

# СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-(4,6-ДИФЕНІЛПІРИМІДИН-2-ІЛ)ПРОПАН-2-АМІНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНО БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Стоянова В. С., Кириченко О. В., Гладков Є. С.

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна  
 xa12283168@student.karazin.ua

Похідні піримідину є одним з домінуючих класів гетероциклічних сполук як серед природних біологічно активних речовин, так і серед відомих фармацевтичних препаратів. Останнім часом спостерігається значний інтерес до синтезу та дослідження властивостей нових амінопохідних піримідину та подібних їм сполук. Низка таких подібних за структурою сполук використовується у профілактиці захворювань нервової системи, при порушеннях метаболізму та як антимікробні, протизапальні та противірусні лікарські засоби. Також, великий обсяг досліджень піримідинових аналогів проводиться для виявлення протипухлинної активності цих сполук. Наявні експериментальні та розрахункові роботи, направлені на виявлення здатності сполук такої будови пригнічувати функції різних білкових молекул класу кінази, які відіграють роль важливих онкологічних мішеней.

В роботі було здійснено синтез заміщених похідних піримідинів **3** за Схемою 1. Для синтезу цільових піримідинів **3** було використано реакцію похідних аміноамідинів **1**, що містять захищену аміногрупу, з похідними ненасичених кетонів **2**. Реакція здійснювалась шляхом нагрівання вихідних сполук у піридині. Будову усіх отриманих сполук доведено за допомогою спектральних методів ( $^1\text{H}$ - та  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії).

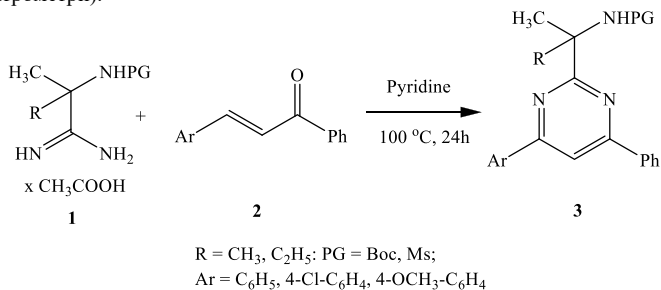


Схема 1. Схема синтезу заміщених похідних піримідину

Для оцінки біологічної активності було проведено *in silico* комп'ютерне моделювання і рецептор-орієнтований молекулярний докінг інгібуючої здатності синтезованих похідних по відношенню до білків класу фосфоінозитид-3-кіназ (PI3Ks) [1]. Встановлено високу спорідненість синтезованих похідних піримідинів **3** до кінази PI3Kγ (PDB 3SD5), яка є на рівні відомого інгібітора NVP-BKM120, та виявлені основні центри білок-рецепторної взаємодії. Проведено структурно-керовану оптимізацію та запропоновано шляхи модифікації встановлених сполук-лідерів для кращого налаштування у активному центрі рецептора. Подальші дослідження цих похідних є перспективними для розробки нових препаратів для лікування раку.

[1] M.T. Burger, S. Pecchi, C.F. Voliva et al. Identification of NVP-BKM120 as a potent, selective, orally bioavailable class I PI3 kinase inhibitor for treating cancer. *ACS Med. Chem. Lett.* 2011, 2, P.P. 774– 779 (DOI: 10.1021/ml200156t)