

вали, фильтрат упаривали, остаток разбавляли диэтиловым эфиром, образующиеся кристаллы отфильтровывали. Выход 5 – 35-45 %.

Общая методика синтеза сульфохлоридов 8, 9 и 12. К смеси 1 моль пятихлористого фосфора и 10 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении и интенсивном перемешивании медленно добавляли 1 моль соответствующего

соединения 3 или 5. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали на лед. Выделившийся осадок отфильтровывали и промывали хлороформом. Выход 8, 9 – 80-85 %.

Библиографический список

1. Talley, J.J., Brown, D.L., Carter, J.S., et al. 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol]4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: A potent and selective inhibitor of COX-2 // J. Med. Chem. – 2000. – 43, № 5. – p. 775-777.
2. Koboldt C.M., Talley J.J., Seibert K., et al., N-[[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl]sulfonyl]propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: A potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration // J. Med. Chem. – 2000. – 43, № 9. – p. 1661.

Исследование выполнено в рамках Государственного контракта № 02.527.11.9002 “Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга” (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям).

Т.В. Сахарова, Д.Б. Кобылинский

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ N-МЕТИЛПИРРОЛА, СОДЕРЖАЩИХ ДВЕ ТОЧКИ КОМБИНАТОРНОГО РАЗНООБРАЗИЯ

Соединения, содержащие одновременно в структуре 1-метил-1Н-пиррола карбонильный и сульфамидный фрагменты, могут представлять интерес для проведения биологических испытаний. В работе описан комбинаторный подход к синтезу сульфамидов N-метилпиррола и карбоксамидов на их основе.

Compounds containing carbonyles and sulfamides fragments in the structure of 1-methyl-1H-pyrroles, may be interesting for biologically testing. In this article was description combinatorial approach synthesis N-methylpyrroles and carboxamides sulfamides on basis in.

Среди современных биологически активных веществ и фармацевтических препаратов до сих пор большую часть занимают соединения на основе традиционных одно-, двух-членных гетероциклов. Такие производные пиррола, как 4-замещенные амиды и сложные эфиры пиррол-2-карбоновой кислоты, пользуются популярностью при разработке новых современных инфекционных и других препаратов в широком спектре фармакологической активности [1]. Очевидно, что соединения, содержащие в своей основе сульфамидный фрагмент, традиционно используются в этой области, обладая химиотерапевтической активностью при инфекциях, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями [2]. Поэтому разработка методов синтеза производных пиррол-2-карбоновой кислоты, содержащих сульфамидный фрагмент в положении 4- (т.е. про-

изводных пиррола, содержащих две точки комбинаторного разнообразия), является актуальной задачей медицинской органической химии и фармакологии [3].

Результаты и обсуждение

Для синтеза сульфамидной библиотеки (схема 1) на 1-метил-1Н-пиррол 1 действуют хлорангидридом трихлоруксусной кислоты. В результате образуется трихлорацетил 1-метил-1Н-пиррола 2. Взаимодействием трихлорацетила с этилатом натрия получают соответствующий этиловый эфир 1-метил-1Н-пиррола 3. Под воздействием хлорсульфоновой кислоты на эфир 1-метил-1Н-пиррола образуется соответствующий сульфохлорид 4. Сульфохлорид взаимодействует с различными аминами, образуя различные сульфамидные производные 5а-к. Далее в трех группах исследуемых веществ в этом центре присутствовал постоянный суль-

фамидный фрагмент: в одной группе HNR₁R₂ – третьей – морфолин (6в).
пирролидин (6а), во второй – индолин (6б), в

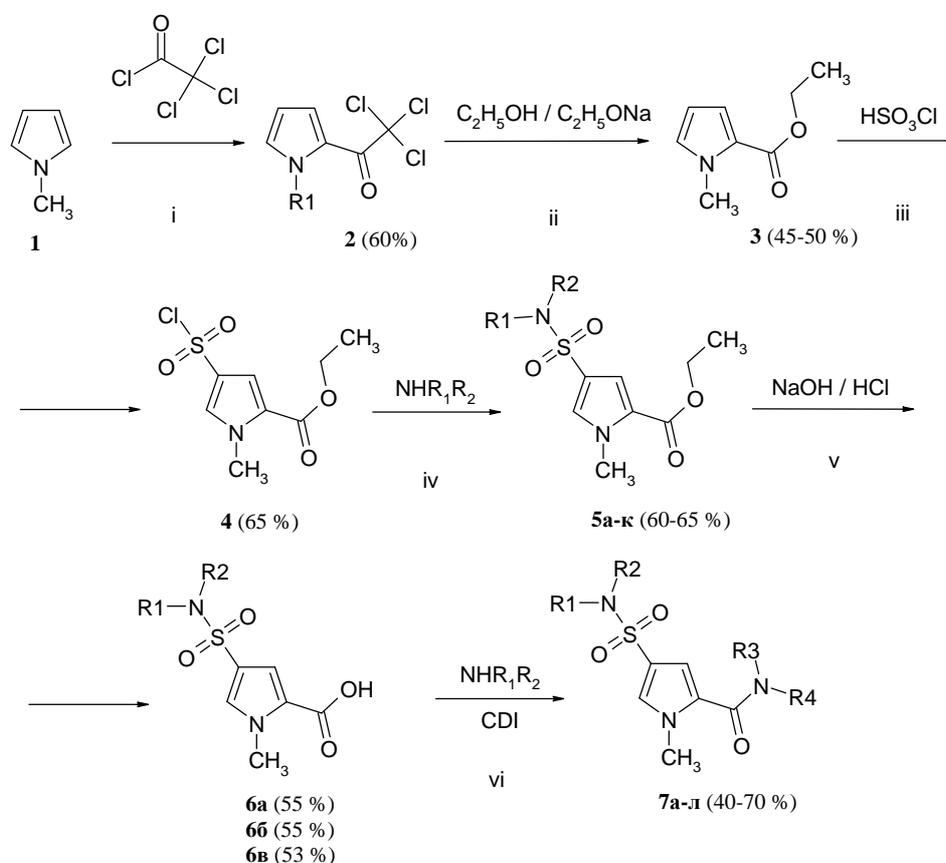


Схема 1. Получение 1-метил-1H-пиррол-4-илсульфамидов 5а-к и 4-сульфамид-1-метил-1H-пирролкарбоксамидов 7а-л

Варьирование карбоксамидной комбинационной библиотеки проводилось по второму центру рандомизации (HNR₃R₄). Для этого этиловый эфир соответствующего сульфамидного производного 1-метил-1H-пиррола 5 гидролизвали щелочью с образованием соответствующей кислоты 6. Кислота взаимодействует с различными аминами HNR₃R₄ через стадию образования имидазольного производного. Присоединить амины сразу в данном случае достаточно тяжело, поэтому реакцию проводили через стадию генерирования промежуточных электрофильных ацилирующих агентов – имидазолилов кислот, получаемых взаимодействием этих кислот с 1,1'-карбонилдиимидазолом (КДИ). Ввиду слабого характера амидной связи в имидазолилах они легко вступают в реакцию переамидизации с реагентами – аминами. Здесь также использовались соединения с разнообразной структурой аминного фрагмента, т.е. производные первичных и вто-

ричных аминов ароматического, жирноароматического, алифатического, циклоалифатического и гетероциклического строения.

Строение и чистота синтезированных сульфамидов и карбоксамидов подтверждены данными спектроскопии ЯМР 1H. Анализируя приведённые в таблицах 1 и 2 описания спектров, можно заметить, что диапазоны химических сдвигов протонов пиррольного кольца в 3-м и 5-м положении для сульфамидных производных этилового эфира 1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты достаточно постоянны (6,9-7,0 и 7,3-7,4 м.д. соответственно) и не сильно зависят от вариаций амидов HNR₁R₂.

В случае же постоянного сульфамида HNR₁R₂ протон в 3-м положении пиррола достаточно сильно откликается на вариации амидов HNR₃R₄ в основном смещением в сторону сильного поля (до 6,5-7,0 м.д.).

С помощью специального модуля программы ChemoSoft™ для всех синтезированных

соединений были рассчитаны значения ряда физико-химических дескрипторов, являющихся основными в концепции сходства с соединениями-лидерами с точки зрения биодоступности [3]. В таблицах 1 и 2: MW – молекулярная масса; log P – логарифм коэффициента распределения вещества в системе 1-октанол/вода; Rot B – число нетерминальных вращающихся связей; Hd+Ha – сумма доноров и акцепторов водородной связи в данной молекуле. Совокупность рассчитанных дескрипторов определяет потенциальные фармакокинетические свойства соединений. Строение полученных соединений, их свойства, описание ¹H ЯМР спектров также представлены в таблицах 1, 2.

Экспериментальная часть

Исходные соединения – 1-метил-1H-пиррол, хлорангидрид 3-хлоруксусной кислоты, хлорсульфоновая кислота и амины HNR1R2, HNR3R4.

2,2,2-Трихлор-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-этанон (2). В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, загружают 200 мл осушенного диэтилового эфира и 173 г. (0,96 моля) хлорангидрида 3-хлоруксусной кислоты. В течение трёх часов при сильном перемешивании в раствор прибавляют по каплям 77 г (0,94 моля) свежеперегнанного 1-метил-1H-пиррола. После прибавления смесь перемешивают 1 час и прибавляют по каплям к ней раствор 100 г (0,72 моля) карбоната калия в 300 мл воды. Слои разделяют, и органический слой высушивают сульфатом магния. Растворитель отгоняют на вакуумном испарителе, а остаток растворяют в 225 мл гексана. Раствор охлаждали, после чего выпадал осадок, который перекристаллизовывают из гексана. Выход 2 – 129 г (60 %), т. пл. 63-65 °С.

Этиловый эфир 1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (3). В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, загружают 2,5 г металлического натрия и 300 мл обезвоженного этанола. После полного растворения натрия в полученную смесь в течение 10 мин небольшими порциями прибавляют 75 г (0,3 моля) трихлорацетила. После полного прибавления раствор перемешивают 4 часа. Избыток этилового спирта отгоняют на вакуумном испарителе, а оставшееся масло заливают 200 мл диэтилового эфира и 25 мл 3н соляной кислоты. Эфирный слой отделяют, а водный экстрагируют ещё раз 100 мл эфира. Эфирные слои сливают, сушат сульфатом магния, а эфир от-

гоняют. Полученный сырой продукт был очищен на хроматографической колонке с силикагелем. В качестве элюента использовали смесь этилацетат – гексан (1:4). Получали 19-21 г густого масла. Выход 3 45 – 50 %.

Этиловый эфир 4-хлорсульфонил-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (4). К интенсивно перемешиваемому раствору хлорсульфоновой кислоты [64 мл (0,96 моля)], охлажденному до 10 °С, в течение 30 мин маленькими порциями прибавляют продукт 3 [20 г (0,16 моль)]. Реакционную смесь перемешивают 4 ч при комнатной температуре, после чего выливают в лёд (300 г). Осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из смеси толуол – петролейный эфир (1:3). Выход сульфохлорида 4 – 24,4 г (65 %), т. пл. 105-107 °С.

Сульфамиды этилового эфира 1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (5а-к). К перемешиваемому раствору 0.1 моль соответствующего амина HNR1R2 и 17 мл (0.12 моль) триэтиламина в 300 мл диоксана в течение 5 мин при комнатной температуре добавляют 24 г (0.1 моля) этилового эфира 4. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при 60°С. Полученную смесь выливают в воду (500 мл). Осадок сульфида 5 отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 5а-к – 55-65 %.

4-Сульфамид-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновые кислоты (6а-в). Смесь 0.14 моль соответствующего сульфида 5, 200 мл 10 % NaOH и 7 мл этилового спирта энергично перемешивают и медленно нагревают до 95 °С. Затем нерастворимый осадок отфильтровывают. Раствор охлаждают до комнатной температуры, после чего при перемешивании добавляют 15 % HCl для поддержания pH реакционной смеси не более 3. Осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают при 100 °С. Полученную кислоту 6 заново перекристаллизовывают из смеси вода-деметилформамид (4:1). Выход – 55 %. Температуры плавления: 4-пирролидин-1-сульфонил-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (6а) 235-237 °С; 4-индолин-1-сульфонил-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (6б) 223-225 °С; 4-морфолин-1-сульфонил-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (6в) 232-234 °С.

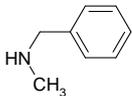
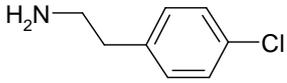
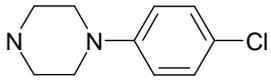
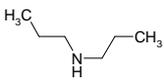
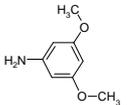
Амиды 4-сульфамид-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (7а-л). 0.0011 моль ки-

слоты 6 и 0,16 г (0.001 моль) 1,1'-карбонилдиимидазола добавляют в 5 мл осушенного диоксана. Смесь нагревают до 40-60 °С и перемешивают до получения прозрачного раствора. Затем в полученный раствор добавляют 0.0011 моль соответствующего амина

HNR3R4 и нагревают с обратным холодильником в течение 1-2 ч, охлаждают и растворяют в воде. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта. Соответствующие амиды 7 получают с выходами 40-70 %.

Таблица 1

Строение, свойства, выход соединений 5а-к

N	HNR1R2	Т. пл., °С	Выход, %	MW	LogP	RotB	Hd+Ha	¹ H ЯМР (DMCO d6, 400 МГц), δ (м.д.)
5а		101-104	60	336.4	1.77	7	5	7.6 (с, 1H, 5-Pyr), 7.4-7.2(м, 5H, Ph), 6.95 (с, 1H, 3-Pyr), 4.25 (м, 2H, OEt), 4.0 (с, 2H, CH2), 3.95 (с, 3H, CH3-Pyr), 2.5 (с, 3H, NCH3), 1.4 (т, 3H, OEt)
5б		104-106	60	370.8	2.55	8	7	7.4 (с, 1H, 5-Pyr), 7.25-7.1(д, 4H, Ph), 7.2 (с, 1H, NH), 6.95 (с, 1H, 3-Pyr), 4.25 (м, 2H, OEt), 3.95 (с, 3H, CH3-Pyr), 3.0 (т, 2H, CH2), 2.65 (т, 2H, CH2), 1.3 (т, 3H, OEt)
5в		167-168	60	411.9	2.48	6	6	7.6 (с, 1H, 5-Pyr), 7.15(д, 2H, ArH), 7.0 (с, 1H, 3-Pyr), 6.8(д, 2H, ArH), 4.25 (м, 2H, OEt), 3.95 (с, 3H, CH3-Pyr), 3.3-2.9 (д, 8H, Pip), 1.4 (т, 3H, OEt)
5г		165-166	60	316.4	2.84	9	5	7.6 (с, 1H, 5-Pyr), 6.95 (с, 1H, 3-Pyr), 4.25 (м, 2H, OEt), 3.95 (с, 3H, CH3-Pyr), 2.9 (т, 4H, CH2), 1.5 (м, 8H, 2CH2), 1.4 (т, 3H, OEt), 0.95 (т, 6H, CH3)
5д		119-122	60	368.4	1.52	8	7	9.85 (с, 1H, NH), 7.4 (с, 1H, 5-Pyr), 6.95 (с, 1H, 3-Pyr), 6.3 (с, 2H, o-Ph),

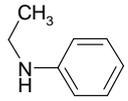
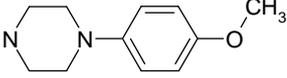
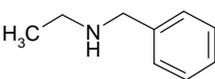
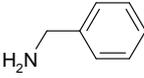
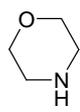
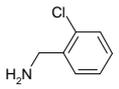
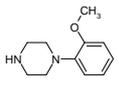
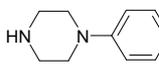
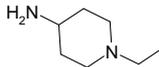
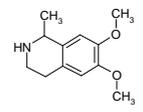
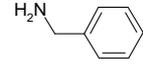
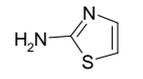
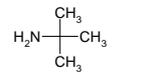
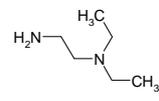
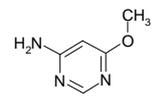
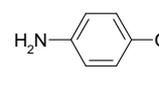
								6.0 (с, 1H, p-Ph), 4.25 (м, 2H, OEt), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 3.7 (с, 6H, OCH ₃), 1.3 (т, 3H, OEt)
5е		161-164	60	336.4	2.11	7	4	7.4 (с, 1H, 5-Pyr), 7.35-7.2(м, 5H, Ph), 6.95 (с, 1H, 3-Pyr), 4.25 (м, 2H, OEt), 3.95 (т, 2H, CH ₂), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 3.5 (м, 2H, NCH ₂), 1.4 (т, 3H, OEt), 1.05 (т, H, OEt)
5ж		150-152	60	407.5	1.80	7	6	7.6 (с, 1H, 5-Pyr), 7.0 (с, 1H, 3-Pyr), 6.8-6.65 (д, 4H, Ph) 4.25 (м, 2H, OEt), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 3.7 (с, 3H, OCH ₃), 3.1-2.9 (д, 8H, Pip), 1.4 (т, 3H, OEt)
5з		80-82	60	350.4	2.12	8	5	7.6 (с, 1H, 5-Pyr), 7.4-7.2(м, 5H, Ph), 6.95 (с, 1H, 3-Pyr), 4.25 (м, 2H, OEt), 4.2 (м, 2H, NCH ₂), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 3.1 (с, 2H CH ₂ Ph), 1.4 (т, 3H, OEt) 0.95 (т, 3H, NEt)
5и		126-127	60	322.4	1.56	7	6	7.6 (с, 1H, NH), 7.4 (с 1H, 5-Pyr), 7.3-7.1(м, 5H, Ph), 6.95 (с, 1H, 3-Pyr), 4.25 (м, 2H, OEt), 4.0 (д, 2H, CH ₂), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 1.4 (т, 3H, OEt)
5к		152-154	60	302.4	-0.12	5	6	7.6 (с, 1H, 5-Pyr), 7.0 (с, 1H, 3-Pyr), 4.25 (м, 2H, OEt), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 3.7 (д, 4H, 2OCH ₂), 2.85 (д, 4H, 2NCH ₂), 1.4 (т, 3H, OEt)

Таблица 2.

Строение, свойства, выход соединений 7а-л

N	HNR1 R	HNR3R4	T. пл., °C	Выход, %	MW	LogP	Rot B	Hd+H a	¹ H ЯМР (ДМСО d ₆ , 400 МГц), δ (м.д.)
7а			173-175	60	381.9	1.89	6	6	8.6 (с, 1H, NH), 7.4 (с, 1H, 5-Pyr), 7.38-7.22 (д, т, 4H, Ph), 7.24 (с, 1H, 3-Pyr), 4.5 (д, 2H, NCH ₂), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 3.25 (д, 4H, N(CH ₂) ₂), 1.8 (д, 4H, N(CH ₂) ₂)
7б			213-214	60	432.5	1.47	6	5	7.4 (с, 1H, 5-Pyr), 7.0-6.8 (д, т, 4H, Ph), 6.5 (с, 1H, 3-Pyr), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 3.8 (д, 4H, N(CH ₂) ₂), 3.1-2.9 (д, 8H, Pip), 1.8 (д, 4H, N(CH ₂) ₂)
7в			182-184	60	444.5	1.23	6	5	7.8 (д, 2H, Ph), 7.4 (с, 1H, 5-Pyr), 6.9 (д, 2H, Ph), 6.6 (с, 1H, 3-Pyr), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 3.9 (д, 4H, N(CH ₂) ₂), 3.4-2.1 (д, 8H, Pip), 2.5 (с, 3H, C(O)CH ₃), 1.8 (д, 4H, N(CH ₂) ₂)
7г			184-186	60	430.5	1.35	7	6	7.9 (с, 1H, NH), 7.35 (с, 1H, 5-Pyr), 7.25 (м, 5H, Ph), 7.2 (с, 1H, 3-Pyr), 3.95 (с, 3H, CH ₃ -Pyr), 3.7 (м, 1H, HCH), 3.45 (с, 2H, CH ₂), 3.1 (д, 4H, N(CH ₂) ₂), 2.8 (д, 4H, N(CH ₂) ₂), 2.1 (т, 4H, Pip), 1.8 (д, 4H, N(CH ₂) ₂), 1.7 (д, 4H, Pip)

7д		179-182	60	447.5	1.86	6	6	7.4 (с, 1H, 5-Pyr), 6.65 (с, 1H, ArH), 6.6 (с, 1H, ArH), 6.5 (с, 1H, 3-Pyr), 5.3 (м, 1H, NCH), 4.3-2.5 (д, 2H, CH2), 3.95 (с, 3H, CH3-Pyr), 3.2 (д, 4H, N(CH2)2), 2.9-2.7 (д, 2H, CH2), 1.8 (д, 4H, N(CH2)2), 1.5 (д, 3H, CH3CH)
7е		169-170	60	390.5	1.39	7	5	8.4 (с, 1H, NH), 7.4 (с, 1H, 5-Pyr), 7.18 (с, 1H, 3-Pyr), 7.10 (д, 2H, Ph), 6.6 (д, 2H, Ph), 4.5 (д, 2H, NCH2), 3.95 (с, 3H, CH3-Pyr), 3.1 (д, 4H, N(CH2)2), 2.9 (с, 6H, N(CH3)2), 1.8 (д, 4H, N(CH2)2)
7 ж	 	229-230	60	388.5	1.61	5	6	12.2 (с, 1H, NH), 7.74 (с, 1H 5-Pyr), 7.44-6.9 (д, т, 4H, ArH), 7.18 (с, 1H, 3-Pyr), 6.88 (д, 2H, Thiaz), 3.95 (с, 3H, CH3-Pyr), 3.9 (д, 2H, CH2), 3.0 (д, 2H, CH2)
7з	 	148-150	60	361.5	1.77	5	4	7.28 (с, 1H, NH), 7.22 (с, 1H 5-Pyr), 7.44-6.9 (д, т, 4H, ArH), 6.92 (с, 1H, 3-Pyr), 3.95 (с, 3H, CH3-Pyr), 3.9 (д, 2H, CH2), 3.0 (д, 2H, CH2), 1.45 (с, 9H, t-But)

7и		130-133	60	404.5	1.67	9	5	7.82 (с, 1H, NH), 7.28 (с, 1H 5-Pyr), 7.44-6.9 (д, т, 4H, ArH), 7.0 (с, 1H, 3-Pyr), 3.95 (с, 3H, CH3-Pyr), 3.9 (д, 2H, CH2), 3.2 (д, 2H, CH2CH2), 3.0 (д, 2H, CH2), 2.5 (д, 2H, CH2CH2), 2.5 (с, 4H, N(Et)2), 1.0 (с, 6H, N(Et)2)
7к		162-165	60	413.4	1.70	6	7	8.25 (с, 1H, NH), 7.8 (с, 1H, Pyrmdn), 7.65 (с, 1H, 5-Pyr), 7.45 (с, 1H, Pyrmdn), 7.3-6.8 (д, т, 4H, ArH), 6.7(с, 1H, 3-Pyr), 4.05 (д, 2H, CH2), 3.95 (д, 2H, CH2), 3.85 (с, 3H, CH3-Pyr), 2.9 (с, 6H, OCH3)
7л		256-259	60	379,4	0.44	6	7	9.65 (с, 1H, NH), 7.62 (д, 2H, ArH), 7.36 (с, 1H, 5-Pyr), 7.28 (с, 1H, 3-Pyr), 6.7 (д, 2H, ArH), 4.05 (с, 3H, CH3-Pyr), 3.8 (с, 3H, OCH3), 3.7 (д, 4H, 2OCH2), 2.9 (д, 4H, 2NCH2)

Библиографический список

1. Lipinski C.A. et al. J. Adv. Drug Delivery Rev. 1997. 23. P. 3-25.
2. Граник, В.Г. Основы медицинской химии [Текст]. М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
3. Orrea T.I. et al. J.Chem. Inf. Comput. Sci. 2001. Vol. 41. P. 1308-1315.

Исследование проведено в рамках Государственного контракта № 02.527.11.9002 на выполнение опытно-конструкторских работ по теме: «Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга» (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям).