



УДК 547.1, 519.7, 615

ХИМЕРНЫЕ АМИДЫ ЗАМЕЩЕННЫХ АЛЛИЛ- И ФЕНИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ФАРМАКОФОРНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ ЦИКЛОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗ: ДИЗАЙН, СИНТЕЗ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ И АНАЛИЗ *IN SILICO*

© 2025 г. Е. В. Королева*,[#], Ю. В. Синютин*, А. Л. Ермолинская*, Ж. В. Игнатович*, Ю. В. Корноушенко**, О. В. Панибрат**, Я. М. Каток***, А. М. Андрианов**

* Институт химии новых материалов НАН Беларуси, Беларусь, 220141 Минск, ул. Ф. Скорины, 36

** Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Беларусь, 220084 Минск, ул. Купревича, 5/2

*** УО “Белорусский государственный технологический университет”,

Беларусь, 220006 Минск, ул. Свердлова, 13а

Поступила в редакцию 24.04.2025 г.

После доработки 11.05.2025 г.

Принята к публикации 12.05.2025 г.

Современный подход к созданию противораковых лекарственных средств ориентирован на разработку мультитаргетных (многоцелевых) ингибиторов опухолевого роста, содержащих в структуре действующего вещества два или более структурно различных фармакофора, способных усиливать терапевтическую эффективность известных противоопухолевых лекарств. В настоящей работе на основе этой стратегии осуществлен дизайн химерных амидов, сочетающих различные комбинации азотсодержащих гетероциклов – 2-ариламинопиримидина, пиридина, пиперазина, хинолина и бензимидазола, представляющих собой ключевые фармакофоры многих противоопухолевых лекарств с различными механизмами действия. Осуществлен синтез сконструированных соединений и определена *in vitro* их ингибирующая активность против опухолевых клеток линий K562 (хронический миелоидный лейкоз), HL-60 (острый промиелоцитарный лейкоз) и HeLa (карцинома шейки матки). В результате тестирования синтезированных амидов на противоопухолевую активность выявлены 5 соединений-лидеров, активных по отношению к исследованным клеточным линиям. Выполнен *in silico* анализ фармакологических свойств этих молекул и предсказан наиболее вероятный механизм их действия против миелоидных клеток крови K562. На основе совместного анализа экспериментальных и расчетных данных показано, что полученные соединения представляют перспективные базовые структуры для создания новых орально активных противоопухолевых агентов – многоцелевых ингибиторов протеинкиназ.

Ключевые слова: ингибиторы протеинкиназ, химерные амиды, синтез, противоопухолевая активность, *in silico* анализ, тирозинкиназа Bcr-Abl, молекулярный докинг

DOI: 10.31857/S0132342325040138, **EDN:** LODNZQ

Сокращения: ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз, HOBt – 1-гидроксibenзотриазол, DMAP – 4-диметиламинопиридин, FDA – управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США

[#] Автор для связи: (тел.: +375 (29) 608-63-64; эл. почта: evk@ichnm.by).

ВВЕДЕНИЕ

Применение органических молекул в химиотерапии рака в качестве ингибиторов протеинкиназ обусловило революционный прорыв в терапевтической онкологии в начале XXI века [1]. Открытие в ряду производных пиримидина первых ингибиторов протеинкиназ явилось одним из наиболее значительных достижений в медицинской химии и фармакологии. Разработка и применение иматиниба – первого таргетного лекарственного средства для химиотерапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) и ряда солидных опухолей, явились мощным стимулом дальнейшего интенсивного развития синтетической химии производных пиримидина [2]. Иматиниб – лекарственное средство, действующим веществом которого выступает низкомолекулярное органическое соединение – 2-ариламинопиримидиновый амид пиперазинилбензойной кислоты, был одобрен FDA в 2001 году для лечения ХМЛ. Иматиниб взаимодействует с АТФ-связывающим центром тирозинкиназы Bcr-Abl, возникающей в результате образования филадельфийской хромосомы, и ингибирует ее активность в клетках, экспрессирующих этот гибридный белок при Ph-позитивном ХМЛ [3, 4]. За последние два десятилетия были разработаны и одобрены FDA более двух десятков других эффективных ингибиторов протеинкиназ, механизм действия которых основан на блокаде активных центров ферментов [5–8]. Однако, несмотря на большое количество находящихся в настоящее время в клинической практике противораковых препаратов, все они проявляют высокую токсичность, и ко многим из них возникает лекарственная устойчивость, что свидетельствует о проблеме обеспечения эффективного лечебного действия с помощью моноцелевой терапии [5, 9, 10]. Когда была обнаружена устойчивость к такой лекарственной терапии, обусловленная мутацией протеинкиназ, исследования в данной области сосредоточили на разработке лекарств, способных воздействовать на более чем одно звено в цепи опухолевого процесса, в том числе на мутированные ферменты [11, 12]. Практикой применения лекарственных препаратов в клинике было установлено, что изменение спектра терапевтического действия соединения в лечении комплексных заболеваний, подобных раку, может привести к повышению его эффективности за счет мультитаргетного (многоцелевого) воздействия на путь передачи сигнала в клетках [13]. В соответствии с этой новой парадигмой, подход к созданию противораковых препа-

ратов был переориентирован на разработку мультитаргетных ингибиторов, содержащих два или более структурно различных фармакофора, способных усиливать активность известных противоопухолевых соединений. В последнее время многообещающей стратегией поиска соединений с более высоким сродством к молекулярной мишени и улучшенными фармакологическими свойствами стала разработка и синтез химерных (гибридных) молекул, применяющая комбинацию фармакофоров из разных соединений с противоопухолевой активностью, связанных в единую конструкцию [14]. Дизайн химерных молекул, посредством которых может быть реализован специфический профиль селективности, – часть стратегии направленного синтеза биологически активных соединений. Успешное использование такого подхода подтверждается синтезом новых соединений с эффективным противораковым действием [15, 16].

В химерных молекулах, содержащих фармакофоры из разных противоопухолевых соединений, за счет появления дополнительных взаимодействий с активным центром рецептора, как правило, усиливается активность соединений-предшественников и даже обнаруживаются новые виды биологической активности.

В соответствии с современной концепцией химической биологии химерные молекулы должны иметь нацеливающий и эффекторный фрагменты, и их индивидуальная функция может быть модулирована соответствующей конъюгацией, то есть линкером [17]. Конструирование химерных молекул нацелено на увеличение потенциала ингибирования протеинкиназ и одновременного обеспечения более широкого спектра противотирозинкиназной активности и/или синергического эффекта [15, 16]. Для реализации этого подхода в химерные молекулы включают структурные мотивы из баз данных химических соединений, предназначенных для решения задач медицинской химии и содержащих накопленные практикой сведения о фармакофорных фрагментах широко используемых в клинике лекарственных препаратов. При этом также применяется концепция функциональных групп, которые могут определять как реакционную способность исходной молекулы, так и частично отвечать за фармакологические свойства молекулы [18]. В частности, известно, что азотсодержащие гетероциклы и амидная группа формируют ключевые элементы структуры многих используемых в лекарственной терапии природных и синтетических органических соединений [19].

Эффективный элемент дизайна – замещение в структурах ароматических и гетероароматических циклов группы СН на атом азота. Экспериментально было показано, что такие модификации могут приводить к улучшению фармакологического эффекта, обеспечивая соединениям более высокий по сравнению с известными противоопухолевыми агентами потенциал ингибирования ферментов, катализирующих раковый процесс [20].

В настоящей работе представлены результаты исследования по дизайну, синтезу, противоопухолевой активности и *in silico* анализу новых амидов коричной и замещенных бензойных кислот, в структурах которых присутствуют фармакофорные фрагменты ароматических и гетероароматических азотсодержащих циклов: 2-ариламинопиримидина, пиридина, пиперазина, хинолина и имидазола – ключевых структурных каркасов многих противоопухолевых препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Способность соединений 2-ариламинопиримидинового ряда блокировать процесс канцерогенеза обусловила использование пиримидинового гетероцикла в качестве ключевого фармакофора многих соединений, на основе которых разработаны эффективные противораковые лекарства [15]. В ряду азотистых гетероциклов пиридиновый, пиримидиновый и пиперазиновый описаны как фармакофоры, содержащиеся в

структуре многих известных лекарств [21–23]. Производные хинолина – перспективны для разработки новых фармацевтических препаратов [24]. Производные бензимидазола также выступают ингибиторами различных ферментов, недавно они описаны как ингибиторы гистондеацетилазы [25, 26]. В литературе описаны амиды, обладающие противоопухолевой активностью и имеющие в структуре фенилакриловый фрагмент [27–30]. Используя эти данные, нами осуществлен дизайн гибридных амидов коричной и фенилкарбоновой кислот, содержащих различные комбинации фармакофорных гетероциклических фрагментов.

Для синтеза амидов коричной кислоты (**10–15**), содержащих фрагмент 2-ариламинопиримидина, на первой стадии кислоту (**1**) перевели в ее хлорангидрид (**2**), который во второй стадии использовали для ацилирования замещенных ариламинопиримидинов (**3–8**). Имидазолзамещенный ариламид коричной кислоты (**16**) был получен из производного бензимидазола (**9**) и коричной кислоты (**1**) через ее гидроксибензотриазолиловый эфир, схема 1.

Для синтеза амидов, содержащих хинолиновый фармакофор, кислоту (**18**) вводили в виде гидроксибензотриазолилового эфира в реакцию с 5-аминохинальдином (**17**) с образованием амида (**19**), в котором амидная связь образуется за счет аминогруппы фрагмента хинальдина, с выходом 71% (схема 2). Структурный аналог амида (**19** –

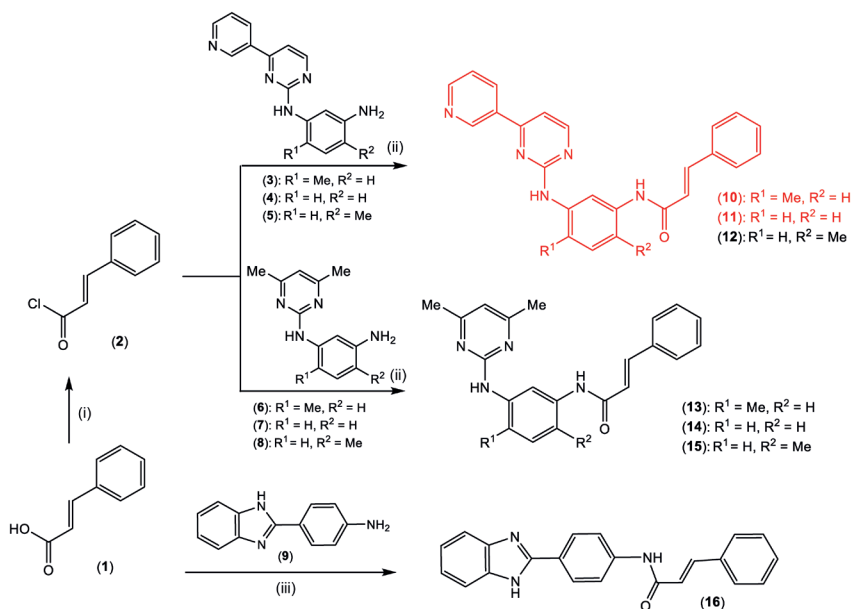


Схема 1. Синтез амидов коричной кислоты: (i) – (COCl)₂, DMF, PhCH₃, 50°C; (ii) – K₃PO₄, THF; (iii) – DCC, HOBT, Et₃N, DMF.

амид (21), получали из 2-ариламинопиримидинового амида хлорметилзамещенной бензойной кислоты (20), синтез которой был описан в [31], и хинальдина (17).

На основе *n*-бензимидазолзамещенной бензойной кислоты (24), синтезированной нами из *o*-фенилендиамина и *n*-карбметоксibenзальдегида (22), получены 2-ариламинозамещенные

амиды (25–28), а из бензимидазолзамещенного анилина (9) и *N*-метилпиперазинилбензойной кислоты (29) синтезирован амид (30), имеющий такой же кислотный фрагмент, как иматиниб (31), схема 3.

Строение синтезированных амидов (10–16, 19, 21, 25–28, 30) подтверждено данными ИК спектров и спектров ЯМР. В ИК спектрах обра-

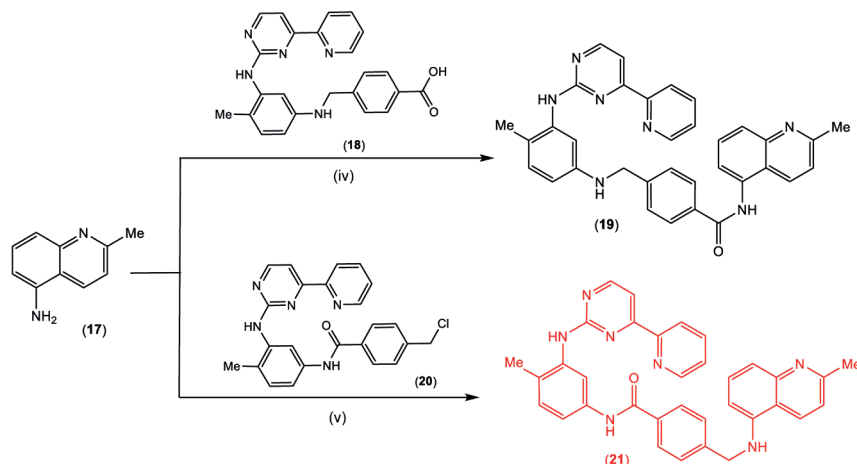


Схема 2. Синтез амидов, содержащих фрагменты 2-ариламинопиримидина и хинальдина: (iv) – DCC, HOBT, DMAP, CH₂Cl₂; (v) – DMF, 125–130°C.

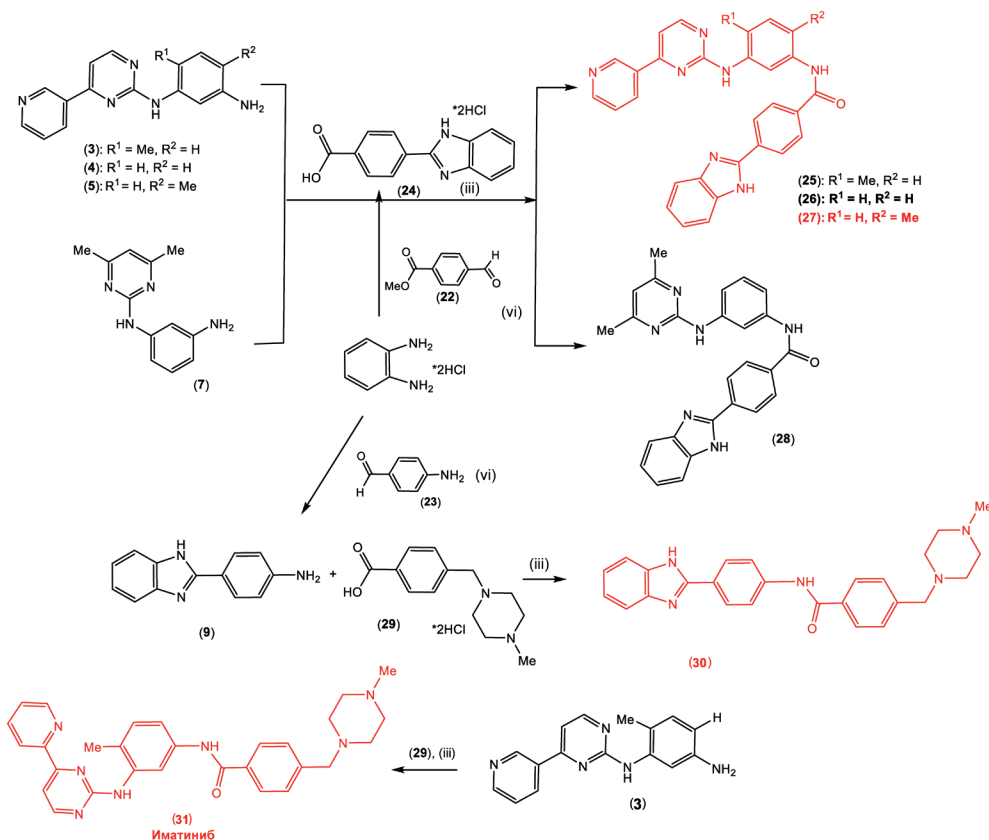


Схема 3. Синтез амидов, содержащих фрагменты 2-ариламинопиримидина и бензимидазола: (iii) – DCC, HOBT, Et₃N, DMF; (vi) – Na₂S₂O₅, EtOH–H₂O.

зование амидной связи подтверждается наличием полосы валентных колебаний групп N–H в области 3256–3450 см⁻¹, C=O амидного фрагмента в области 1632–1690 см⁻¹ и полосы деформационных колебаний группы NH, связанной с карбонильной группой, при 1529–1592 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений наблюдаются сигналы ароматических протонов арильного, пиримидинового, хиолинового и пиридинового циклов в области 6.53–9.85 м.д.; протона группы HNC=O при 9.25–10.27 м.д.; протонов NH группы имидазола в интервале 12.95–14.02 м.д. и протонов NH групп, связанных с метиленовой группой – при 7.62–8.25 м.д., протонов остальных NH групп в интервале 4.10 – 6.86 м.д. В спектрах ЯМР ¹H/¹³C амидов имеются сигналы метильных групп в области 2.14–4.52/17.08–29.19 м.д. и метиленовых при 3.53–4.52/46.17–62.46 м.д.

Протоны при двойной связи соединений (**10–16**) наблюдаются при 6.85–7.03 и 7.55–7.59 м.д. (константа спин-спиновой взаимодействия в 15.7 Гц указывает на *транс*-положение заместителей). В области 2.14–2.36 м.д. имеются сигналы протонов метильных групп соединений (**25, 27, 28, 30**) и метиленовых протонов пиперазинового цикла соединения (**30**). В спектрах ЯМР ¹³C амидов имеются сигналы атомов C метильных групп в области 17.08–22.68 м.д. и метиленовых групп – при 48.06 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C сигнал в области 165.00–176.00 м.д., отсутствующий в депт-спектре, подтверждает наличие карбонильной группы. Спектр ЯМР ¹³C амида (**30**) имеет также сигналы атомов C пиперазинового цикла в области 46.60–55.55 м.д.

В результате тестирования всех синтезированных амидов *in vitro* на моделях опухолевых клеток K562 (ХМЛ), HL-60 (острый промиелоцитарный лейкоз) и HeLa (карцинома шейки матки) были выявлены пять активных соединений – амиды (**10, 11, 21, 27, 30**). В табл. 1 представлены данные о противоопухолевой активности этих амидов и иматиниба (**31**), выраженные в величинах IC₅₀. Анализ данных табл. 1 показал, что все идентифицированные соединения проявляют ингибирующую активность по отношению к клеткам крови K562 и HL-60. При этом соединения (**10, 11, 30**) демонстрируют также ингибирующее действие против эпителиальных клеток линии HeLa, а соединения (**21**) и (**27**) не оказывают значительного влияния на их жизнеспособность. Следует отметить, что соединения (**10, 11, 21, 27, 30**)

вызывают наиболее сильный ингибирующий эффект на миелоидные клетки крови K562, экспрессирующие протеинкиназу Bcr-Abl с аномально высокой активностью, которая регулирует сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [32].

В табл. 2 и 3 приведены физико-химические параметры соединений (**10, 11, 21, 27, 30**), традиционно используемые при отборе наиболее вероятных кандидатов в лекарственные средства с хорошей биодоступностью при пероральном применении [33–35]. Анализ данных табл. 2 показывает, что соединения (**10, 11, 27, 30**) полностью удовлетворяют “правилу пяти” Липински, согласно которому потенциальное лекарство должно иметь молекулярную массу меньше 500 Да, липофильность (logP – коэффициент распределения на границе октанол/вода) меньше 5 и число потенциальных доноров и акцепторов водородной связи меньше пяти и десяти соответственно. При этом соединение (**21**) нарушает правило “правилу пяти” по двум пунктам требований – молекулярной массе и липофильности, однако, так как эти нарушения незначительны (табл. 2), можно предположить, что, этот лиганд, как и остальные сконструированные соединения, обладает приемлемыми фармакокинетическими свойствами [33, 35]. Данное предположение подтверждают величины логарифма молярной растворимости соединений в воде logS, топологической полярной площади поверхности TPSA и числа вращающихся связей N (табл. 3), также служащие важными характеристиками, влияющими на фармакокинетику лекарственного препарата [34]. Приведенные в табл. 3 расчетные значения logS, TPSA и N согласуются с критериями, которым должен удовлетворять потенциальный кандидат в лекарственные средства для сохранения ингибирующей активности при пероральном введении [34].

Расчетные данные, полученные с использованием программных средств веб-сервера ProTox-II (https://tox-new.charite.de/protox_II/) [36], показывают, что анализируемые соединения обладают приемлемыми токсикологическими характеристиками. Согласно этим данным, по классификации GTC/GHS соединения (**21, 27, 30**) относятся к классу 3 острой пероральной токсичности (50 мг/кг < LD₅₀ ≤ 300 мг/кг), а соединения (**10, 11**) – к нетоксичному классу 6 (LD₅₀ > 5000 мг/кг) [36].

Таблица 1. Противоопухолевая активность амидов (**10**, **11**, **21**, **27**, **30**, **31**) *in vitro*

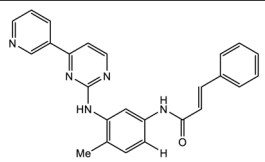
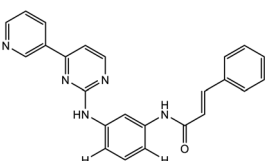
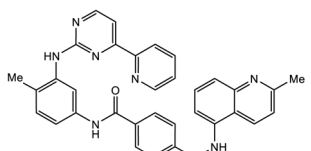
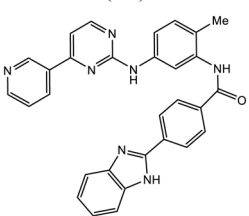
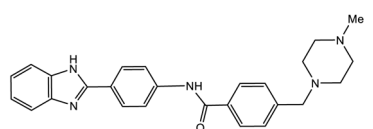
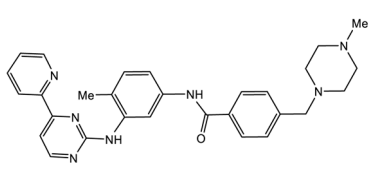
амид	Клеточная линия		
	K562	HL-60	HeLa
	IC ₅₀ (мкМ)		
 (10)	1.5 ± 0.3	4.1 ± 3.1	6.3 ± 2.2
 (11)	3.4 ± 0,5	11.4 ± 4.0	5.7 ± 0.7
 (21)	4.9 ± 0.8	8.1 ± 1.6	43.3 ± 4.7
 (27)	13.8 ± 1.0	17.0 ± 2.3	42.6 ± 2.4
 (30)	2.4 ± 0.6	3.6 ± 0.9	11.9 ± 2.5
 (31) иматиниб	0.1 ± 0.0	8.0 ± 0.5	21.6 ± 2.5

Таблица 2. Фармакокинетические параметры идентифицированных амидов, ассоциированные с “правилом пяти” Липински [33, 35]

Амид	Химическая формула	Молекулярная масса (Да)	logP	Число доноров водородной связи	Число акцепторов водородной связи
(10)	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O	407.5	3.9	2	4
(11)	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O	393.4	3.6	2	4
(21)	C ₃₄ H ₂₉ N ₇ O	551.6	5.2	3	5
(27)	C ₃₀ H ₂₃ N ₇ O	497.6	4.6	3	5
(30)	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O	425.5	3.5	2	4

Таблица 3. Данные о молярной растворимости в воде, количестве вращающихся связей и топологической площади полярной поверхности, предсказанные для идентифицированных амидов с помощью веб-сервера SwissADME (<http://www.swissadme.ch>)

Амид	Молярная растворимость в воде logS	Число вращающихся связей N	Топологическая полярная площадь поверхности TPSA, Å ²
(10)	–6.7	7	79.8
(11)	–6.4	7	79.8
(21)	–7.5	9	104.7
(27)	–8.5	7	108.5
(30)	–6.0	6	64.3

Как было отмечено выше, исследованные синтетические амиды оказывают наиболее сильный ингибирующий эффект на опухолевые клетки крови K562 (табл. 1), экспрессирующие аномально активную тирозинкиназу Bcr-Abl – фермент, играющий ключевую роль в патогенезе ХМЛ [37]. Поэтому правомерно предположить, что наиболее вероятный механизм действия этих соединений против клеток линии K562 основывается на ингибировании каталитической активности тирозинкиназы Bcr-Abl путем блокирования АТФ-связывающего центра фермента. Для проверки этого предположения методами молекулярного докинга нами были построены комплексы соединений (10, 11, 21, 27, 30) с тирозинкиназой Bcr-Abl и с помощью оценочных функций AutoDock Vina [38], RFScore4 [39] и NNScore 2.0 [40] выполнена оценка свободной энергии связывания с последующим анализом межмолекулярных взаимодействий, ответственных за их стаби-

лизацию. Полученные результаты показали, что соединения (10, 11, 21, 27, 30) проявляют высокое сродство к АТФ-связывающему центру фермента, о чем свидетельствуют низкие значения свободной энергии связывания (табл. 4), сопоставимые с величинами, полученными с помощью идентичного вычислительного протокола для иматиниба (31), использованного в расчетах в качестве позитивного контроля. Следует отметить, что значения свободной энергии связывания, предсказанные для иматиниба с помощью трех разных оценочных функций (табл. 4), близки к экспериментальной величине -11.0 ± 0.3 ккал/моль, полученной для комплекса иматиниб/Bcr-Abl в работе [41]. Как следует из анализа данных табл. 4, различия между расчетными значениями и экспериментальной величиной составляют 0.1 ккал/моль (AutoDock Vina 1.1.2, RFScore 4) и 0.3 ккал/моль (NNScore 2.0) (табл. 4). Эти результаты свидетельствуют о корректности прове-

Таблица 4. Значения свободной энергии связывания ΔG , рассчитанные для комплексов лиганд/Bcr-Abl и иматиниб/Bcr-Abl с помощью оценочных функций AutoDock Vina, RFScore4 и NNScore 2.0

Амид	ΔG_{VINA}	$\Delta G_{\text{RFScore4}}$	$\Delta G_{\text{NNScore2.0}}$
	ккал/моль		
(10)	–10.5	–10.8	–9.9
(11)	–11.4	–11.2	–11.8
(21)	–12.7	–11.5	–12.6
(27)	–13.3	–11.1	–12.7
(30)	–9.8	–11.4	–9.3
(31) иматиниб	–10.9	–11.1	–11.3

Примечание: первыми указаны доноры или акцепторы водородной связи, принадлежащие молекуле лиганда, а вторыми – соответствующие атомы или функциональные группы аминокислотных остатков тирозинкиназы Bcr-Abl, приведенных в квадратных скобках в однобуквенном коде.

Символом * отмечены атомы основной цепи белка, а символом ** – атомы боковой цепи. Аминокислотные остатки фермента, формирующие контакты Ван-дер-Ваальса с лигандами. В круглых скобках указано число контактов.

Аминокислотные остатки тирозинкиназы Bcr-Abl и типы межмолекулярных взаимодействий, в которых они принимают участие.

денных расчетов, указывающих на высокий потенциал ингибирующей активности соединений (**10**, **11**, **21**, **27**, **30**) против тирозинкиназы Bcr-Abl, что подтверждает обоснованность высказанного выше предположения о наиболее вероятном механизме их действия.

В табл. 5 приведена информация о межмолекулярных взаимодействиях, идентифицированных в комплексах тирозинкиназы Bcr-Abl с соединениями (**10**, **11**, **21**, **27**, **30**), а на рис. 1 показаны ориентации молекул в АТФ-связывающей полости фермента. Анализ этих данных показывает, что сконструированные соединения образуют широкую сеть межмолекулярных контактов, включающую силы Ван-дер-Ваальса, водородные связи, солевой мостик (соединение (**30**)), катион-π взаимодействие (соединение (**10**)) и Т-стэкинг (соединение (**21**)). В частности, соединение (**10**), демонстрирующее наиболее высокую ингибирующую активность против клеток линии K562 ($IC_{50} = 1.5 \pm 0.3$ мкМ, табл. 1), образует

38 контактов Ван-дер-Ваальса с критически важными для каталитической активности фермента аминокислотами, такими как K271, E286 и D381 [42–46] (табл. 5, рис. 2). При этом атом азота пиридинового цикла формирует водородную связь с аминогруппой боковой цепи остатка K271, участвующей также в катион-π взаимодействии с π-сопряженной системой данного гетероароматического цикла. (табл. 5). Аналогичный механизм связывания с тирозинкиназой Bcr-Abl проявляют соединения (**11**, **21**, **27**, **30**), и при этом основной вклад в стабилизацию комплексов лиганд/Bcr-Abl вносят взаимодействия Ван-дер-Ваальса, в которые вовлечены остатки, необходимые ферменту для проявления каталитической активности (табл. 5, рис. 1, 2). Полученные результаты, свидетельствующие о наличии многочисленных эффективных взаимодействий соединений (**10**, **11**, **21**, **27**, **30**) с тирозинкиназой Bcr-Abl (табл. 5, рис. 1, 2), согласуются с выводами о высоком сродстве этих молекул к ферменту,

Таблица 5. Межмолекулярные взаимодействия в комплексах амидов (**10**, **11**, **21**, **27**, **30**) с тирозинкиназой Bcr-Abl

Амид	Водородные связи ¹	Контакты Ван-дер-Ваальса ²	Другие взаимодействия ³
(10)	N...**HN[K271]	K271(3), E282(6), F283(1), E286(10), V289(2), M290(4), V299(2), F359(2), D381(3), F382(3), G383(2)	K271 (катион-π взаимодействие)
(11)	N...*HN[D381]	L248(5), V256(1), A269(3), K271(1), E286(5), V289(1), M290(6), I293(2), V299(2), I313(1), T315(2), F317(1), F359(2), L370(3), A380(1), D381(1), F382(8)	–
(21)	N...*HN[D381]	L248(6), G249(1), Y253(2), V256(2), A269(3), E286(4), V289(1), M290(5), I293(1), V299(4), F317(2), G321(1), F359(9), L370(1), A380(3), F382(9)	Y253 (Т-стэкинг)
(27)	NH...*N[D381], N...*HN[D381]	L248(5), V256(1), A269(4), K271(1), E286(5), V289(3), M290(6), I293(2), V299(3), T315(3), F317(2), M318(1), G321(1), F359(1), L370(3), A380(1), D381(1), F382(8)	–
(30)	NH...**O[E286]	L248(2), V256(1), A269(6), E282(1), K285(3), E286(7), V289(1), M290(5), V299(2), T315(2), F317(6), M318(4), F359(5), L370(3), A380(3), D381(2), F382(9)	E282 (солевой мостик)

Примечание: ¹ Первыми указаны доноры или акцепторы водородной связи, принадлежащие молекуле лиганда, а вторыми – соответствующие атомы или функциональные группы аминокислотных остатков тирозинкиназы Bcr-Abl, приведенных в квадратных скобках в однобуквенном коде. Символом * отмечены атомы основной цепи белка, а символом ** – атомы боковой цепи.

² Аминокислотные остатки фермента, формирующие контакты Ван-дер-Ваальса с лигандами. В круглых скобках указано число контактов.

³ Аминокислотные остатки тирозинкиназы Bcr-Abl и типы межмолекулярных взаимодействий, в которых они принимают участие.

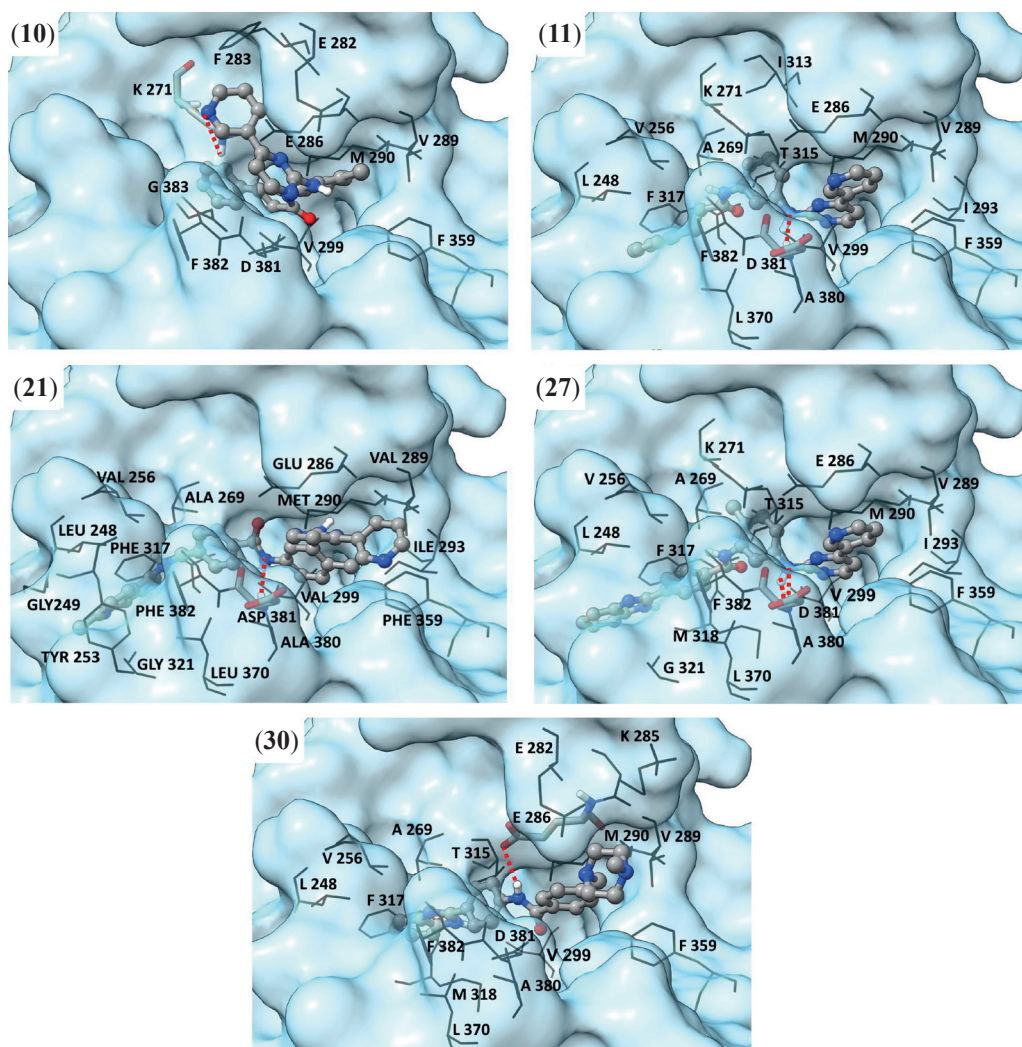


Рис. 1. Комплексы соединений (10, 11, 21, 27, 30) с тирозинкиназой Bcr-Abl, построенные методом молекулярного докинга. Соединения представлены моделью “шарик-палочка-шарик”. Отмечены остатки фермента, образующие межатомные контакты с лигандами. Остатки, участвующие в водородных связях, обозначены палочковой моделью. Водородные связи показаны красными пунктирными линиями. Проволочная модель использована для обозначения остатков фермента, образующих контакты Ван-дер-Ваальса.

сделанными на основе величин свободной энергии образования комплексов лиганд/Bcr-Abl (табл. 4).

Таким образом, совместный анализ экспериментальных и расчетных данных позволил выявить химерные амиды с приемлемыми фармакологическими свойствами, проявляющие ингибирующую активность против клеточных линий K562, HL-60 (соединения (10, 11, 21, 27, 30) и HeLa (соединения (10, 11, 30) (табл. 1). При этом соединения (10, 11, 21, 27, 30) демонстрируют наибольшую эффективность нейтрализации клеток линии K562, и, как следует из проведенных расчетов молекулярного докинга, обладают высоким потенциалом ингибирования каталитической актив-

ности тирозинкиназы Bcr-Abl. Эти соединения могут рассматриваться в качестве перспективных базовых структур в исследованиях по созданию новых эффективных противоопухолевых средств терапии ХМЛ. Кроме того, идентифицированные химерные амиды могут быть использованы для разработки многоцелевых ингибиторов протеинкиназ, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, согласно которым химерные амиды с фармакоформными фрагментами ароматических и гетероароматических циклов служат перспективными соединениями для разработки противораковых препаратов нового поколения [8, 10, 15].

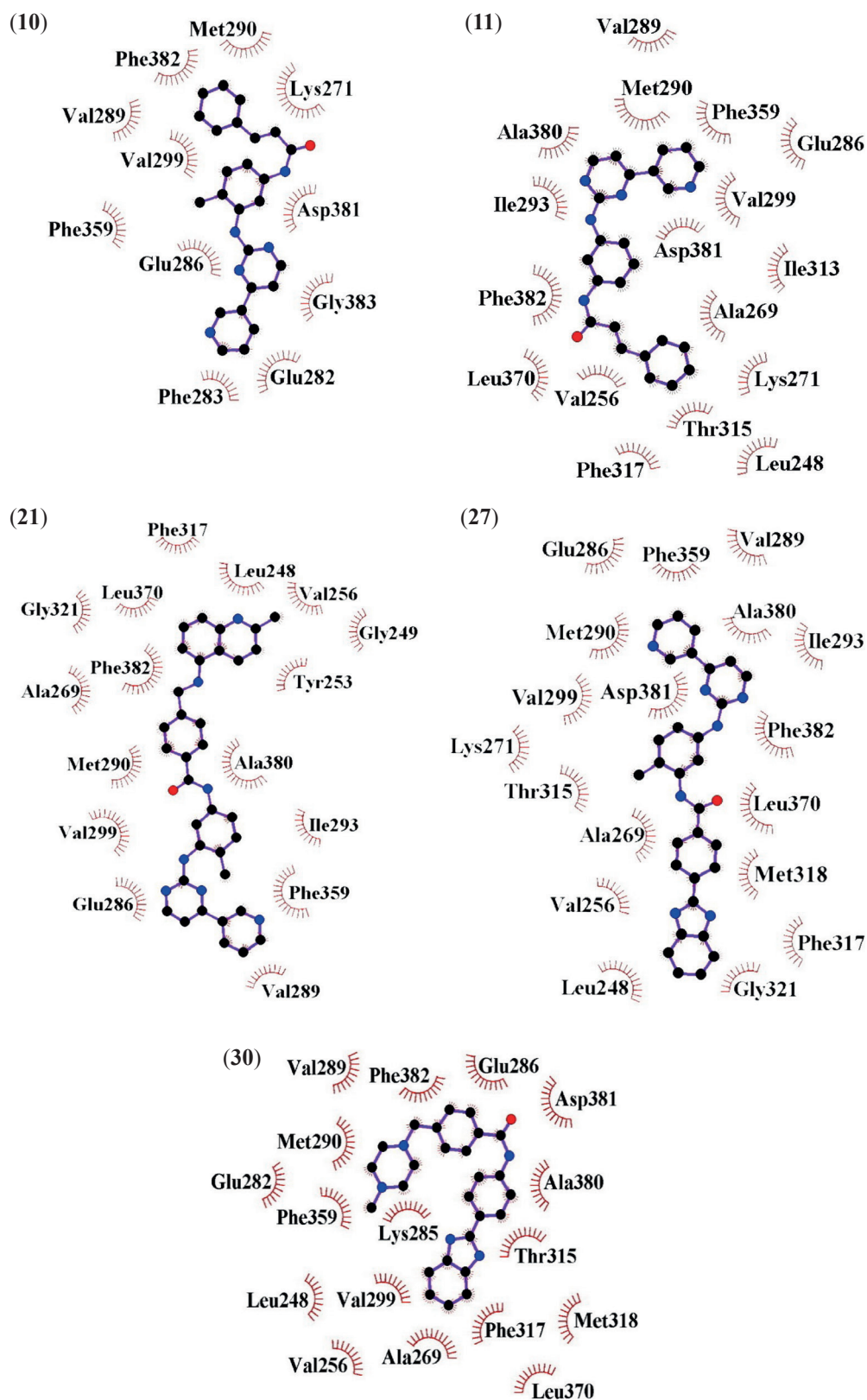


Рис. 2. Аминокислотные остатки тирозинкиназы Bcr-Abl, участвующие во взаимодействиях Ван-дер-Ваальса с соединениями (10, 11, 21, 27, 30).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Дизайн соединений. В качестве ключевого фармакофора использован пиримидиновый гетероцикл в составе метилзамещенного 4-пиридин – 2-ариламинопиримидина. Целевые соединения – структурные аналоги иматиниба (31). Замены фрагментов иматиниба сделаны как в кислотной, так и в аминовой частях. При этом в целевую молекулу введены фармакофоры хинолина, имидазола.

Синтез соединений. Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck Cromatofolios AL TLC, 20 × 20 см Silica gel 60 F₂₅₄, элюент хлороформ–метанол 9 : 1, проявление УФ светом. Препаративная тонкослойная хроматография применялась для выделения целевых соединений и осуществлялась на стеклянных пластинах 20 × 20 см с окисью алюминия, элюент хлороформ–метанол 9 : 1. Температуру плавления измеряли на блоке Кофлера с электронным термометром Hanna HI 93530. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе “Vario Micro”. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в DMSO-*d*₆ и CDCl₃, рабочая частота 500 МГц для ¹H и 125 МГц для ¹³C. Константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) *J* приведены в герцах (Гц), значения химических сдвигов приведены в миллионных долях (м.д.) от DMSO (2.50 м.д.), в ЯМР ¹H и от DMSO (39.43 м.д.) – в спектрах ЯМР ¹³C. ИК спектры получены на ИК Фурье спектрометре фирмы “Bruker Tensor 27” (в таблечках KBr) в диапазоне 4000 – 400 см⁻¹.

Амины (3–5) получены по методикам, описанным нами в работе [47], амины (6–8) – восстановлением никелем Ренея нитросоединений, синтез которых приведен в [48], 2-ариламинопиримидинзамещенная кислота (18) описана нами в [49]. Синтез *n*-бензимидазолзамещенной бензойной кислоты (24) осуществлен с использованием методики [50].

Синтез хлорангидрида коричной кислоты (2). К 2.7 ммоль (1 экв) коричной кислоты (1) в толуоле добавляли 3 капли DMF и по каплям 5.4 ммоль (2 экв) оксалил хлорида. После перемешивали при небольшом нагревании (40°C), упаривали и полученный хлорангидрид использовали без дополнительной обработки.

Синтез амидов (10–15). К раствору 2.5 ммоль (1 экв) амина (3–8) в 10 мл ТНР при перемешивании прибавляли 6.75 ммоль (2.5 экв) фосфата калия и охлаждали реакционную смесь до 0–4°C. Затем по каплям в течение 30 мин прибавляли 2.7 ммоль (1.1 экв) хлорангидрида коричной кислоты (2) в 5 мл ТНР, поддерживая температуру реакционной смеси 0 ± 4°C. Перемешивали 1 ч при охлаждении и 2 ч при 30°C. Реакционную смесь упаривали до твердого осадка, добавляли 5 мл воды и перемешивали 20 мин. Отфильтровывали осадок, промывали его водой (2 × 5 мл) и этанолом (2 × 3 мл), сушили на воздухе.

(*E*)-*N*-[4-Метил-3-[(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-амино]фенил]циннамамид (10). Выход 0.82 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 207°C. ИК спектр, см⁻¹: 3256, 2928, 1675, 1579, 1555, 1529, 1449, 1337, 1214, 799. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 2.22 с (3H, Me), 6.86 д (1H, *J* 15.7), 7.20 д (1H, *J* 8.4), 7.41 д (1H, *J* 7.1), 7.42 м (2H), 7.45 д (1H, *J* 6.9), 7.53 дд (1H, *J* 7.9, 4.8), 7.58 д (1H, *J* 15.7), 7.62 д (2H, *J* 7.1), 8.01 д (1H, *J* 1.6), 8.47 д (1H, *J* 8.1), 8.51 д (1H, *J* 5.1), 8.69 м (1H), 8.96 с (1H, NH), 9.27 д (1H, *J* 1.7), 10.19 с (1H, NHC=O). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 17.42 (Me), 107.37 (CH), 115.41 (CH), 115.79 (CH), 122.21 (CH), 123.60 (CH), 127.09, 127.47 (CH), 128.78 (CH), 129.49 (CH), 130.05 (CH), 131.99, 134.21 (CH), 134.55, 137.03, 137.71, 139.67 (CH), 147.93 (CH), 151.15 (CH), 159.23 (CH), 160.91, 161.42, 163.14 (C=O).

(*E*)-*N*-(3-((4-(Пиримидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)циннамамид (11) Выход 0.98 г (90%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 204°C. ИК спектр, см⁻¹: 3279, 3067, 1673, 1612, 1583, 1555, 1478, 1431, 1213. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 6.91 д (1H, *J* 15.7), 7.27 т (1H, *J* 8.0), 7.41 с (1H), 7.45 д (2H, *J* 7.6), 7.49 д (1H, *J* 8.0), 7.51 д (1H, *J* 5.1), 7.59 м (2H), 7.64 д (2H, *J* 8.0), 8.29 с (1H), 8.61 м (2H), 8.73 дд (1H, *J* 3.2, 1.5), 9.37 д (1H, *J* 1.9), 9.80 с (1H, NH), 10.21 с (1H, NHC=O). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 108.15 (CH), 110.29 (CH), 112.99 (CH), 114.56 (CH), 122.45 (CH), 123.87 (CH), 127.64 (CH), 128.62 (CH), 128.95 (CH), 129.65 (CH), 132.10, 134.60, 134.74 (CH), 139.36, 139.91 (CH), 140.67, 148.18 (CH), 151.43 (CH), 159.26 (CH), 160.15, 161.59, 163.39 (C=O).

(*E*)-*N*-(2-Метил-5-((4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)циннамамид (12). Выход 0.83 г (81%), желтые кристаллы, т. пл.

213°C (с разл.). ИК спектр, cm^{-1} : 3278, 3027, 1657, 1610, 1580, 1531, 1425, 1338, 791. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.22 с (3H, Me), 7.03 д (1H, J 15.7), 7.17 д (1H, J 8.3), 7.41 д (1H, J 7.1), 7.46 м (3H), 7.55 м (2H), 7.61 с (1H), 7.65 д (2H, J 8.5), 8.18 с (1H), 8.58 д (2H, J 5.1), 8.71 д (1H, J 3.9), 9.35 с (1H), 9.54 с (1H, NH), 9.73 с (1H, NHC=O). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 17.15 (Me), 107.67 (CH), 115.37 (CH), 116.02 (CH), 122.17 (CH), 123.64 (CH), 124.23, 127.45 (CH), 128.73 (CH), 129.39 (CH), 129.82 (CH), 131.97, 134.32 (CH), 134.64, 136.01, 138.12, 139.63 (CH), 147.96 (CH), 151.22 (CH), 159.10 (CH), 159.97, 161.28, 163.33 (C=O).

(Е)-N-(3-((4,6-Диметилпиримидин-2-ил)-амино)-4-метилфенил)циннамамид (13). Выход 0.45 г (50%), бежевые кристаллы, т. пл. 128°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3406, 3272, 1656, 1621, 1604, 1534, 1447, 1341, 1219. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.15 с (3H, Me), 2.24 с (6H, 2Me), 6.53 с (1H), 6.85 д (1H, J 15.7), 7.13 д (1H, J 8.4), 7.40 д (1H, J 7.1), 7.44 м (3H), 7.56 д (1H, J 15.7), 7.62 д (2H, J 7.1), 7.87 д (1H, J 1.9), 8.54 с (NH), 10.14 с (NHC=O). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 17.87 (Me), 23.63 (2Me), 110.64 (CH), 115.30 (CH), 115.86 (CH), 122.62 (CH), 127.17 (C-Me), 127.84 (2CH), 129.16 (2CH), 129.85 (CH), 130.28 (CH), 134.92, 137.29, 138.51, 139.98 (CH), 160.75, 163.44 (C=O), 167.18 (2C-Me).

(Е)-N-(3-((4,6-Диметилпиримидин-2-ил)-амино)фенил)циннамамид (14). Выход 0.28 г (32%), бежевые кристаллы, т. пл. 195°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3382, 1729, 1662, 1607, 1536, 1429, 841. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.32 с (6H, 2Me), 6.61 с (1H), 6.91 д (1H, J 15.7), 7.20 т (1H, J 8.1), 7.41 д (2H, J 6.6), 7.44 м (2H), 7.51 д (1H, J 8.0), 7.59 д (1H, J 15.7), 7.63 д (2H, J 7.3), 8.12 с (1H), 9.52 с (1H), 10.14 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 23.63 (2Me), 109.90 (CH), 111.17 (CH), 112.58 (CH), 114.28 (CH), 122.70 (CH), 127.83 (2CH), 128.69 (CH), 129.15 (2CH), 129.84 (CH), 134.94, 139.45, 140.02 (CH), 141.41, 159.87, 163.53 (C=O), 167.05 (2C-Me).

(Е)-N-(5-((4,6-Диметилпиримидин-2-ил)-амино)-2-метилфенил)циннамамид (15). Выход 0.68 г (76%), белые кристаллы, т. пл. 210°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3397, 3296, 1662, 1632, 1589, 1563, 1531, 1449, 1340, 1221, 974. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.17 с (3H, Me), 2.29 с (6H, 2Me), 6.57 с (1H), 6.99 д (1H, J 15.7), 7.10 д (1H, J 8.4), 7.40 т (1H, J 7.1), 7.45 м (2H), 7.58 д (1H,

J 15.8), 7.60–7.63 м (2H), 7.65 с (1H), 7.93 с (1H), 9.43 с (NH), 9.53 с (NHC=O). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 17.72 (Me), 23.79 (2Me), 111.06 (CH), 115.77 (CH), 116.33 (CH), 122.67 (CH), 124.60 (C-Me), 127.96 (2CH), 129.26 (2CH), 129.93 (CH), 130.23 (CH), 135.14, 136.40, 139.21, 140.04 (CH), 160.08, 163.72 (C=O), 167.13 (2C-Me).

Синтез бензамидов (16, 19, 25–28, 30) путем аминолиза гидроксибензотриазолиловых эфиров кислот (общая методика). К раствору 1.9 ммоль гидрохлорида кислоты (1, 18, 24, 29) в 5 мл DMF или хлористого метилена прибавляли 4.8 ммоль триэтиламина или 4-диметиламино-пиридина, перемешивали при комнатной температуре 30 мин и охлаждали до 0°C. Затем добавляли 1.4 ммоль амина (3–5, 7, 9, 17) 1.5 ммоль 1-гидроксибензотриазола (HOBt) и 1.5 ммоль *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC). Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при охлаждении и 9 ч при 50°C. Отфильтровывали осадок *N,N'*-дициклогексилмочевины, которую промывали DMF (2 \times 5 мл). Маточный раствор упаривали на 2/3 объема в вакууме, остаток обрабатывали 20%-ным водным раствором гидроксида натрия до pH 10–11, перемешивали в таких условиях 1 час. Отфильтровывали осадок продукта реакции (или экстрагировали хлороформом), промывали водой (2 \times 15 мл), перекристаллизовывали из смеси хлороформ–гексан или выделяли продукт методом препаративной ТСХ.

N-(4-(1H-Бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)циннамамид (16). Выход 14%, светло-зеленые кристаллы, т. пл. 291–294°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 6.91 с (1H), 7.18 с (2H), 7.44 с (3H), 7.74 м (5H), 7.89 с (2H), 8.16 с (2H), 10.60 с (NHC=O), 12.95 шс (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 110.63, 118.85 (CH), 119.07, 121.46 (CH), 122.00 (CH), 124.84, 126.99 (CH), 127.6 (CH), 128.85 (CH), 129.71 (CH), 134.44, 140.38 (CH), 150.99, 163.59 (C=O).

4-(((4-Метил-3-((4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)амино)-метил)-N-(2-метилхинолин-5-ил)бензамид (19). Выход 71%, бежевые кристаллы, т.пл. 208–211°C. ИК спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3450, 1685, 1680, 1600, 1545, 1335, 1280. Масс-спектр (m/z): $[M]^+$ 551. Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , (δ , м.д.): 2.31 с (3H, Me), 2.55 с (3H, Me), 4.10 шс (1H), 4.40 с (2H, CH_2), 6.25 дд (1H, J 8.1; 3.0), 6.86 с (1H), 6.94 д (1H, J 8.1), 7.10 д (1H, J 7.4), 7.19 д (1H, J 5.2), 7.35–7.39 м (2H), 7.48

д (2H, J 8.3), 7.62 м (2H), 7.93 д (1H, J 8.5), 8.04 д (2H, J 8.3), 8.28 дт (1H, J 8.1; 4.2), 8.44 д (1H, J 5.1), 8.63 д (1H, J 8.5), 8.71 дд (1H, J 4.7; 1.5), 9.25 д (1H, J 1.5), 10.25 с (1H, NHC=O). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 (δ , м.д.): 17.73, 29.19, 48.06, 95.711, 107.23, 111.852, 113.07, 116.70, 116.87, 123.34, 124.98, 126.86, 127.84, 127.97, 128.60, 128.73, 129.45, 129.71, 132.32, 133.69, 134.39, 136.40, 136.96, 137.64, 137.96, 148.11, 150.81, 158.87, 161.00, 161.68, 163.74, 175.16.

4-(1H-Бензо[d]имидазол-2-ил)-N-(4-метил-3-((4-(пиридин-3-ил)-пиримидин-2-ил)амино)-фенил)бензамид (25). Выход 0.49 г (70%), бежевые кристаллы, т. пл. 295°C. ИК спектр, см^{-1} : 3256, 2928, 2836, 1690, 1555, 1529, 1449, 1381, 1244, 1088. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.23 с (3H, Me), 7.23 м (2H), 7.44 д (1H J 8.2), 7.53 дд (2H, J 7.9, 5.6), 7.63 м (2H), 8.13–8.14 м (2H), 8.36 д (2H, J 8.2), 8.48 д (1H J 8.0), 8.52 д (2H, J 5.2), 8.53 с (1H), 8.68 д (1H, J 2.9), 9.02 с (1H), 9.29 д (1H, J 1.8), 10.40 с (1H, NHC=O), 14.02 ш.с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 17.62 (Me), 107.48 (CH), 116.71 (CH), 117.18 (CH), 122.27 (CH), 123.74 (CH), 126.26 (CH), 127.69, 128.24 (CH), 130.02 (CH), 132.15, 132.83, 134.37 (CH), 135.66, 137.06, 137.78, 148.14 (CH), 150.39, 151.34 (CH), 159.43 (CH), 161.12, 161.55, 164.71 (CH), 166.08 (C=O).

4-(1H-Бензо[d]имидазол-2-ил)-N-(3-((4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)бензамид (26). Выход 0.51 г (70%), желтые кристаллы, т. пл. 268°C. ИК спектр, см^{-1} : 3266, 2950, 2819, 1678, 1600, 1582, 1465, 1340, 1318, 1188. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 7.23 дд (2H, J 5.9, 3.1), 7.31 т (1H, J 8.0), 7.38 д (1H, J 8.0), 7.51 с (1H), 7.53 с (1H), 7.57 дд (1H, J 7.8, 4.8), 7.65 дд (2H, J 5.4, 3.2), 8.17 д (2H, J 8.3), 8.39 д (2H, J 8.2), 8.50 с (1H), 8.62 д (1H, J 5.1), 8.64 д (1H, J 8.9), 8.73 д (1H, J 3.8), 9.39 с (1H), 9.85 с (1H), 10.45 с (1H, NHC=O), 13.72 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 108.13 (CH), 111.74 (CH), 114.31 (CH), 115.00 (CH), 122.30 (CH), 123.84 (CH), 126.28 (CH), 128.34 (CH), 128.44 (CH), 132.13, 132.86, 134.62 (CH), 135.70, 139.20, 140.59, 148.25 (CH), 150.40, 151.46 (CH), 159.34 (CH), 160.19, 161.56, 164.83, 166.17 (C=O).

4-(1H-Бензо[d]имидазол-2-ил)-N-(2-метил-5-((4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-фенил)бензамид (27). Выход 0.66 г (95%), желтые кристаллы, т. пл. 287°C. ИК спектр, см^{-1} :

3326, 2929, 2850, 1666, 1578, 1533, 1490, 1397. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.23 с (3H, Me), 7.22–7.24 м (3H), 7.50 д (1H, J 5.2), 7.54 дд (1H, J 7.9, 4.8), 7.61 дд (1H, J 8.3, 2.1), 7.64 дд (2H, J 5.8, 3.2), 8.01 с (1H), 8.19 д (2H, J 8.3), 8.36 д (2H, J 8.4), 8.56 д (1H, J 6.4), 8.60 д (1H, J 5.1), 8.72 дд (1H, J 4.7, 1.5), 9.36 д (1H J 1.8), 9.81 с (1H, NH), 10.09 с (1H, NHC=O), 13.52 ш.с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазола}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 17.08 (Me), 107.75 (CH), 116.80 (CH), 117.14 (CH), 122.10 (CH), 123.65 (CH), 126.14 (CH), 126.57, 128.06 (CH), 129.88, 131.62 (CH), 132.72, 134.27, 135.04 (CH), 135.95, 138.21, 147.96 (CH), 150.28, 152.03 (CH), 159.17, 159.93 (CH), 161.27, 164.54, 166.67 (C=O).

4-1H-Бензо[d]имидазол-2-ил-N-(3-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)фенил)бензамид (28). Выход 0.137 г (31%), темно-коричневые кристаллы, т.пл. 224°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3395, 3150, 1670, 1555, 1535, 1487, 1418, 1382, 1360, 1342, 1208, 1016. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.32 с (6H, Me), 6.62 с (1H), 7.23 м (3H), 7.35 т (1H, J 9.4 Гц), 7.57 т (1H, J 9.4 Гц), 7.66 с (1H), 8.11 д (1H, J 8.1), 8.13 д (1H, J 8.3), 8.31 м (3H), 9.53 д (1H, J 14.0), 10.32 с (1H), 10.67 с (1H), 13.13 ш.с (1H имидазол). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 23.47 (2Me), 110.99 (CH), 111.06 (CH), 111.22 (CH), 111.30 (CH), 113.64 (CH), 113.78 (CH), 126.19 (CH), 126.41 (CH), 128.29 (CH), 128.37 (CH), 128.43 (CH), 129.89 (CH), 131.66, 132.64, 133.86, 135.89, 137.58, 139.04, 141.13, 141.19, 150.12, 150.28, 159.66, 159.72, 164.80 (CO), 166.902 (2C–Me).

N-(4-(1H-Бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензамид (30). Выход 0.21 г (30%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 268°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.14 с (3H, Me), 2.36 м (8H, пиперазин), 3.53 с (2H, CH_2), 7.18 дд (2H, J 6.0, 3.1), 7.46 д (2H, J 8.2), 7.58 с (2H), 7.96 д (2H J 8.3), 7.94 д (2H, J 8.8), 8.17 д (2H), 10.49 с (1H), 13.04 шс (1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 46.60 (Me), 53.44 (CH_2 , пиперазин), 55.55 (CH_2 , пиперазин), 62.46 (CH_2), 121.06 (CH), 122.65 (CH), 126.20 (CH), 127.82 (CH), 128.59 (CH), 129.53, 134.31, 141.55, 143.28, 152.14, 166.50 (C=O).

N-(4-Метил-3-((4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-4-(((2-метилхинолин-5-ил)амино)метил)бензамид (21). К суспензии 4,66 ммоль хлорметилзамещенного бензамида (20) в 15 мл DMF прибавили 4,65 ммоль 5-аминохинальдина (17) и нагревали на масляной бане

при 125–130°C 6 ч. Отгоняли растворитель в вакууме, остаток обрабатывали 25%-ным водным раствором аммиака до pH 10–11, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (2 × 30 мл) и перекристаллизовывали из смеси этилацетат–гексан или хлороформ–диэтиловый эфир. Выход 1.82 г (71%), желтые кристаллы, т. пл. 178–180°C. ИК спектр, см⁻¹: 3310, 3192, 1632, 1592, 1486, 1817, 789. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.33 с (3H, Me), 2.73с (3H, Me), 4.52 с (2H, CH₂), 6.50 д (1H, *J* 6.8), 7.07 с (2H *J* 8.4), 7.16 с (2H), 7.17 с (1H), 7.22 д (1H, *J* 8.4), 7.29 д (1H, *J* 7.9), 7.39 дд (1H, *J* 4.9, 1.9), 7.45 д (1H, *J* 3.5), 7.49 д (2H, *J* 7.6), 7.84 д (2H, *J* 7.6), 8.09 с (1H), 8.19 д (1H, *J* 7.4), 8.45 д (1H, *J* 4.9), 8.61 с (1H), 8.66 д (1H, *J* 3.8), 9.27 с (1H, NHC=O). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 18.04 (Me), 20.36 (Me), 46.17 (CH₂), 63.21, 105.90, 106.22, 108.14, 117.38, 117.65, 120.41, 120.73, 123.60, 127.35, 127.09, 128.34, 129.421, 130.50, 134.21, 134.27, 136.25, 137.60, 137.95, 140.79, 142.84, 145.72, 145.87, 151.24, 157.08, 160.48, 162.08, 161.39, 165.64 (C=O).

Тестирование на противоопухолевую активность. Соединения тестировали на противоопухолевую активность с использованием моделей клеточных линий K562, HL-60 и HeLa. Для анализа использовали тест на жизнеспособность, основанный на свойстве митохондрий живых клеток в процессе аэробного дыхания восстанавливать резазурин до резорубина, флуоресцирующего в щелочной среде желто-красным цветом [51].

Клеточные линии K562, HL-60 и HeLa были получены из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург; <https://incras.ru/rossijskaya-kollektsiya-kletochnyh-kultur/>). Клетки линий K562 и HL-60 выращивали в питательной среде RPMI 1640, а HeLa – в питательной среде DMEM. В обоих случаях в среду добавляли 10% фетальной бычьей сыворотки и смесь антибиотиков пенициллина (100 ед/мл), стрептомицина (100 мкг/мл) и антимикотика амфотерицина (25 мкг/мл) при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Клетки помещали в 96-луночный планшет в концентрации 10⁴ клеток/луночку в 100 мкл среды и добавляли тестируемые вещества в концентрациях 0.1, 1.0, 10.0, 25.0 и 50.0 мкМ. Исходная концентрация соединений в DMSO (0.5%) составляла 20.0 мМ. Соединения разводили последовательно инкубационной средой до ко-

нечных концентраций. После 72 ч культивирования клеток с исследуемыми соединениями в стандартных условиях в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 20 мкл резазурина в концентрации 250 мкМ. Через 3 ч экспозиции при 37°C и 5% CO₂ клетки восстанавливали синий резазурин до розового резорубина. Количество восстановленного продукта измеряли по флуоресценции при длине волны возбуждения 530–570 нм и длине волны испускания 590 нм на планшетном анализаторе Tecan Infinite M200. Жизнеспособность клеток в присутствии исследуемого соединения рассчитывали по формуле:

Жизнеспособность, % = $\frac{\text{ФЛ}_{\text{опытных лунок}}}{\text{ФЛ}_{\text{контр. лунки}}} \times 100\%$, где ФЛ – флуоресценция.

Концентрацию препарата, которая вызывает 50%-ое ингибирование жизнеспособности клеток (IC₅₀), рассчитывали графически по дозозависимой кривой в программе GraphPad Prism 8 (Dotmatics, США). Все эксперименты проводили в трех повторах.

In silico анализ. Двумерные структуры соединений генерировали с использованием программного пакета ChemDraw 18.0 (<https://perkinelmerinformatics.com/products/research/chemdraw/>; по состоянию на 17.03.2025), а затем с помощью программы Open Babel 2.4.1 [52] рассчитывали их трехмерные структуры с последующей оптимизацией геометрии и минимизацией энергии в силовом поле UFF [53]. Для расчета фармакокинетических параметров молекул использовали программное обеспечение веб-сервера SwissADME [54]. Липофильность соединений вычисляли как среднее арифметическое значений, предсказанных с помощью методов XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT и iLOGP [54]. Для подготовки соединений к молекулярному докингу с тирозинкиназой Bcr-Abl использовали программный пакет MGLTools (<https://ccsb.scripps.edu/mgltools/>; по состоянию на 17.03.2025). Молекулярный докинг выполняли в приближении жесткого рецептора (структура тирозинкиназы Bcr-Abl в кристалле; PDB ID 3KFA; <https://www.rcsb.org> по состоянию на 17.03.2025 и гибких лигандов в программе AutoDock Vina 1.1.2 [38]. Ячейка для докинга включала АТФ-связывающую полость фермента и имела следующие параметры: ΔX = 31 Å, ΔY = 23 Å, ΔZ = 23 Å с центром при X = 18 Å, Y = 8 Å, Z = 6 Å. Параметр, характеризующий полноту поиска, был задан равным 100 [38]. Значения

свободной энергии образования комплексов лиганд/Bcr-Abl рассчитывали с использованием трех оценочных функций – AutoDock Vina 1.1.2 [38], RF-Score-4 [39] и NNScore 2.0 [40]. В качестве позитивного контроля в расчетах молекулярного докинга использовали противоопухолевый препарат иматиниб.

Межмолекулярные взаимодействия в комплексах лиганд/Bcr-Abl анализировали с помощью программы BINANA 1.3 [55]. Для визуализации комплексов сконструированных соединений с тирозинкиназой Bcr-Abl и межмолекулярных взаимодействий, идентифицированных в интерфейсе лиганд–Bcr-Abl, использовали программные пакеты UCSF Chimera 1.15 [56] (рис. 1) и LigPlot⁺ 2.2 [57] (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез новых химерных амидов с фармакофорными фрагментами ароматических и гетероароматических циклов и определена *in vitro* их ингибирующая активность по отношению к опухолевым клеткам линий K562, HL-60 и HeLa. В результате тестирования синтезированных амидов на противоопухолевую активность выявлены 5 соединений (табл. 1), активных против исследованных клеточных линий. Выполнена *in silico* оценка фармакологических свойств этих молекул и предсказан наиболее вероятный механизма их действия против опухолевых клеток крови K562. Совместный анализ полученных данных показал, что идентифицированные соединения потенциально способны к селективному связыванию с тирозинкиназой Bcr-Abl, ведущему к ингибированию каталитической активности путем блокирования АТФ-связывающего центра фермента и подавлению роста опухолевых клеток линии K562. Поскольку эти соединения содержат различные комбинации ключевых структурных мотивов многих противоопухолевых агентов с различными механизмами действия, они могут рассматриваться в качестве многообещающей основы для разработки не только новых многоцелевых ингибиторов протеинкиназ, но и ингибиторов белковых мишеней, не относящихся к данному семейству внутриклеточных ферментов. В частности, на это указывают данные об ингибирующей активности соединений (10, 11, 21, 27, 30) против опухолевых клеток HL-60 (табл. 1), экспрессирующих патологический химерный

белок промиелоцитарного лейкоза PML-RARalpha, выступающий онкомаркером данного злокачественного заболевания крови [58]. Однако очевидно, что эти предсказания, сделанные на основе результатов тестирования сконструированных молекул на *in vitro* моделях опухолевых клеток и *in silico* анализа комплексов лиганд/Bcr-Abl, должны быть подтверждены экспериментальными исследованиями механизма их действия на *in vitro* моделях потенциальных терапевтических мишеней. В первую очередь это относится к онкогенному фузионному белку PML-RARalpha и, в случае соединений (10, 11, 30), к семейству белков, ассоциированных с опухолевыми клетками линии HeLa.

Полученные результаты дают основание предполагать, что идентифицированные химерные молекулы могут представлять собой многоцелевые ингибиторы ключевых для развития онкогенеза белковых мишеней, в том числе протеинкиназ, способные подавлять рост разных типов раковых клеток вследствие наличия в их составе основных фармакофоров противоопухолевых агентов с различными механизмами действия.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы научных исследований “Конвергенция-2025” Республики Беларусь, грант 3.04.1 и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант № ХВ23-002.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи и дали одобрение на окончательный вариант текста.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bridges A.J. // Chem. Rev. 2001. V. 101. P. 2541–2572. <https://doi.org/10.1021/cr000250y>
2. Druker B.J. // Adv. Cancer Res. 2004. V. 91. P. 1–30. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(04\)91001-9](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(04)91001-9)
3. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., Gathmann I., Kantarjian H., Gattermann N., Deininger M.W.N., Silver R.T., Goldman J.M., Stone R.M., Cervantes F., Hochhaus A., Powell B.L., Gabrilove J.L., Rousselot P., Reiffers J., Cornelissen J.J., Hughes T., Agis H., Fischer T., Verhoef G., Shepherd J., Saglio G., Gratwohl A., Nielsen J.L., Radich J.P., Simonsson B., Taylor K., Baccarani M., So C., Letvak L., Larson R.A. // N. Eng. J. Med. 2006. V. 355. P. 2408–2417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062867>
4. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F., Radich J.P., Branford S., Hughes T.P., Baccarani M., Deininger M.W., Cervantes F., Fujihara S., Ortman C.-E., Menssen H.D., Kantarjian H., O'Brien S.G., Druker B.J. // N. Eng. J. Med. 2017. V. 376. P. 917–927. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324>
5. Roskoski J.R. // Pharmacol. Res. 2024. V. 200. P. 106552. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106552>
6. Cortes J., Lang F. // J. Hematol. Oncol. 2021. V. 14. P. 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01055-9>
7. Tan F.H., Putoczki T.L., Stylli S.S., Luwor R.B. // Onco Targets Ther. 2019. V. 12. P. 635–645. <https://doi.org/10.2147/OTT.S189391>
8. Ferguson F.M., Gray N.S. // Nat. Rev. Drug Discov. 2018. V. 17. P. 353–377. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.21>
9. Patel A.B., O'Hare T., Deininger M.W. // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2017. V. 31. P. 589–612. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.04.007>
10. Liu J., Zhang Y., Huang H., Lei X., Tang G., Cao X., Peng J. // Chem. Biol. Drug Des. 2021. V. 97. P. 649–664. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13801>
11. Ma X., Lv X., Zhang J. // Eur. J. Med. Chem. 2018. V. 143. P. 449–463. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.049>
12. Medina-Franco J.L., Giulianotti M.A., Welmaker G.S., Houghten R.A. // Drug Discov. Today. 2013. V. 18. P. 495–501. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.01.008>
13. Proschak E., Stark H., Merk D. // J. Med. Chem. 2018. V. 62. P. 420–444. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00760>
14. Kerru N., Singh P., Koobanally N., Raj R., Kumar V. // Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 142. P. 179–212. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.033>
15. Koroleva E.V., Ignatovich Z.I., Sinyutich Y.V., Gusak K.N. // Rus. J. Org. Chem. 2016. V. 52. P. 139–177. <https://doi.org/10.1134/S1070428016020019>
16. Borsari C., Trader D.J., Tait A., Costi M.P. // J. Med. Chem. 2020. V. 63. P. 1908–1928. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01456>
17. Tashima T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. V. 28. P. 3015–3024. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.012>
18. Schönherr H., Cernak T. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2013. V. 52. P. 12256–12267. <https://doi.org/10.1002/anie.201303207>
19. Ertl P., Altmann E., McKenna J.M. // J. Med. Chem. 2020. V. 63. P. 8408–8418. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00754>
20. Pennington L.D., Moustakas D.T. // J. Med. Chem. 2017. V. 60. P. 3552–3579. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01807>
21. Prachayasittikul S., Pingaew R., Worachartcheewan A., Sinthupoom N., Prachayasittikul V., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. // Mini Rev. Med. Chem. 2017. V. 17. P. 869–901. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160923125801>
22. Chiacchio M.A., Iannazzo D., Romeo R., Giofrè S.V., Legnani L. // Curr. Med. Chem. 2019. V. 26. P. 7166–7195. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180904125400>
23. Al-Ghorbani M., Gouda M.A., Baashen M., Alharbi O., Almalki F.A., Ranganatha L.V. // Pharm. Chem. J. 2022. V. 56. P. 29–37. <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02597-z>
24. Garudachari B., Isloor A.M. // Advanced Materials Res. 2014. V. 995. P. 61–84. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.995.61>
25. Satija G., Sharma B., Madan A., Iqbal A., Shaquiquzzaman M., Akhter M., Parvez S., Khan M.A., Alam, M.M. // J. Heterocycl. Chem. 2022. V. 59. P. 22–66. <https://doi.org/10.1002/jhet.4355>
26. Yadav S., Narasimhan B. // Anticancer Agents Med. Chem. 2016. V. 16. P. 1403–1425. <https://doi.org/10.2174/1871520616666151103113412>
27. Meng L., Shan G., Yong W., Xinying Y., Hao F., Xuben H. // J. Med. Chem. 2024. V. 67. P. 15098–15117. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00729>

28. Feng L.S., Cheng J.B., Su W.Q., Li H.Z., Xiao T., Chen D.A., Zhang Z.L. // *Arc. Pharm. (Weinheim)*. 2022. V. 355. P. e2200052.
<https://doi.org/10.1002/ardp.202200052>
29. De P., Baltas M., Bedos-Belval F. // *Curr. Med. Chem.* 2011. V. 18. P. 1672–1703.
<https://doi.org/10.2174/092986711795471347>
30. Fotopoulos I., Hadjipavlou-Litina D. // *Exp. Opin. Drug Discov.* 2024. V. 19. P. 1281–1291.
<https://doi.org/10.1080/17460441.2024.2387122>
31. Koroleva E.V., Ignatovich Zh.V., Ermolinskaya A.L., Sinyutich Yu.V., Tran Q. Toan // *Russ. J. Org. Chem.* 2021. V. 57. P. 1868–1873.
<https://doi.org/10.1134/S1070428021110099>
32. Deininger M. W., Vieira S., Mendiola R., Schultheis B., Goldman J. M., Melo J. V. // *Cancer Res.* 2000. V. 60. P. 2049–2055.
33. Lipinski C.A. // *Drug Discov. Today Technol.* 2004. V. 1. P. 337–341.
<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
34. Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D. // *J. Med. Chem.* 2002. V. 45. P. 2615–2623.
<https://doi.org/10.1021/jm020017n>
35. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. V. 46. P. 3–26.
[https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
36. Banerjee P., Eckert A.O., Schrey A.K., Preissner R. // *Nucl. Acids Res.* 2018. V. 46. P. 257–263.
<https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
37. Lugo T.G., Pendergast A.M., Muller A.J., Witte O.N. // *Science*. 1990. V. 247. P. 1079–1082.
<https://doi.org/10.1126/science.2408149>
38. Trott O. Olson A.J. // *J. Comput. Chem.* 2010. V. 31. P. 455–461.
<https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
39. Shen C., Hu Y., Wang Z., Zhang X., Zhong H., Wang G., Yao X., Xu L., Cao D., Hou T. // *Brief. Bioinf.* 2021. V. 22. P. 497–514.
<https://doi.org/10.1093/bib/bbz173>
40. Durrant J.D., McCammon J.A. // *Chem. Inf. Model.* 2011. V. 51. P. 2897–2903.
<https://doi.org/10.1021/ci2003889>
41. Agafonov R.V., Wilson C., Otten R., Buosi V., Kern D. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014. V. 21. P. 848–853.
<https://doi.org/10.1038/nsmb.2891>
42. Parcha P., Sarvagalla S., Madhuri B., Pajaniradje S., Baskaran V., Coumar M.S., Rajasekaran B. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2017. V. 90. P. 596–608.
<https://doi.org/10.1111/cbdd.12983>
43. Reddy E.P., Aggarwal A.K. // *Genes Cancer*. 2012. V. 3. P. 447–454.
<https://doi.org/10.1177/1947601912462126>
44. Manley P.W., Cowan-Jacob S.W., Fendrich G., Mestan J. // *Blood*. 2005. V. 106. P. 3365.
<https://doi.org/10.1182/blood.V106.11.3365.3365>
45. Sohraby F., Bagheri M., Aliyar M., Aryapour H. // *J. Mol. Graph. Model.* 2017. V. 74. P. 234–240.
<https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.04.005>
46. İş Y.S. // *J. Comput. Biophys. Chem.* 2021. V. 20. P. 433–447.
<https://doi.org/10.1142/S273741652150023X>
47. Королева Е.В., Игнатович Ж.В., Ермолинская А.Л., Синюттич Ю.В., Барановский А.В., Махнач С.А. // *Изв. НАН Беларуси. сер. хим. наук*. 2013. № 3. С. 79–84.
48. Petkevich A.V., Siniutsich J.V., Martsinkevich D.S., Zdorovets M.V., Shumskaya A.E., Shahab S.N., Filippovich L.N., Ignatovich Zh.V., Rogachev A.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. V. 93. Suppl. 1. P. S42–S55.
<https://doi.org/10.1134/S1070363223140402>
49. Королева Е.В., Игнатович Ж.В., Ермолинская А.Л., Яровская И.Ю. // *Весті НАН Беларусі. Сер. хім. навук*. 2015. № 1. С. 63–69.
50. Huynh T.K.C., Nguyen T., Trand N.H.S., Nguyen T.D., Hoang T.K.D. // *J. Chem. Sci.* 2020. V. 132, P. 84–91.
<https://doi.org/10.1007/s12039-020-017834>
51. Al-Nasiry S., Geusens N., Hanssens M., Luyten C., Pijnenborg R. // *Hum. Reprod.* 2007. V. 22. P. 1304–1309.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dem011>
52. O'Boyle N.M., Banck M., James C.A., Morley C., Vandermeersch T., Hutchison G.R. // *J. Cheminform.* 2011. V. 3. P. 1–14.
<https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
53. Rappé A.K., Casewit C.J., Colwell K.S., Goddard III W.A., Skiff, W. M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. V. 114. P. 10024–10035.
<https://doi.org/10.1021/ja00051a040>
54. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 42717.
<https://doi.org/10.1038/srep42717>
55. Durrant J.D., McCammon J.A. // *J. Mol. Graph. Model.* 2011. V. 29. P. 888–893.
<https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2011.01.004>
56. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D. M. // *J. Comput. Chem.*, 2004. V. 25. P. 1605–1612.
<https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
57. Laskowski R.A., Swindells M.B. // *J. Chem. Inform. Model.* 2011. V. 51. P. 2778–2786.
<https://doi.org/10.1021/ci200227u>
58. Jimenez J.J., Chale R.S., Abad A.C., Schally A.V. // *Oncotarget*. 2020. V. 11. P. 992–1003.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.27513>

Chimeric Amides of Substituted Allyl- and Phenylcarboxylic Acids with Pharmacophore Fragments of Aromatic and Heteroaromatic Rings – Potential Multitarget Protein Kinase Inhibitors: Design, Synthesis, Determination of Antitumor Activity, and *In Silico* Analysis

E. V. Koroleva*[#], J. V. Siniutsich*, A. L. Ermolinskaya*, Zh. V. Ignatovich*,
Y. V. Kornoushenko**, O. V. Panibrat**, I. M. Katok***, and A. M. Andrianov**

[#] Phone: +375 (29) 6086364; e-mail: evk@ichnm.by

* Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus,
ul. F. Skoriny, 36, Minsk, 220084 Belarus

** Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
ul. Kuprevich, 5/2, Minsk, 220084 Belarus

*** Belarusian State Technological University, ul. Sverdlova, 13a, Minsk, 220006 Belarus

This study aims to synthesize and evaluate the antitumor efficacy of a series designed chimeric amides (**10–14**, **16**, **19**, **21**, **25–27**, **28**, **30**) containing various combinations of nitrogen-containing heterocycles, which are the key pharmacophores of many antitumor drugs with different mechanisms of action. The designed amides were synthesized and characterized using spectroscopic techniques. The antitumor activity of all these compounds against tumor cell lines K562 (chronic myeloid leukemia), HL-60 (acute promyelocytic leukemia), and HeLa (cervical carcinoma) was assessed *in vitro* in terms of the values of half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀). As a result, 5 lead compounds, amides (**10**, **11**, **21**, **27**, **30**), active against the above cell lines were identified followed by *in silico* analysis of their pharmacological properties and prediction of the most probable mechanism of action against myeloid blood cells K562. In light of the data obtained, the identified compounds were shown to form promising basic structures for the design of novel orally active antitumor agents, multi-target protein kinase inhibitors.

Keywords: protein kinase inhibitors, chimeric amides, synthesis, antitumor activity, *in silico* analysis, Bcr-Abl tyrosine kinase, molecular docking