

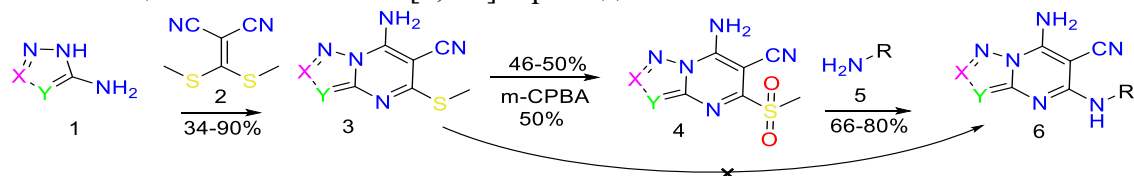
5-АЛКИЛАМИНО-6-ЦИАНО-7-АМИНОАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНЫ: СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Г.В. Ураков, К.В. Саватеев, С.К. Котовская, В.В. Мелехин, В.Л. Русинов

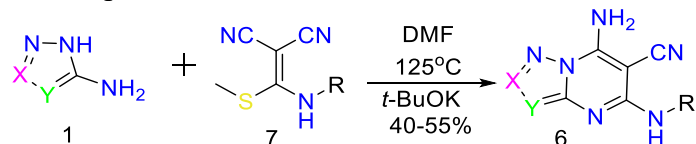
Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

E-mail: urakov01@bk.ru

Известно, что в микроокружении некоторых типов опухолей наблюдается повышенная концентрация аденозина, который, связываясь с A_{2a} подтипом аденозинового рецептора (A_{2a} AP) в качестве агониста, приводит к снижению воспаления и замедлению иммунного ответа. При этом антагонистическая блокада A_{2a} AP приводит к значительному снижению роста клеток меланомы человека и карциномы легкого, что подтверждает участие этого рецептора в пролиферации и ангиогенезе опухолевых клеток. Таким образом, мишень-ориентированный поиск новых антагонистов A_{2a} AP является перспективным подходом к разработке «следующих в классе» средств химиотерапии онкологических заболеваний [1]. Наибольшим сродством и селективностью к A_{2a} AP обладают производные азолоазинового ряда с мостиковым атомом азота. Нами были предложены структурные аналоги известных ингибиторов среди 5-алкиламино-6-циано-7-аминоазоло[1,5-а]пиримидинов **6**.



В рамках работы были рассмотрены два подхода к получению целевых соединений **6**. Первый подход заключался в нуклеофильном замещении метилсульфанильной группы в гетероциклах **3** на различные амины **5**. Однако, взаимодействие гетероциклов **3** с первичными аминами **5** в различных условиях не привело к получению желаемого продукта **6**. После окисления метилсульфанильного фрагмента до сульфона **4** удалось выполнить нуклеофильное замещение и выделить целевые гетероциклы **6**.



Второй подход заключался в циклоконденсации азолов **1** с динитрилом **7** в ДМФА при нагревании в присутствии *трет*-бутилата калия. Таким способом был получен широкий ряд 5-алкиламино-6-циано-7-аминоазоло[1,5-а]пиримидинов **6**. Данный метод является более предпочтительным, чем использование сульфонов **4**, поскольку обеспечивает больший суммарный выход, меньшее число стадий и более толерантен к заместителям в азольном фрагменте.

Проведена оценка влияния синтезированных азолопиримидинов **6** на жизнеспособность различных клеточных линий. Показано, что исследованные гетероциклы **6** не оказывают значимого угнетающего действия на здоровые клетки НЕК293. С другой стороны, было выявлено несколько соединений **6**, которые выраженно снижали пролиферативную способность опухолевых клеток (A459, HepG2, RD).

Библиографический список

1. Borea P.A., Gessi S., Merighi S., Vincenzi F., Varani K. / Pathologic overproduction: the bad side of adenosine // Br. J. Pharmacol – 2017 – Vol. 174(13) – P. – 1945

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 22-23-00282).