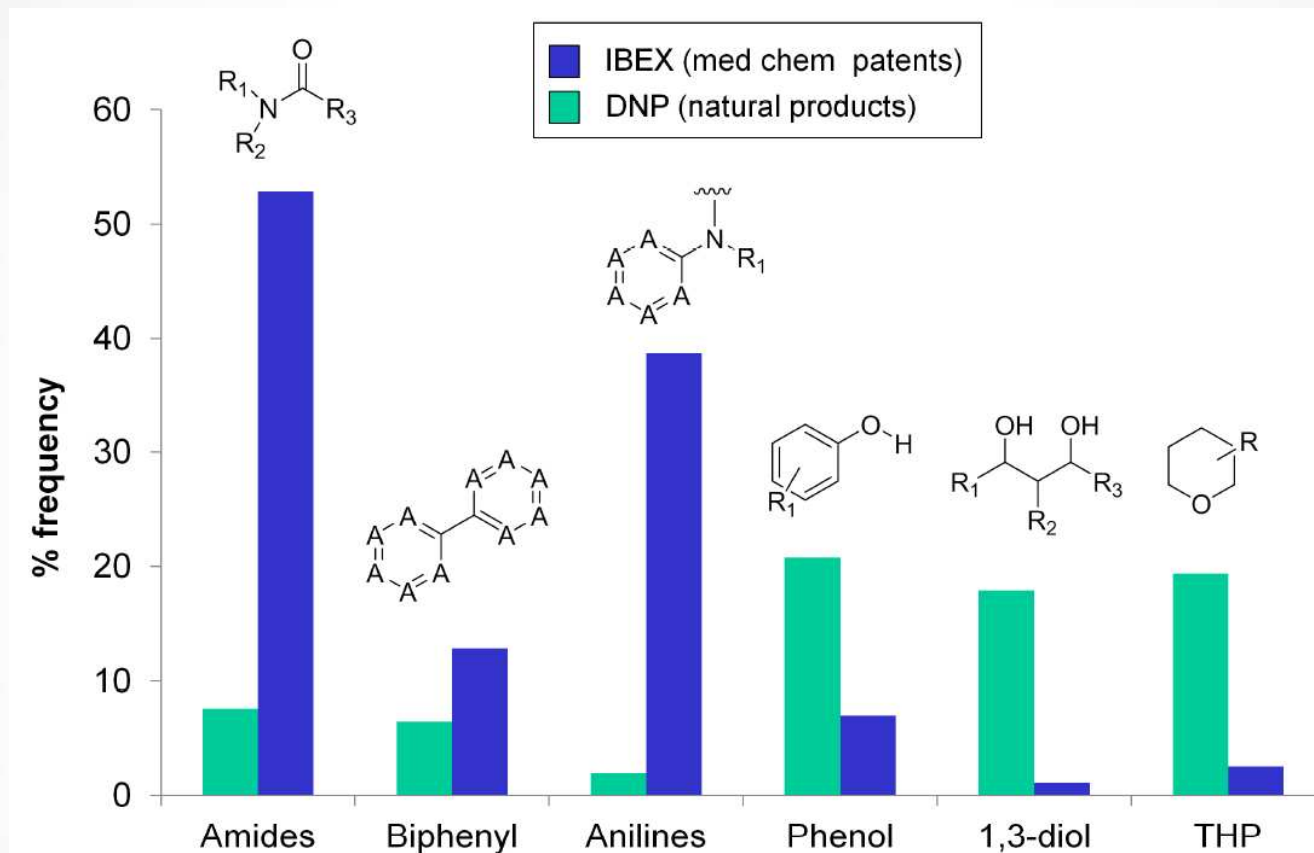
Частота використання реакцій на завершальній стадії синтезу БАС за даними 114 джерел за 1984 р. та 118 джерел за 2014 р. з *J. Med. Chem*

Реакції та частота їх використання на різних етапах синтезу БАС у 2014 р.

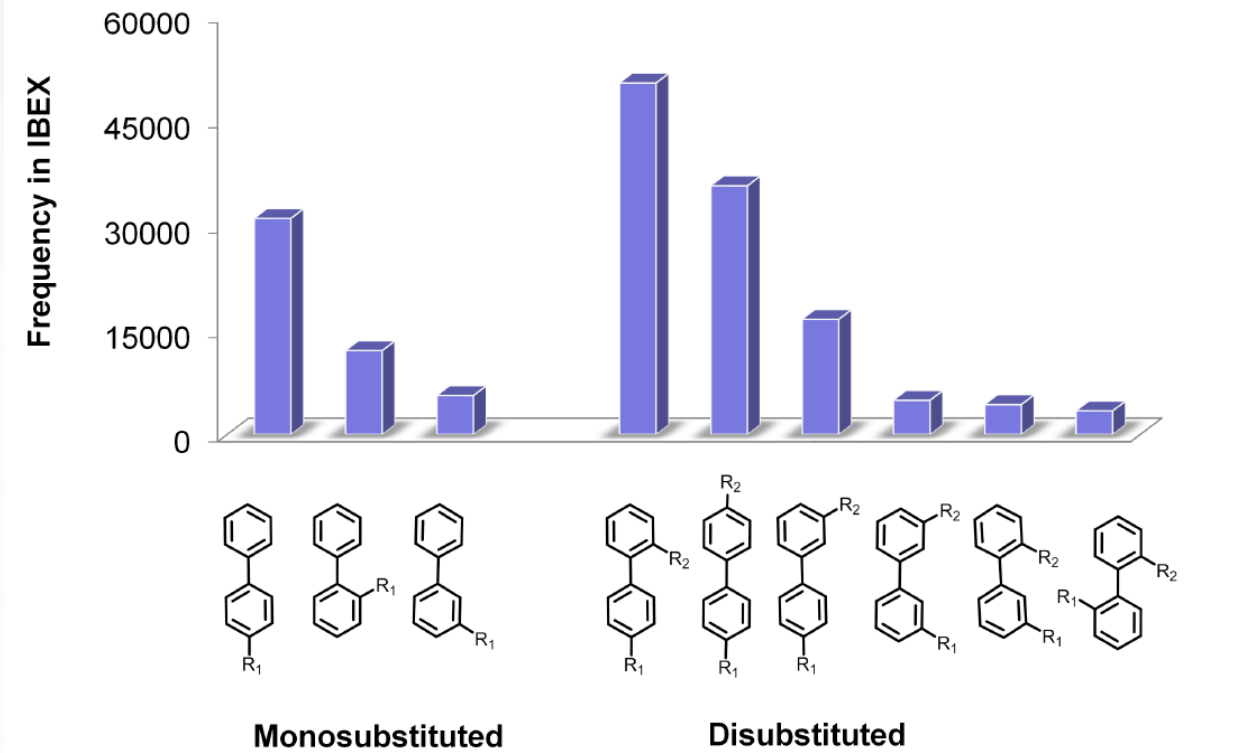
Реакція	Частота використання на різних етапах синтезу, %	Частота використання на стадії одержання цільових БАС, %
Алкілування фенолів	12.8	4.1
Ароматичне галогенування	8.8	0
Відновлення NO_2 у NH_2	12.0	0.7
Утворення естерів	10.4	2.7
Діазотування	11.2	0
Реакція Вітгіга (в тому числі у варіанті ХУЕ)	9.6	0
Реакція Грін'яра	4.0	0
Окиснення до сульфонів	5.6	0.7
Деметилування фенолів	5.6	0
Окиснення спиртів	10.4	0.7
Відновлення $\text{C}=\text{C}$ зв'язків	7.2	0.7



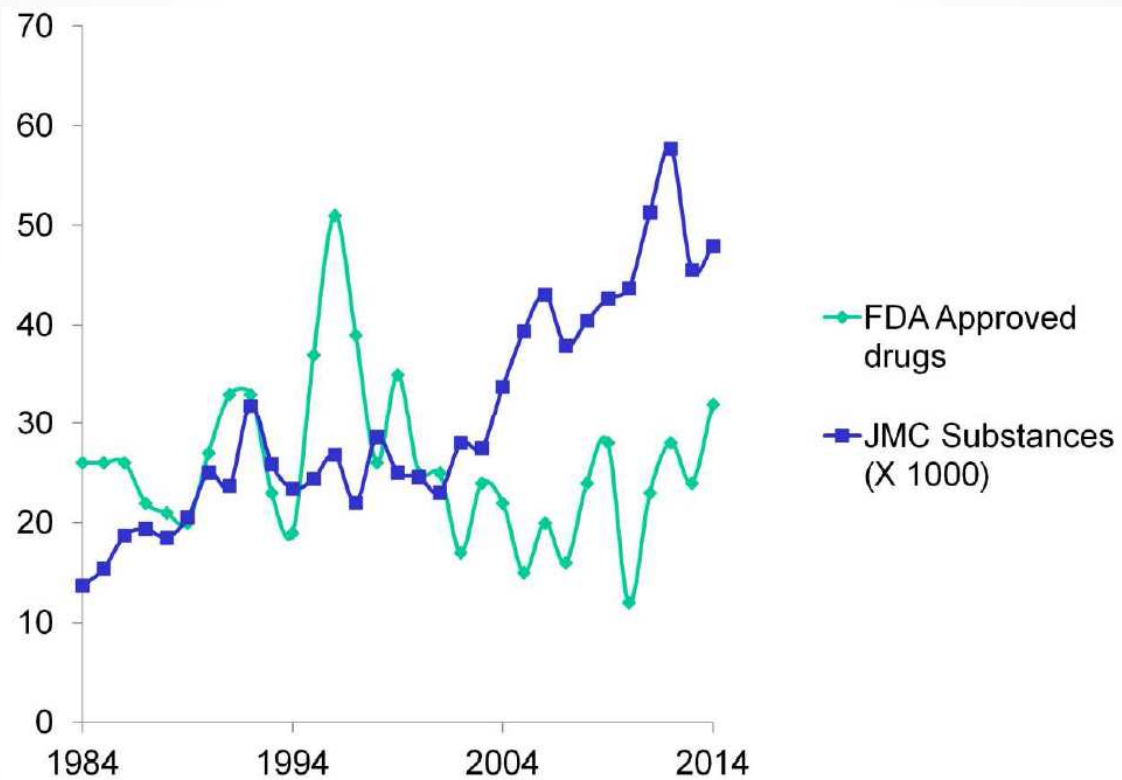
**Частота використання реакцій при одержанні синтетичних ЛР
за даними 125 джерел з *J. Med. Chem.* та у повному синтезі природних БАС згідно
30 публікаціям з *J. Am. Chem. Soc.* та *Angew. Int. Ed. Eng.* за 2014 р.**



Найбільш поширені фрагменти у складі синтетичних і природних ЛР відповідно до бази даних IBEX та *Dictionary of Natural Products*

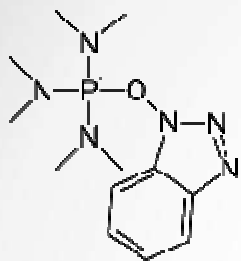


Частота, з якою зустрічаються біфенільні регіоізмери у базі даних IBEX

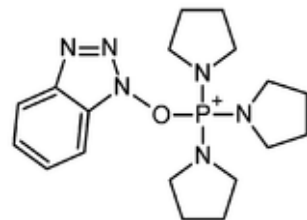


**Співвідношення між кількістю нових речовин,
описаних у *J. Med. Chem.* у період 1984-2014 рр., та
кількістю схвалених FDA ЛЗ**

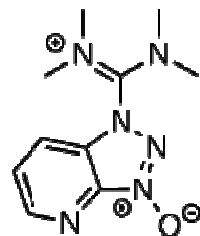
Реагенти для формування амідного зв'язку



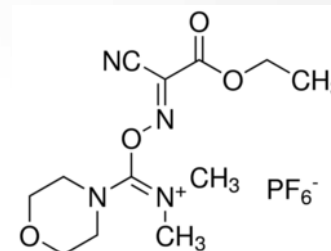
BOP



PyBOP



HATU

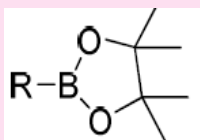


COMU

Еволюція реагентів, які використовують у реакції Сузукі



Борани (1979 р.)



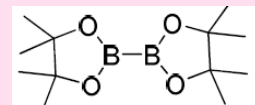
Борні естери
(середина 90-х рр.)



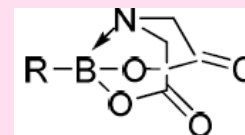
Арил- та вінілборні кислоти
(1981 р.)



Трифлуороборати
(начало 2000-х р.)



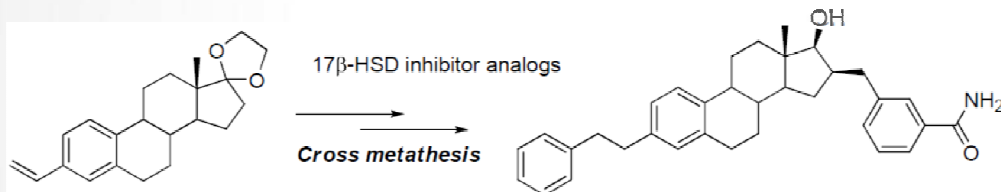
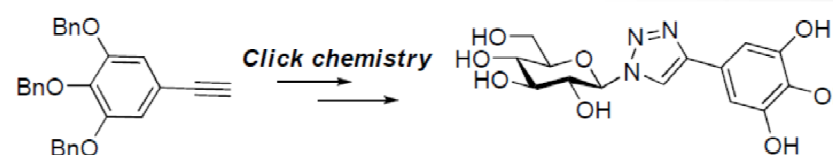
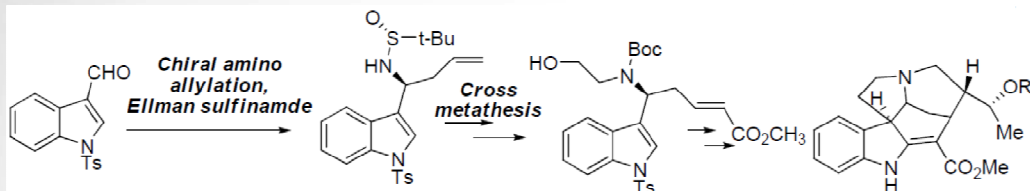
B₂pin₂
(середина 90-х рр.)



MIDA борні естери
(середина 2000-х р.)

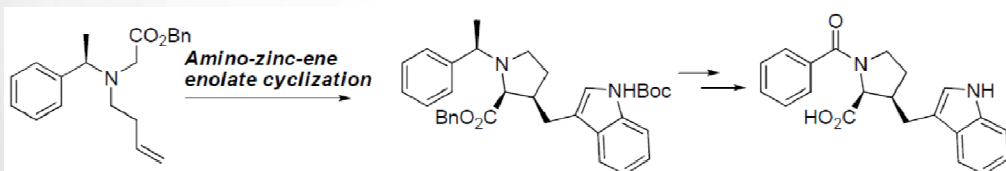
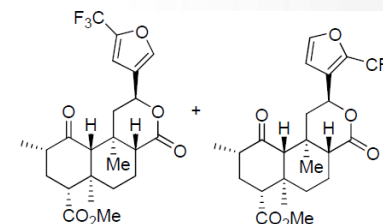
Реакції, синтетичний потенціал яких суттєво розширився після 2000 р.

10

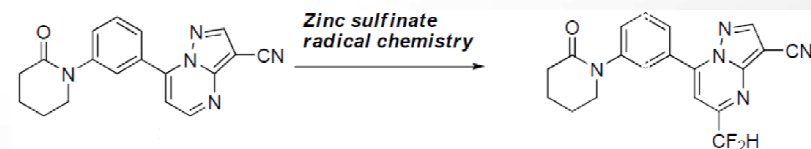


Photoredox catalysis

Salvinorin A analogs
k-Opioid receptor agonists



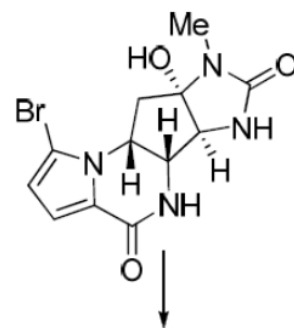
Zinc sulfate radical chemistry



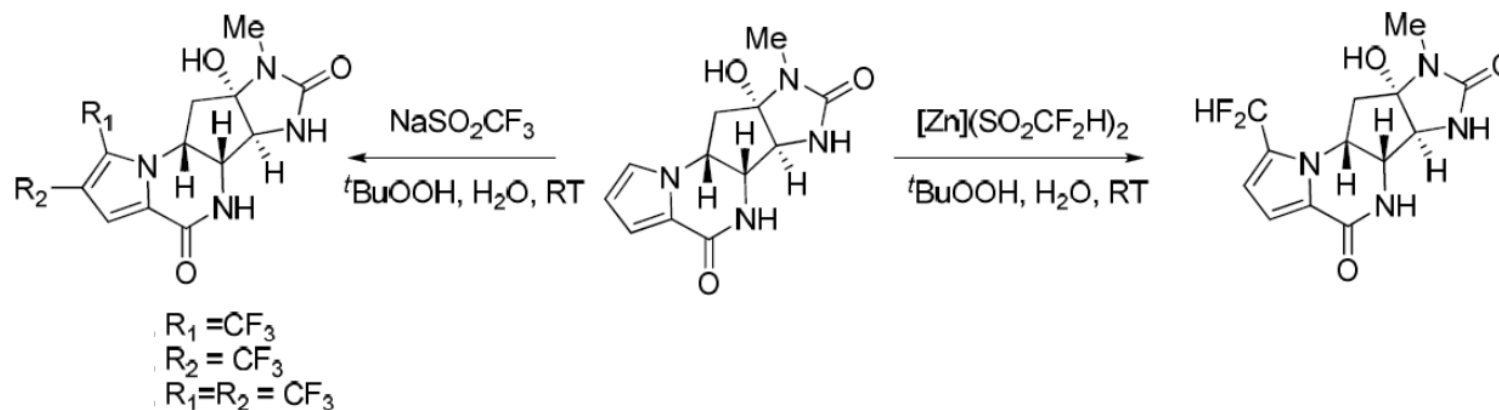
● 10

Синтез похідних агеластину, які за антилейкемічним ефектом перевищують вихідну сполуку

Example of chemoselective late-stage functionalization on complex target



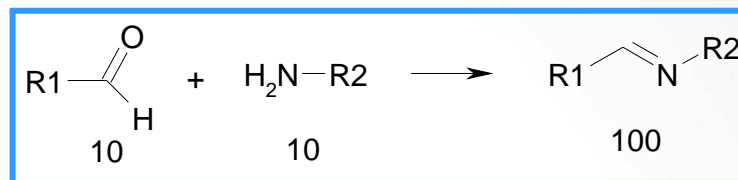
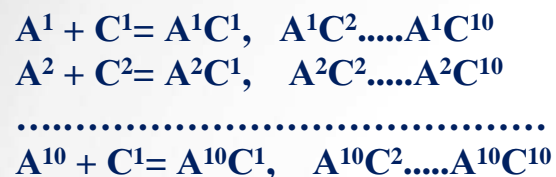
Agelastatin
 Marine sponge isolate
 Active against chronic lymphocytic leukemia cell lines



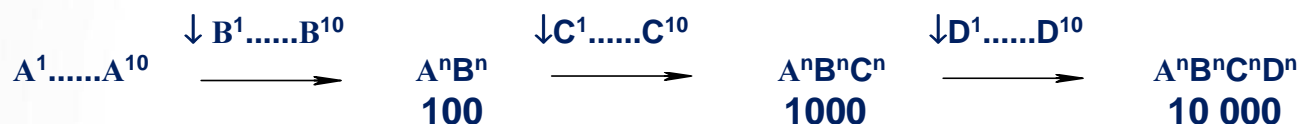
КОМБІНАТОРНИЙ СИНТЕЗ

12

Стратегія конструювання і синтезу бібліотек БАС



Багатостадійні перетворення за участю 10 реагентів



Етапи створення великих масивів сполук

- планування бібліотеки;
- відбір ВВ;
- хімічна апробація синтезу у розчині або на твердому носії і контроль якості продуктів;
- синтез бібліотеки;
- біологічний скринінг;
- ідентифікація активних сполук;
- підтвердження активності;
- інтерпретація результатів

Види бібліотек

13

Бібліотека для <i>broad</i> скринінгу	Бібліотека структур-аналогів
Великий розмір бібліотеки (від 10 до 100 тис. сполук)	Невеликий розмір бібліотеки (до 1000 сполук)
Широке розмаїття структур	Однотипні структури
Відсутність специфічної структурної цілі	Специфічна структурна ціль відома
Велика кількість різноманітних ВВ	Однотипні ВВ
Невизначена кількість комбінацій	Відоме число комбінацій

Типи хімічних реакцій, які набули поширення у комбінаторному синтезі

циклоприєднання [3+2], [2+2], [4+2]; конденсації; фоторозщеплення; окиснення/відновлення; реакція Михаеля; нуклеофільне заміщення; відновлювальне амінування; алкілування -N, S, O, C; металоорганічний синтез; реакція Міцунобу; гідроліз; фосфорилування; ацилювання -N,O

ТВЕРДОФАЗНИЙ СИНТЕЗ

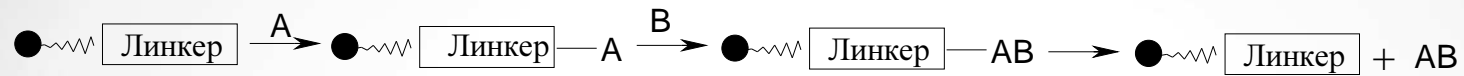
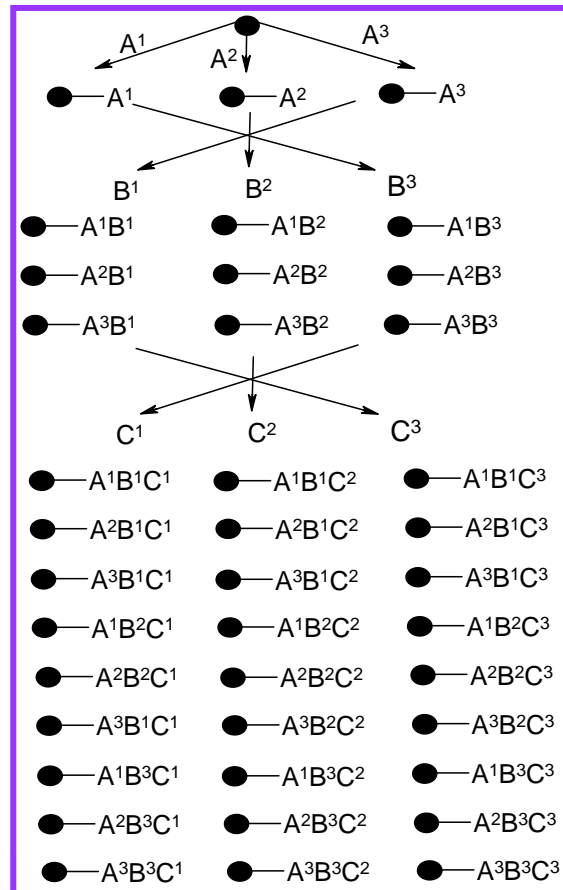


Схема
розщепленого
синтезу



Порівняльна характеристика рідкофазного і твердофазного синтезу

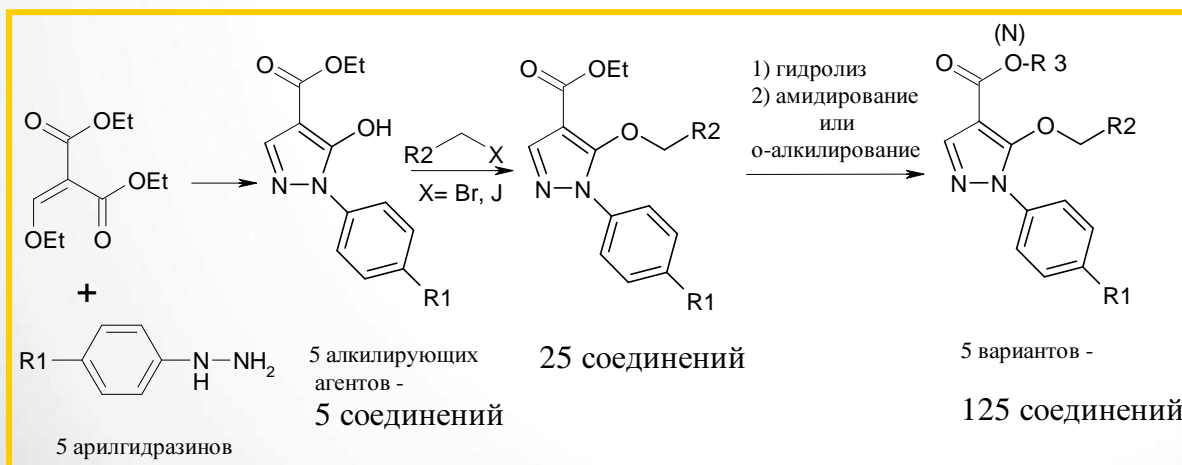
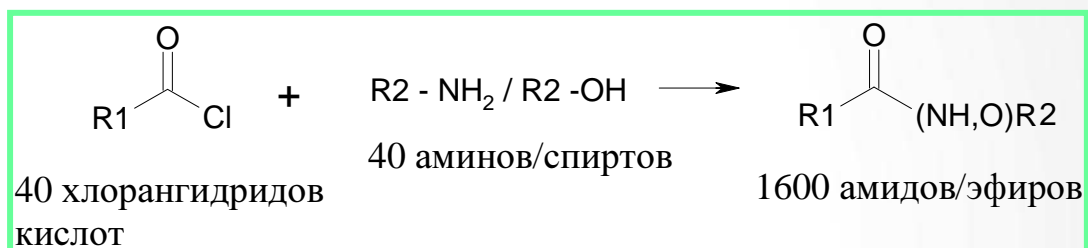
15

Синтез на твердому носії	Синтез у розчині
Переваги	
Можливість використання надлишку реагентів	Можливість використання будь-яких органічних реакцій
Очистка продуктів здійснюється промивкою гранул носія	Не потребує адаптації реагентів до нових умов проведення процесів
Простота автоматизації синтезу	Відсутність стадій приєднання до лінкера і його розщеплення
Можливість проведення расщепленого синтезу	Можливість одержання необмежаних кількостей речовин

Недоліки	
Відсутність даних про тривалість синтезу	Неможливість використання надлишку реагентів
Наявність стадій приєднання до лінкера і його розщеплення	Складності автоматизації процесів виділення і очистки речовин
Носії та лінкер обмежують використання широкого набору реакцій	
Недостатньо розвинуті методи контролю перебігу реакцій	

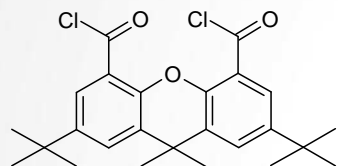
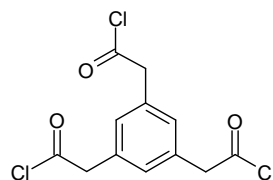
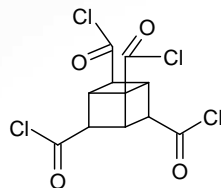
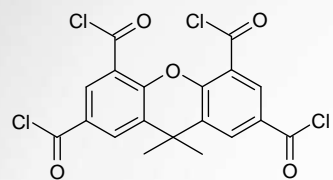
СИНТЕЗ У РОЗЧИНАХ

16



Однореакторні методи синтезу

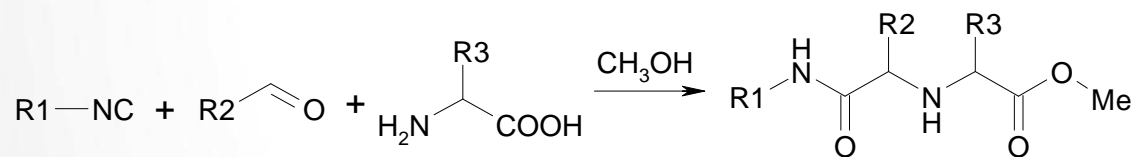
17



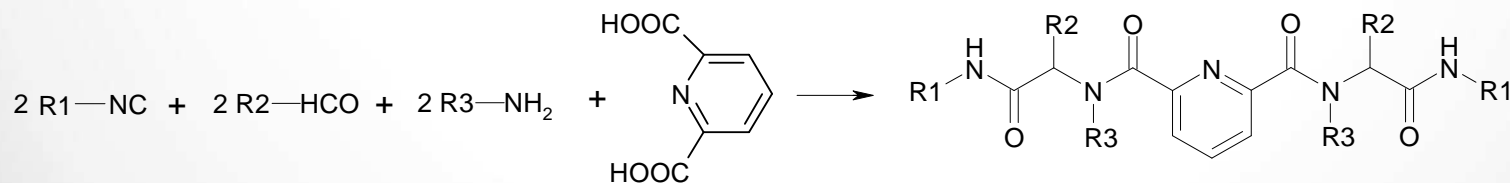
+ 8, 9,10 естерів амінокислот = 36, 45, 55 діамідів ?
85 % 78 %

Тандемні реакції

Реакція Угі



Теоретично 54 сполуки
Практично 37 сполук

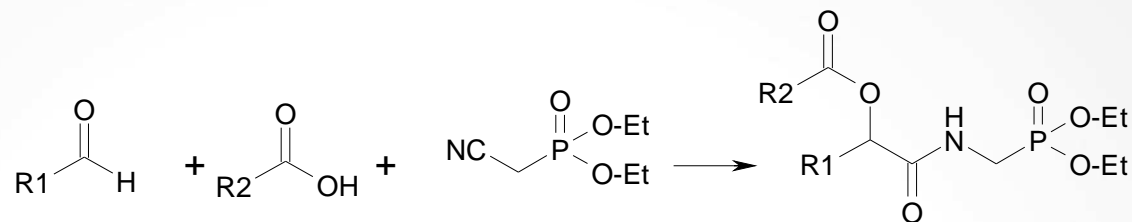


Практично 8256 сполук

Паралельний синтез індивідуальних сполук

18

Реакція Пасерині



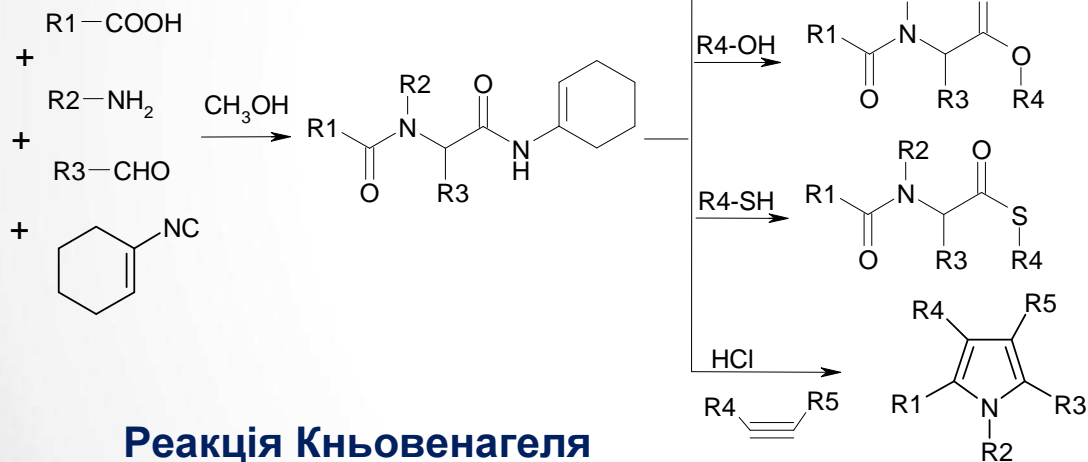
8

8

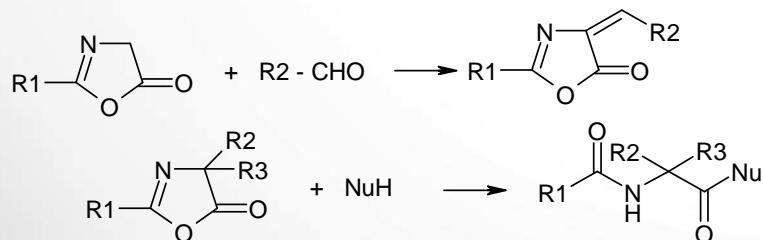
8

64 α-ацилоксиамідів

Реакція Угі



Реакція Кньовенагеля

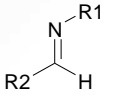
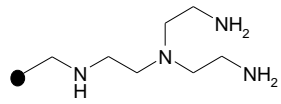
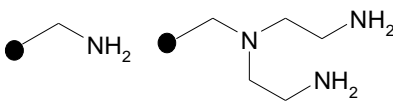
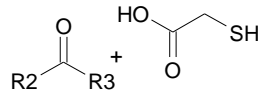
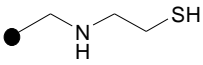
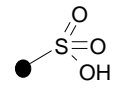
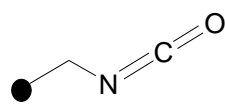
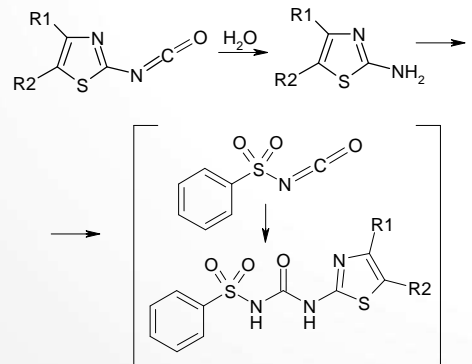
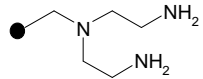


Сполуки, які використовують у параллельному синтезі

Субстрати	Реагенти	Продукти
ROH	RCOCl	естери, (тіо-)естери, спирти, альдоли,
RSH	ROCOCI	(тіо-)карбамати, (тіо-)карбонати,
RNH ₂	R ₂ NCOCI	аміди, аміни, тіосульфати, уретани,
RCONH ₂	RSO ₂ Cl	сечовини, гідрозони, кетони,
RNHNH ₂	RCN	сульфонаміди, сульфони
RMgX	RCH ₂ X	
RCOR	RCHO	
	RCOOH	
	RCOR	

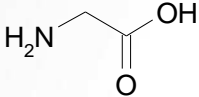
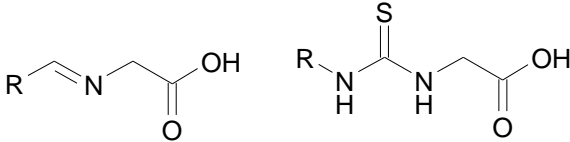
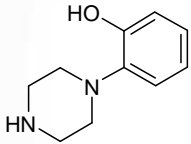
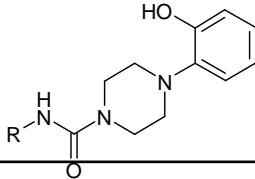
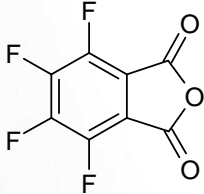
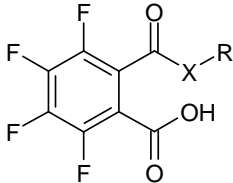
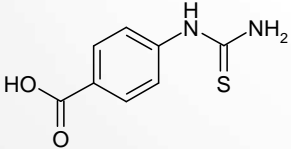
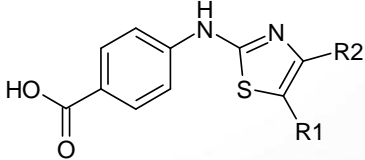
Способи очистки реакційних розчинів від домішок

20

Реагенти	Секвеструючий реагент	Тип реакції
		аза-реакція Дільса -Альдера
ізоціанати, сульфогалогеніди, хлорангідриди, ангідриди алкілгалогеніди, альдегіди		утворення (тіо)сечовини, ацилювання
		багатокомпонентні синтети тіазолідинонов
ТБАФ		реакції зняття силільного захисту
$R-NH_2$ $R-NH-NH_2$		синтез сечовин синтез піразолів
		нуклеофільне приєднання до тіазоліл-2-ізоціанатів

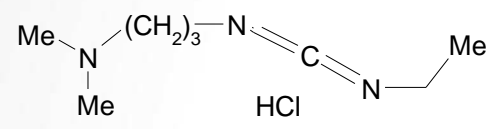
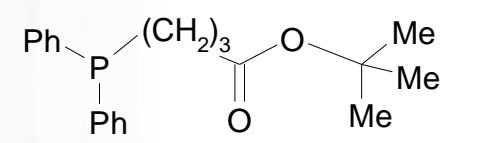
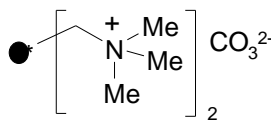
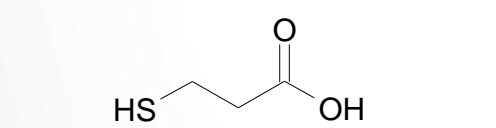
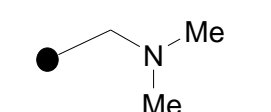
Реагенти для видалення побічних продуктів синтезу

21

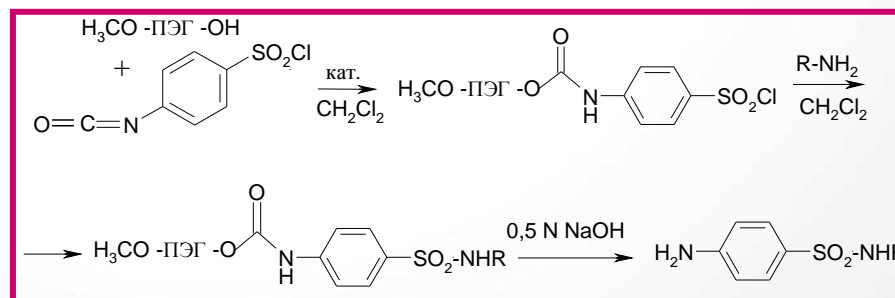
Секвеструючий реагент	Домішка, яку видаляють	Продукти
	R-CHO (альдегіди) R-N=C=S	
	ізоціанати	
	аніліни аміни спирти	 <p>X = NR1 or O</p>
	α-бромокетони	

Розчинні секвестранти, які використовують разом з секвестрантами, закріпленими на смолі

22

Розчинний біфункціональний секвестрант	Секвестрант, закріплений на смолі	Тип реакції
	<p>іонообмінна смола</p>	<p>утворення амідних зв'язків</p>
		<p>реакція Міцунобу</p>
		<p>видалення тритильної захисної групи</p>

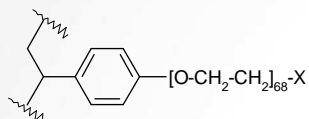
Синтез з використанням розчинного полімера



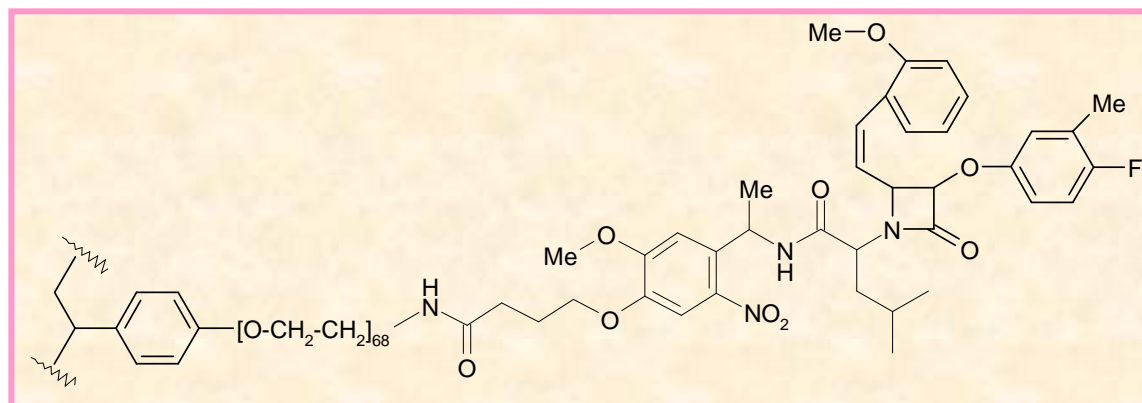
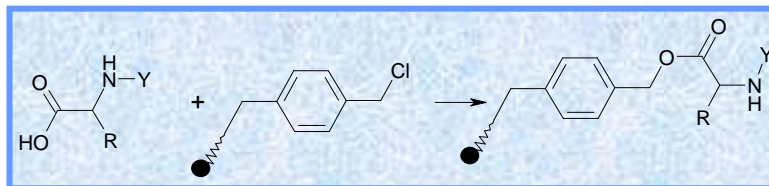
КОМБІНАТОРНИЙ СИНТЕЗ НА ТВЕРДОМУ НОСІЇ

23

TentaGel™ (Rapp Polymer)



X= -NH₂, -OH, -SH, -COOH, -Br



Матриця з
полістиролу

ПЕГ
лінкер

Фотолінкер

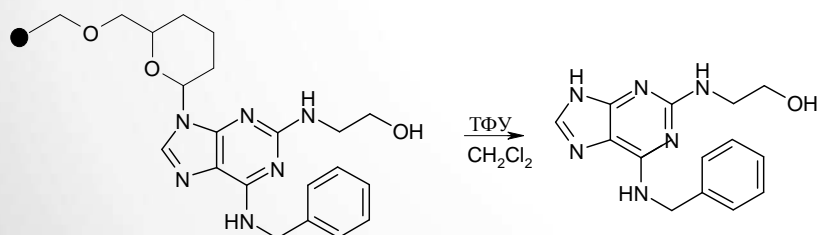
Ліганд

ЛІНКЕРИ

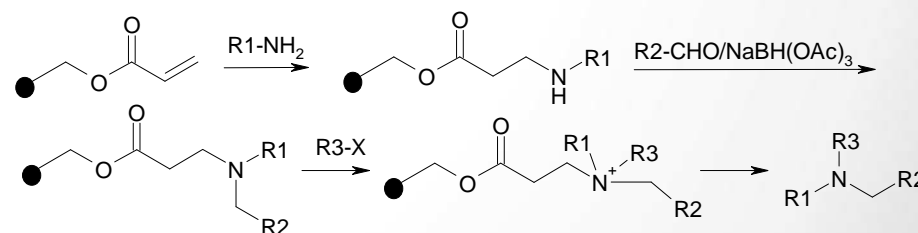
Основні вимоги

- доступність (простота синтезу і низька ціна);
- забезпечення надійного зв'язку з прищепленим полімером;
- легкість розщеплення у м'яких умовах без впливу на основну молекулу;
- відсутність побочних продуктів при розщепленні («безслідні лінкери»);
- придатність для використання з різними ВВ та у широкому наборі реакцій;
- можливість багаторазового використання

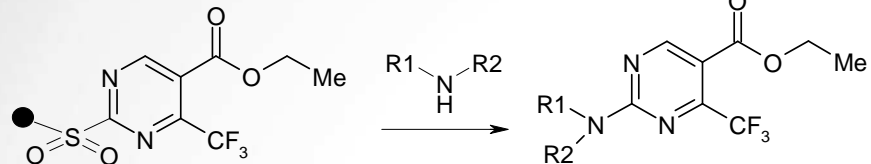
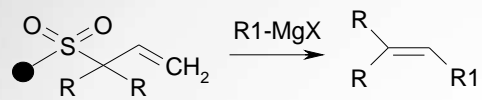
Лінкери, які розщеплюють кислотами



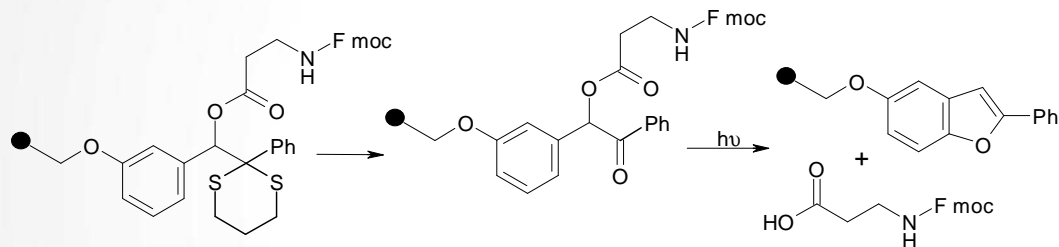
Лінкери, які розщеплюють основами



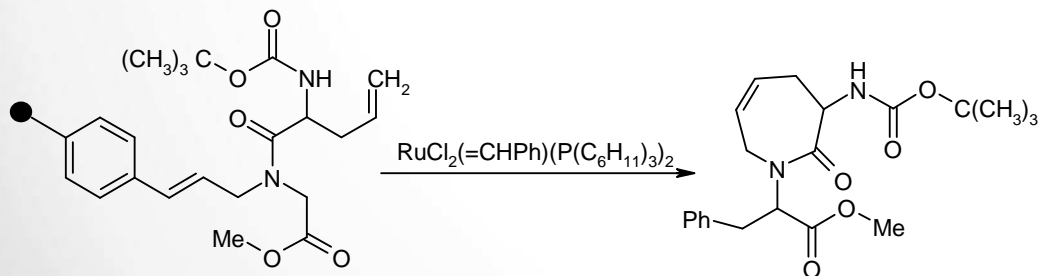
Сульфові лінкери



Фотоактивні лінкери

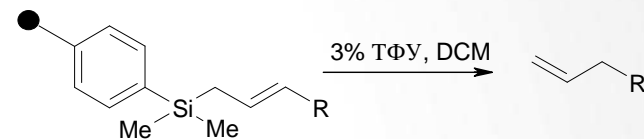
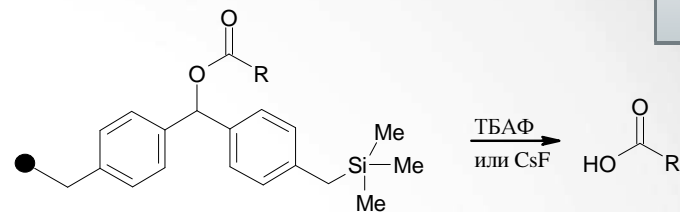


Лінкери, які розщеплюють сполуками перехідних металів

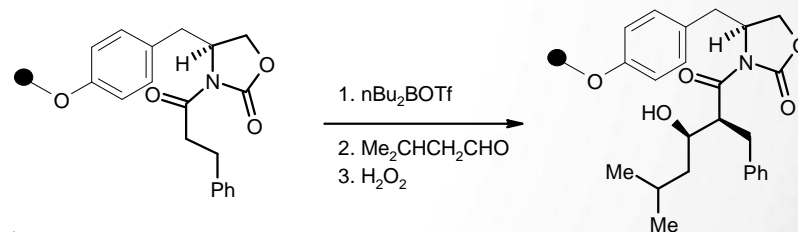


Силіконові лінкери

25



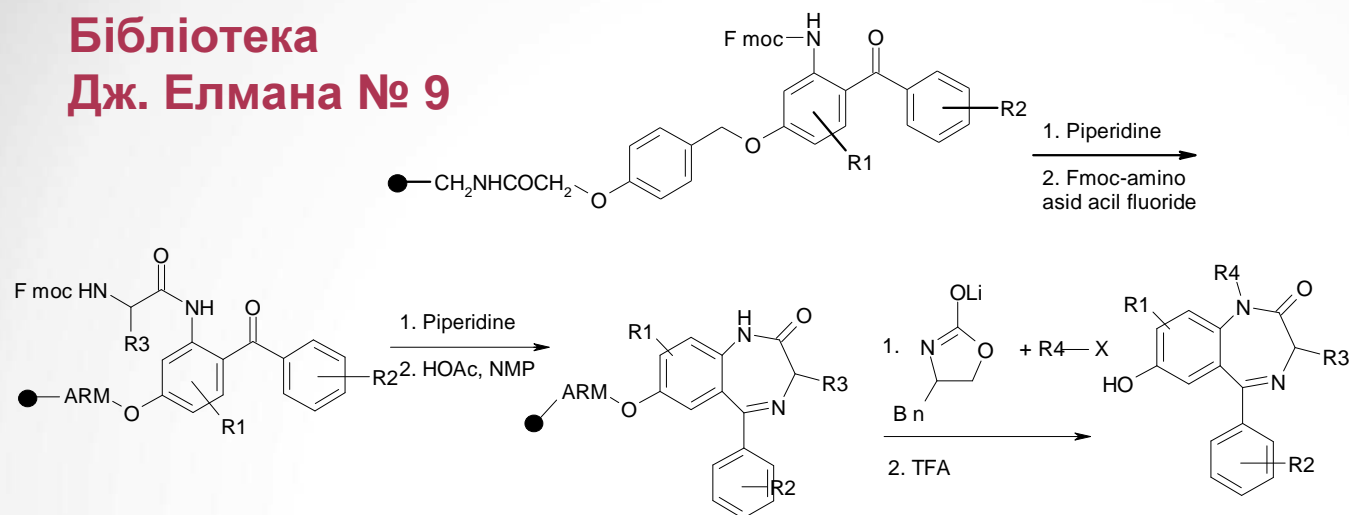
Хіральні лінкери



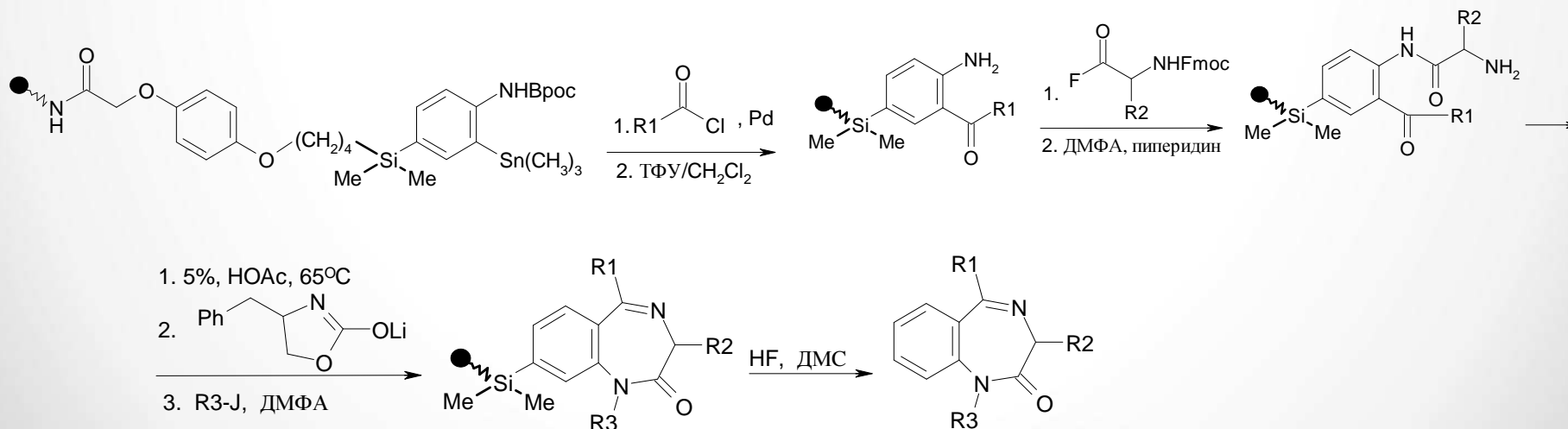
Синтез гетероциклів на полімерному носії

26

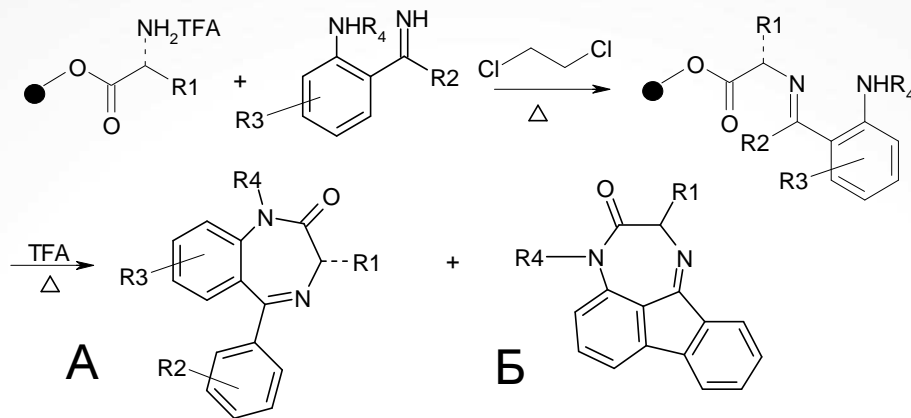
Бібліотека Дж. Елмана № 9



Бібліотека Дж. Елмана № 192, 1680

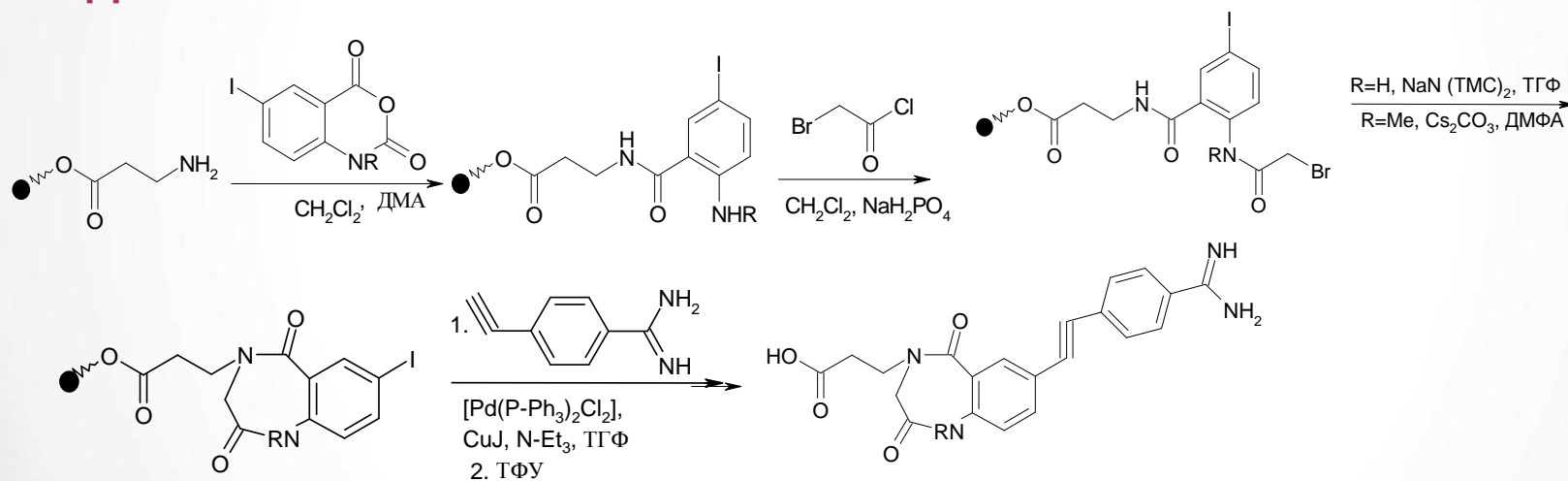


**Бібліотека
Ш. Де Віт № 176**



27

**Бібліотека
Ш. Де Віт № 11200**

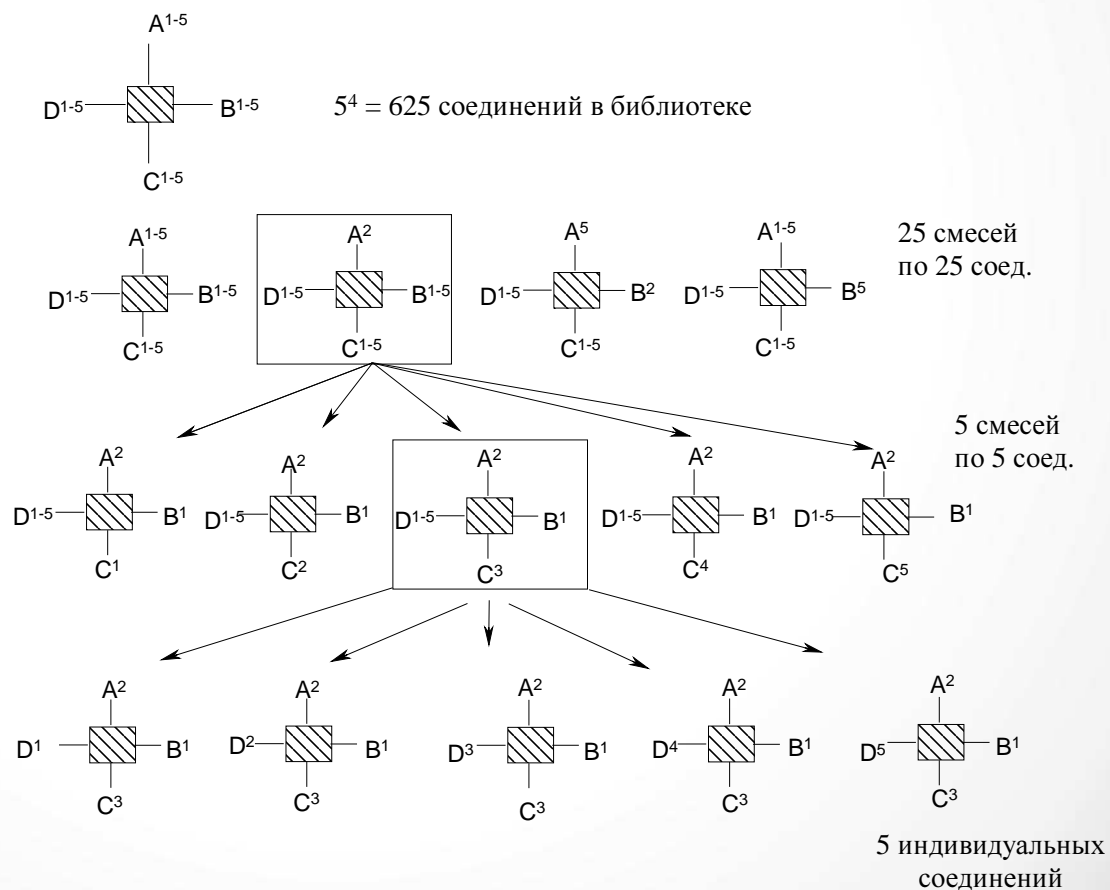


Способи встановлення структури індивідуальних компонентів бібліотек

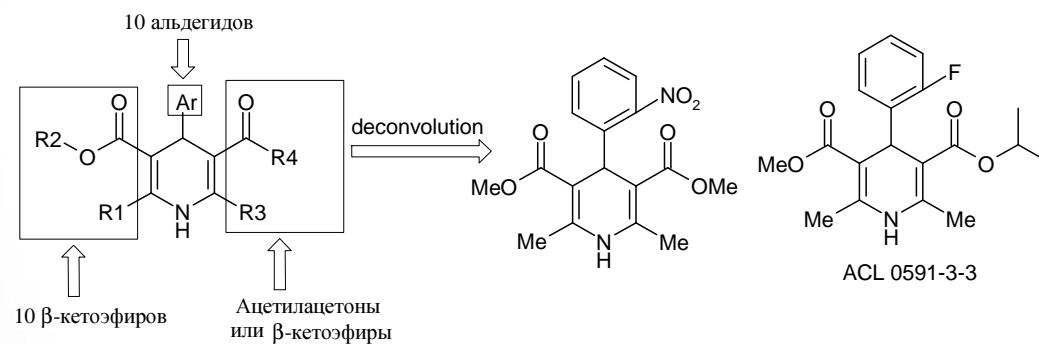
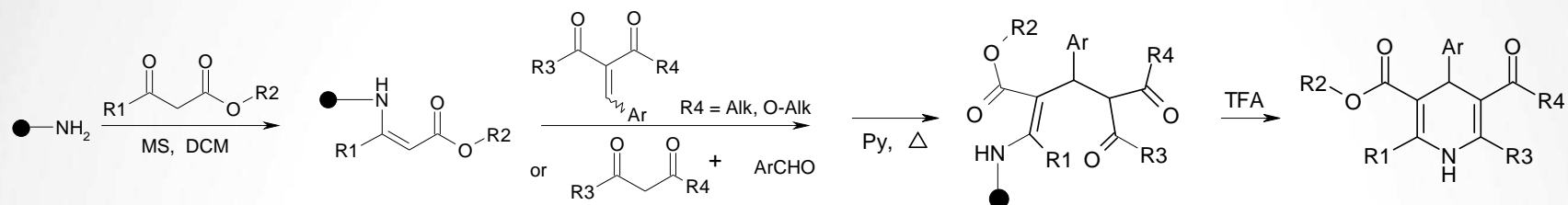
Індексні бібліотеки

	A ¹ B ¹⁻⁶	A ² B ¹⁻⁶	A ³ B ¹⁻⁶	A ⁴ B ¹⁻⁶	A ⁵ B ¹⁻⁶	A ⁶ B ¹⁻⁶
A ¹⁻⁶ B ¹						
A ¹⁻⁶ B ²						
A ¹⁻⁶ B ³			A ³ B ³			
A ¹⁻⁶ B ⁴						
A ¹⁻⁶ B ⁵						
A ¹⁻⁶ B ⁶						

Ітераційна процедура виявлення активних речовин



Виявлення активних речовин з бібліотеки 1,4-дигідропіридинів за ітераційною процедурою



Позиційне сканування

