



© Коллектив авторов, 2025

УДК 616-006-085 : 547.87

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-42-52>

И. С. Чернов^{1*}, Е. А. Попова¹, А. В. Протас¹, О. Е. Молчанов², В. В. Шаройко^{1,3},
К. Н. Семенов^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова
197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

³ Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7 – 9

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗ (PI3K) НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНА ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Поступила в редакцию 31.07.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

Резюме

Фосфоинозитол-3-киназы (PI3K) могут рассматриваться в качестве мишеней для таргетной терапии злокачественных новообразований. 1,3,5-триазиновый цикл является перспективным скаффолдом при разработке противоопухолевых агентов, действующих на различные биологические мишени опухолевых клеток. В настоящем обзоре рассматриваются производные 1,3,5-триазина (*s*-триазина) с высокой ингибирующей активностью в отношении PI3K. В том числе обобщены данные по основным структурным фрагментам, играющим ключевую роль в образовании взаимодействий биологически активных соединений с сайтами PI3K. Показана перспективность направления, связанного с разработкой бифункциональных агентов, одновременно воздействующих на две биологические мишени одного или разных сигнальных путей.

Ключевые слова: 1,3,5-триазин, фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), ингибирующая активность, таргетные противоопухолевые препараты

Для цитирования: Чернов И. С., Попова Е. А., Протас А. В., Молчанов О. Е., Шаройко В. В., Семенов К. Н. Ингибиторы фосфоинозитол-3-киназ (PI3K) на основе производных 1,3,5-триазина для таргетной противоопухолевой терапии. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(3):42–52. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-42-52>.

* Автор для связи: Иван Сергеевич Чернов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: chernowvana@gmail.com.

Ivan S. Chernov^{1*}, Elena A. Popova¹, Aleksandra V. Protas¹, Oleg E. Molchanov²,
Vladimir V. Sharoyko^{1,3}, Konstantin N. Semenov^{1,3}

¹ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

² A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies
70, Leningradskaya str., Saint Petersburg, Pesochny settlement, Russia, 197758

³ St. Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

PHOSPHOINOSITOL-3-KINASE (PI3K) INHIBITORS BASED ON 1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVES FOR TARGETED ANTITUMOR THERAPY

Received 31.07.2025; accepted 03.10.2025

Phosphoinositol-3-kinases (PI3K) may be considered as targets for targeted therapy of tumors. The 1,3,5-triazine core is considered the promising scaffold in antitumor drug development, that affect to various targets in tumor cells. This review ex-

amines 1,3,5-triazine derivatives (s-triazine) with strong inhibitory activity against PI3K kinases. Moreover, the key structural fragments that play a crucial role in binding to the active sites of PI3K are summarized. The prospects of developing bifunctional agents, which simultaneously affect two or more targets within the same or different signaling pathways, are also discussed.

Keywords: 1,3,5-triazine, phosphoinositide-3-kinases (PI3K), inhibitory activity, targeted antitumor drugs

For citation: Chernov I. S., Popova E. A., Protas A. V., Molchanov O. E., Sharoyko V. V., Semenov K. N. Phosphoinositol-3-kinase (PI3K) inhibitors based on 1,3,5-triazine derivatives for targeted antitumor therapy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):42 – 52. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-42-52>.

* **Corresponding author:** Ivan S. Chernov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: chernowvana@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интенсивно разрабатывается и внедряется новое поколение противоопухолевых средств, получивших наименование «таргетных», воздействующих на различные сигнальные пути [1 – 4]. К таргетным противоопухолевым препаратам относят лекарственные средства, которые блокируют рост и распространение злокачественной опухоли за счет взаимодействия со специфическими молекулами, участвующими в процессах, обеспечивающих опухолевый рост и прогрессию опухоли [2, 5]. Фосфоинозитол-3-киназный путь является одним из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека [6]. Он участвует в регуляции таких процессов, как апоптоз и пролиферация клеток [5]. Гиперактивация фосфоинозитол-3-киназного пути зачастую участвует в развитии онкологических заболеваний. Более 50 % всех солидных опухолей имеют генные мутации, делеции или амплификации, которые приводят к гиперактивации сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR [7]. В этой связи фосфоинозитол-3-киназа (PI3K) вызывает повышенный интерес как мишени для таргетной противоопухолевой терапии. Современные ингибиторы PI3K, такие как иделалисиб, дувелисиб, апелисиб, дактолисиб, а также те, которые находятся в стадии клинических исследований (XL-765, XL-147, GDC0941, MK-2206, VQD-002 и др.), в основном, представляют собой производные пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, которые конкурируют с АТФ за связывание с активным сайтом фермента [8]. В настоящем обзоре обобщены данные последних достижений в области разработки азотсодержащих шестичленных гетероциклов — производных 1,3,5-триазина (s-триазина) — с высокой ингибирующей активностью в отношении PI3K.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ И ВИДЫ ИНГИБИТОРОВ PI3K

Один из важнейших сигнальных путей в эукариотических клетках, который играет значительную роль в контроле клеточного цикла, представлен системой PI3K/АКТ/mTOR, функция которой изменяется во время возникновения и прогрессирования опухоли [9]. При различных формах рака наблюдается чрезмерная активация этого пути, приводящая к снижению апоптоза и усилению пролиферации клеток [10]. Семейство

фосфоинозитол-3-киназ (PI3K) относится к группе цитозольных гетеродимерных липидных киназ, которые отвечают за перенос фосфатной группы от АТФ на различные субстраты. PI3K фосфорилируют фосфоинозитолы по 3'-ОН-гидроксильной группе с образованием фосфоинозитол-3-фосфатов [11]. На основе субстратной специфичности и гомологии последовательностей были идентифицированы три различных класса PI3K. Среди них активность PI3K класса I, по-видимому, имеет существенное значение во время онкогенеза. PI3K класса I в соответствии с механизмом их активации подразделяются на две группы: класс Ia и класс Ib. Класс Ia PI3K, в свою очередь, включает p110 α , p110 β и p110 δ подтипы, которые передают сигналы от многочисленных рецепторных тирозинкиназ (РТК). Класс Ib PI3K включает p110 γ подтип и управляется рецепторами, сопряженными с G-белками (GPCR) [9].

Активация PI3K класса I способствует их транслокации к плазматической мембране, где они катализируют фосфорилирование фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата [PtdIns (4,5)P₂ или PIP₂], что приводит к образованию важного вторичного мессенджера фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата [PtdIns(3,4,5)P₃ или PIP₃]. PIP₃ способствует рекрутированию к мембранно-сигнальным комплексам эффекторных белков, содержащих РН-домены (Pleckstrin Homology) [9, 12]. Так, данный процесс вызывает мембранную транслокацию 3-фосфоинозитол-зависимой протеинкиназы-1 (PDK1), которая связывается с доменом РН PIP₃, запуская каскад синтеза вторичных мессенджеров [13]. Опухолевый супрессор PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) отрицательно регулирует этот сигнальный путь, изменяя баланс PIP₂/PIP₃ в сторону неактивной формы PIP₂. Это подавляет активность АКТ, PDK1 и других белков, зависимых от PIP₃, тем самым блокируя передачу сигнала через путь PI3K/АКТ/mTOR [14].

Исследования показывают, что ген PIK3CA, кодирующий p110 α , часто мутирует у онкологических пациентов, а резистентность к лечению тесно связана с p110 α [15]. В связи с тем, что гиперактивация сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR способствует прогрессированию различных форм рака [11, 16], целенаправленное ингибирование компонентов данной системы является одной из стратегий при разработке новых таргетных препаратов на основе малых молекул [17].

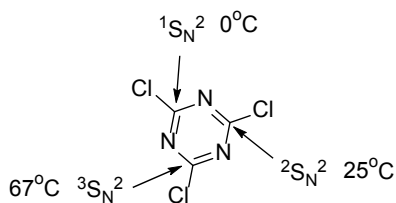


Рис. 1. Температурные условия замещения атомов хлора в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазине (цианурхлориде)

Fig. 1. Temperature conditions of substitution of chlorine atoms in 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (cyanuric chloride)

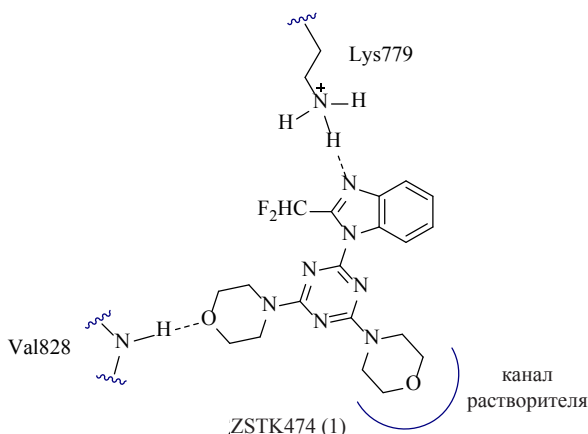


Рис. 2. Структура ингибитора ZSTK474 (1) и область взаимодействия его с PI3Kδ

Fig. 2. Structure of ZSTK474 (1) inhibitor and its area of interaction with PI3Kδ

Современные ингибиторы PI3K можно разделить на три основных класса [9].

- Ингибиторы пан-PI3K.

Ингибиторы пан-PI3K являются конкурентными ингибиторами АТФ и нацелены на все четыре изоформы класса I [10]. С одной стороны, их одновременная блокада является эффективным подходом к ограничению пролиферации и выживания опухолевых клеток. С другой стороны, было показано, что неселективное ингибирование всего пути приводит к существенным нежелательным реакциям.

- Селективные ингибиторы α , β , γ и δ изоформ PI3K.

Для снижения риска возникновения нежелательных явлений, включая иммуносупрессию и нарушение толерантности к глюкозе, были разработаны конкурентные ингибиторы АТФ, селективные для каждой из изоформ PI3K класса I. По сравнению с ингибиторами пан-PI3K, изоформ-селективные ингибиторы PI3K демонстрируют повышенную эффективность и лучший профиль безопасности [18].

- Ингибиторы бифункционального действия.

Перспективным направлением медицинской химии является разработка противоопухолевых агентов, оказывающих влияние одновременно на две биологические мишени. Это могут быть ферменты внутри одного сигнального пути, например,

РАМ (PI3K/mTOR). Так, как было отмечено выше, для увеличения эффективности противоопухолевой терапии применяют ингибиторы PI3K класса I, поскольку именно их активирующая мутация PIK-3CA выявляется при развитии нескольких видов рака человека, включая колоректальный рак, рак молочной железы, легких, желудка, предстательной железы, рак шейки матки и др. [19]. В свою очередь, разработано несколько ингибиторов mTOR (эверолимус, темсиролимус и др.). Однако применение ингибиторов mTOR может приводить к развитию резистентности в результате активации негативной регуляции через АКТ, снижая эффективность лечения [20]. Вместе с тем, исследования показали, что бифункциональные ингибиторы PI3K/mTOR проявляют высокую активность с меньшей лекарственной устойчивостью у онкологических пациентов [21]. Также стоит отметить, что ведутся разработки бифункциональных таргетных препаратов, действующих на ферменты разных сигнальных путей, например, РАМ и RRME [22].

ИНГИБИТОРЫ PI3K НА ОСНОВЕ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ

В медицинской химии 1,3,5-триазиновый цикл рассматривается как весьма удобный скаффолд, вводя в структуру которого различные заместители, можно получать соединения с различными видами биологической активности [23–32]. Для синтеза 2,4,6-замещенных производных 1,3,5-триазина в качестве прекурсора часто применяют 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (цианурхлорид) (рис. 1). К преимуществам цианурхлорида относятся возможность введения в данный гетероцикл различных заместителей посредством последовательного нуклеофильного замещения атомов хлора, варьируя температурный режим реакции. Так, первый атом хлора селективно замещается при 0 °C, второй — при температуре 25 °C, а третий — при нагревании реакционной массы до 65–67 °C (рис. 1) [33, 34].

На настоящий момент описаны различные производные 1,3,5-триазина, показавшие высокую ингибирующую активность в отношении PI3K. Некоторые из них находятся на различных стадиях клинических исследований (например, ZSTK474, ST-162, ST-168), или уже используются в качестве лекарственных средств (гедатолисиб, бимиралисиб) [32]. Как упоминалось выше, большинство ингибиторов PI3K связываются с АТФ-связывающим карманом белка, который включает три основные области: аффинный карман, участок связывания шарнира и канал растворителя [35]. Известные ингибиторы PI3K часто содержат в своей структуре один или два морфолиновых цикла для обеспечения необходимых взаимодействий с шарнирной областью. Также успешным оказалось введение в структуру 1,3,5-триазина бензимидазольного

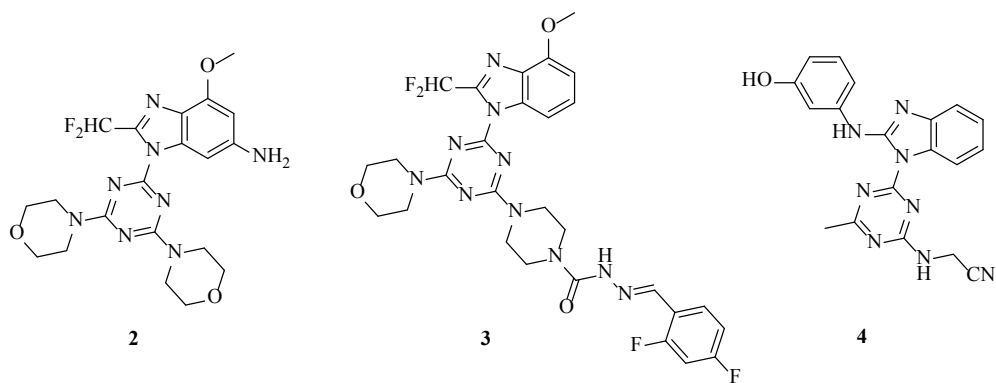


Рис. 3. Структуры ингибиторов PI3K на основе производных 1,3,5-триазина, содержащих бензимидазольный фрагмент в качестве заместителя

Fig. 3. The structures of PI3K inhibitors based on derivatives of 1,3,5-triazine, that consist benzimidazole moiety as a substituent

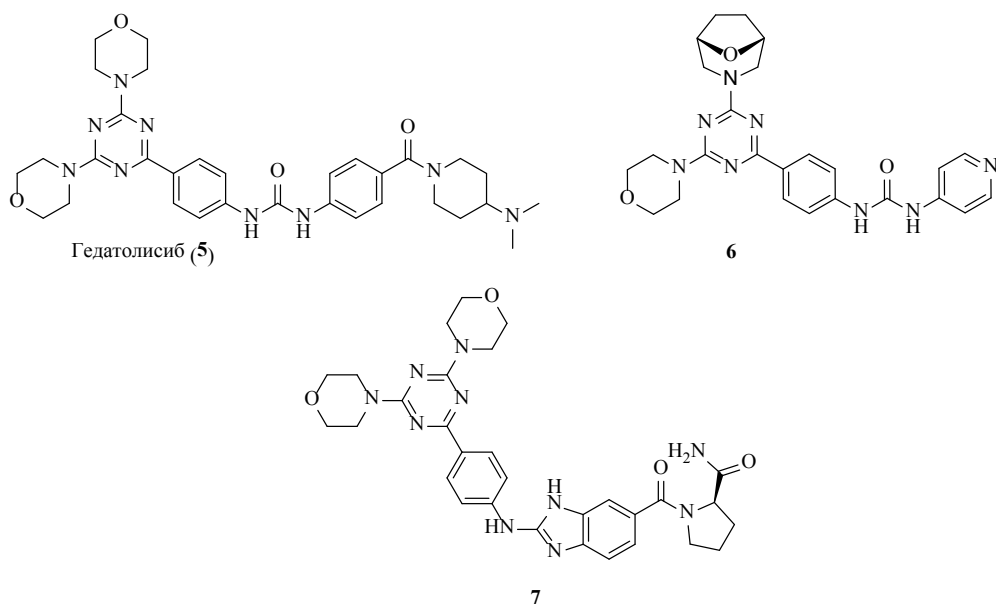


Рис. 4. Структуры гедатолисиба и его аналогов
Fig. 4. The structures of gedatolisib and its analogues

фрагмента в качестве заместителя. Например, 1,3,5-триазин ZSTK474 (1) является ингибитором PI3K пан-класса и ингибирует p110 α , p110 β , p110 γ и p110 δ с IC₅₀ 16,0, 44,0, 5,0 и 49,0 нМ соответственно (рис. 2) [36, 37].

В работе Y. Wang et al. (2022) [35] методом молекулярного докинга показано, что в со-кристаллической структуре соединения ZSTK474 (1) с PI3K δ один из морфолинов в ZSTK474 (1) образует водородную связь с амидной группой Val828 основной цепи шарнирной области, а атом азота бензимидазола участвует в образовании водородной связи с ионизованной аминогруппой в боковой цепи Lys779 (рис. 2).

В дальнейшем с целью улучшения характеристик проводилась модификация структуры соединения ZSTK474 (1) за счет введения заместителей в бензимидазольный фрагмент. Так, в работе G. W. Rewcastle et al. (2011) [36] описан синтез ряда производных 1,3,5-триазина, среди которых соеди-

нение 2 (рис. 3) показало самую высокую ингибирующую активность с IC₅₀ = 0,22 нМ в отношении p110 α .

Y. Wang et al. (2023) описали соединение 3 (рис. 3), в котором помимо одного морфолинового цикла был введен N-замещенный пиперазиновый фрагмент [38]. Соединение 3 проявило значительную ингибирующую активность в отношении PI3K α с IC₅₀ = 0,32 нМ.

В работе A. L. Smith et al. (2012) получен 2,4,6-тризамещенный 1,3,5-триазин 4, не содержащий морфолиновых циклов (рис. 3), однако обладающий двойной ингибирующей активностью как в отношении PI3K α (IC₅₀ = 2,0 нМ), так и mTOR (IC₅₀ = 7,0 нМ) [39].

A. M. Venkatesan et al. (2010) получили ингибитор на основе диморфолинсодержащего 1,3,5-триазина 5 (Gedatolisib, PKI587) с бифункциональной ингибирующей активностью в отношении PI3K и mTOR (рис. 4) [40]. Соединение 5 показало

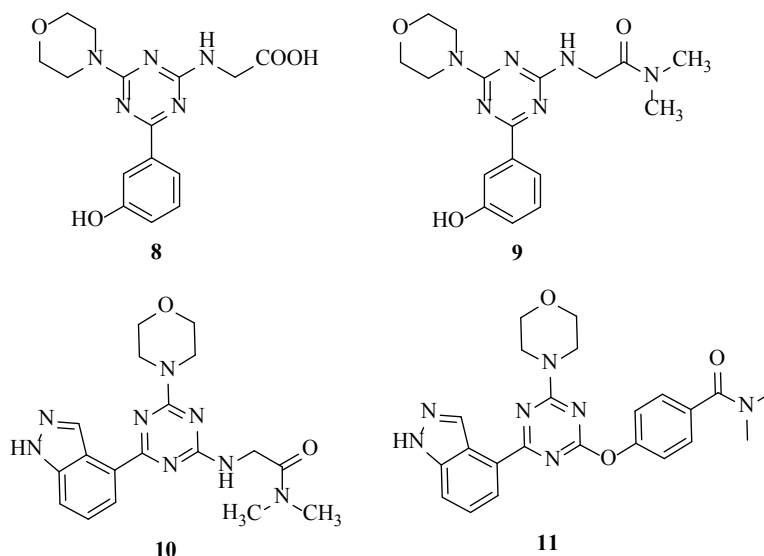


Рис. 5. Структуры ингибиторов PI3K на основе морфолин-*s*-триазенов с фенольными и индазольными заместителями

Fig. 5. The structures of PI3K inhibitors based on morpholine-*s*-triazines with phenolic and indazole substituents

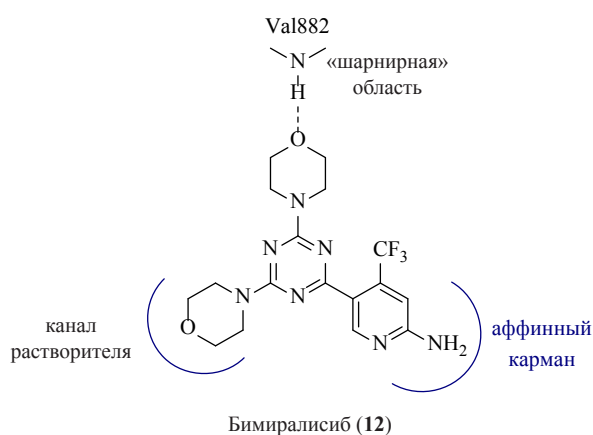


Рис. 6. Структура бимиралисиба (12) и область взаимодействия с PI3K

Fig. 6. Structure of bimiralisib (12) and its area of interaction with PI3K

высокие значения ингибирования в отношении PI3K α и mTOR с IC₅₀ = 0,4 и 1,6 нМ соответственно. Соединение 5 прошло клинические исследования и используется в противоопухолевой терапии под коммерческим названием гедатолисиб [41]. В дальнейшем была проведена модификация структуры гедатолисиба посредством замены одного из морфолиновых циклов на 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октановый фрагмент. Таким образом, было получено соединение 6 с высокой эффективностью (PI3K α IC₅₀ = 8,0 нМ; mTOR IC₅₀ = 0,4 нМ) и возможностью перорального применения (рис. 4) [42].

Т. Т. Wu et al. (2020) получена серия 1,3,5-триазинов, из которых соединение 7 (рис. 4) показало активность, сопоставимую с действием гедатолисиба (PI3K α IC₅₀ = 7,30 ± 1,3 нМ; mTOR IC₅₀ = 5,6 ± 1,4 нМ) [43].

Компания Sphaera Pharma при исследовании ингибиторов PI3K класса I выявила наиболее перспективное соединение 8 на основе морфолин-*s*-триазинового скаффолда (IC₅₀ = 0,9 мкМ в отношении PI3K α) (рис. 5) [31, 44]. Последующая модификация соединения 8 посредством замены фенольной группы на иные фрагменты привела к полной потере активности, что подчеркнуло важность наличия донорного фрагмента, участвующего в образовании водородной связи для проявления веществом ингибирующей активности в отношении PI3K [31]. Модификация структуры соединения 8 за счет замены карбоксильной группы глицинового фрагмента на амидную, метиламидную и диметиламидную группы привело к получению веществ, также проявляющих значительное ингибирующее действие в отношении PI3K α , среди которых наилучшие данные были получены для соединения 9 (IC₅₀ = 0,5 мкМ в отношении PI3K α) (рис. 5). Несмотря на важность фенольного заместителя, было принято решение сконцентрироваться на его замене, поскольку присутствие данного фрагмента зачастую приводит к неудовлетворительным свойствам, а именно: абсорбции, распределения, метаболизма, выведения и фармакокинетики (ADME/PK) [45]. Альтернативой стал фрагмент индазола в соединении 10 (IC₅₀ = 1,1 мкМ в отношении PI3K α) (рис. 5). Дальнейшая оптимизация привела к замене 2-амино-*N,N*-диметилацетамида на 3-оксо-*N,N*-диметилбензамид, в результате чего было получено высокоактивное соединение 11 (IC₅₀ = 60,0 нМ; PI3K α) (рис. 5) с пероральной биодоступностью [46]. Кроме того, соединение 11 продемонстрировало отличную метаболическую стабильность и отсутствие ингибирования hERG-каналов.

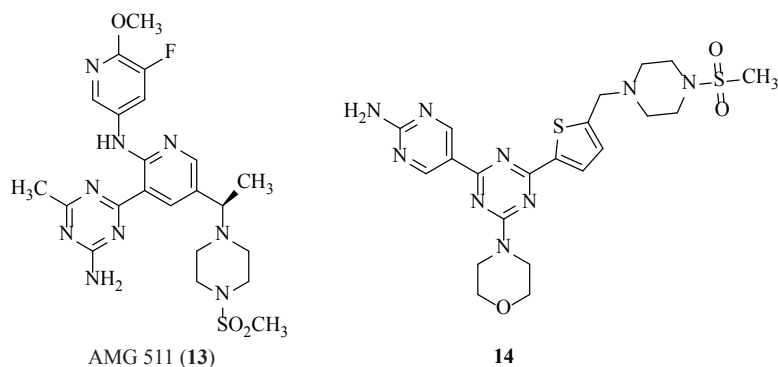


Рис. 7. Структуры производных 1,3,5-триазина, содержащие N-(метилсульфонил) пиперазиновые фрагменты
 Fig. 7. The structures of 1,3,5-triazine derivatives containing N-(methylsulfonyl) piperazine fragments

Бимиралисиб (PQR309) (12) (рис. 6) двойной ингибитор PI3K/mTOR, в основе которого также находится 1,3,5-триазин, содержащий два морфолиновых цикла, а также фрагмент 4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Показано, что бимиралисиб (12), активный в отношении PI3K α и mTOR (IC_{50} = 33,0 нМ и 89,0 нМ соответственно), способен проникать через гематоэнцефалический барьер и может использоваться перорально. Данный препарат доказал свою эффективность при лечении лимфомы как в режиме монотерапии, так и при комбинированном лечении [35, 47]. Более того, на второй фазе клинических исследований соединение 12 показало минимальные побочные действия и высокую эффективность в отношении саркомы Юинга, колоректального рака, рака молочной железы, яичников, бартолиновой железы и легких, мезотелиомы, карциномы эндометрия, опухолей головы и шеи и рака шейки матки [48]. Несмотря на весьма умеренную активность в отношении киназы mTOR, данное обстоятельство не рассматривается как недостаток бимиралисиба (12) и не повлияло на возможность его использования в терапевтической практике в связи с тем, что постоянная передача сигналов mTOR может приводить к резистентности ингибирования PI3K. Кроме того, получены данные, свидетельствующие о том, что селективное ингибирование mTORC1 инициирует положительные обратные связи, приводящие к гиперактивации PI3K [49, 50].

Согласно данным молекулярного докинга, один из морфолиновых циклов бимиралисиба (12), подобно ингибитору ZSTK474 (1), вовлечен в образование водородной связи с амидной группой Val882 основной цепи шарнирной области; фрагмент 4-(трифторметил)пиридин-2-амин располагается в аффинном кармане (рис. 6) [35].

Описаны производные 1,3,5-триазина, обладающие ингибирующей активностью в отношении PI3K, содержащие в своей структуре N-(метилсульфонил)пиперазиновые фрагменты. Так, 1,3,5-триазин AMG 511 (13) (рис. 7), дошедший

до стадий клинических исследований, относится к ингибиторам PI3K пан-класса I [37]. Соединение 13 также содержит замещенный пиридиновый цикл. 1,3,5-триазин AMG 511 (13) продемонстрировал значительную противоопухолевую активность *in vivo*, обусловленную блокированием пути PI3K (EC_{50} 228 нг/мл на модели карциномы печени мыши).

Описаны и другие успешные примеры производных 1,3,5-триазина, содержащие N-(метилсульфонил)пиперазиновые фрагменты. Так, В. Zhang et al. (2020) получили серию соединений, из которых 1,3,5-триазин 14, содержащий в том числе морфолиновый цикл, 2-аминопиридиноновый и тиофеновый фрагменты (рис. 7), показал наилучшие результаты в отношении PI3K α и mTOR с IC_{50} = 7,0 и 48,0 нМ соответственно [51].

Сигнальный путь RRME (Ras/RAF/MEK/ERK) представляет собой еще один важный механизм, который нарушается в результате генетических мутаций в генах RAS, RAF или MEK, что приводит к усиленной пролиферации клеток и активному ангиогенезу [52]. Например, соматическая миссенс-мутация гена BRAF ассоциируется с развитием различных видов рака у человека. Наиболее распространенной формой мутации является BRAF V600E, которая, как установлено, остается постоянно активной в клетках карциномы [53]. Н. Y. Wang et al. (2018) показали возможность получения бифункциональных соединений на основе морфолино-s-триазинового скаффолда, воздействующих на пути PAM и RRME [22]. При разработке новых бифункциональных ингибиторов за основу были взяты основные структурные фрагменты хорошо зарекомендовавших себя ингибиторов PI3K (VS-5584 (15)) и (BRAF RAF709 (16)) (рис. 8). В результате «объединения» фрагментов, образующих ключевые взаимодействия с соответствующими сайтами связывания киназ, получен ряд замещенных s-триазинов, из которых лучшим оказалось соединение 17 (IC_{50} = 15,1 нМ в отношении PI3K α ; IC_{50} = 118,0 нМ в отношении BRAF^{V600E}) (рис. 8).

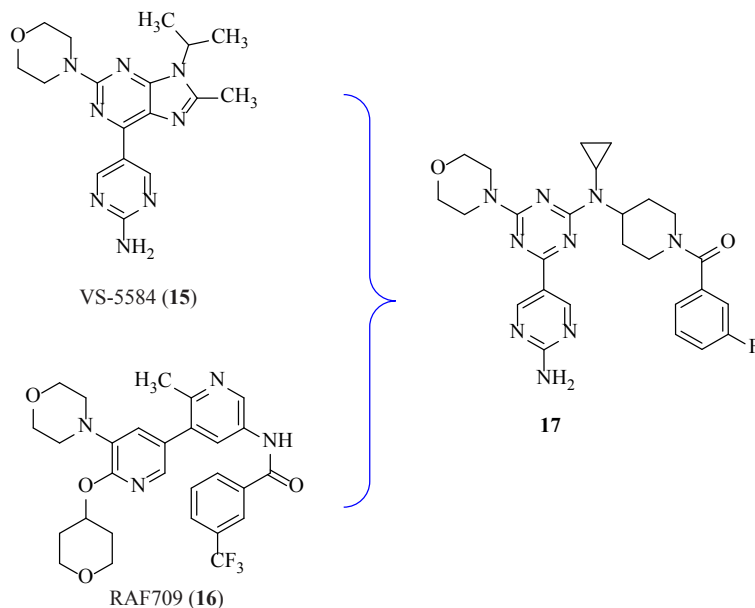


Рис. 8. Стратегия дизайна бифункционального ингибитора PI3K и BRAF (17)

Fig. 8. The strategy for designing a bifunctional inhibitor of PI3K and BRAF (17)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная тактика лечения рака основывается на применении таргетных препаратов, селективно действующих на определенные биологические мишени, сигнальные пути и др. Фосфоинозитол-3-киназный сигнальный путь является одним из универсальных сигнальных механизмов, присутствующих в большинстве клеток организма человека, и играет ключевую роль в регуляции таких процессов, как метаболизм и пролиферация. Нарушения в работе данного сигнального пути часто ассоциируются с развитием различных онкологических заболеваний. Повышенная активность PI3K/АКТ-сигнального каскада способствует неконтролируемому делению клеток, подавлению апоптоза и формированию лекарственной устойчивости, что делает его важной мишенью для разработки современных таргетных противоопухолевых агентов. 1,3,5-триазиновый цикл является перспективным скаффолдом при разработке препаратов, обладающих ингибирующей активностью в отношении PI3K. При варьировании заместителей в триазиновом цикле хорошо зарекомендовала себя конструкция s-триазин — морфолин, именно она встречается в большинстве ингибиторов с высокой активностью. На примере таких препаратов, как бимиралисиб и гедатолисиб, показана перспективность разработки таргетных препаратов двойного действия, которые позволяют осуществлять блокирование сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR путем ингибирования активности PI3K и серин/треониновой киназы mTOR.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhong L., Li Y., Xiong L. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>.
- Корман Д. Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. – М.: Практическая медицина, 2014. – С. 333.
- Lee S. Y., Oh S. C. Changing strategies for target therapy in gastric cancer // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 1179–1189. <https://doi.org/10.3748/WJG.V22.I3.1179>.
- Valerio L., Pieruzzi L., Giani C. et al. Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art // *Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 29, № 5. – P. 316–324. <https://doi.org/10.1016/J.CLON.2017.02.009>.
- Min H. Y., Lee H. Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment // *Experimental and Molecular Medicine*. – 2022. – Vol. 54. – P. 1670–1694. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00864-3>.
- Yu M., Chen J., Xu Z. et al. Development and safety of PI3K inhibitors in cancer // *Archives of Toxicology*. – 2023. –

Vol. 97. – P. 635–650. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03440-4>.

7. Liu P., Cheng H., Roberts T. M., Zhao J. J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2009. – Vol. 8. – P. 627–644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>.

8. Vanhaesebroeck B., Perry M. W. D., Brown J. R. et al. PI3K inhibitors are finally coming of age. *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2021. – Vol. 20. – P. 741–769. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00209-1>.

9. Occhiuzzi M. A., Lico G., Ioele G. et al. Recent advances in PI3K/PKB/mTOR inhibitors as new anticancer agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 246. – P. 114971. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114971>.

10. Sirico M., D'Angelo A., Gianni C. et al. Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 703. <https://doi.org/10.3390/cancers15030703>.

11. Mansour M., Lasheen D., Gaber H., Abouzid K. Elaborating piperazinyl-furoprymidine based scaffolds as phosphoinositid-3-kinase enzyme alpha (PI3K α) inhibitors to combat pancreatic cancer // *RSC Advances*. – 2020. – Vol. 10. – P. 32103–32112. <https://doi.org/10.1039/D0RA06428A>.

12. Naeem M., Iqbal M. O., Khan H. et al. A Review of Twenty Years of Research on the Regulation of Signaling Pathways by Natural Products in Breast Cancer // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 11. – P. 3412. <https://doi.org/10.3390/molecules27113412>.

13. Xian Q., Zhu D. The Involvement of WDHD1 in the Occurrence of Esophageal Cancer as a Downstream Target of PI3K/AKT Pathway // *Journal of Oncology*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 871188. <https://doi.org/10.1155/2022/5871188>.

14. Di Blasio L., Gagliardi P. A., Puliato A., Primo L. Serine/threonine kinase 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) as a key regulator of cell migration and cancer dissemination // *Cancers*. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 25. <https://doi.org/10.3390/cancers9030025>.

15. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High Frequency of Mutations of the PIK3CA Gene in Human Cancers // *Science*. – 2004. – Vol. 304, № 5670. – P. 554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>.

16. Glaviano A., Foo A., Lam H. et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer // *Molecular Cancer*. – 2023. – Vol. 22. – P. 138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>.

17. Asati V., Mahapatra D. K., Bharti S. K. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 109. – P. 314–341. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.012>.

18. Ellis H., Ma C. X. PI3K Inhibitors in Breast Cancer Therapy // *Current Oncology Reports*. – 2019. – Vol. 21. – P. 110. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0846-7>.

19. Castel P., Toska E., Engelman J. A., Scaltriti M. The present and future of PI3K inhibitors for cancer therapy // *Nature Cancer*. – 2021. – Vol. 2. – P. 587–597. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00218-4>.

20. Faes S., Demartines N., Dormond O. Resistance to mTORC1 Inhibitors in Cancer Therapy: From Kinase Mutations to Intratumoral Heterogeneity of Kinase Activity // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1726078. <https://doi.org/10.1155/2017/1726078>.

21. Fan Q. W., Knight Z. A., Goldenberg D. D. et al. A dual PI3 kinase/mTOR inhibitor reveals emergent efficacy in glioma // *Cancer Cell*. – 2006. – Vol. 9, № 5. – P. 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.03.029>.

22. Wang H. Y., Shen Y., Zhang H. et al. Discovery of 2-(aminopyrimidin-5-yl)-4-(morpholin-4-yl)-6- substituted triazine as PI3K and BRAF dual inhibitor // *Future Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 10, № 20. – P. 2445–2455. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0145>.

23. Dai Q., Sun Q., Ouyang X. et al. Antitumor Activity of s-Triazine Derivatives: A Systematic Review // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, № 11. – P. 4278. <https://doi.org/10.3390/molecules28114278>.

24. Rathod B., Pawar S., Puri S. et al. Recent Advancements and Developments in the Biological Importance of 1,3,5-Triazines // *ChemistrySelect*. – 2024. – Vol. 9, № 12. – e202303655. <https://doi.org/10.1002/slct.202303655>.

25. Dong G., Jiang Y., Zhang F. et al. Recent updates on 1,2,3-, 1,2,4-, and 1,3,5-triazine hybrids (2017–present): The anticancer activity, structure–activity relationships, and mechanisms of action // *Archiv der Pharmazie*. – 2023. – Vol. 356, № 3. – P. 2200479. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200479>.

26. Dubey P., Pathak D. P., Ali F. et al. In-vitro Evaluation of Triazine Scaffold for Anticancer Drug Development: A Review // *Current Drug Discovery Technologies*. – 2023. – Vol. 21, № 2. – P. 2200479. <https://doi.org/10.2174/1570163820666230717161610>.

27. Gangasani J. K., Yarasi S., Naidu V. G. M., Vaidya J. R. Triazine based chemical entities for anticancer activity // *Physical Sciences Reviews*. – 2023. – Vol. 8, № 10. – P. 3545–3575. <https://doi.org/10.1515/psr-2022-0005>.

28. Maliszewski D., Drozdowska D. Recent Advances in the Biological Activity of s-Triazine Core Compounds // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15, № 2. – P. 221. <https://doi.org/10.3390/ph15020221>.

29. Singla P., Luxami V., Paul K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 102. – P. 39–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.037>.

30. Liu B. A Systematic Review on Antitumor Agents with 1, 3, 5-triazines // *Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 131–148. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000255>.

31. Lim H. Y., Dolzhenko A. V. 1,3,5-Triazine as a promising scaffold in the development of therapeutic agents against breast cancer // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 276. – P. 116680. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116680>.

32. Ali M. I., Naseer M. M. Recent biological applications of heterocyclic hybrids containing s-triazine scaffold // *RSC Advances*. – 2023. – Vol. 13. – P. 30462–30490. <https://doi.org/10.1039/d3ra05953g>.

33. Karataş Ö., Ceylan Y., Koc Z. 2,4,6-Tris(p-aminoanilino)-1,3,5-triazine: Synthesis and Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Analysis // *Sakarya University Journal of Science*. – 2022. – Vol. 26. – P. 1170–1179. <https://doi.org/10.16984/saufenbilder.1135112>.

34. Sonawane R. P., Sikervar V., Sasmal S. 1,3,5-Triazines // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. – 2022. – Vol. 9. – P. 181–283. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00018-4>.

35. Wang Y., Tortorella M. Molecular design of dual inhibitors of PI3K and potential molecular target of cancer for its treatment: A review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 228. – P. 114039. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114039>.

36. Rewcastle G. W., Gamage S. A., Flanagan J. U. et al. Synthesis and biological evaluation of novel analogues of the pan class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor 2-(difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474) // *Journal of Me-*

dicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 54, № 20. – P. 7105–7126. <https://doi.org/10.1021/jm200688y>.

37. Yaguchi S. I., Fukui Y., Koshimizu I. et al. Antitumor activity of ZSTK474, a new phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor // Journal of the National Cancer Institute. – 2006. – Vol. 98, № 8. – P. 545–556. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj133>.

38. Wang Y., Liu Y., Ge T. et al. Based on 2-(difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474), design, synthesis and biological evaluation of novel PI3K α selective inhibitors // Bioorganic Chemistry. – 2023. – Vol. 130. – P. 106211. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106211>.

39. Smith A. L., D'Angelo N. D., Bo Y. Y. et al. Structure-Based Design of a Novel Series of Potent, Selective Inhibitors of the Class I Phosphatidylinositol 3-Kinases // Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 5188–5219. <https://doi.org/10.1021/jm300184s>.

40. Venkatesan A. M., Dehnhardt C. M., Delos Santos E. et al. Bis(morpholino-1,3,5-triazine) Derivatives: Potent Adenosine 5'-Triphosphate Competitive Phosphatidylinositol-3-kinase/Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: Discovery of Compound 26 (PKI-587), a Highly Efficacious Dual Inhibitor // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 53, № 6. – P. 2636–2645. <https://doi.org/10.1021/jm901830p>.

41. Rossetti S., Broege A., Sen A. et al. Gedatolisib shows superior potency and efficacy versus single-node PI3K/AKT/mTOR inhibitors in breast cancer models // NPJ Breast Cancer. – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 40. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00648-0>.

42. Venkatesan A. M., Chen Z., dos Santos O. et al. PKI-179: An orally efficacious dual phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2010. – Vol. 20, № 19. – P. 5869–5873. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.104>.

43. Wu T. T., Guo Q. Q., Chen Z. L. et al. Design, synthesis and bioevaluation of novel substituted triazines as potential dual PI3K/mTOR inhibitors // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 204. – P. 112637. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112637>.

44. Andrs M., Korabecny J., Jun D. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (PIKK) inhibitors: Importance of the morpholine ring // Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 58, № 1. – P. 41–71. <https://doi.org/10.1021/jm501026z>.

45. Doogue M. P., Polasek T. M. The ABCD of clinical pharmacokinetics // Therapeutic Advances in Drug Safety. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 5–7. <https://doi.org/10.1177/2042098612469335>.

46. Dugar S., Hollinger F. P., Mahajan D. et al. Discovery of Novel and Orally Bioavailable Inhibitors of PI3 Kinase Based on Indazole Substituted Morpholino-Triazines // ACS Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 6, № 12. – P. 1190–1194. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00322>.

47. Collins G. P., Eyre T. A., Schmitz-Rohmer D. et al. A Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of the Dual mTORC1/2 and PI3K Inhibitor Bimiralisib (PQR309) in Relapsed, Refractory Lymphoma // HemaSphere. – 2021. – Vol. 5, № 11. – P. e656. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000656>.

48. Yang K., Tang X., Xu F. et al. PI3K/mTORC1/2 inhibitor PQR309 inhibits proliferation and induces apoptosis in human glioblastoma cells // Oncology Reports. – 2020. – Vol. 43, № 3. – P. 773–782. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7472>.

49. Rozengurt E., Soares H. P., Sinnet-Smith J. Suppression of feedback loops mediated by pi3k/mTOR induces multiple overactivation of compensatory pathways: An unintended

consequence leading to drug resistance // Molecular Cancer Therapeutics. – 2014. – Vol. 13, № 11. – P. 2477–2488. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0330>.

50. Gremke N., Besong I., Stroh A. et al. Targeting PI3K inhibitor resistance in breast cancer with metabolic drugs // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2025. – Vol. 10, № 1. – P. 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02180-4>.

51. Zhang B., Zhang Q., Xiao Z. et al. Design, synthesis and biological evaluation of substituted 2-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine derivatives as potential dual PI3K α /mTOR inhibitors // Bioorganic Chemistry. – 2020. – Vol. 95. – P. 103525. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103525>.

52. Wellbrock C., Karasarides M., Marais R. The RAF proteins take centre stage // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2004. – Vol. 5. – P. 875–885. <https://doi.org/10.1038/nrm1498>.

53. Davies H., Bignell G. R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. – 2002. – Vol. 417. – P. 949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.

REFERENCES

1. Zhong L., Li Y., Xiong L. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2021;6(1):201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>.

2. Korman D. B. Targets and mechanisms of action of antitumor drugs. Moscow, Practical medicine, 2014. 333 p. (In Russ.).

3. Lee S. Y., Oh S. C. Changing strategies for target therapy in gastric cancer // World Journal of Gastroenterology. 2016;22(3):1179–1189. <https://doi.org/10.3748/WJG.V22.I3.1179>.

4. Valerio L., Pieruzzi L., Giani C. et al. Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art // Clinical Oncology. 2017;29(5):316–324. <https://doi.org/10.1016/J.CLON.2017.02.009>.

5. Min H. Y., Lee H. Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment // Experimental and Molecular Medicine. 2022;54:1670–1694. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00864-3>.

6. Yu M., Chen J., Xu Z. et al. Development and safety of PI3K inhibitors in cancer // Archives of Toxicology. 2023;97:635–650. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03440-4>.

7. Liu P., Cheng H., Roberts T. M., Zhao J. J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. Nature Reviews Drug Discovery. 2009;8:627–644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>.

8. Vanhaesebroeck B., Perry M. W. D., Brown J. R. et al. PI3K inhibitors are finally coming of age. Nature Reviews Drug Discovery. 2021;20:741–769. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00209-1>.

9. Occhiuzzi M. A., Lico G., Ioele G. et al. Recent advances in PI3K/PKB/mTOR inhibitors as new anticancer agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2023;246:114971. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114971>.

10. Sirico M., D'Angelo A., Gianni C. et al. Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy // Cancers. 2023;15(3):703. <https://doi.org/10.3390/cancers15030703>.

11. Mansour M., Lasheen D., Gaber H., Abouzid K. Elaborating piperazinyl-fuopyrimidine based scaffolds as phosphoinositid-3-kinase enzyme alpha (PI3K α) inhibitors to combat pancreatic cancer // RSC Advances. 2020;10:32103–32112. <https://doi.org/10.1039/D0RA06428A>.

12. Naeem M., Iqbal M. O., Khan H. et al. A Review of Twenty Years of Research on the Regulation of Signaling Pathways by Natural Products in Breast Cancer // Mole-

- cules. 2022;27(11):3412. <https://doi.org/10.3390/molecules27113412>.
13. Xian Q., Zhu D. The Involvement of WDHD1 in the Occurrence of Esophageal Cancer as a Downstream Target of PI3K/AKT Pathway // *Journal of Oncology*. 2022;2022:871188. <https://doi.org/10.1155/2022/5871188>.
14. Di Blasio L., Gagliardi P. A., Puliafito A., Primo L. Serine/threonine kinase 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) as a key regulator of cell migration and cancer dissemination // *Cancers*. 2017;9(3):25. <https://doi.org/10.3390/cancers9030025>.
15. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High Frequency of Mutations of the PIK3CA Gene in Human Cancers // *Science*. 2004;304(5670):554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>.
16. Glaviano A., Foo A., Lam H. et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer // *Molecular Cancer*. 2023;22:138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>.
17. Asati V., Mahapatra D. K., Bharti S. K. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;109:314–341. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.012>.
18. Ellis H., Ma C. X. PI3K Inhibitors in Breast Cancer Therapy // *Current Oncology Reports*. 2019;21:110. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0846-7>.
19. Castel P., Toska E., Engelman J. A., Scaltriti M. The present and future of PI3K inhibitors for cancer therapy // *Nature Cancer*. 2021;2:587–597. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00218-4>.
20. Faes S., Demartines N., Dormond O. Resistance to mTORC1 Inhibitors in Cancer Therapy: From Kinase Mutations to Intratumoral Heterogeneity of Kinase Activity // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:1726078. <https://doi.org/10.1155/2017/1726078>.
21. Fan Q. W., Knight Z. A., Goldenberg D. D. et al. A dual PI3 kinase/mTOR inhibitor reveals emergent efficacy in glioma // *Cancer Cell*. 2006;9(5):341–349. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.03.029>.
22. Wang H. Y., Shen Y., Zhang H. et al. Discovery of 2-(aminopyrimidin-5-yl)-4-(morpholin-4-yl)-6-substituted triazine as PI3K and BRAF dual inhibitor // *Future Medicinal Chemistry*. 2018;10(20):2445–2455. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0145>.
23. Dai Q., Sun Q., Ouyang X. et al. Antitumor Activity of s-Triazine Derivatives: A Systematic Review // *Molecules*. 2023;28(11):4278. <https://doi.org/10.3390/molecules28114278>.
24. Rathod B., Pawar S., Puri S. et al. Recent Advancements and Developments in the Biological Importance of 1,3,5-Triazines // *ChemistrySelect*. 2024;9(12):e202303655. <https://doi.org/10.1002/slct.202303655>.
25. Dong G., Jiang Y., Zhang F. et al. Recent updates on 1,2,3-, 1,2,4-, and 1,3,5-triazine hybrids (2017–present): The anticancer activity, structure–activity relationships, and mechanisms of action // *Archiv der Pharmazie*. 2023;356(3):2200479. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200479>.
26. Dubey P., Pathak D. P., Ali F. et al. In-vitro Evaluation of Triazine Scaffold for Anticancer Drug Development: A Review // *Current Drug Discovery Technologies*. 2023;21(2):2200479. <https://doi.org/10.2174/1570163820666230717161610>.
27. Gangasani J. K., Yarasi S., Naidu V. G. M., Vaidya J. R. Triazine based chemical entities for anticancer activity // *Physical Sciences Reviews*. 2023;8(10):3545–3575. <https://doi.org/10.1515/psr-2022-0005>.
28. Maliszewski D., Drozdowska D. Recent Advances in the Biological Activity of s-Triazine Core Compounds // *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):221. <https://doi.org/10.3390/ph15020221>.
29. Singla P., Luxami V., Paul K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;102:39–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.037>.
30. Liu B. A Systematic Review on Antitumor Agents with 1, 3, 5-triazines // *Medicinal Chemistry*. 2015;5(3):131–148. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000255>.
31. Lim H. Y., Dolzhenko A. V. 1,3,5-Triazine as a promising scaffold in the development of therapeutic agents against breast cancer // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024;276:116680. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116680>.
32. Ali M. I., Naseer M. M. Recent biological applications of heterocyclic hybrids containing s-triazine scaffold // *RSC Advances*. 2023;13:30462–30490. <https://doi.org/10.1039/d3ra05953g>.
33. Karataş Ö., Ceylan Y., Koc Z. 2,4,6-Tris(p-aminoanilino)-1,3,5-triazine: Synthesis and Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Analysis // *Sakarya University Journal of Science*. 2022;26:1170–1179. <https://doi.org/10.16984/saufenbilder.1135112>.
34. Sonawane R. P., Sikervar V., Sasmal S. 1,3,5-Triazines // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. 2022;9:181–283. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00018-4>.
35. Wang Y., Tortorella M. Molecular design of dual inhibitors of PI3K and potential molecular target of cancer for its treatment: A review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;228:114039. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114039>.
36. Rewcastle G. W., Gamage S. A., Flanagan J. U. et al. Synthesis and biological evaluation of novel analogues of the pan class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor 2-(Difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1 H -benzimidazole (ZSTK474) // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;54(20):7105–7126. <https://doi.org/10.1021/jm200688y>.
37. Yaguchi S. I., Fukui Y., Koshimizu I. et al. Antitumor activity of ZSTK474, a new phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor // *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(8):545–556. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj133>.
38. Wang Y., Liu Y., Ge T. et al. Based on 2-(difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474), design, synthesis and biological evaluation of novel PI3K α selective inhibitors // *Bioorganic Chemistry*. 2023;130:106211. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106211>.
39. Smith A. L., D'Angelo N. D., Bo Y. Y. et al. Structure-Based Design of a Novel Series of Potent, Selective Inhibitors of the Class I Phosphatidylinositol 3-Kinases // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;55(11):5188–5219. <https://doi.org/10.1021/jm300184s>.
40. Venkatesan A. M., Dehnhardt C. M., Delos Santos E. et al. Bis(morpholino-1,3,5-triazine) Derivatives: Potent Adenosine 5'-Triphosphate Competitive Phosphatidylinositol-3-kinase/Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: Discovery of Compound 26 (PKI-587), a Highly Efficacious Dual Inhibitor // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;53(6):2636–2645. <https://doi.org/10.1021/jm901830p>.
41. Rossetti S., Broege A., Sen A. et al. Gedatolisib shows superior potency and efficacy versus single-node PI3K/AKT/mTOR inhibitors in breast cancer models // *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):40. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00648-0>.
42. Venkatesan A. M., Chen Z., dos Santos O. et al. PKI-179: An orally efficacious dual phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor //

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010;20(19):5869–5873. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.104>.

43. Wu T. T., Guo Q. Q., Chen Z. L. et al. Design, synthesis and bioevaluation of novel substituted triazines as potential dual PI3K/mTOR inhibitors // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;204:112637. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112637>.

44. Andrs M., Korabecny J., Jun D. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (PIKK) inhibitors: Importance of the morpholine ring // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;58(1):41–71. <https://doi.org/10.1021/jm501026z>.

45. Doogue M. P., Polasek T. M. The ABCD of clinical pharmacokinetics // *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2013;4(1):5–7. <https://doi.org/10.1177/2042098612469335>.

46. Dugar S., Hollinger F. P., Mahajan D. et al. Discovery of Novel and Orally Bioavailable Inhibitors of PI3 Kinase Based on Indazole Substituted Morpholino-Triazines // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2015;6(12):1190–1194. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00322>.

47. Collins G. P., Eyre T. A., Schmitz-Rohmer D. et al. A Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of the Dual mTORC1/2 and PI3K Inhibitor Bimiralisib (PQR309) in Relapsed, Refractory Lymphoma // *HemaSphere*. 2021;5(11):e656. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000656>.

48. Yang K., Tang X., Xu F. et al. PI3K/mTORC1/2 inhibitor PQR309 inhibits proliferation and induces apoptosis in human glioblastoma cells // *Oncology Reports*. 2020;43(3):773–782. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7472>.

49. Rozengurt E., Soares H. P., Sinnett-Smith J. Suppression of feedback loops mediated by pi3k/mTOR induces multiple overactivation of compensatory pathways: An unintended consequence leading to drug resistance // *Molecular Cancer Therapeutics*. 2014;13(11):2477–2488. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0330>.

50. Gremke N., Besong I., Stroh A. et al. Targeting PI3K inhibitor resistance in breast cancer with metabolic drugs // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02180-4>.

51. Zhang B., Zhang Q., Xiao Z. et al. Design, synthesis and biological evaluation of substituted 2-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine derivatives as potential dual PI3K α /mTOR inhibitors // *Bioorganic Chemistry*. 2020;95:103525. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103525>.

52. Wellbrock C., Karasarides M., Marais R. The RAF proteins take centre stage // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2004;5:875–885. <https://doi.org/10.1038/nrm1498>.

53. Davies H., Bignell G. R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // *Nature*. 2002;417:949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.

Информация об авторах

Чернов Иван Сергеевич, аспирант кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-8950-884X; **Попова Елена Александровна**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6513-6983; **Протас Александра Владимировна**, кандидат химических наук, доцент кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1920-9360; **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник кафедры химии твердого тела Института химии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Семенов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры химии твердого тела Института химии, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044.

Information about authors

Chernov Ivan S., Postgraduate Student of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-8950-884X; **Popova Elena A.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6513-6983; **Protas Aleksandra V.**, Cand. of Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1920-9360; **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemistry, St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044.