

5-АЛКИЛАМИНО-7-ОКСОАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНИТРИЛЫ: СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Саватеев К.В., Долгова В.В., Ураков Г.В., Мелехин В.В.,

Тохтуева М.Д., Котовская С.К., Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Известно, что полиазотистые системы являются распространенным скаффолдом среди противоопухолевых лекарственных средств. Более узкое семейство азолоазинов также часто встречается среди зарегистрированных противоопухолевых препаратов и в научных публикациях по данной тематике. Исходя из этого, представляется актуальной разработка методов синтеза азолоазиновых систем с целью поиска соединений с противоопухолевым действием.

Нами предложена схема синтеза соединений ряда 5-алкиламино-7-оксоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов (см. схему), которые являются близкими структурными аналогами известных азолоазинов, продемонстрировавших противоопухолевое действие в более ранних исследованиях. Преимуществом предлагаемой стратегии является возможность получения водорастворимых форм соединений **5**, поскольку они обладают NH-кислотными свойствами.

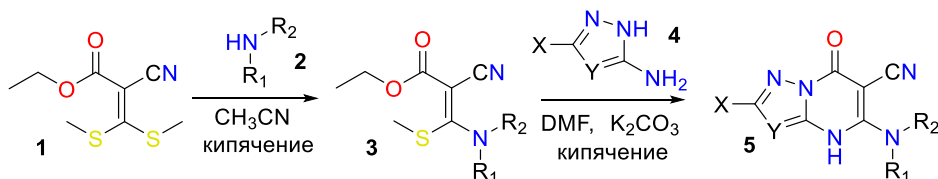


Схема синтеза азолоазинов **5**

В первой стадии предложенной схемы реализуется нуклеофильное замещение метилсульфанильной группы вещества **1** на различные алкиламины **2**. Реакция идет в ацетонитриле при кипячении. Далее было проведено получение целевых гетероциклов **5** путем циклоконденсации аминоазолов **4** с биелектрофильными акрилатами **3** по ретросинтетической схеме [3+3]. Условия процесса были оптимизированы: выявлено, что наибольшие выходы целевых гетероциклов **5** соответствуют кипячению в ДМФА в присутствии 0.5 эквивалента K_2CO_3 .

В оптимизированных условиях была получена библиотека из 24 соединений **5** с выходами 20-88%. Структура полученных соединений была доказана с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа. Показано, что азолоазины **5** проявляют цитотоксическое действие в отношении клеточных линий А-172 (клетки глиобластомы), Т24 (клетки карциномы мочевого пузыря) и А-549 (клетки карциномы легкого).

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42B.325/23).