

© Т.В.Лукина, 2005.

Т.В.Лукина

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРГИДРОПИРАЗИНО[1,2-А] ПИРАЗИНОВ- ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГОНИСТОВ/АНТАГОНИСТОВ GPCR-РЕЦЕПТОРОВ

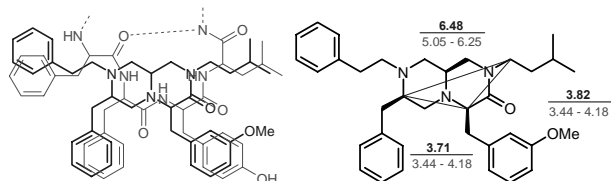
Московская Академия Тонкой Химической Технологии им. Ломоносова
Москва, Россия

Аннотация: Был осуществлен синтез производных гидрированных пиразино[1,2-а]пиразинов. Предполагается их биологическая активность как агонистов/антагонистов G-протеин-связывающих рецепторов (GPCR).

Ключевые слова: пиперазин, миметики b-поворота

Синтез новых миметиков β -поворота в белках представляет большой интерес с точки зрения медицинской химии как потенциальных агонистов/антагонистов различных рецепторных белков, в частности-из семейства GPCR.

Для оптимального встраивания молекулы потенциального биологически-активного соединения в белковую последовательность β -поворота белка, необходимо, чтобы расстояния между атомами, которые являются миметиками α -углеродов аминокислот, было близко к расстоянию между атомами в последовательности белка¹. Было показано, что производные гидрированных пиразино[1,2-а]пиразинов, являются примером подобных соединений, среди которых были найдены разнообразные по своим функциям биологически активные вещества, например антагонисты тахикинина² и анальгетики³(Puc1).



Puc1 Модель встраивания пергидропиразино[1,2-а]пиразина в белковую последовательность (синим цветом показана молекула миметика, красным-последовательность белка).

Мы предлагаем принципиально новый подход (Схема 1) к синтезу производных пергидропиразино[1,2-а]пиразинов через гексагидро[1,2,3]три-азоло[1,5-а]пиразинов, синтез и свойства которых нами были недавно изучены⁴. Надо отметить, что предлагаемая нами схема синтеза отличается тем, что мы сильно сократили количество стадий синтеза, а также получаем требуемый продукт с хорошим выходом.

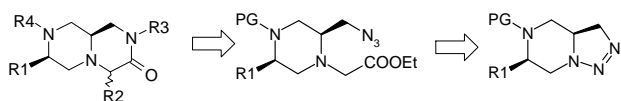
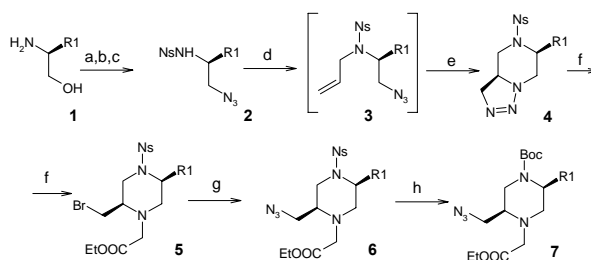


Схема1 Ретросинтетическая схема синтеза пергидропиразино[1,2-а]пиразинов

Галоидпроизводные **5** являются удобными интермедиатами в синтезе бициклических производных пиперазина, в частности и пергидропиразино[1,2-а]пиразинов (Схема 2).



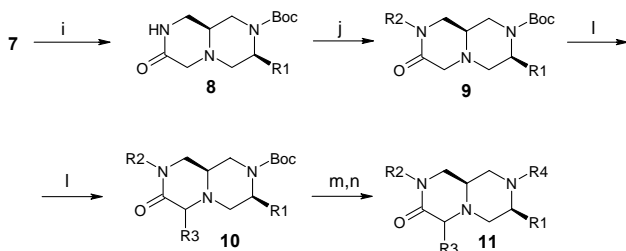
Реагенты и условия: (a) $NsCl$, $NaHCO_3$ (водн.), $EtOAc$; (b) $MsCl$, TEA , CH_2Cl_2 ; (c) NaN_3 , ДМФА; (d) аллил бромид, K_2CO_3 , 18-crown-6, $MeCN$; (e) $MeCN$, 1-14 days RT; (f) $BrCH_2COOEt$, $MeCN$; (g) NaN_3 , ДМФА; (h) Boc_2O , CH_2Cl_2 .

Схема 2 Схема синтеза пиперазинового фрагмента

Требуемые пиперазиновые предшественники **5** были синтезированы как описано ранее⁴ при использовании бромоексусного эфира в качестве алкилирующего агента. Стоит отметить, что в отличие от нефункционализированных алкилгалогенидов, в реакции получается больше побочных продуктов, однако было найдено, что добавление $CaCO_3$ позволяет минимизировать побочные процессы, что позволило получить приемлемый выход бромида **5**. Далее он стандартными методами превращался в азид **7**. Необходимость замены Ns -защиты на Boc вызвана непригодностью первой для дальнейших превращений.

Каталитическое восстановление азидов **7** приводит к спонтанной циклизации в целевой бициклический продукт **8**, алкилирование которого приводит к амиду **9** (Схема 3). В литературе нет примеров S -алкилирования 4-алкилпиперазин-2-онов, хотя есть примеры для N -ацильных производных. Нам удалось подобрать условия для получения Li-енолята и успешно его проалкилировать различными алкилгалоидами. Реакция идет стереоселективно и получается преимущественно один стереоизомер, однако его стереохимия

требует дальнейших исследований. Дальнейшая модификация, проводимая стандартными методами, приводит к целевым пергидропиразино[1,2-а]пиразинам 11.



Реагенты и условия: (i) $H_2/Pd-C$, MeOH; (j) R_2Hal , NaH; (l) LDA, абс. ТГФ, R_3Hal , $-78^{\circ}C$; (m,n) $HCl/диоксан$; (n) R_4Hal , $NaBH(OAc)_3$, CH_2Cl_2 .

Схема 3 Схема синтеза производных пергидропиразино[1,2-а]пиразинов

Важно отметить, что предложенный нами синтез является стереоселективным и позволяет получать индивидуальные энантиомеры, исходя из оптически чистых аминокислот, что значительно упрощает дальнейшую оптимизацию при поиске биологической активности. Наличие четырех варьируемых заместителей позволяет очень гибко подходить к поиску потенциальных биологически активных соединений в этом ряду.

Список литературы:

1. Hwa-Ok Kim, H. Nakanishi, Min S. Lee; Org. Lett. 2000, 2(3), 301-302.
2. T. Kazuhiko, K. Chiyoshi, S. Shinji; Patent AN 2003:511319.
3. P. Sturm; M. Cory; D. Henry; J.W. McCall; J. of Med. Chem., 1977, 20(10), 1327-33.
4. T. Lukina, S. Sviridov, S. Shorshnev, G. Alexandrov, and A. Stepanov; Tet. Lett., 2005, in press

T.V.Lukina

SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF PERHYDROPYRAZINO[1,2-A]PYRAZINES, POTENTIAL AGONISTS/ANTAGONIST OF THE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (GPCR)

Moscow Academy of Fine Chemical Technology named after Lomonosov
Moscow, Russia

Summary:

The synthesis of derivatives of perhydropyrazino[1,2-a]pyrazines has been carried out. Their biological activity as agonists/antagonist of the G protein-coupled receptor (GPCR) is expected.

Лукина Татьяна Викторовна
lukina@chembridge.ru; luktan@mail.ru