

University of Groningen

Substrate exploitation of multicomponent reactions toward diverse scaffolds and applications in medicinal chemistry

Li, Jingyao

DOI:

[10.33612/diss.150511881](https://doi.org/10.33612/diss.150511881)

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:

2021

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

Citation for published version (APA):

Li, J. (2021). *Substrate exploitation of multicomponent reactions toward diverse scaffolds and applications in medicinal chemistry*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.150511881>

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.

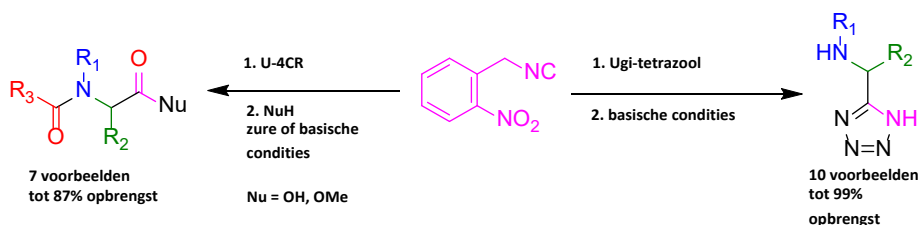
Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



**We hebben niet
het beste van alles,
maar we zouden kunnen maken
het beste van alles wat we hebben.**

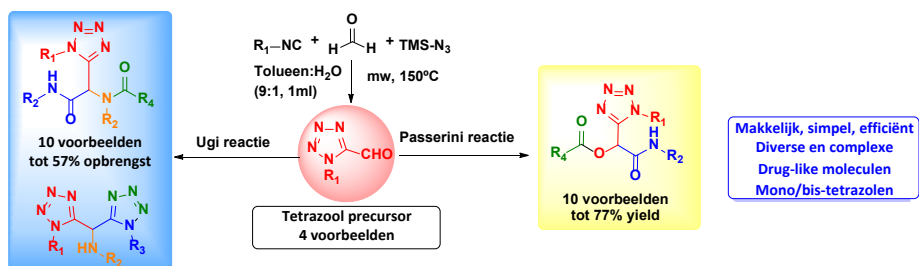
Samenvatting

MCR-chemie is een opkomend en veelbelovend hulpmiddel voor organische synthese en medicinale chemie. In dit proefschrift hebben we de mogelijke uitkomsten van MCR verrijkt door de isocyanide-, aldehyde- en zure substraten ervan te onderzoeken. Daarnaast werd postcyclisatie van MCR-producten uitgevoerd, en werd een efficiënte methodologie gegenereerd voor drug-like verbindingen. De ontdekking van IL-17A antagonisten via MCR's werd bereikt in het laatste hoofdstuk, wat aangeeft dat MCR's breed toepasbaar zijn in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen.



Figuur 1. 2-Nitrobenzyl isocyanide als een universeel isocyanide in Ugi reacties

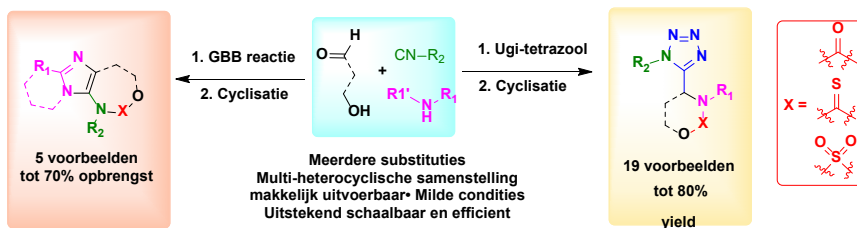
In **Hoofdstuk 1** wordt 2-nitrobenzylisocyanide beschreven als een universeel omzetbaar isocyanide met uitgebreide toepasbaarheid in zowel Ugi-4CR- als Ugi-tetrazoolreacties. De afsplitsing van dit isocyanide wordt in 17 voorbeelden gepresenteerd in zowel zure als basische omstandigheden. Bovendien heeft dit isocyanide verschillende verwerkings- en synthetische voordelen, zoals het gemakkelijk te bereiden, reukloos, stabiel en gemakkelijk te hanteren als vaste stof.



Figuur 2. Tetrazool precursors in MCR chemie

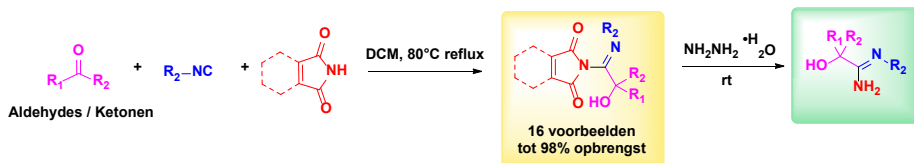
In **Hoofdstuk 2** wordt de precursor benadering beschreven om de tetrazoolgroep te introduceren in multicomponentreacties voor de synthese van diverse en complexe drug-like moleculen. De tetrazool precursor werd efficiënt verkregen door een directe benadering door gebruik te maken van een drie componenten reactie tussen

kostenefficiënte en commercieel verkrijgbare uitgangsstoffen. Aanvullend wordt de synthetische bruikbaarheid van deze nieuwe tetrazool precursor aangetoond door de tetrazool te introduceren in verschillende MCR's die belangrijke toepassingen hebben in de farmaceutische industrie. Deze methode vervult vervolgens de steeds toenemende vraag naar de op tetrazool gebaseerde bibliotheken van structuren en nieuwe verbindingen die anders moeilijk toegankelijk zijn via andere methoden.



Figuur 3. Door structuur geïnduceerde eigenschapsmodulatie van de chemische ruimte

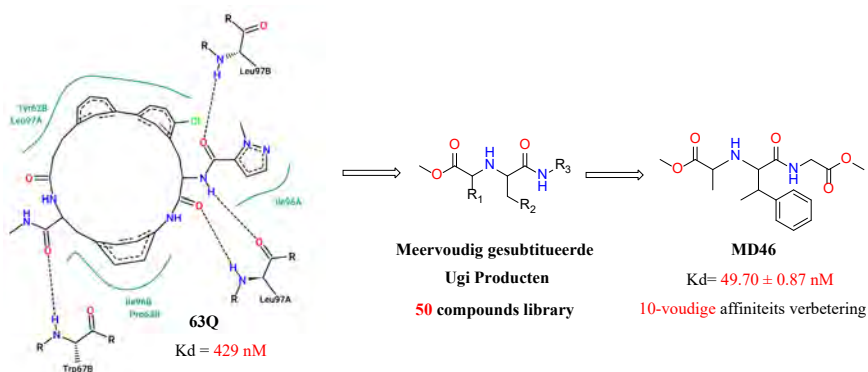
In **Hoofdstuk 3** wordt een twee stappen strategie beschreven, die een multicomponentreactie gevolgd door een cyclisatie omvat, om overgangen te bewerkstelligen van basische eenheden naar neutrale cyclische derivaten. Een serie van meervoudig gesubstitueerde oxazolidinonen, oxazinanonen, oxazepanonen en hun thio- en zwavelderivaten worden gesynthetiseerd uit gemakkelijk verkrijgbare precursoren met milde omstandigheden en hoge opbrengsten. Als geen andere methode maken MCR en cyclisatie de collectieve transformatie mogelijk van een grote chemische ruimte naar een gerelateerde ruimte met verschillende eigenschappen.



Figuur 4. Ftaalimide als zuur component in de passerini reactie

In **Hoofdstuk 4** wordt een strategie besproken om ftaalimide en zijn derivaten in de Passerini-reactie toe te passen voor de synthese van diverse en complexe moleculen. Deze methode biedt vervolgens een nieuwe oriëntatie om de op N-H gebaseerde zuurcomponenten in MCR's te betrekken en voldoet aan de steeds toenemende vraag naar nieuwe structuren.

In **Hoofdstuk 5** wordt een overzicht gepresenteerd dat de voordelen, classificatie en recent onderzoek naar PROTAC's illustreert. Co-kristalstructuren, computationele hulpmiddelen, kinetiek van PROTAC's en specifieke gevallen waaronder homoPROTAC's, Tau-PROTAC's en PROTAC's in klinische onderzoeken worden eveneens besproken.



Figuur 5. Aminozuur derivaten als structuur voor de ontdekking van IL-17A binders.

In **Hoofdstuk 6** beschrijven we de initiële ontwikkeling van een reeks van kleine molecuul antagonisten gericht op de IL-17A:IL17RA interactie, evenals een anchor-based design om de waterstofbinding van macrocycle 63Q na te bootsen met de Leu97A/B en Trp68B van IL17A. 12 initiële treffers werden geïdentificeerd uit een primaire ligandenreeks van 40 kandidaten, zoals bepaald door differentiële scanning fluorimetrie (DSF) screening. De eerste hit MD01 en derivaat MD09 werden verder gevalideerd in een microschaal thermoforese bindingstest (MST). Vervolgens zijn tien derivaten van de geïdentificeerde hits geoptimaliseerd en gesynthetiseerd en is de bindingsaffiniteit (Kd) met IL17A gemeten. Van deze 10 geoptimaliseerde verbindingen vertoonden er 4 goede MST bindingscurves, waarbij die van MD46 gemeten werd als 49 nM. Na drie rondes van willekeurige docking, werd een binding pose verkregen met een geconserveerde waterstofbinding met Trp67 zoals we hadden voorspeld en een andere waterstofbinding met Glu97A in plaats van Leu97A. De chirale scheiding en bioactiviteit test van de meest actieve verbindingen zijn in ontwikkeling.

In zijn geheel toont dit proefschrift zowel de gerichte verkenning van MCR-precursor naar de synthese van diverse structuren als hun toepassingen bij het ontdekken van kleine moleculen aan. In de afgelopen decennia is er eindeloos onderzoek gedaan naar het methodologisch onderzoek en de post-modificatie van MCR's naar verschillende

heterocycli. Naast de ontwikkeling op het gebied van organische chemie, krijgen de toepassingen van MCR's in de medicinale chemie veel aandacht vanwege hun efficiëntie, lage kosten en veelvormigheid. De ontdekking van macrocycles en PROTAC's zou gunstig kunnen zijn voor de "onbetwistbare" doelen, die platte oppervlakken hebben en moeilijk te binden zijn. De meervoudige substitutie eigenschap van MCR's zou kunnen profiteren van de ontwikkeling van deze technieken via fragment gebaseerde medicijn ontwikkeling. Meervoudige substitutie komt echter altijd overeen met meerdere chirale centra. Hoe om te gaan met sterische hinder en sturing van chirale centra is nog steeds een grote uitdaging voor chemici.