

ДИЗАЙН СИНТЕЗА АХИРАЛЬНОГО АНАЛОГА ТАЛИДОМИДА

Кулешов И. С., Хлобыстова С. В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
kuleshovivan0410@gmail.com

Введение. Биологическая активность талидомида, применяемого в терапии раковых заболеваний, а также его производных, обладающих противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами наряду с относительно безопасным профилем, привлекают особое внимание к важности этой молекулы в разработке новых противоопухолевых препаратов на основе талидомида. В результате модификации молекулы были созданы такие иммуномодулирующие препараты, как леналидомид и помалидомид, характеризующиеся большей безопасностью в применении, чем талидомид. Было показано [1], что иммуномодулирующие препараты повышают уровни противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 2 (IL-2), IL-10 и гамма-интерферон (IFN- γ), с одновременным снижением экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1, IL-12 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), а также ядерный фактор каппа В (NFkB) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Другим последовательным подходом к модификации талидомида является замена фталимида хиназолиновым ядром. Это привело к открытию авадомида, который продемонстрировал значительную иммуномодулирующую и противоопухолевую активность, сопровождающуюся антиангиогенными свойствами. Ядро хиназолина очень интересно, поскольку на его основе были созданы многие производные, обладающие противоопухолевыми, иммуномодулирующими свойствами.

Установлено [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).

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].

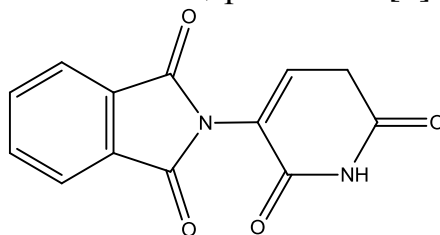


Рисунок 1. – Ахиральный аналог талидомида

В данной работе будет представлен способ получения данного соединения.

Цель исследования: предложить методику получения ахирального аналога талидомида, удовлетворяющий следующим показателям: экологичность, экономическая эффективность, выход, временной фактор.

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 таким образом [4]:

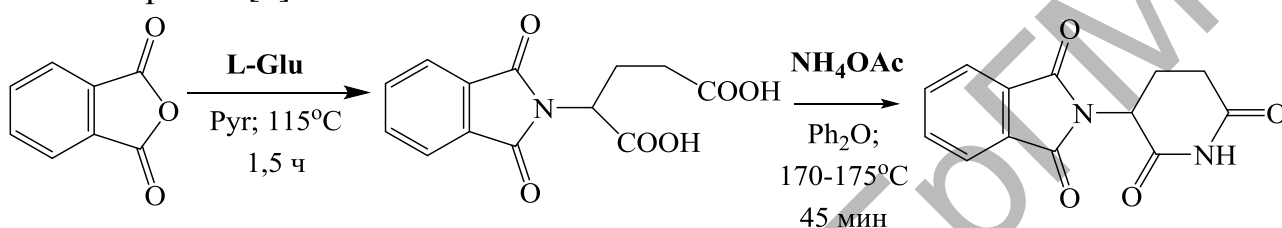


Рисунок 2. – Схема получения талидомида

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

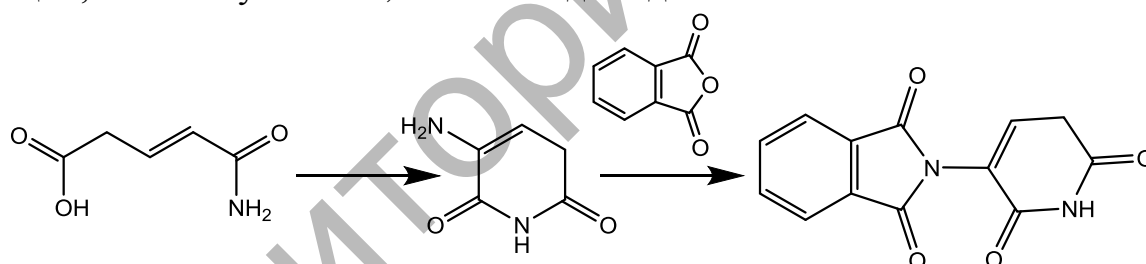


Рисунок 3. – Общая схема получения

Далее приведена методика получения ненасыщенного производного глутамина.

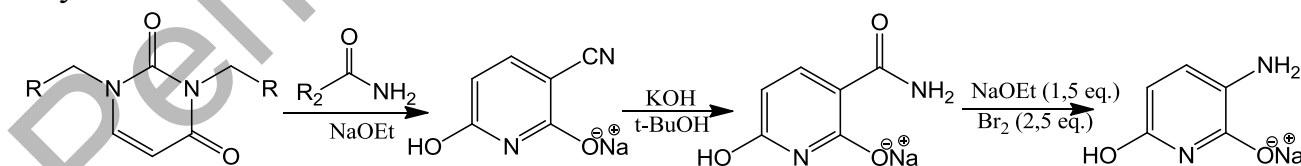


Рисунок 4. – Схема получения на основе производного урацила

Исходное вещество в данной методике (рис. 4) – производное урацила, где R_1 представляет собой арильную группу или циклоалкильную группу (предпочтительно арильный фрагмент). Реагент взаимодействует с амидом, где R_2 представляет собой метилцианогруппу, в присутствии натрия этоксида в

качестве основания. В результате многостадийного процесса происходит замещение фрагмента мочевины на остаток амида. Далее образовавшийся гетероцикл расщепляется по Гофману до соответствующего амина.

Выводы. Предполагаемый выход продукта в предложенной схеме лежит в пределах 74-78%. Исходное вещество в синтезе – производное урацила, природного соединения. Все используемые реагенты также экологически безопасны. Многостадийный процесс протекает в течение 11-12 часов. Следовательно, учет временного фактора, высокий выход, экологичность, а также экономическая эффективность позволяют определить данную методику как рациональную для использования в лабораторных и промышленных условиях.

Литература

1. E. Mohamed New immunomodulatory anticancer quinazolinone based thalidomide analogs: Design, synthesis and biological evaluation / M. El-Azabi // J. Research Square. – 2023. – Vol.1, №3, P.1-20.
2. 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.
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.

CONSTRUCTION OF THE SYNTHESIS OF THE THALIDOMIDE ACHIRAL ANALOGUE

Kuleshov I. S., Khlobystova S. B.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

kuleshovis0410@gmail.com

It is well known that thalidomide has antimyelomic activity. In one of the latest researches in silico it was found the thalidomide's analogue has high affinity for the protein cereblon which is responsible for a number of proteolytic reactions in the myeloma cells causing its death. Therefore, in the research we carried out the construction of the synthesis of the thalidomide's analogue, based on uracil derivative.