НАПРАВЛЕННАЯ РАЗРАБОТКА ПРОИЗВОДНЫХ 7-АМИНО-5-АРИЛ-6-ЦИАНОАЗОЛО [1,5-А]ПИРИМИДИНОВ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK2 И СК2

И.И. Буторин, П.А. Нехожина, С.К. Котовская, В.Л. Русинов

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Россия, Екатеринбург, Мира, 19.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-255

E-mail: iibutorin@urfu.ru

Производные азолопиримидинового ряда, благодаря структурному родству с пуринами, занимают особую нишу в направленной разработке лекарственных препаратов, участвующих в регуляции широкого спектра биохимических процессов, связанных с развитием опухолевых, воспалительных и иных патологий. Дизайн эффективных противоопухолевых агентов в ряду азолопиримидиновых производных, как известно, смещён в сторону поиска конкурентных киназных ингибиторов таких белков, как CK2, EGFR, CDK2/4/6/8 и некоторых других. Для расширения ряда 7-амино-5-арил-6-цианоазоло[1,5-а]пиримидинов, получены по методике [1] по реакции между замещёнными аминазолами **1** и акрилонитрилами **2**. Методом молекулярного докинга установлена высокая потенциальная активность на белки CDK2 и СК2 относительно азолопиримидиновых ингибиторов.

При дальнейшем молекулярном моделировании возможных функциональных модификаций соединений вида **3** установлена более высокая *in silico* активность N-алкилированных (бензилированных) производных **4**, часть из которых позже была получена по методике алкилирования ароматических аминов [2].

В целом, и незамещённый ряд соединений **3**, и их алкилированные производные **4**, по данным докинга имеют лучшие значения свободной энергии связывания ΔG в сравнении с наномолярными ингибиторами азолопиримидиновой природы и высокое фармакофорное подобие к описанным в БД ChEMBL ингибиторам CDK2 и СК2.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2020-0058 (H687/42Б.223/20).

Литература

- [1] M. D. Wendt, A. Kunzer, et al. Tetrahedron Letters, 2007, 48 (36), 6360–6363
- [2] J.-C. Castillo, J. Orrego-Hernandez, J. Portilla, European Journal of Organic Chemistry, 2016 (22), 3824–3835.