

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

Объект авторского права

УДК 547.853: 547.327: 547.304.2: 546.655

СИНЮТИЧ
ЮЛИЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

**СИНТЕЗ АМИДОВ АРИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И КИСЛОТ
ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ЯНТАРНОЙ, КОРИЧНОЙ,
ЛЕВОПИМАРОВОЙ) НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
2-АРИЛАМИНОПИРИМИДИНА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия

Минск, 2025

Работа выполнена в Государственном научном учреждении «Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси».

Научный руководитель: **Королёва Елена Вадимовна**, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник отраслевой лаборатории термостойких полимерных композиционных материалов Института химии новых материалов НАН Беларуси

Официальные оппоненты: **Литвиновская Раиса Павловна**, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси

Колесник Ирина Андреевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений Института физико-органической химии НАН Беларуси

Оппонирующая организация: Белорусский государственный технологический университет

Защита состоится «10» апреля 2025 г. в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220084, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, 5/2, зал заседаний Ученого совета, e-mail: tbozhok@iboch.by, тел. +375(29)5697164.

С диссертацией можно ознакомиться в центральной научной библиотеке им. Я. Коласа НАН Беларуси.

Автореферат разослан «7» марта 2025 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 01.21.01
кандидат химических наук

Т.С. Божок

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из приоритетных задач фармацевтической промышленности является производство средств лечения онкологических заболеваний. Установление природы ингибирования опухолевых процессов органическими соединениями и открытие в ряду производных пиримидина первых ингибиторов протеинкиназ явились одним из наиболее значительных достижений в медицинской химии и фармакологии, а разработка и применение иматиниба для лечения хронического миелолейкоза и ряда солидных опухолей явилась мощным стимулом дальнейшего интенсивного развития синтетической химии производных пиримидина.

Роль органических соединений как потенциальных средств лечения онкологических заболеваний делает разработку методов получения и синтез новых соединений на основе производных 2-аминопиримидина, в ряду которых находятся эффективные противоопухолевые лекарственные препараты, приоритетными задачами тонкого органического синтеза.

Настоящая работа посвящена синтезу новых амидов 2-ариламинопиримидинового ряда, содержащих в структуре фрагменты фармакофорных гетероциклов, ароматических циклов, фрагменты природных биоактивных кислот – коричной, янтарной, левопимаровой – и функциональные группы в различных положениях молекулы. Такие соединения представляют собой аналоги по структуре противоопухолевых лекарственных препаратов и являются потенциальными ингибиторами опухолевых процессов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами. Тематика диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. (Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190, п. 2 «Химический синтез и продукты») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156, п. 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», подпункты «тонкий химический синтез», «фармацевтические субстанции, диагностические препараты и системы, лекарственные средства и иммуномодуляторы»).

Диссертационная работа выполнялась в рамках тематики научных исследований, проводимых в лаборатории органических композиционных материалов Института химии новых материалов НАН Беларуси в соответствии с ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина», подпрограмма

«Химфармсинтез», задание 2.09 «Синтез новых биологически активных производных ряда тетразолилбифенила, 2-ариламинопиримидина и терпеноидных кислот для создания потенциальных субстанций лекарственных препаратов различного терапевтического действия» (2011-2013 гг., № гос. рег. 20112013); задание 4.09 «Синтез новых биологически активных соединений на основе производных 2-ариламинопиримидина» (2013-2015 гг., № гос. рег. 20141738); ГПНИ «Конвергенция-2020», подпрограмма «Объединение», НИР «Синтез новых амидов 2-ариламинопиримидинового ряда и создание на их основе мультислойного полифункционального наноносителя для биологически активных соединений», задание 3.05. «Исследовать свойства нанобиоструктурных сенсоров и носителей и провести оценку их биоактивности и цитотоксичности» (2016-2020 гг., № гос. рег. 20162193); ГПНИ «Конвергенция–2025», подпрограмма 3 «Междисциплинарные исследования и новые зарождающиеся технологии», задание 3.04.1. «Разработка новых противоопухолевых и противовирусных органических соединений с использованием методов компьютерного моделирования, машинного обучения и химического синтеза», НИР 2 «Разработка новых противоопухолевых органических соединений 2-аминопиримидинового ряда с использованием методов фармакофорного моделирования и химического синтеза» (2021-2025 гг., № гос. рег. 20210361); проект БРФФИ № X20B-001 «Синтез новых производных азолов с потенциальной противоопухолевой активностью и разработка их липосомальной формы на основе различных типов фосфолипидов, выделенных из природного сырья» (2020-2021 гг., № гос. рег. 20200337).

Цель и задачи исследования. Цель исследования – разработка методов получения и синтез новых амидов с фрагментом 2-ариламинопиримидина, содержащих в молекуле фрагменты фармакофорных азотсодержащих гетероциклов и природных кислот: янтарной, коричной и левопимаровой – в качестве потенциальных низкомолекулярных ингибиторов ферментов опухолевых процессов.

Указанная цель достигалась решением следующих задач:

- на основе анализа данных литературы о биологической активности производных 2-ариламинопиримидинов сконструировать химерные молекулы амидов аминопиримидинового ряда и оценить потенциал биологической (антикиназной) активности соединений посредством компьютерного анализа;
- разработать эффективные схемы и методы получения ключевых интермедиатов целевых соединений;
- предложить и экспериментально реализовать схемы синтеза новых амидов ряда 2-ариламинопиримидина.

Объект исследования – производные 2-ариламинопиримидина, выбор которых обусловлен данными компьютерного прогноза их биологической активности.

Предмет исследования – методология дизайна и химического синтеза амидов 2-ариламинопиримидинового ряда.

Научная новизна: усовершенствован трёхстадийный синтез (2-амино-пиримидин)ариламинов, включая модифицированную методику получения арилзамещённых гуанидинов с использованием соляной кислоты и модифицированную методику конденсации арилгуанидинов с карбонильными производными; разработаны эффективные методики синтеза ключевых предшественников амидов 2-ариламинопиримидинового ряда с применением новых разработанных никелевых и цериевых нанокатализаторов; на основе производных 2-ариламинопиримидина, замещённых арилкарбоновых кислот, природных кислот: янтарной, коричной и левопимаровой – синтезированы новые амиды с фрагментами 2-ариламинопиримидина и других фармакофорных азотсодержащих гетероциклов, включая дизайн их структуры путем фармакофорного моделирования, рациональные схемы и методы синтеза целевых соединений и *in silico* и *in vitro* анализ потенциала антикиназной активности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Моделирование химерных молекул амидов, содержащих фармакофорные фрагменты гетероциклов 2-аминопиримидина, морфолина, 1-метилпиперазина, и прогноз их антикиназной активности путем виртуального скрининга биологической активности с использованием программы PASS как методология поиска соединений, перспективных для разработки новых лекарственных соединений.

2. Синтез ключевых предшественников амидов 2-арил-аминопиримидинового ряда с использованием модифицированной методики получения арилзамещённых гуанидинов с применением соляной кислоты и модифицированной методики конденсации арилгуанидинов с 3-диметиламино-1-(пиридин-3-ил)-2-пропен-1-оном в присутствии водного раствора гидроксида натрия.

3. Усовершенствованные эффективные методы синтеза (2-амино-пиримидин)ариламинов и аминометилзамещённых арилкарбоновых кислот с применением новых разработанных селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов.

4. Получение новых амидов, содержащих фармакофорные фрагменты пиримидина, морфолина, хинальдина, фенилендиамина, метильные и аминогруппы в различных положениях молекулы, с использованием последовательной и конвергентной схем синтеза, включая рациональный

синтез *N*-[(2(3,4)-аминофенил)-4-({3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-амино]-фенил}аминаметил)бензаминов с формированием амидной связи в заключительной стадии из 2-аминопиримидинзамещённых арилкарбоновых кислот и замещённых фенилендиаминов.

5. Синтез новых 2-арилпиримидиновых амидов природных кислот (янтарной, коричной, левопимаровой) с использованием реакции ацилирования 2-арилпиримидиновых аминов хлорангидридами коричной или малеопимаровой кислоты, а также селективный синтез несимметрично замещённых амидов янтарной кислоты.

Личный вклад соискателя ученой степени заключается в разработке схем синтеза, методик, выполнении экспериментальной работы, определении строения синтезированных соединений. Экспериментальная работа выполнялась совместно с к.х.н. Ж. В. Игнатович и н.с. А. Л. Ермолинской. Разработка нанокатализаторов для реакций проводилась совместно с д.х.н. А. Н. Ерёмным и н.с. А. В. Петкевич. Анализ данных литературы, планирование экспериментальной работы и обсуждение результатов эксперимента проводилось с научным руководителем д.х.н., проф. Е. В. Королевой. Подготовка публикаций проводилась совместно с д.х.н. Е. В. Королевой, к.х.н. К. Н. Гусак и к.х.н. Ж. В. Игнатович.

Апробация результатов диссертации. Результаты работы были представлены на II Международной научной конференции Гориского государственного университета (Горис, Армения, 2011), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, Россия, 2012), IV Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, Беларусь, 2012), III Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления – 2012» (Минск, Беларусь, 2012), V Международной научно-технической конференции «Альтернативные источники сырья и топлива» (Минск, Беларусь, 2015), III International Scientific Conference of Young Researchers «Dialogues on science» (Ереван, Армения, 2015), VII International Conference «Chemistry, Structure and Function of Biomolecules» (Минск, Беларусь, 2021), XIX и XX Международных научных конференциях «Молодёжь в науке» (Минск, Беларусь, 2022, 2023), XXIX International Symposium «Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery» (Москва, Россия, 2023).

Опубликованность результатов диссертации. Основные результаты диссертации опубликованы в 11 статьях в рецензируемых научных журналах общим объемом 6,7 авторских листа, 3 статьях в сборниках материалов научных конференций и тезисах 7 докладов конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей

характеристики работы, трех глав, заключения и списка использованных источников. Диссертация изложена на 125 стр., содержит 11 рисунков на 5 стр., 10 таблиц на 11 стр., 61 схему на 19 стр. и 1 приложение на 2 стр. Список использованных источников состоит из библиографического списка (143 наименования) и списка публикаций соискателя (21 наименование).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1 Производные 2-аминопиридина как ингибиторы тирозинкиназ. Молекулярный дизайн, синтез и биологическая активность (обзор литературы)

Проанализированы и обобщены данные по синтезу производных 2-аминопиридина, проявляющих активность в ингибировании киназ.

Глава 2 Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиридина (результаты и их обсуждение)

2.1 Дизайн, компьютерное прогнозирование биологической активности потенциальных аминопиридиновых ингибиторов киназ

На стадии планирования объектов синтеза проведено прогнозирование биологической активности ряда производных 2-ариламинопиридина, в структуре которых сочетались фармакофорные фрагменты известных ингибиторов протеинкиназ, методикой программы PASS C&T, основанной на взаимосвязи «структура-активность». Сконструированные химерные молекулы представляли собой амиды ароматических кислот, и по результатам прогноза активности была составлена выборка структур **1–17** (рисунок 1).

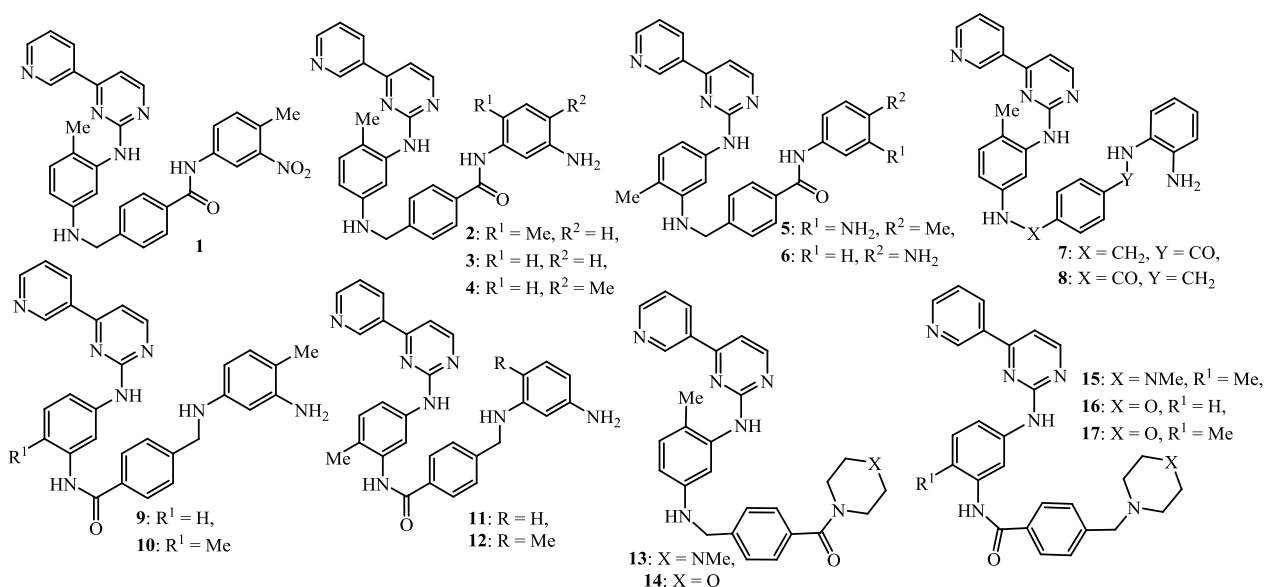


Рисунок 1 – Структурные формулы целевых соединений – аналогов иматиниба

Из данных оценки вероятности антикиназной активности соединений **1–17**, полученных компьютерным прогнозом, вероятность антипротеинкиназной

активности составляет 81-87% и выше, чем у иматиниба, вероятность анти tiroзинкиназной активности большая у соединений **2–6, 9, 11, 12, 15, 17**. У соединений **3, 6, 15** и **17** вероятность активности против Bcr-Abl киназы сравнима с иматинибом (рисунок 2).

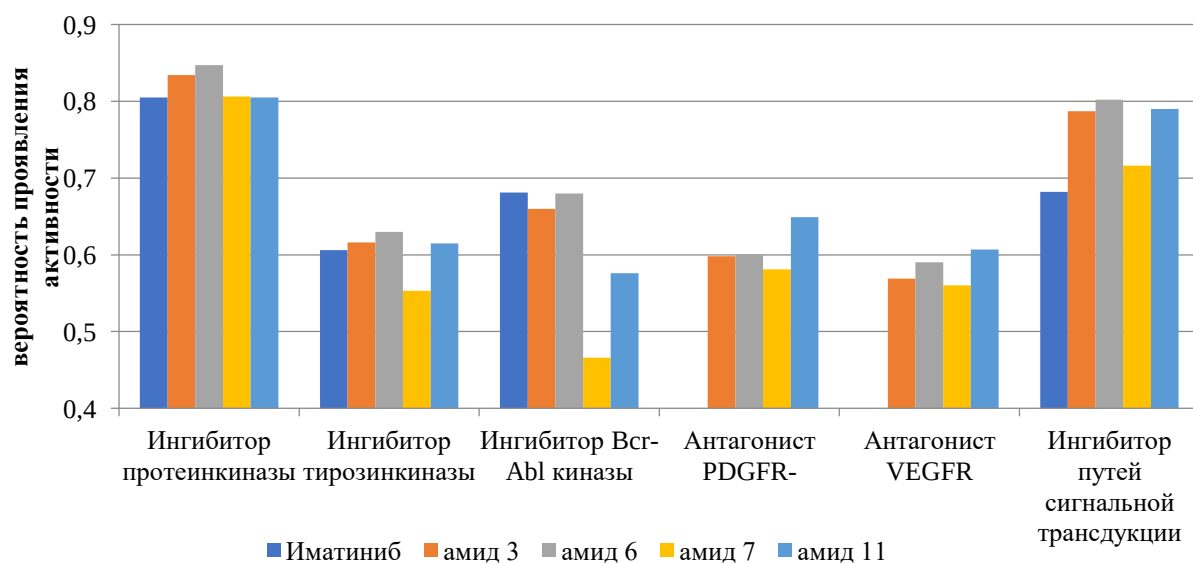


Рисунок 2 – Профили антикиназной активности иматиниба и амидов 3, 6, 7, 11

Совместно с группой д.х.н. А. М. Андрианова (ИБОХ НАН Беларуси) методами молекулярного моделирования исследовано около 200 соединений – потенциальных ингибиторов протеинкиназ с мультикиназным профилем на основе производных 2-ариламинопиримидина. С учетом результатов компьютерного прогнозирования потенциальных антикиназных соединений целью наших исследований был синтез новых амидов, содержащих 2-ариламинопиримидиновый фрагмент и фрагменты анилина, пиридина, изоксзола, морфолина, хинолина.

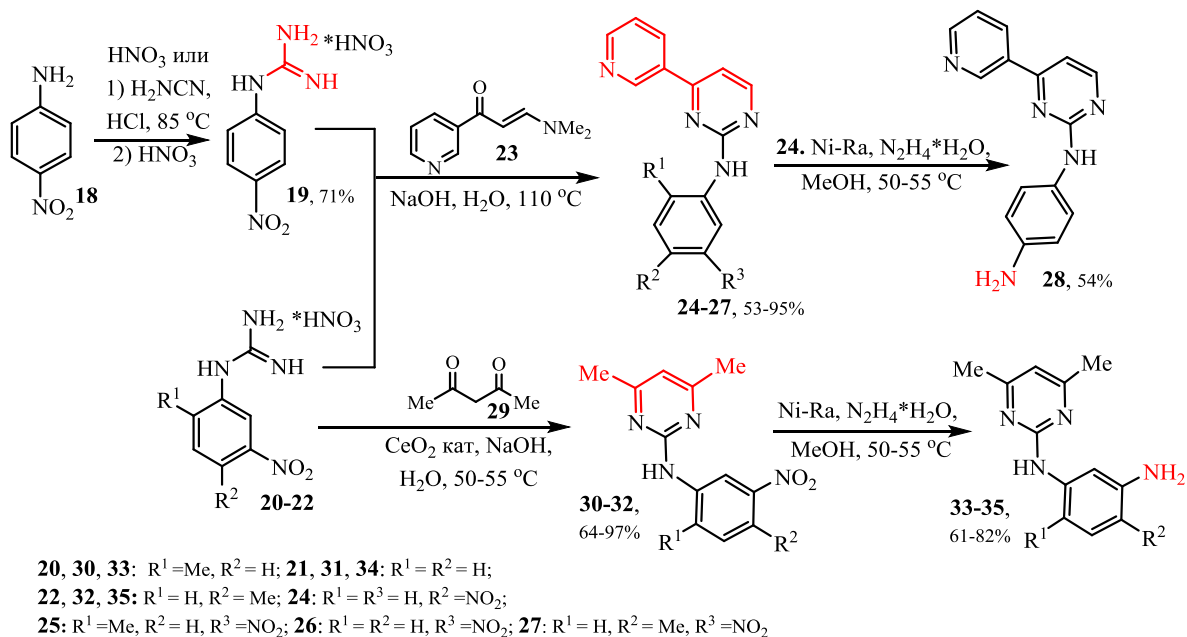
2.2 Синтез ключевых предшественников функционализированных амидов

Рациональный путь синтеза амидов предполагает использование двух ключевых предшественников – аминов и кислот и/или их производных.

По известной методике из *n*-нитроанилина **18** при кипячении с водным раствором цианамидом в присутствии HNO₃ был получен гуанидин **19** с выходом менее 25%, поэтому была проведена модификация методики путем замены азотной кислоты на соляную с последующим осаждением гуанидина в виде нитрата, что повысило выход целевого продукта до 71%.

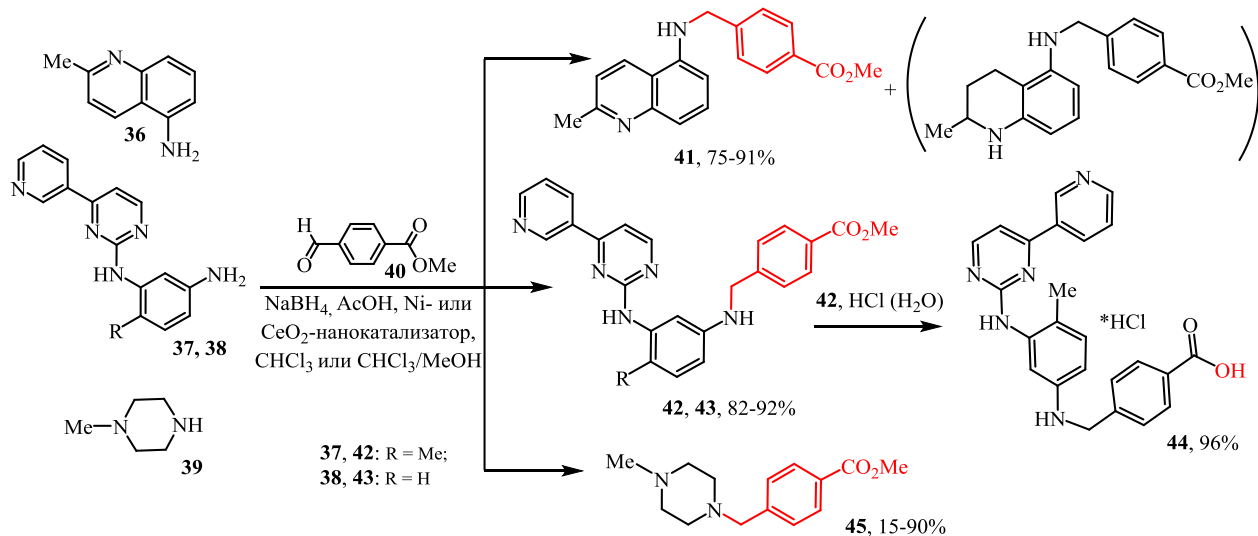
Конденсацией гуанидинов **19–22** с соединением **23** получены замещённые аминопиримидины **24–27**. Модифицированная нами методика с использованием водного раствора NaOH позволила повысить выход известных ранее 2-аминопиримидинов **25–27** до 83-95%. Выход пиримидина **24** составил 53%, что объясняется электронным влиянием нитрогруппы в *пара*-положении в субстрате.

Исследован синтез пиримидинов **30–32** из гуанидинов **20–22** и ацетилацетона **29** с использованием катализаторов: диоксида церия (CeO_2), композитов магнетит – диоксид церия ($\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{CeO}_2$) и магнетит – диоксид церия – тетраэтоксисилан ($\text{Fe}_3\text{O}_4(\text{TEOS})\text{CeO}_2$). Разработанная в результате методика конденсации с использованием нанокатализаторов на основе CeO_2 обеспечивает повышение выхода соединений **30–32** с 42-61% до 64-97%, а также сокращение времени реакции с 6 ч до 3 ч.



Вторым ключевым предшественником целевых амидов являются замещённые кислоты, содержащие в молекуле дополнительную аминную функциональность и/или гетероциклические заместители.

Одностадийный синтез бензиламинопроизводного **42** методом восстановительного бензилирования аминопиримидина **37** бензальдегидом **40** в системе NaBH_4 – AcOH был описан ранее, однако, выход продукта реакции составлял 58%.



С использованием в синтезе соединения **42** разработанных нами катализаторов на основе наночастиц никеля, его композитов с поливинилпирролидоном (ПВП), наноразмерным гидроксипатитом (ГА) и порошком алюминия удалось повысить выход целевого соединения до 82-89% и в сравнении с ранее разработанной методикой сократить время протекания реакции с 12 ч до 2,5-4 ч. Кислотным гидролизом соединения **42** получали гидрохлорид пиримидинзамещенной кислоты **44**.

Разработанная методика, но уже с использованием наночастиц CeO_2 или его композитов (с ПВП, полиэтиленгликолем, ГА), была использована для синтеза соединений **41–43** из аминов **36–38**.

Через 3-3,5 ч наблюдалась полная конверсия исходных аминов и альдегида в целевые соединения, наиболее эффективными катализаторами были CeO_2 , (ГА) CeO_2 , $(\text{CeO}_2)\text{ПВП}$. Также применение этого метода улучшило селективность реакции, исключив образование побочного продукта (бензиламинопроизводного), наблюдавшегося в синтезе метилового эфира **41** без использования нанокатализаторов.

Однако CeO_2 , (ГА) CeO_2 , $(\text{CeO}_2)\text{ПВП}$ не проявили достаточной каталитической активности в реакции восстановительного бензилирования 1-метилпиперазина **39**, поэтому в этом случае применили композит $(\text{Au})\text{CeO}_2$, при использовании которого через 3,5 ч наблюдалась полная конверсия исходных амина и альдегида в целевое соединение **45**.

2.3 Синтез амидов арилкарбоновых кислот с фрагментами азотсодержащих гетероциклов

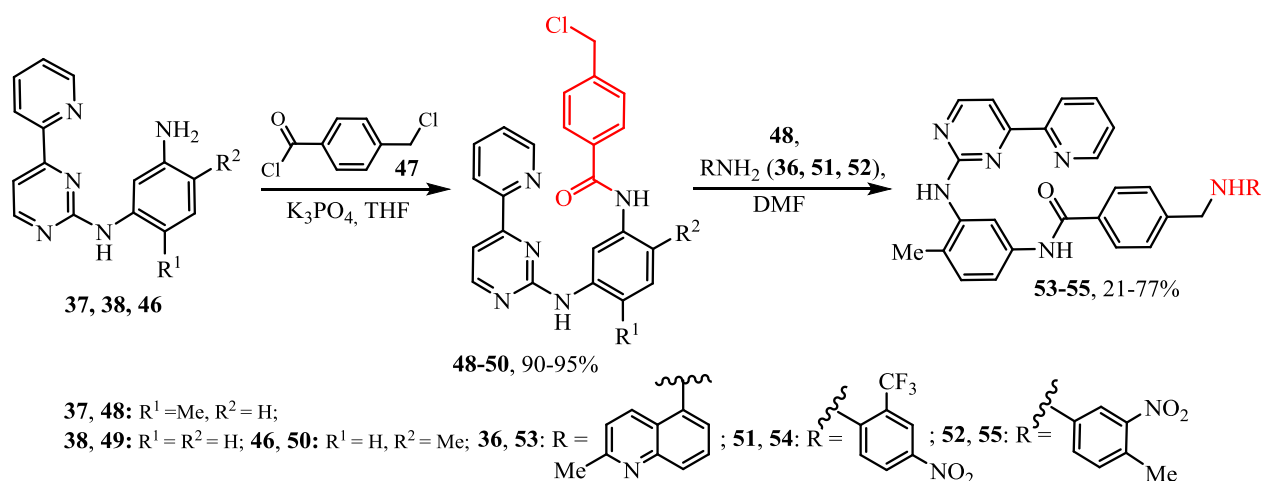
В работе использованы две схемы образования целевых амидов: последовательный и конвергентный синтез. При последовательном синтезе амидная связь формируется на одной из промежуточных стадий с последующим превращением образующегося амида за одну или несколько последующих стадий в целевую молекулу. В конвергентной схеме формирование амидной связи происходит в заключительной стадии синтеза из предварительно полученных двух ключевых блоков: производных карбоновой кислоты и амина.

В связи с низкой реакционной способностью арилкарбоновых кислот в реакции амидирования нами использовались два метода активирования карбоксильной функции: получение хлорангидрида или бензотриазолилового эфира кислоты.

2.3.1 Синтезы амидов арилкарбоновых кислот с использованием последовательной схемы

Ключевыми интермедиатами последовательного синтеза целевых амидов являются соединения **48-50**, в которых амидная связь сформирована в результате ацилирования хлорангидридом **47** аминопиримидинов **37**, **38**, **46** в

присутствии K_3PO_4 . В результате были получены амиды арилкарбоновой кислоты **48-50**, которые могут быть проалкилированы различными аминами с выходом к широкому кругу амидов с дополнительным фармакофорным фрагментом.



Бензамид **48** вводили в реакцию с 5-аминохинальдином **36**, 4-нитро-2-(трифторметил)анилином **51** и 4-метил-3-нитроанилином **52** с образованием соответствующих амидов **53-55**. Низкий выход бензамида **54** (21%) обусловлен слабой нуклеофильностью исходного анилина из-за наличия в его структуре электроноакцепторной трифторметильной группы.

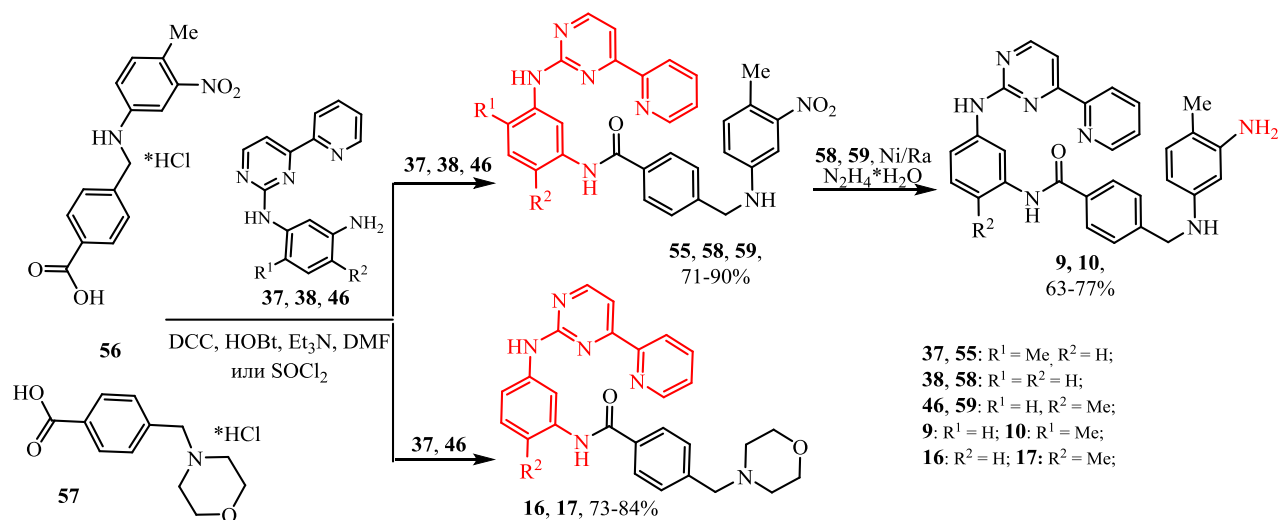
2.3.2 Синтезы амидов арилкарбоновых кислот с использованием конвергентной схемы

С использованием конвергентной схемы синтеза путем аминолиза эфиров арилкарбоновых кислот на основе 2-ариламинопиридина, анилина и морфолина синтезирован ряд новых амидов.

Типичная процедура синтеза состояла в превращении кислоты в ее бензотриазолиловый эфир (*in situ*) или хлорангидрид с последующим взаимодействием с амином. Амины вводили в реакцию в виде оснований, а кислоты — в виде гидрохлоридов, в качестве основания использовали триэтиламин для связывания HCl , выделяющегося при высвобождении кислот из гидрохлоридов. Для превращения кислот в активированные эфиры проводили реакцию с 1-гидроксibenзотриазолом (HOBT) и N,N' -дициклогексилкарбодиимидом (DCC).

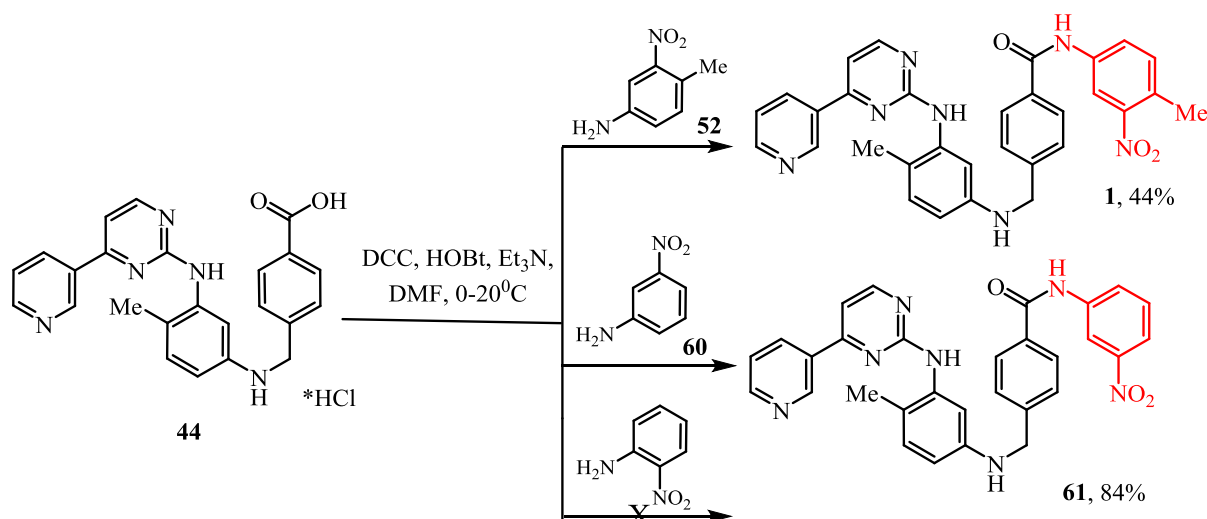
По конвергентной схеме аминолизом бензотриазолиловых эфиров кислот **56** и **57** аминопиридинами **37, 38** и **46** получены амиды **16, 55, 58, 59**. Бензамид **17** был синтезирован из аминопиридина **46** и хлорангидрида, полученного из кислоты **57** с использованием хлористого тионила.

Восстановлением нитрогруппы в молекулах синтезированных амидов **58** и **59** гидразин гидратом в присутствии скелетного катализатора получены амины **9**, **10**.



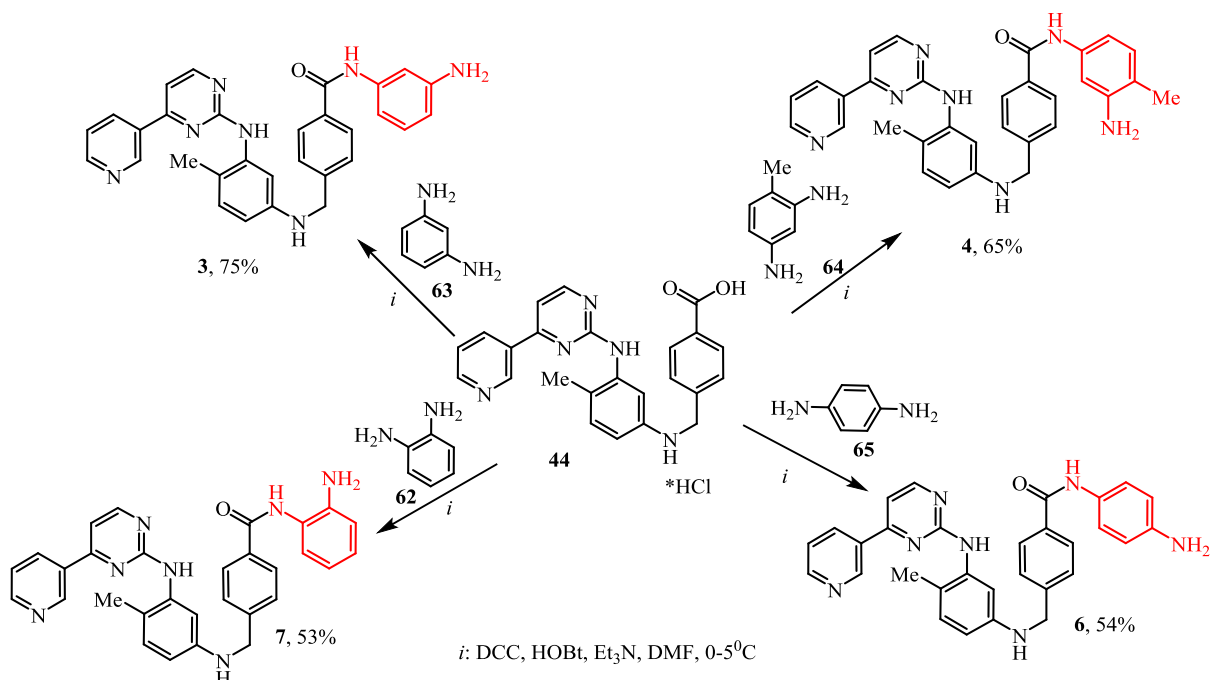
Также были синтезированы амиды **1** и **61**, в структуре которых пиримидиновый фрагмент находится в кислотной части амида, а амидная группировка расположена вблизи остатка анилина. Эти амиды получены методом активированных эфиров из арилкарбоновой кислоты **44** и *m*-нитрозамещённых анилинов **52** и **60** и представляют собой структурные аналоги соединений **55**, **58**, **59**.

Отметим, что аминолиз кислоты **44** *o*-нитроанилином не приводит к образованию соответствующего амида.



По конвергентной схеме с формированием амидной связи в заключительной стадии из фенилендиаминов **62–65** и арилкарбоновой кислоты **44** через её бензотриазолиловый эфир разработан синтез бензамидов **3**, **4**, **6**, **7**.

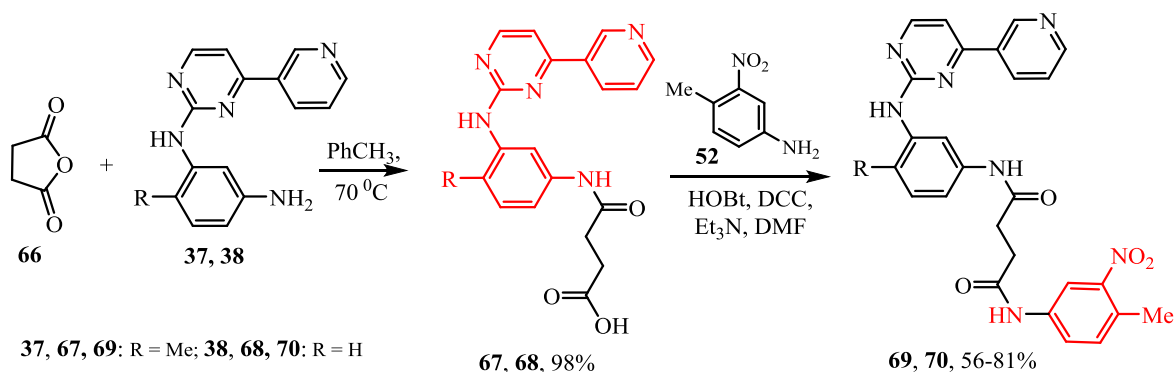
Аминолиз во всех случаях идёт селективно с преимущественным образованием моноамида кислоты, при этом в реакции с диамином **64** образуется моноамид **4**.



Таким образом, аминолиз арилкарбоновой кислоты **44** фенилендиаминами обеспечивает одностадийный синтез соответствующих амидов.

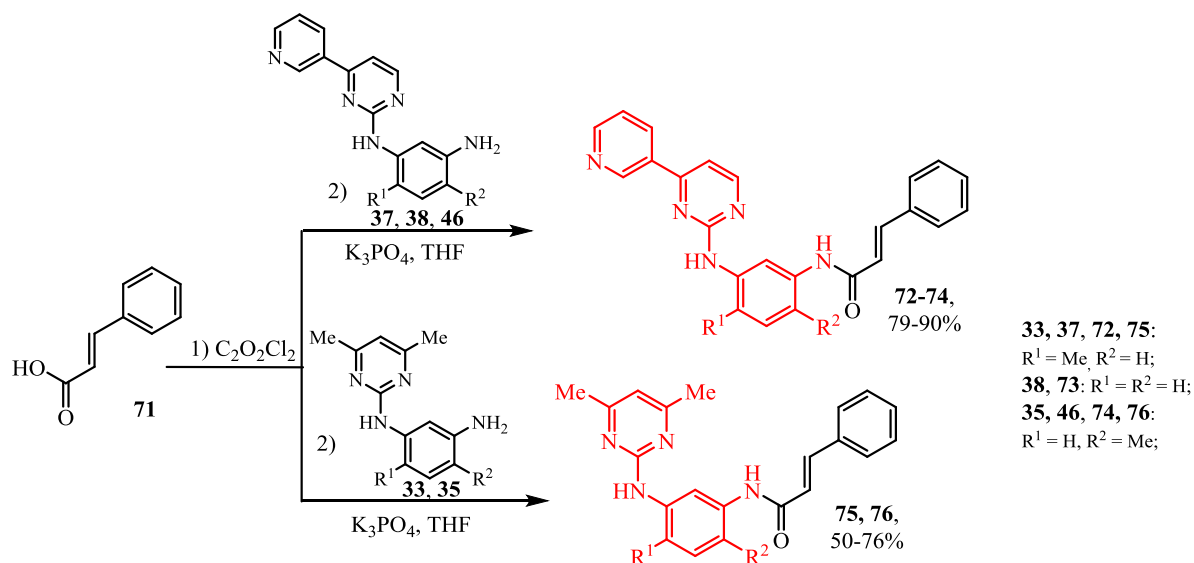
2.4 Синтез амидов кислот природного происхождения

Разработана и реализована схема синтеза несимметричных диамидов янтарной кислоты. Для реализации селективного замещения только по одной кислотной группе вместо самой янтарной кислоты использовался её ангидрид **66**, при его нагревании с аминами **37**, **38** образуются ключевые моноамиды янтарной кислоты **67** и **68**.

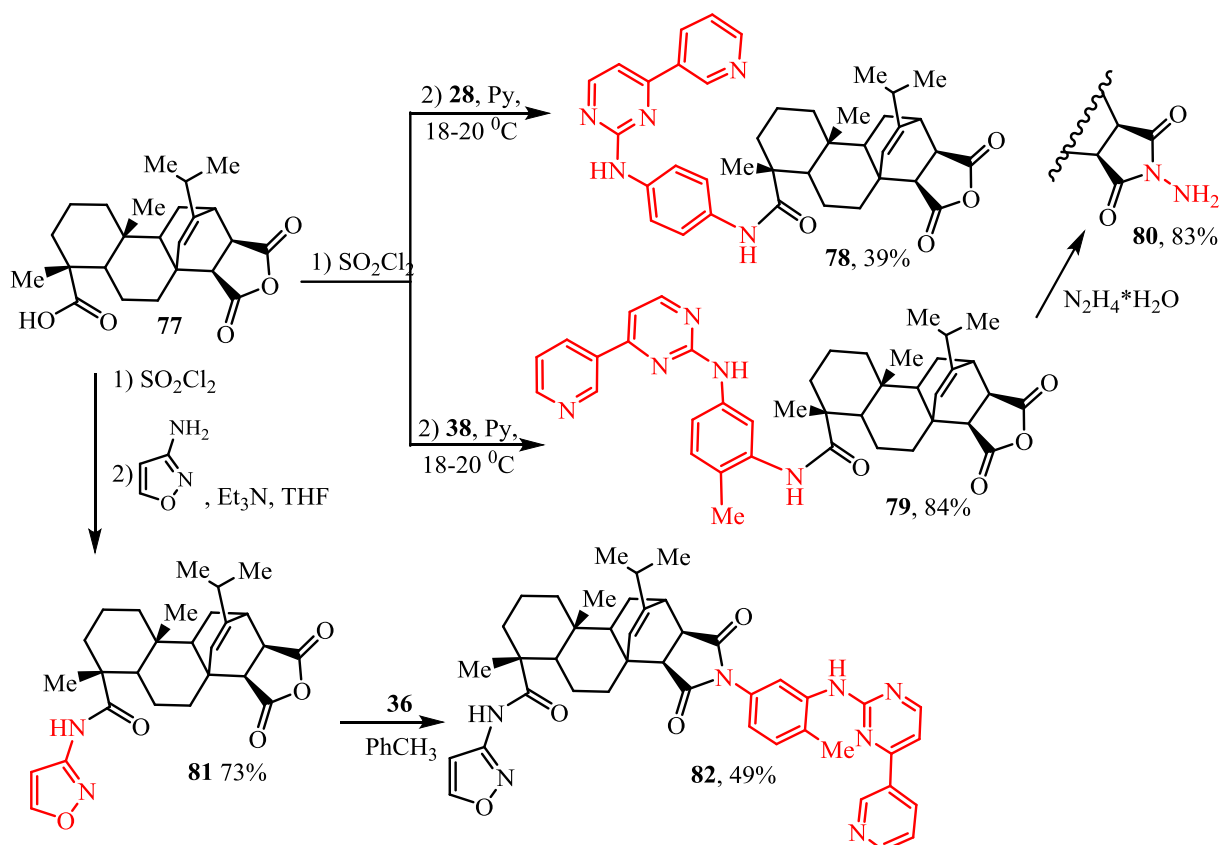


Дальнейшее амидирование амином **52** происходило в присутствии DCC, HOBT и Et₃N с образованием диамидов **69** и **70**. Путем ацилирования замещённых аминопиримидинов **33**, **35**, **37**, **38**, **46** хлорангидридом,

полученным из коричной кислоты **71**, был осуществлен синтез амидов **72–76**, содержащих фрагмент 2-ариламинопиримидина.

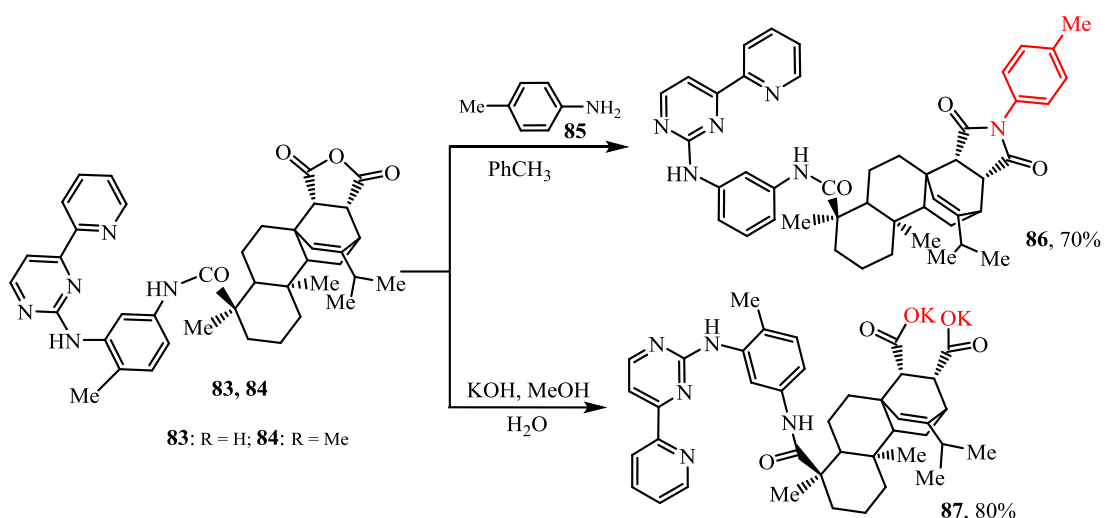


Малеопимаровая кислота является синтетическим производным левопимаровой кислоты – её аддуктом с малеиновым ангидридом – и именно в виде аддукта была выделена к.х.н. Беём М.П. (ИХНМ НАН Беларуси) из канифоли (смеси смоляных кислот). В продолжение исследований по синтезу амидов maleopimaric кислоты получено новое соединение **78** на основе пиримидина **28** и maleopimaric кислоты **77**.



Усовершенствована методика синтеза известного амида **79** путем замены растворителя, при этом выход целевого соединения повысился с 58% до 84%. Ацилированием 3-аминоизоксазола хлорангидридом малеопимаровой кислоты получен амид **81**.

Наличие циклического ангидрида в структуре малеопимаровой кислоты **77** делает возможным дальнейшую модификацию её производных. С этой целью нами были осуществлены трансформации амидов **79**, **81**, **83**, **84**. Амид малеопимаровой кислоты **79** взаимодействием с гидразин гидратом превращён в соединение **80**, а из амида **81** взаимодействием с пиримидином **36** получено соединение **82**. Из амида **83** и *n*-толуидина **85** получен имид малеопимаровой кислоты **86**. С целью повышения растворимости в водной среде была получена дикалиевая соль **87**.



Строение и состав всех синтезированных в работе амидов подтверждены данными элементного анализа, спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК- и масс-спектров. Амиды, синтезированные в данной работе, являются структурными аналогами соединений, проявляющих активность специфических ингибиторов киназ. Такие потенциально биологически активные соединения открывают перспективы для разработки новых лекарственных средств.

2.5 Антипролиферативная активность синтезированных соединений

Противоопухолевая активность некоторых из синтезированных амидов была протестирована на линиях клеток K562, HL-60, RPMI1788, HeLa, HepG2, Molt-4, THP-1 (таблица 1). Исследования антипролиферативной активности были выполнены в ИБОХ НАН Беларуси к.х.н. О. В. Панибрат и к.б.н. М. Б. Голубевой.

Анализ результатов позволяет предположить использование соединений **6**, **17**, **72–74** как базовые структуры (соединения–лидеры) для последующих синтетических модификаций с целью синтеза антикиназных соединений.

Таблица 1 – Результаты исследований активности амидов (IC₅₀, мкМ)

№	K562	HL-60	RPMI178	HeLa	HepG2	Molt-4	THP-1
иматиниб мезилат	0,05±0,01	14,61±1,55	24,99±2,17	19,36±1,35	>50	30,0	40
6	32,18	9,21	15,46	>50	>50		
7	35					75	> 100
9	36,97	40,80	20,73	>50	>50		
17	27,72	19,31	10,78	36,50	29,70		
58	13,07	20,56	18,54	>50	>50		
72 мезилат	2,44± 1,06	3,19±0,85	3,82±2,38	5,32±3,26			
73	2,48	1,92	2,59	18,17	3,71		
74	>50	>50	4,58±2,85	>50			
80 мезилат	80					6,0	75

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Осуществлён дизайн химерных амидов, сочетающих в структуре фрагменты 2-аминопиримидина, пиперазина, морфолина, замещённых анилина и/или фенилендиамин, связанные амидным и/или фенильным фрагментом. Проведён анализ вкладов фармакофорных фрагментов в проявление антикиназной активности с использованием программы PASS. По результатам прогнозирования у целевых (планируемых к синтезу) ариламино-пиримидиновых амидов вероятность проявления активности в ингибировании протеинкиназ составляет от 73 до 84% [3-А; 6-А; 21-А].

2. Усовершенствован трёхстадийный синтез замещённых 2-аминопиримидинариламинов, включающий модифицированную методику получения арилзамещённых гуанидинов с использованием соляной кислоты и модифицированную методику конденсации арилгуанидинов с 3-диметиламино-1-(пиридин-3-ил)-2-пропен-1-оном в присутствии водного раствора гидроксида натрия в диметилформамиде, позволяющих повысить выход целевых продуктов и сократить время реакции [1-А].

3. Предложены новые эффективные методы синтеза 2-амино-пиримидинариламинов и аминометилзамещённых арилкарбоновых кислот с применением разработанных селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов: 1) метод синтеза 2-аминопиримидинариламинов конденсацией гуанидинов с дикарбонильными производными с использованием наночастиц церия и композитов магнетит–диоксид церия (Fe₃O₄·CeO₂) и магнетит–диоксид церия–тетраэтоксисилан (Fe₃O₄(TEOS)CeO₂) в качестве катализаторов. Использование многофазового нанокатализатора Fe₃O₄(TEOS)CeO₂ повысило выход целевого продукта с 31-61% до 85-97%, 2) препаративный метод синтеза аминометилзамещённых арилкарбоновых

кислот реакцией восстановительного бензилирования альдегидов с использованием нанокатализаторов на основе наночастиц никеля или диоксида церия и их композитов с поливинилпирролидоном, полиэтиленгликолем, наноразмерным гидроксипатитом, порошком алюминия или золотом, что характеризуется сокращением времени протекания реакции и высоким выходом целевого соединения [7-А; 9-А; 10-А; 19-А].

4. Аминолизом замещённых арилкарбоновых кислот синтезированы новые амиды, потенциальные мультикиназные ингибиторы, которые содержат фармакофорные фрагменты пиримидина, морфолина, хинальдина, фенилендиамина, метильные и аминогруппы в различных положениях молекулы. Предложен рациональный синтез *N*-[(2(3,4)-аминофенил)-4-(3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]фенил)амино-метил)бензамидов по конвергентной схеме с формированием амидной связи в заключительной стадии путем аминолиза соответствующей кислоты фенилендиаминами [2-А; 5-А; 8-А; 12-А; 13-А; 15-А; 16-А].

5. Синтезированы новые амиды 2-аминопиримидинового ряда природных кислот: янтарной, коричной и левопимаровой. Амиды коричной и левопимаровой кислот получены путем ацилирования 2-ариламинопиримидиновых аминов хлорангидридами кислот. Осуществлена модификация амидов малеопимаровой кислоты с введением гетероциклических фармакофоров. Предложен и реализован селективный двухстадийный синтез несимметрично замещённых амидов янтарной кислоты, включающий реакцию янтарного ангидрида с пиримидинзамещённым анилином с образованием монозамещённого амида янтарной кислоты в первой стадии и аминолиз кислотного остатка моноамида во второй стадии [4-А; 11-А; 13-А; 14-А; 17-А; 18-А; 20-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Предложенные эффективные методы синтеза амидов и их ключевых интермедиатов – (2-аминопиримидин)ариламинов и аминометилзамещённых фенилкарбоновых кислот, в том числе методы с применением новых предложенных в работе селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов, являются универсальными и могут быть использованы в практике тонкого органического синтеза в синтезе аналогичных соединений.

Представители новых синтезированных амидов после исследований их антикиназной активности могут быть использованы в последующей разработке на их основе новых химиотерапевтических агентов.

Предложенная методика синтеза замещённых 2-ариламинопиримидинов, катализируемых цериевыми катализаторами, может быть использована в учебном процессе (акт о внедрении результатов НИР в учебный процесс от 27.07.23 г.).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1-А. Королева Е. В., Игнатович Ж. В., Ермолинская А. Л., **Синютич Ю. В.**, Барановский А. В., Махнач С. А. Замещённые 2-ариламинопиримидины – ключевые соединения в направленном синтезе биомолекул // Весці НАН Беларусі, серыя хім. навук. – 2013. – №3. – С. 79–86.

2-А. Королева Е. В., Игнатович Ж. В., Гусак К. Н., Ермолинская А. Л., **Синютич Ю. В.** Синтез амидов арилкарбоновых кислот с фармакофорными структурными фрагментами ингибиторов тирозинкиназ // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51, №1. – С. 104–111.

3-А. Королева Е. В., Игнатович Ж. И., **Синютич Ю. В.**, Яровская И. Ю. Дизайн, компьютерное прогнозирование биологической активности и синтез потенциальных аминопиримидиновых ингибиторов киназ // Труды БГУ. Серия: Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем. – 2015. – Вып. 1. – С. 230–240.

4-А. Абакшонок А.В., Ерёмин А.Н., **Синютич Ю.В.**, Игнатович Ж.В. Ассоциация амидов 2-ариламинопиримидина и фолиевой кислоты с композитными наночастицами на основе сульфида цинка и магнетита // Весці НАН Беларусі, серыя хім. навук. – 2015. – № 2. – С. 72–81.

5-А. Игнатович Ж. В., **Синютич Ю. В.**, Гусак К. Н., Королева Е. В. Синтез N-[2(3,4)-аминофенил]-4-({4-метил-3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]фенил}аминометил)бензамидов // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51, № 10. – С. 1479–1482.

6-А. Королева Е. В., Игнатович Ж. В., **Синютич Ю. В.**, Гусак К. Н. Производные аминопиримидина как ингибиторы протеинкиназ. Молекулярный дизайн, синтез и биологическая активность // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 159–196.

7-А. **Синютич Ю. В.**, Игнатович Ж. В., Королёва Е. В., Еремин А. Н., Агабеков В. Е. Формирование наночастиц и нанокомпозитов никеля // Весці НАН Беларусі. Серыя хім. нав. – 2017. – № 1. – С. 14–21.

8-А. Королева Е. В., Игнатович Ж. В., Ермолинская А. Л., **Синютич Ю. В.**, Тоан Т. К. Синтез новых производных 1-метокси-3-метилкарбазола – алкалоида Мурайяфолина-А // ЖОрХ. – 2021. – Т. 57, № 11. – С. 1633–1640.

9-А. Petkevich A. V., **Siniutich J. V.**, Martsinkevich D. S., Zdorovets M. V., Shumskaya A. E., Shahab S. N., Filippovich L. N., Ignatovich Zh. V., Rogachev A. A. Magnetite and Cerium Dioxide Nanocomposites as Catalysts for Cyclocondensation Reactions of β -Dicarbonyl Compounds in the Synthesis of Pyrimidines and *m*-Terphenyls // Russ. J. Gen. Chem– 2023. – V. 93, Suppl. 1. – P. S42–S55.

10-A. Ermolinskaya A. L., **Siniutsich J. V.**, Petkevich A. V., Ignatovich Zh. V., Koroleva E. V. Preparative Method for Obtaining Benzylated Heterocyclic and Aromatic Amines in the Presence of Cerium-Containing Nanocatalysts // Russ. J. Gen. Chem– 2023. – V. 93, Suppl. 1. –P. S56–S60.

11-A. Koroleva E. V., Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L., **Siniutsich J. V.**, Panibrat O. V. Synthesis of Unsymmetrically Substituted Succinic Acid Diamides Containing a Pharmacophoric 2-Aminopyrimidine Fragment as Potential Protein Kinase Inhibitors // Russ. J. Org. Chem. – 2023. – Vol. 59, No. 12. – P. 2167–2175.

Статьи в сборниках материалов научных конференций:

12-A. Игнатович Ж. В., **Макруш Ю. В.**, Ермолинская А. Л., Королёва Е. В. Синтез функционализированных бензамидов, содержащих фрагменты 2-ариламинопиримидина, имидазола и пиперазина // II Междунар. конф. Гориского гос. ун-та: Сборник трудов. – Горис (Армения), 2011. – С. 152–158.

13-A. **Макруш Ю. В.** Синтез амидов ароматических и терпеноидных кислот с фрагментами 2-ариламинопиримидина // Научные стремления – 2012 : III междунар. мол. науч.-практ. конф., Минск, 6–9 ноября 2012 г. / Совет мол. учёных НАН Беларуси / ред. гр.: В. В. Казбанов, С. В. Карпейчик. – Минск, 2012 г. – С. 182–185.

14-A. **Синютюч Ю. В.**, Игнатович Ж. В., Королёва Е. В., Бей М. П., Пучкова Н. В., Ювченко А. П. Синтез биологически активных веществ на основе 2-ариламинопиримидина, аминоксозола и терпеноидных кислот // Альтернативные источники сырья и топлива («АИСТ–2015»): Сборник научных трудов конф., Минск, 26–28 мая 2015 г. / НАН Беларуси, Институт химии новых материалов; ред. кол.: В. Е. Агабеков, К. Н. Гусак, Ж. В. Игнатович. – Минск, 2016. – Выпуск 2. – С. 138–142.

Тезисы докладов:

15-A. Игнатович Ж. В., Королева Е. В., **Макруш Ю. В.** Синтез амидов, содержащих фрагменты 2-аминопиримидина, имидазола и хинолина // Органический синтез: химия и технология: всеросс. конф., Екатеринбург, 4–8 июня 2012 г. / Уральский гос. ун-т. – Екатеринбург, 2012. – С. 36.

16-A. Игнатович Ж. В., **Макруш Ю. В.**, Ермолинская А. Л., Королева Е. В. Конвергентный и последовательный синтез 2-ариламинопиримидиновых амидов // Химия, структура и функция биомолекул: IV междунар. конф., г. Минск, 17–19 окт. 2012 г. / Ин-т биоорг. химии НАН Беларуси. Минск, 2012 г. – С. 84–85.

17-A. **Siniutsich J. V.**, Boiko D. P. Synthesis of dipotassium and methanesulfonic salts based on derivatives of maleopimaric acid // Dialogues on science: III Intern. Sci. Conf. Young Res., Yerevan, June 23–26, 2015. – SPC «Armbiotechnology» SNPO NAS RA, 2015. – P. 136.

18-A. Koroleva E. V., Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L., **Siniutsich J. V.** Synthesis of Diamides with a Pharmacophore Fragment of 2-Aminopyrimidine and Succinic Acid as a Linker – Potential Multiactive Anticancer Compounds // Chemistry, Structure and Function of Biomolecules: VII International Conference, Minsk, November 23–25, 2021. – Minsk, 2021 – С. 94.

19-A. **Сінюціч Ю.В.**, Пяткевіч Г.В., Марцінкевіч Д.С., Ермалінская А.Л., Шумская А.Я. Выкарыстанне $\text{Fe}_3\text{O}_4(\text{TEOS})\text{CeO}_2$ пры атрыманні арыламінапірымідыну // Молодёжь в науке–2022: Тезисы докладов XIX Междунар. науч. конф. мол. учёных. Минск, 25–28 октября 2022 г., Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых учёных; редкол.: В.Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Бел. наука, 2022. – С. 608–610.

20-A. **Синютич Ю. В.**, Ермолинская А. Л., Галимшина З. Р. Синтез амидов коричной кислоты, содержащих фрагмент 2-ариламинопиримидина // Молодёжь в науке–2023: Тезисы докладов XX Междунар. науч. конф. мол. учёных. Минск, 20–22 сентября 2023 г., Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых учёных; редкол.: В.Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Бел. навука, 2023. – С. 786–787.

21-A. Andrianov A. M., Kornoushenko Yu. V., **Siniutsich J. V.**, Panibrat O.V., Ignatovich Z.V., Koroleva E.V. Design and in silico screening of novel 2-arylaminopyrimidine-based compounds as effective inhibitors of Bcr-Abl tyrosine kinase / // XXIX International Symposium «Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery» : Proceedings book, Moscow, September 18–20, 2023. – Moscow: НИИ биомед. химии им. В.Н. Ореховича, 2023. – Р. 113.



РЕЗЮМЕ

Синютич Юлия Вячеславовна

Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиримидина

Ключевые слова: амид, 2-ариламинопиримидин, фенилкарбоновая кислота, янтарная кислота, коричная кислота, малеопимаровая кислота.

Цель работы: разработать методы получения и синтезировать новые амиды с фрагментом 2-ариламинопиримидина, содержащие в молекуле фрагменты других фармакофорных азотсодержащих гетероциклов и природных кислот: янтарной, коричной и левопимаровой – в качестве потенциальных низкомолекулярных ингибиторов ферментов опухолевых процессов.

Объекты исследования: производные 2-ариламинопиримидина.

Предмет исследования: методология дизайна и химического синтеза амидов 2-ариламинопиримидинового ряда.

Методы исследования: современные методы препаративного органического синтеза и идентификации органических соединений.

Полученные результаты и их новизна: усовершенствован трехстадийный синтез (2-аминопиримидин)ариламинов; разработаны эффективные методики синтеза ключевых соединений с применением новых никель- и церийсодержащих нанокатализаторов; на основе производных 2-ариламинопиримидина и замещенных арилкарбоновых кислот, природных кислот: янтарной, коричной и левопимаровой – синтезированы новые амиды с фрагментом 2-ариламинопиримидина и других фармакофорных азотсодержащих гетероциклов, включая дизайн их структуры путем фармакофорного моделирования, усовершенствованные методы синтеза целевых соединений и *in silico* и *in vitro* анализ потенциала антикиназной активности.

Рекомендации по использованию: Разработанные методы синтеза могут быть использованы в практике тонкого органического синтеза. Полученные амиды могут быть использованы в разработке новых химиотерапевтических агентов.

Область применения: тонкий органический синтез, медицинская химия.

РЭЗІЮМЭ

Сінюціч Юлія Вячаславаўна

Сінтэз амідаў арылкарбонавых кіслот і кіслот прыроднага паходжання (бурштынавай, цынамонавай, левапімаравай) на падставе вытворных 2-арыламінапірымідыну

Ключавыя словы: амід, 2-арыламінапірымідын, фенилкарбонавая кіслата, бурштынавая кіслата, цынамонавая кіслата, малеапімаравая кіслата.

Мэта працы: распрацаваць метады атрымання і сінтэзаваць новыя аміды з фрагментам 2-арыламінапірымідыну, якія ўтрымліваюць у малекуле фрагменты іншых фармакафорных азотзмяшчальных гетэрацыклаў і прыродных кіслот: бурштынавай, цынамонавай і левапімаравай – у якасці патэнцыйных нізкамалекулярных інгібітараў ферментаў пухлінных працэсаў.

Аб'екты даследавання: вытворныя 2-арыламінапірымідыну.

Прадмет даследавання: метадалогія дызайну і хімічнага сінтэзу амідаў шэрагу 2-арыламінапірымідыну.

Метады даследавання: сучасныя метады прэпаратыўнага арганічнага сінтэзу і ідэнтыфікацыі арганічных злучэнняў.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: удаканалены трохстадыйны сінтэз (2-амінапірымідын)арыламінаў; распрацаваны эфектыўныя метадыкі сінтэзу ключавых злучэнняў з выкарыстаннем новых нанакаталізатараў, што ўтрымліваюць нікель- і цэрый; на падставе вытворных 2-арыламінапірымідыну і замешчаных арылкарбонавых кіслот, прыродных кіслот: бурштынавай, цынамонавай і левапімаравай – сінтэзаваны новыя аміды з фрагментам 2-арыламінапірымідыну і іншых фармакафорных азотзмяшчальных гетэрацыклаў, уключаючы дызайн іх структуры шляхам фармакафорнага мадэлявання, удаканаленыя метады мэтавых злучэнняў і *in silico* і *in vitro* аналіз патэнцыялу антыкіназнай актыўнасці.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: Распрацаваныя метады сінтэзу могуць быць выкарыстаны ў практыцы тонкага арганічнага сінтэзу. Атрыманыя аміды могуць быць выкарыстаны ў наступнай распрацоўцы новых хіміятэрапеўтычных агентаў.

Вобласць ужывання: тонкі арганічны сінтэз, медычная хімія.

SUMMARY

Siniutsich JuliaV.

Synthesis of amides of arylcarboxylic acids and acids of natural origin (succinic, cinnamic, levopimaric) based on derivatives of 2-arylaminopyrimidine

Keywords: amide, 2-arylaminopyrimidine, phenylcarboxylic acid, succinic acid, cinnamic acid, maleopimaric acid.

Purpose of the work: develop methods for the preparation and synthesis of new amides with a 2-arylaminopyrimidine fragment, containing in the molecule fragments of other pharmacophores of nitrogen-containing heterocycles and natural acids: succinic, cinnamic and levopimaric as potential low-molecular inhibitors of tumor enzymes.

Object of research: 2-arylaminopyrimidine derivatives.

Subject of research: methodology of design and chemical synthesis of amides of the 2-arylaminopyrimidine series.

Research methods: modern methods of preparative organic synthesis and identification of organic compounds.

Obtained results and their novelty: the three-step synthesis of (2-aminopyrimidine)arylamines was improved; effective methods for the synthesis of key compounds using new nickel and cerium nanocatalysts have been developed; based on derivatives of 2-arylaminopyrimidine and substituted arylcarboxylic acids, natural acids: succinic, cinnamic and levopimaric – new amides with a fragment of 2-arylaminopyrimidine and other pharmacophoric nitrogen-containing heterocycles were synthesized, including the design of their structure by pharmacophore modeling, improved methods for the synthesis of target compounds and *in silico* and *in vitro* assay for potential antikinase activity.

Application guidelines: Developed synthesis methods can be used in the practice of fine organic synthesis. The resulting amides can be used in subsequent development of new chemotherapeutic agents.

Fields of application: fine organic synthesis, medicinal chemistry.

Подписано в печать 04.03.2025.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 1,22. Тираж 60 экз. Заказ № 80.

ФТИ НАН Беларуси.
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/12 от 21.11.2013.
220084, ул. Академика Купревича, 10, г. Минск.