

Корисна модель стосується способу синтезу сполук, а саме способу масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук.

Завдяки бурному розвитку методик скринінгу біологічно активних сполук із використанням незначних кількостей активної речовини вдалося значно спростити і здешевити пошук нових перспективних лікарських засобів. Але синтез нових сполук, які б могли б стати такими лікарськими засобами, все ще залишається досить трудомістким і дорогим.

Так на наших очах виникла комбінаторна хімія. Комбінаторну хімію як широке поняття визначають як створення великої кількості сполук шляхом швидкого одночасного, паралельного або автоматизованого синтезу. Найбільше застосування комбінаторна хімія знайшла як подальший розвиток ідеї скринінгу, необов'язково, хоча і переважно, біологічного. В ній ідея масових досліджень індивідуальних сполук поступається місцем ідеї дослідження сумішей (бібліотек) з відбором необхідних властивостей. Ця область діяльності стала можлива в результаті фундаментальних досягнень як в органічній і біологічній хімії, так і в мініатюризації, робототехніці і вивченні і використанні рецепторів.

Для спрощення синтезу органічних сполук було запропоновано різноманітні методики і розроблено автоматичні пристрої, які дозволяють проводити комбінаторний синтез (паралельний синтез) різноманітних органічних сполук. Але більшість з цих методик спрямовано на одержання поліпептидних, олігонуклеотидних і вуглеводневих молекул, іноді у вигляді сумішей, і не завжди вони пристосовані для одержання низькомолекулярних сполук із застосуванням різних методик синтезу, які часто потребують значного варіювання умов проведення таких синтезів. До того ж, ці методики дають можливість одержувати сполуки в кількостях до 50 мг і є досить дорогими завдяки використанню дорогого обладнання і великих надлишків деяких реагентів. Також слід зазначити, що більшість цих методик потребують використання твердої фази (носія), що ускладнює синтез і очистку індивідуальних сполук.

Дивіться, наприклад, L.A. Thompson J.A. Ellman „Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries", Chemical Reviews, 1996, 96, №1, 555-600; F. Balkenhohl C. von dem Bussche-Hunnefeld, A. Lansky, C. Zechel „Combinatorial Synthesis of Small Organic Molecules" Angewandte Chemie, Int Ed Eng, 1996 35, 2288-2337; Chemical Reviews, 1997 97, No2 (весь номер).

Тому задачею корисної моделі було забезпечення можливості масового синтезу індивідуальних сполук, до декількох тисяч сполук, за один цикл синтезу з можливістю їх виділення, очистки і ідентифікації.

Поставлена задача була вирішена за рахунок розробки нового способу масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук, який включає наступний перелік стадій:

- визначають перелік синтезуємих сполук;
- вибирають методику проведення хімічного синтезу;
- вибирають реагенти і допоміжні речовини;
- відважують реагенти і завантажують їх в реакційні ємності;
- додають допоміжні речовини і розчинник(и);
- проводять синтез органічних сполук;
- обробляють одержані реакційні суміші;
- виділяють тверді або напівтверді продукти;
- очищують одержані сполуки;
- аналізують органічні сполуки і, якщо необхідно, додатково очищують; і
- зважують і фасують одержані органічні сполуки;

в якому кожна стадія одержання низькомолекулярних сполук проводиться на окремій ділянці з розділенням праці і спосіб передбачає одночасний паралельний синтез від декількох десятків до декількох тисяч органічних сполук.

Особливості запропонованого способу розкриваються далі більш детально.

Перш за все визначають перелік синтезуємих органічних сполук виходячи з одержаного завдання або бажання, із урахуванням наявної бібліотеки реагентів. При цьому в залежності від класу сполук вони можуть розбиватись на групи враховуючи спільні риси, такі як спосіб одержання.

Після цього проводять вибір методики проведення хімічного синтезу і аналізують синтезуєму бібліотеку низькомолекулярних органічних сполук із формуванням електронної бази даних, в яку вносять весь перелік плануємих до одержання сполук із присвоєнням кожній сполуці окремого номеру, який супроводжує її на всіх стадіях способу, з розділенням їх на групи із урахуванням плануємої методики одержання і вибором загального стандартного методу синтезу, прийнятого для кожної одержуваної сполуки.

У відповідності з вибраним методом синтезу проводиться вибір реагентів і допоміжних речовин, інформація про які заносяться в базу даних. При цьому в базу даних вноситься розрахована необхідна для проведення реакції кількість реагентів і допоміжних речовин. Розрахунок необхідних кількостей реагентів і допоміжних речовин відбувається із урахуванням особливостей вибраного методу синтезу, особливостей використовуваних реагентів і допоміжних речовин, а саме, їх реакційної здатності, форми (кисотно- або основоадитивна сіль, сольватована або гідратована форма, утворення в ході реакції речовин, що можуть зміщувати її рівновагу в той чи інший бік (вода, кислота, тощо)), і ця інформація заносяться в базу даних.

Для кожної одержуваної сполуки друкується паспорт, в якому вказана структура одержуваної сполуки, її ідентифікаційний номер, методика синтезу, реагенти і допоміжні речовини і їх кількість, необхідна для проведення синтезу, необхідні фізико-хімічні дані і інша необхідна інформація. Цей паспорт супроводжує одержувану сполуку на кожній стадії синтезу.

Після проведення стадій підготовки паспорт(и) одержуваних сполук відправляються на склад, де відбувається відбір необхідних реагентів і допоміжних речовин, які передаються на стадію відважування, де відбувається відважування необхідних кількостей реагентів і завантаження їх в реакційну ємність, що має кришку, при цьому на кожну ємність наноситься ідентифікаційний номер одержуваної сполуки ідентичний вказаному у

паспорти.

Після цього, у ємності завантажують допоміжні речовини і розчинник, згідно з вибраною методикою, і ємності закривають або незакривають кришками і поміщають на лотки, які відправляють на стадію проведення реакції.

Вибір розчинника залежить від природи і властивостей використовуваних реагентів і одержуваних сполук. В переважному втіленні корисної моделі бажаним є використання розчинника або системи розчинників (суміш декількох розчинників), що розчиняють вихідні сполуки, але не розчиняють сполуки, що утворюються в результаті реакції. Але такі випадки є винятковими і в більшості випадків використовують розчинник або систему розчинників, що розчиняють вихідні сполуки. Вибір використовуваного розчинника або системи розчинників є стандартизованим і чітко визначеним в залежності від використовуваного методу проведення реакції і використовуваних реагентів.

Як розчинник можуть бути використані будь-які реакційно інертні розчинники. Такі як, наприклад, ацетон, етанол, метанол, пропанол, ізопропанол, бензол, толуол, ксилен, о-дихлорбензол, нітробензол, нітрометан, піридин, дихлорметан, дихлоретан, диметилформамід (ДМФА), диметилацетамід (ДМА), діоксан, диметилсульфоксид (ДМСО), ацетонітрил, сульфолан, N-метилпіролідинон, метилетилкетон (2-бутанон), тетрагідрофуран (ТГФ), диметоксietан (ДМЕ) або їх суміші і інші.

Під допоміжними речовинами розуміють основи, кислоти, каталізатори, ініціатори, конденсувальні агенти та інші.

Придатними основами є, наприклад, гідроксиди, алкоксиди, карбонати або гідриди лужних або лужноземельних металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію, карбонат натрію, карбонат цезію або карбонат калію, 2-трет-бутиліміно-2-діетиламіно-1,3-диметилпергідро-1,3,2-діазафосфорин (BEMP), трет-бутиліміно-три(піролідино)фосфоран (BTPP), фторид цезію (CsF), фторид калію, гідрид натрію або гідрид калію, або аміни, такі як тріетиламін, трибутиламін, діізопропілетиламін, 2,6-лутидин, піридин або диметиламінопіридин.

Придатними кислотами є органічні і неорганічні кислоти, такі як галогеніди водню, такі як хлорид водню і бромід водню; сульфонові кислоти, такі як п-толуолсульфонова кислота і бензолсульфонова кислота; п-толуолсульфонат піридинію; сірчана кислота; азотна кислота; і карбонові кислота, такі як оцтова кислота і трифтороцтова кислота, та інші.

Придатними конденсувальними реагентами є агенти, що типово використовуються в синтезі пептидів включаючи, наприклад, дііміди (наприклад, дициклогексилкарбодіімід (DCC), водорозчинний карбодіімід (WSC), 2-етокси-N-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, тетрафторборат 2-бром-1-етилпіридинію (BEP), хлорид 2-хлор-1,3-диметилімідазолінію, гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію (BOP), діетил азодикарбоксилат-трифенілфосфін, діетилціанофосфат, діетилфосфорилазид, 2-хлор-1-метилпіридинію йодид, N,N'-карбонілдіімідазол, бензотриазол-1-ілдіетилфосфат, етилхлорформіат або ізобутилхлороформіат.

В якості каталізаторів може бути використаний великий перелік сполук, що зазвичай використовують для прискорення або ініціювання протікання реакцій.

Реакційні ємності піддають дії умов реакції необхідних для її протікання, а саме, витримуванню при кімнатній температурі, нагріванню при температурі від майже кімнатної до приблизно 150-200°C, при цьому нагрівання може відбуватись на водяній або масляній бані або у мікрохвильовій печі. Реакційні суміші можуть піддаватись обробці ультрафіолетовим випромінюванням або ультразвуковим випромінюванням або дії інших умов, при яких має місце та чи інша реакція.

Час проведення реакції залежить від багатьох факторів, а саме, вибраного способу синтезу, реакційної здатності реагентів і допоміжних речовин, розчинника в якому проводиться реакція, температури проведення реакції. Зазвичай час реакції складає від декількох хвилин до декількох діб. В будь-якому випадку набір реакційних ємностей із одержуваними в них сполуками, що розташовані на одному лотку, підбирається таким чином, щоб реакції протікала в них за один і той же проміжок часу і за однакових умов. Слід зазначити, що вибрана для кожного набору одержуваних сполук методика синтезу є стандартизованою і загальною і прийнятною для всіх сполук, що одержуються в даному циклі проведення синтезу.

Після завершення реакції і охолодження реакційних сумішей їх обробляють для виділення твердих або напівтвердих речовин, тобто реакційні суміші, переважно, розводять придатним розчинником, що викликає осадження твердих речовин, якщо це необхідно.

Таким придатним розчинником, наприклад, може бути вода або інший придатний розчинник, що не розчиняє одержану сполуку.

При цьому реакційні ємності можна обробляти ультразвуковим випромінюванням для стимулювання утворення осаду.

У випадку, якщо одержана сполука вже випала в осад з реакційної суміші таку обробку можна не проводити, і реакційну суміш зразу відправляють на стадію фільтрування.

Одержані тверді продукти фільтрують центрифугуванням, використовуючи метод видавлювання, промивають, принаймні, один раз придатним розчинником і висушують у вакуумі. Можна використовувати і інші методи фільтрування, що дозволяють виділити одержані тверді продукти. Використання центрифугування дозволяє одночасно проводити фільтрування до сотні сполук, в залежності від використовуваних пристроїв центрифугування.

Після висушування одержані органічні сполуки піддають фізико-хімічному аналізу для визначення чистоти і відповідності. Для ідентифікації одержаних сполук можуть бути використані різноманітні методи аналізу, такі як ядерний магнітний резонанс (ЯМР) на атомах водню, вуглецю, фосфору, сірки і т.і., мас-спектроскопію (МС), рідинну хроматографію з мас-спектроскопією (РХМС), рентгеноструктурний аналіз, тощо.

У випадку незадовільної чистоти одержаних сполук їх піддають додатковій очистці використовуючи загальноприйнятні методики, наприклад, перекристалізація, промивання розчинниками, BEPX і т.і..

Після одержання задовільних результатів стосовно чистоти одержаних сполук їх зважують, фасують,

маркують і відправляють на склад.

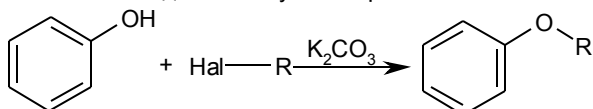
Основною рисою запропонованого корисної моделі є розділення праці на кожному етапі даного способу, тобто, певні фахівці відповідають тільки за свою ділянку синтезу. Запропонований спосіб синтезу передбачає створення окремих ділянок виробництва, які займаються тільки своєю частиною синтезу. Так планування синтезу, вибір синтезуємих сполук, підбір реагентів і допоміжних речовин, визначення їх необхідних кількостей, умов реакції і створення електронної бази покладається на аналітичний центр. Окрема особа(и) займається підбором і доставкою необхідних реагентів і розчинників. Група вагівників займається відважуванням необхідних реагентів і завантаженням їх в реакційні ємності. Група реакційного синтезу відповідає за проведення хімічного синтезу, контролює його протікання і закінчення. Після його закінчення ця ж група проводить обробку реакційних сумішей з ціллою виділення твердих сполук. Фільтрування і промивання одержаних твердих речовин покладається на групу фільтрувальників, які також готують аналітичні зразки для аналізу. Кінцева очистка проводиться групою очистки, яка сухі і чисті речовини передає на стадію зважування і фасування.

Запропонована методика проведення масового синтезу органічних сполук дозволяє зменшити собівартість одержуваних сполук, підвищити продуктивність і якість одержуваних матеріалів.

Далі приводяться декілька прикладів типових методик синтезу придатних для одержання великого ряду сполук, а також конкретні приклади одержання індивідуальних сполук із застосуванням цих методик синтезу.

#### Приклад 1

##### Загальна методика алкілювання фенолів



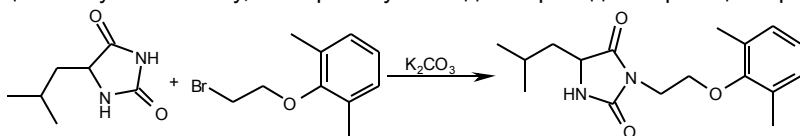
Завантаження: У реакційну пляшечку завантажують фенол, 0,3г  $K_2CO_3$  (поташ) і приливають 1,5мл розчинника для етерів, перемішують, додавають алкілювальний агент, закривають і сильно струшують. Відправляють на стадію реакції.

Реакція: Пляшечку із зваженими компонентами, без кришки, поміщають на масляну баню, нагріту до  $105^{\circ}C$ . Витримують 8 годин, іноді струшують, грудки розтирають шпателем.

Обробка: Через 8 годин баню прибирають і дають пляшечці охолонути, заливають водою і поміщають на ультразвукову обробку, якщо утворився осад, віддають на фільтрування. Якщо утворилось масло або мало кристалів, то обробляють УЗ до кристалізації. Якщо не допомагає, дають відстоятись, міняють воду і поміщають пляшечку в апарат для УЗ обробки, цю процедуру при необхідності повторюють 2-3 рази. Якщо зміна води не дає потрібного результату, то воду зливають і додають 0,3-0,4мл метанолу.

Промивання: Осад промивають 1 раз водою і 2 рази ізопропанолом.

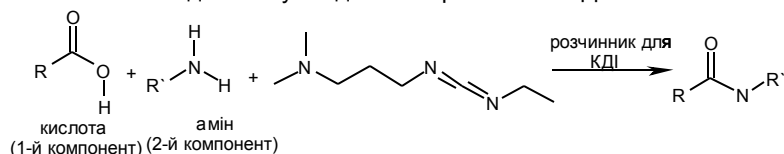
Використовуючи приведену вище методику проводили наступний синтез, незважаючи на те, що має місце реакція алкілювання аміну, а не фенолу. Методика проведення реакції є прийнятною для цього типу реакції.



До пляшечки, що містить 0,257г (1,64ммоль) 5-ізобутил-2,4-імідазолідиндіону, додавали 0,341г (2,46ммоль)  $K_2CO_3$  і приливали 0,73мл (0,531г, 1,64ммоль) тріс(діокса-3,6-гептил)аміну і 1,3мл ДМФА, перемішували і додавали 0,376г (1,64ммоль) 1-(2-брометокси)-2,6-диметилфенілу. Струшували і нагрівали 4 години. Обробляли, як описано в загальному методі синтезу одержуючи 0,2г кінцевого продукту.

#### Приклад 2

##### Загальний метод синтезу амідів з використанням КДІ



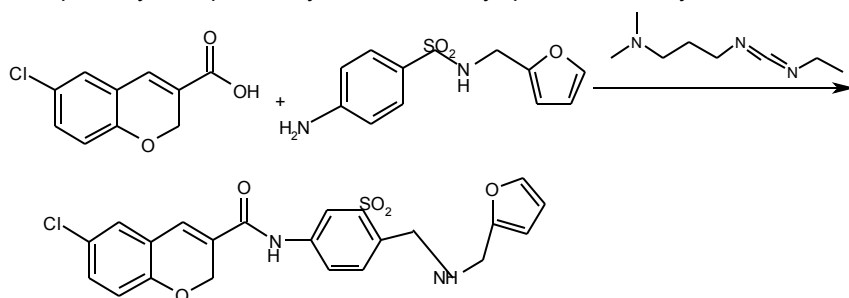
Завантаження: У реакційну пляшечку завантажують кислоту (1-й компонент), потім 1 мл „розчинника для КДІ (карбодіімід)“, перемішують і додають КДІ. Після цього реакційну суміш ретельно перемішують і залишають на ніч. Потім прибавляють амін (2-й компонент) і, якщо вказано, теа (триетиламін) і відправляють на стадію реакції.

Реакція: Після завантаження реакційну суміш залишають стояти при кімнатній температурі 3 дні, кожен день по 2-3 годин обробляють УЗ випромінюванням, якщо речовина не розчинилась повністю або осад випав в процесі стояння, то УЗ обробляють протягом всього часу реакції. (не допускати сильного розігрівання). Речовини, що не розчинились, розтирають шпателем і додають ще розчинника, наприклад, ДМФА.

Обробка: Після закінчення реакції її розводять водою (незалежно від наявності або відсутності осаду). Після цього обробляють 2-3 рази УЗ. Якщо випав осад, то віддають на фільтрування, якщо утворилось масло, то залишають на ніч, а ранком зливають розчинник над маслом, а масло заливають 2% розчином гідрокарбонату натрію ( $NaHCO_3$ ) і 2-3 рази обробляють УЗ. Якщо це не допомагає, то зливають розчин над маслом, додають 1мл ізопропанолу, обробляють УЗ. Після цього ізопропанольний розчин заливають 5% розчином  $NaHCO_3$  і 2-3 рази УЗ. Процедуру повторюють до випадіння осаду. Якщо і після цього речовина випадає у осад у вигляді масла, то зливають розчинник над маслом, заливають залишок 5% розчином  $NaHCO_3$  і залишають на 2 діб.

Промивання: Одержаний осад відфільтровують і промивають послідовно водою, обробляють УЗ, 5% розчином  $NaHCO_3$ , 30% сумішшю вода-ізопропанол, 1мл метанолу, ацетонітрилом.

Використовуючи приведену вище методику проводили наступний синтез.



До пляшечки, що містить 0,237г (1,125ммоль) 3-карбокси-6-хлорхромену, додавали 0,8мл ДМФА, перемішували і додавали 0,192г (1,236ммоль) 1-диметиламінопропіл-3-етилкарбодіміду, ретельно перемішували і залишали на ніч. Зранку додавали 0,284г (1,125ммоль) 4-аміно-N-фуран-2-ілметилбензолсульфонаміду, і залишали на 48 годин. Обробляли, як описано в загальному методі синтезу одержуючи 0,4г кінцевого продукту.

Слід зазначити що змінні R та R' в приведених вище загальних методиках синтезу Прикладів 1 або 2 можуть приймати будь-які значення і мати будь-яку природу, якщо це не суперечить вимогам валентності і загальним законам хімії, тобто, R та R' незалежно один від одного вибирають з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу і т.і.

Приведені вище методики синтезу є загальними і призначені для ілюстрації корисної моделі і ні в якому разі не повинні розглядатись як такі, що обмежують сутність корисної моделі будь-яким чином.

Розроблена методика масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук дозволяє швидкого одержувати великі бібліотеки різноманітних органічних сполук в кількостях до 1г. Ця методика дозволяє не тільки одержувати їх, але і виділяти в індивідуальному стані з можливістю їх характеризування для визначення хіміко-фізичних та біологічних властивостей.