

University of Groningen

Exploitation of macrocyclic chemical space by multicomponent reaction (MCR) and their applications in medicinal chemistry

Abdelraheem, Eman Mahmoud Mohamed

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Abdelraheem, E. M. M. (2018). *Exploitation of macrocyclic chemical space by multicomponent reaction (MCR) and their applications in medicinal chemistry*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting, conclusies en toekomst perspectieven.

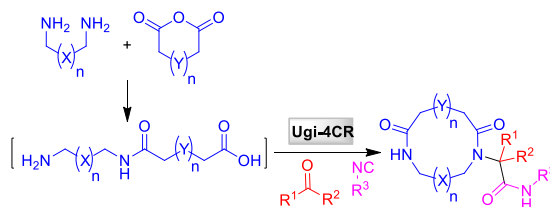
Macrocyclus worden gezien als een nieuwe klasse van medicijn kandidaten en zitten tussen biologische en kleine moleculaire medicijnen in. Voor de ongeveer 30.000 beschreven ziektes (incl. weesziekten) kan slechts een kleine fractie farmacologisch worden behandeld. Terwijl recentelijk sequencing van menselijk, parasitair, bacterieel en virale genomen alsmede enorme vooruitgang in individuele whole-genome sequencing voor gepersonaliseerde medicijnen een golf van nieuwe medicijn targets geleverd hebben, zijn er momenteel maar weinig klein moleculaire medicijnen voor post-genomic geïdentificeerde targets in ontwikkeling. De huidige chemical space van screening bibliotheken is niet voldoende om leads te leveren op het gebied van moeilijke post-genomic targets die vaak betrokken zijn in eiwit-eiwit interacties. De historische groei van gerichte (naar voorname farmaceutische targets, GPCR's, kinases, etc.) screening verzamelingen, de recentelijk geobserveerde reductie in het gebruik van organische reacties als ook vermindering van de chemical space van natuurlijke producten hebben hoogstwaarschijnlijk bijgedragen aan deze observatie.

Peptidische macrocyclus zijn een goed geïntroduceerde klasse van medicijnen, echter gelimiteerd met betrekking op een hoog molecuul gewicht en vaak lage bio-beschikbaarheid. Synthetische macrocyclus zijn recentelijk opgeklommen als een nieuwe klasse van medicijnen welke tussen biologische en klein moleculaire medicijnen in liggen. Echter, voor de normale toepassing van synthetische macrocyclus, moeten er drie belangrijke problemen worden overwonnen, waarbij het onderzoek in dit proefschrift zich richt op **1: De moeilijke synthetische toegang tot een grote en diverse chemical space** hebben we opgelost door het ontwikkelen van synthetische routes voor de convergente synthese van meerdere macrocyclische (MC) klassen door gebruik te maken van modulaire multicomponent reactie chemie en een 'mix-and-match' aanpak inclusief klassieke organische reacties. **2: Het grootste deel van MC's laten een gebrek zien van passieve membraan permeatie**, hetgeen een voorwaarde is in de ontdekking van moleculen voor intracellulaire targets zoals eiwit-eiwit interacties en het hebben van de optie om orale medicamenten te ontwikkelen met drug-like eigenschappen. We hebben het gebied van conformatie en chemische eigenschappen van bovenstaande MC verbindingen onderzocht om de Structuur-Penetratie-Relatie te kunnen begrijpen en om voorspellende modellen voor passieve penetratie te kunnen opzetten. **3: De mogelijke chemical-space van MC is matig terug te zien in de huidige screening collecties in de zin van aantallen en diversiteit.**

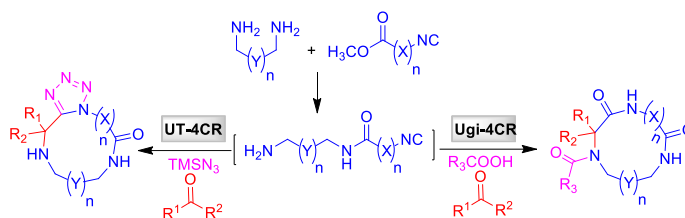
Deze issues zijn behandeld in dit proefschrift. We hebben meerdere 1- of 2-stap macrocycle syntheses vanuit veelvoorkomende reagentia geïntroduceerd waaruit miljoenen macrocyclus gesynthetiseerd kunnen worden. Bovendien hebben we de 3D-structuren van verschillende kunstmatige macrocyclische verbindingklassen onderzocht welke geïntroduceerd zijn via methoden zoals Röntgen kristallografie. Als resultaat van ons onderzoek naar macrocyclus, hebben we een nieuwe macrocyclische chemical space bewerkstelligd en hebben daarbij nieuwe potente inhibitoren gevonden van eiwit-eiwit interacties zoals p53-MDM2.

In hoofdstuk 1, zijn kunstmatige macrocycles recentelijk populair geworden als een vernieuwend onderzoeksgebied in medicijn ontwikkeling. In tegenstelling tot hun natuurlijke varianten, beloven kunstmatige macrocycles een betere beheersing van synthetiseerbaarheid en hun fysische-chemische eigenschappen te bieden, resulterend in drug-like eigenschappen. Er zijn maar weinig synthetische methodes die een convergente, snelle maar diverse toegang leveren tot een grote macrocycles chemical space. Eén synthetische technologie die kunstmatige macrocycles toegankelijk maakt, multicomponent reacties, wordt hier beschreven, met een nadruk op ons eigen werk. We geloven dat organische chemici zich meer bekend zouden moeten maken met structuren en hun activiteit om zo te profiteren van het ontwerp aspect in hun dagelijkse werkzaamheden.

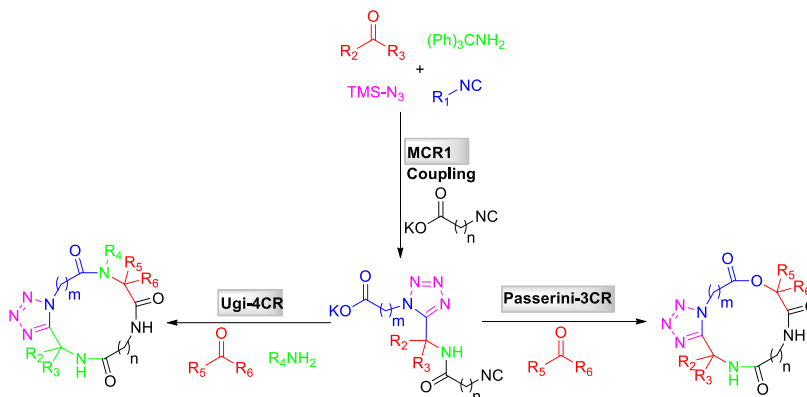
In hoofdstuk 2 en 3, worden het ontwerp en synthese van kop-naar-staart gelinkte kunstmatige macrocycles, middels de Ugi reactie ontwikkeld. Deze synthese aanpak van slechts twee stappen is ongeëvenaard, kort, efficiënt en werkt over een grote range van medium (8-11) en macrocyclische (≥ 12) ring groottes. De substraat scope en functionele groep tolerantie is buitengewoon. Via deze aanpak zijn 39 nieuwe macrocycles in twee en soms zelfs één synthestap gesynthetiseerd. De eigenschappen van onze macrocycles worden besproken, kijkend naar hun potentie om te binden aan targets die niet druggable zijn middels conventionele drug-like verbindingen. Als toepassing van deze kunstmatige macrocycles wordt de potentie van p53-MDM2 agonisme benadrukt.



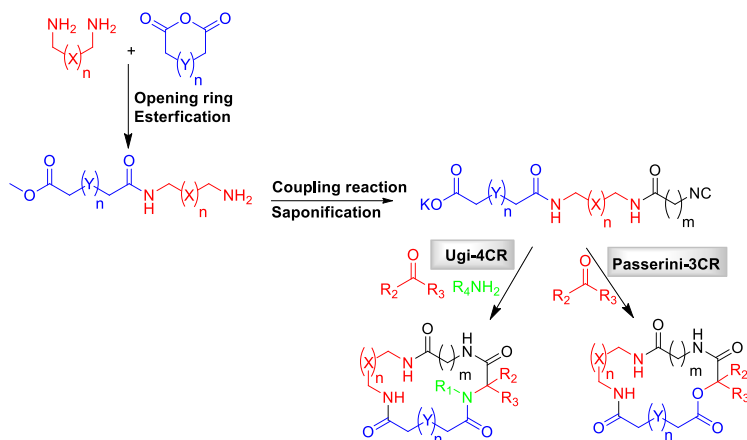
In hoofdstuk 4 en 5, wordt een korte twee-stapssynthese van tetrazool bevattende macrocycles beschreven vanuit eenvoudig verkrijgbare startmaterialen. De eerste stap omvat een chemoselectieve amidatie van een aminozuur afgeleid isocyanocarbonsuur ester, met onbeschermde symmetrische di-amines om zo diverse α -isocyano- ω -amines te verkrijgen. In de tweede stap ondergaan de α -isocyano- ω -amines een Ugi tetrazool reactie om de macrocycle te sluiten. Een voordeel van deze strategie is dat een snelle toegang tot macrocycles met een ringgrootte van 11-19 geeft, waarbij de substituenten onafhankelijk gevarieerd kunnen worden op drie verschillende posities. Daarnaast wordt de directe synthese van non-peptidische macrocycles van α -isocyano- ω -amines via de klassieke Ugi-4-component reactie geïntroduceerd. Waarbij de α -isocyano- ω -amines een U-4CR ondergaan met hoge diversiteit in aldehydes and carbonzuren in een één-potssynthese. Deze synthese strategie is kort, efficiënt en leidt tot een brede range van macrocycles met verschillende ring groottes.



In hoofdstuk 6 en 7, behandelen we een algemene, ongeëvenaarde, snelle en zeer diverse macrocycle synthese route, via het samenbrengen van twee orthogonale MCRs, bijvoorbeeld de linkers; α -isocyano- ω -carbonzuren werden gesynthetiseerd in MCR-1 en de daarop volgende macrocyclische ringsluiting middels MCR-2. In het eerste deel synthetiseren we α -isocyano- ω -carbonzuren met verschillende lengtes door gebruik te maken van een Ugi reactie, waarna de ringsluiting gerealiseerd wordt met nog een Ugi-4 component reactie. In het tweede deel worden macrocyclische dipeptides convergent gesynthetiseerd door een reeks van een Ugi reactie, gevolgd door een intra moleculaire Passerini 3-component reactie.



In hoofdstuk 8, wordt een korte reactie route aangewend om een bibliotheek van kunstmatige macrocycles met een ringgrootte van 18 tot 27 te synthetiseren. De 5-staps reactie reeks omvat een ringopening van een cyclische anhydride met een diamine, verestering, koppeling met een aminozuur isocyanide, verzeping en uiteindelijk macrocyclische ringsluiting via een Ugi- of als alternatief een Passerini reactie. Drie van de vijf stappen geven mogelijkheid voor de veelzijdige introductie van koppel-elementen, zijgroepen en substituenten van aromatische, hetero aromatische en alifatische aard. De veelzijdige route wordt beschreven voor 15 verschillende target macrocycles op mmol schaal. Kunstmatige macrocycles krijgen recentelijk veel aandacht door hun potentie om te binden aan lastige post genomie targets.



In hoofdstuk 9, worden eiwit-eiwit interacties (PPI's) beschreven als belangrijke targets om de fundamentele biologie te begrijpen en voor de ontwikkeling van therapeutische middelen. Gebaseerd op verschillende fysicochemische eigenschappen, zijn er verschillende varianten van software (bijv. POCKETQUERY, ANCHORQUERY en FTMap) gerapporteerd om pockets op eiwittoppervlakken te kunnen vinden en hebben daarbij een toepassing in het faciliteren van het ontwerp en ontdekking van verbindingen met een laag moleculair gewicht die kunnen binden in deze pockets. Verder bespreken we een pocket-centrische methode om PPI interfaces te kunnen analyseren, met prioriteit op de pockets voor kleine moleculen en het belang van multicomponent reactie chemie (MCR) als startpunt voor undruggable targets. De auteurs geven ook hun visie op het veld.

Ik geloof dat mijn grensverleggende werk op het gebied van kunstmatige macrocycles de basis vormt van nog veel meer ontdekkingen op het gebied van medicijn ontwikkeling.

Macrocycles zijn magisch.

