СИНТЕЗ КОМБИНАТОРНЫХ БИБЛИОТЕК СУЛЬФАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИМЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛА

М.К.КОРСАКОВ, С.И.ФИЛИМОНОВ, М.В.ДОРОГОВ

Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского

150000, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108. Email: michael_dorogov@list.ru

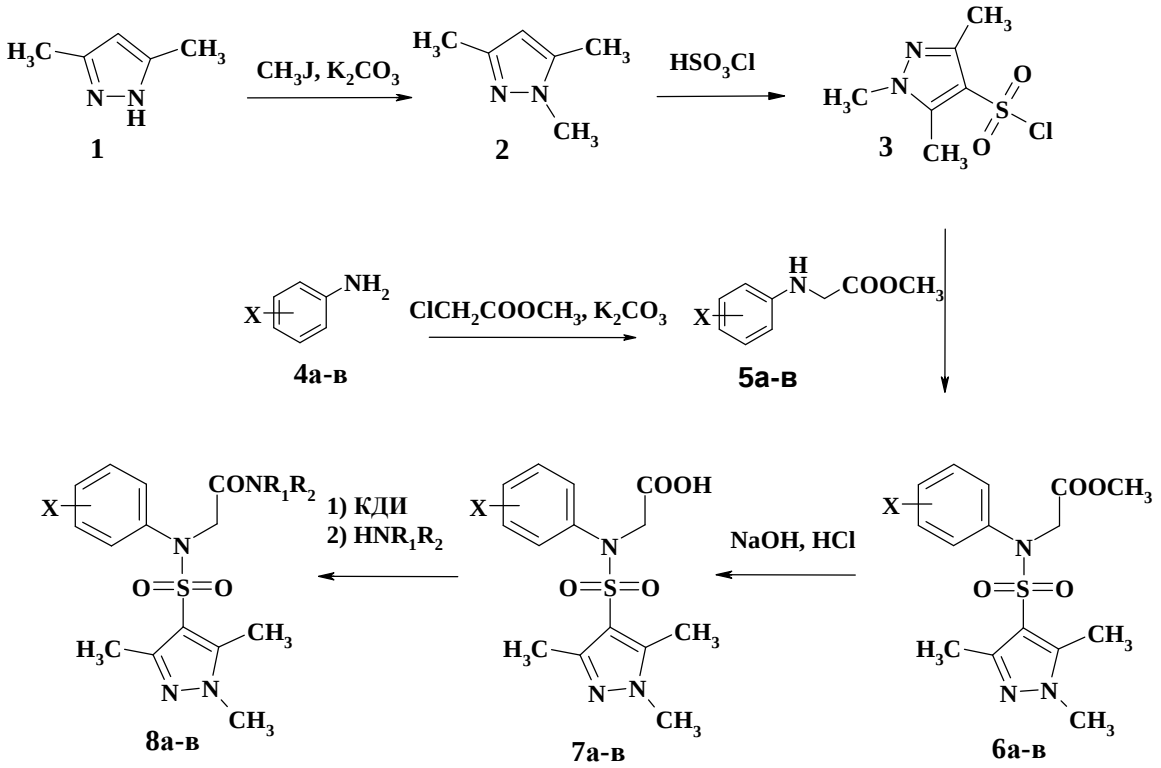
Синтез биологически активных низкомолекулярных соединений для создания новых лекарственных препаратов является одним из наиболее развивающихся и перспективных направлений органической химии. В связи с последними научными достижениями в области органического синтеза, постоянно возрастают возможности создания новых веществ. Объектом нашего внимания явились сульфамидные производные пиразола. Многочисленные публикации свидетельствуют о высоком фармакокинетическом потенциале таких соединений. В литературе описан ряд пиразольных производных известных в качестве противовоспалительных и стимулирующих препаратов [1,2].

В качестве исходного соединения для синтеза новых производных пиразола был выбран коммерчески доступный 3,5-диметилпиразол **1** (Схема 1), последовательным алкилированием которого йодистым метилом в присутствии карбоната калия и сульфохлорированием 1,3,5-триметил-1Н-пиразола **2** хлорсульфоновой кислотой был получен 1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-сульфонил хлорид **3** с выходом 55-60 % в расчёте на исходный **1**.

Нами установлено, что сульфохлорид **3** проявляет высокую химическую активность при взаимодействии с различными первичными и вторичными аминами. Нами синтезирован ряд вторичных аминов (метиловых эфиров различных фениламиноуксусных кислот) **5а-в** путем ацилирования замещенных анилинов **4а-в** эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии карбоната калия. Взаимодействием аминов **5а-в** с сульфохлоридом **3** и последующим щелочным гидролизом эфиров **6а-в** были получены сульфамидокислоты **7а-в**, которые можно рассматривать как билдинг-блоки для генерирования библиотек структурных аналогов – амидов **8а-в** (производных широкого круга первичных и вторичных аминов алифатического, ароматического, жирноароматического и гетероциклического строения) методом параллельного комбинаторного синтеза.

Предварительным этапом работы по осуществлению комбинаторного синтеза являлось генерирование виртуальных библиотек структурных аналогов сульфамидов **8а-в** на основе базы из сульфамидокислот **7а-в** и 269 комерчески доступных аминов с помощью компьютерной программы *ChemoSoft™ (Chemical Diversity Labs Inc.)*. Далее для всех соединений сгенерированной виртуальной библиотеки амидных производных (807 соединений) с помощью компьютерной программы *Dragon (Milano Cheometrics and QSAR Research Group)* был рассчитан набор физико-химических дескрипторов, таких как молекулярная масса вещества, логарифм распределения нейтральной формы вещества в системе 1-октанол–вода, количество нетерминальных вращающихся связей, сумма

доноров и акцепторов водородной связи и др. Значения рассчитанных дескрипторов были проанализированы с позиций правил Липинского [3]. Соединения, имеющие более двух несовпадений с требованиями правил, были удалены из виртуальных библиотек. После проведения дескрипторного анализа на основе “отфильтрованных” виртуальных библиотек был осуществлен комбинаторный синтез более 600 новых сульфамидных производных пиразола, удовлетворяющих основным требованиям современной медицинской химии.



X = 4-CH(CH$_3$)$_2$ (а); 3,5-(CH$_3$) (б); 4-C$_2$H$_5$ (в).
HNR$_1$R$_2$ - первичные и вторичные амины алифатического, ароматического, жирноароматического и гетероциклического строения

Схема 1

Общий метод параллельного комбинаторного синтеза амидных производных **10а-в** заключался в предварительном активировании карбонильной группы с использованием 1,1`-карбонилдиимидазола (КДИ) и взаимодействии высоко реакционноспособного имидозолильного интермедиата с различными аминами.

Работа выполнена при финансовой и интеллектуальной поддержке химической компании *Chemical Diversity Inc.*, Сан-Диего, США.

Литература

1. Penning T.D. et al. J. Med. Chem. 1997. Vol. 40. P. 1347-65.
2. Boes M. et al. EP 0941994; JP 2000186090.
3. Lipinski C.A. Adv. Drug Delivery Rev. 1997. Vol. 23. P. 3-25.