

# АЗОЛОАЗАПУРИНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СК2

Е.К. Воинков<sup>1</sup>, И.И. Буторин<sup>1</sup>, Е.Б. Горбунов,<sup>2</sup> Е.Н. Уломский<sup>1,2</sup>, В.Л. Русинов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет имени первого Президента Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>2</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620990, Россия,

г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20

E-mail: [voinkov-egor@mail.ru](mailto:voinkov-egor@mail.ru)



## Введение:

Казеинкиназа II (СК2) является серин/треонин-специфичной протеинкиназой с некоторыми особыми свойствами. СК2 представлена во множестве клеточных фрагментов, благодаря чему связана с разнообразными клеточными функциями и патологиями: регулирование клеточного цикла, нейронные функции, мембранные взаимодействия, вирусные, воспалительные, нейродегенеративные и онкологические заболевания. Экспериментальные данные, подтверждающие ассоциацию повышенной экспрессии СК2 при развитии раковых заболеваний человека, подчеркивают перспективность СК2 как отличной мишени для противоопухолевой терапии [1,2].

В настоящее время опубликованы две работы [3,4], в которых показана ингибирующая активность соединений ряда пиразоло[5,1-с][1,3,5]триазинов казеинкиназы II в нано- и микромолярных концентрациях (рисунок 1).

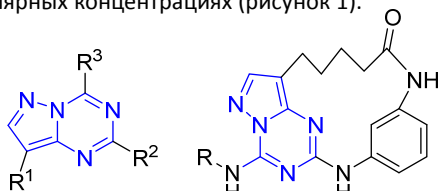


Рисунок 1. Известные ингибиторы СК2, содержащие фрагмент пиразоло[5,1-с][1,3,5]триазина

Очевидная структурная аналогия разрабатываемых соединений с известными лигандами позволяет предположить об их возможной ингибирующей биологической активности в отношении СК2.

Молекулярный докинг в программном обеспечении Small Molecule Drug Discovery Suite методом Glide показал, что азолоазапурины являются перспективными соединениями с точки зрения ингибирования СК2 с сохранением микромолярной эффективной концентрации.

## Обсуждение результатов:

Синтез азолоазапуринов протекает в несколько стадий из доступных реагентов. Азоло[5,1-с][1,2,4]триазины были получены диазотированием аминоазолов **1** и азасочетанием образующихся диазоазолов с стабильной калиевой солью нитроацетонитрила. Получаемые гидразоны **2** подвергаются внутримолекулярной циклизации нитрильной группы с замыканием 1,2,4-триазинового кольца и аминогруппы (схема 1.). Последующее восстановление нитроаминов **3** приводит к образованию соответствующих диаминов **4**.

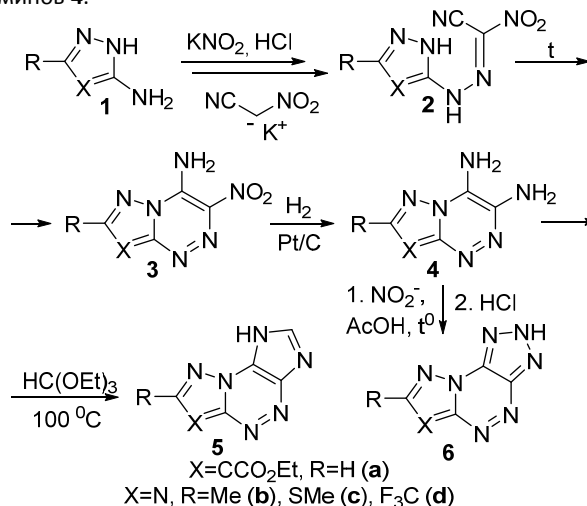


Схема 1. Получение производных азолотриазинов **3-6**

Получение азолоазапуринов **5,6** протекало в двух направлениях. Аннелирование имидазольного цикла провели с участием триэтилортоформиата, а достройку 1,2,3-триазольного цикла при использовании нитрита натрия.

Исследовали способность ингибирования полученных соединений Казеинкиназу типа 2 в экспериментах *in vitro*. В качестве образца сравнения использовали антибиотик ставроспорин. Результаты испытаний представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Активные соединения

№	Шифр соед.	Ингибирование СК2 (m±SD), Δ%
1	<b>6a</b>	21,9 ± 2,8
2	<b>4d</b>	16,0 ± 5,6
3	<b>6c</b>	9,2 ± 17,9
4	<b>Ставроспорин</b>	47,0 ± 5,2

Как видно из данных таблицы, ни одно из исследованных соединений не проявило значимой ингибирующей СК2 активности в концентрации 50 мкМ. Ставроспорин, использованный в качестве положительного контроля, в тех же условиях подавил активность СК2 на 47%.

1. Montenarh M. // Cell Tissue Res. 2010. Vol. 342. P. 139–146.
2. Hanif I.M., Hanif I.M., Shazib M.A., Ahmad K.A., Pervaiz S. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010. Vol. 42. P. 1602-1605.
3. Nie Z., Perretta C., Erickson P., Margosiak S., Almasy R., Lu J., Averill A., Yager K.M., Chu S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17. P. 4191-4195.
4. Nie Z., Perretta C., Erickson P., Margosiak S., Lu J., Averill A., Almasy R., Chu S. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18 P. 619-623.

## Благодарность:

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