МЕТОКСИФЕНИЛПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛИНОВ КАК НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АКТИВАТОРЫ P53

Д.Р. Базанов¹, Н.В. Первушин², Е.В. Савин², Г.С. Копейна², Н.А. Лозинская¹

¹Химический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, РФ, Москва, Ленинские горы, 1.

²Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, РФ, Москва, Ленинские горы, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-336

E-mail: daniil_bazanov@mai.ru

На основании фармакофорных моделей действующих ингибиторов взаимодействия p53/mdm2(X)- нутлинов нами предложены новые структуры молекул на основе цис-имидазолинового ядра с алкоксифенил-заместителями. Показан оптимальный путь синтеза 2,4,5-трис(алкоксифенил)имидазолинов (серия 2 [1]), а также проведена модификация по атомам азота. В качестве линкеров опробованы диамидная (серия 3а – более 25 примеров) и сульфурильная (серия 3b – более 10 примеров) группы. Показана способность полученных соединений увеличивать уровень p53 в сравнении с контролем до 7 раз (нутлин -10-12 раз).

a: NH³ (ТГФ, 24 часа), затем tBuOK (ТГФ, 2 мин.); b: трифосген, затем вторичный амин (CH₂Cl₂, 30 мин); c: сульфуриламид вторичного амина (CH₂Cl₂, 24 часа). R₁ = OMe, OEt, Me, F, Cl, Br; R₂ = N(Et)₂, пирролидин, пиперидин, морфолин, 4-метилпиперидин, гексаметиленмин, тозил.

Литература

- [1] Bazanov Daniil R., Pervushin Nikolay V., Savitskaya Victoria Yu, Anikina Lada V., Proskurnina Marina V., Lozinskaya Natalia A., Kopeina Gelina S., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2019, том 29, № 16, с. 2364-2368, DOI 10.1016/j.bmcl.2019.06.007.