

УДК 547.853.1 + 547.789.1

# СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОПИРИМИДИНОВ – НОВЫХ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНОВЫХ КИНАЗ

© 2019 г. Н. В. Столповская\*, А. А. Кружилин, А. В. Зорина, Х. С. Шихалиев,  
И. В. Леденева, Е. А. Кошелева, Д. Ю. Вандышев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская пл. 1  
\*e-mail: stolpovskaya@chem.vsu.ru

Поступила в редакцию 25 февраля 2019 г.

После доработки 18 апреля 2019 г.

Принята к публикации 22 апреля 2019 г.

Предложен способ получения ряда *N*-(4- $R^1$ -5- $R^2$ -пиримидин-2-ил)-*N*-(4- $R^3$ -5- $R^4$ -тиазол-2-ил)-аминов и *N*-(4- $R^5$ -5- $R^7$ -пиримидин-2-ил)-тиомочевин реакцией этоксиметиленпроизводных малоновой и ацетоуксусной кислот с тиазол-2-илгуанидинами и амидинотиомочевинной соответственно. Первичный биоскрининг показал высокое ингибирующее действие в отношении различных протеинкиназ полученных таким образом этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты.

**Ключевые слова:** пиримидины, тиазолы, ингибиторы протоеинкиназ, тирозинкиназа EGFR, амидинотиомочевина.

**DOI:** 10.1134/S051474921909009X

Одним из важнейших направлений синтеза новых органических структур на сегодняшний день является разработка средств для лечения онкологических заболеваний. Основные успехи в этой области в последние годы связаны с созданием таргетных ингибиторов киназ – препаратов направленного патогенетического действия. При этом наблюдается тенденция к использованию низкомолекулярных органических соединений в качестве ингибиторов киназ.

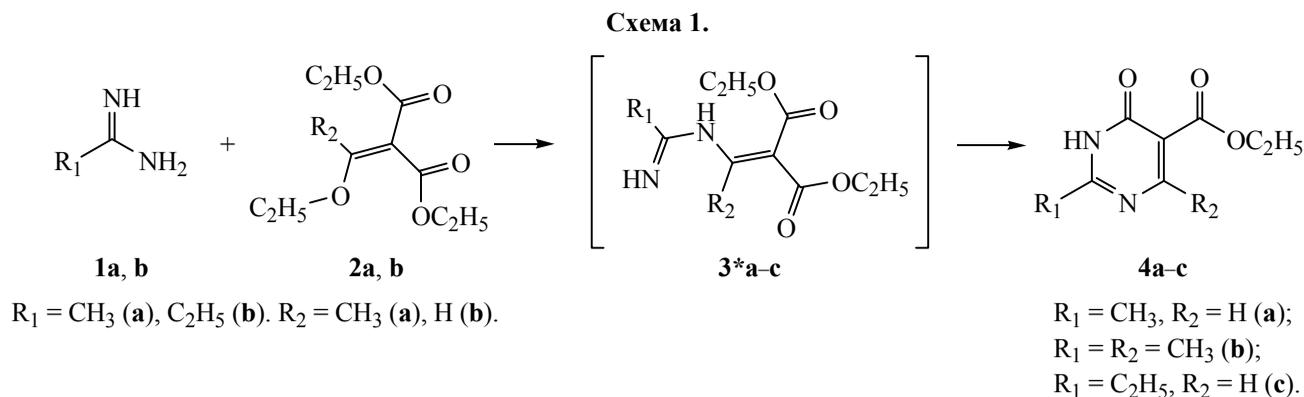
Так, в структуру применяемых на настоящий момент ингибиторов тирозинкиназы EGFR – эрлотиниба и gefитиниба – входит фрагмент аминопиримидина [1, 2], в связи с этим представляет интерес поиск новых ингибиторов данной киназы среди производных этой гетероциклической системы. В данной работе представлен синтез соединений ряда пиримидин-2-илтиомочевин, а также результаты их первичного биологического скрининга в отношении ряда тирозинкиназ.

Среди всевозможных способов циклизации производных гуанидина для построения пиримидинового цикла в отдельную группу стоит выде-

лить реакции гуанидинов с метиленактивными производными дикарбонильных соединений. В большинстве случаев данные реакции протекают по одному принципиальному механизму: на первой стадии происходит замещение этоксильной группы на аминогруппу гуанидина. На второй стадии происходит циклизация с участием одной из карбонильных групп и иминогруппы субстрата (схема 1). В результате получают пиримидины, содержащие различные заместители в положениях 4, 5, 6 [3–6].

Помимо алкоксиметиленпроизводных 1,3-дикарбонильных соединений высоким синтетическим потенциалом обладают их арилиденпроизводные. Изучены особенности их взаимодействия с ацетамидином, бензамидином, гуанидином и 1,1-диметилгуанидином [7–9] с образованием 4,5,6-тризамещенных пиримидинов. При этом в разных источниках упоминаются различные условия проведения такого взаимодействия, вплоть до достаточно мягких, таких как перемешивание при комнатной температуре (схема 2).

Для производных тиомочевин изучены аналогичные превращения с участием этоксиметилен-



производных малоновой кислоты. Так авторами обзорной статьи [10] на примере тиомочевин и ее замещенных описаны различные реакции с метиленактивными соединениями, в том числе и этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты. В ходе подобных превращений образуются пиридинтионы с различными заместителями в положениях 4, 5, 6 гетероцикла. При этом указывается, что атом серы не участвует в превращениях, реакция протекает по амидиновому фрагменту (схема 3).

Целью настоящего исследования было изучение взаимодействия амидинотиомочевин **19** с этоксиметиленпроизводными диэтилмалоната **11**, ацето-

уксусного эфира **13**, малонодинитрила **20** для получения пиридинсодержащих производных тиомочевин и изучения их ингибирующего действия в отношении ряда тирозинкиназ.

Ожидаемо, взаимодействие протекало с участием амидинового фрагмента молекулы амидинотиомочевин. Вероятно, как и в случае некоторых гуанидинов [11] реализуется двухстадийный процесс, где первая стадия – замещение этоксильной группы под действием нуклеофильной аминогруппы гуанидинового фрагмента амидинотиомочевин, вторая – внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминогруппы к электрофильному атому углерода интермедиата (схема 4).

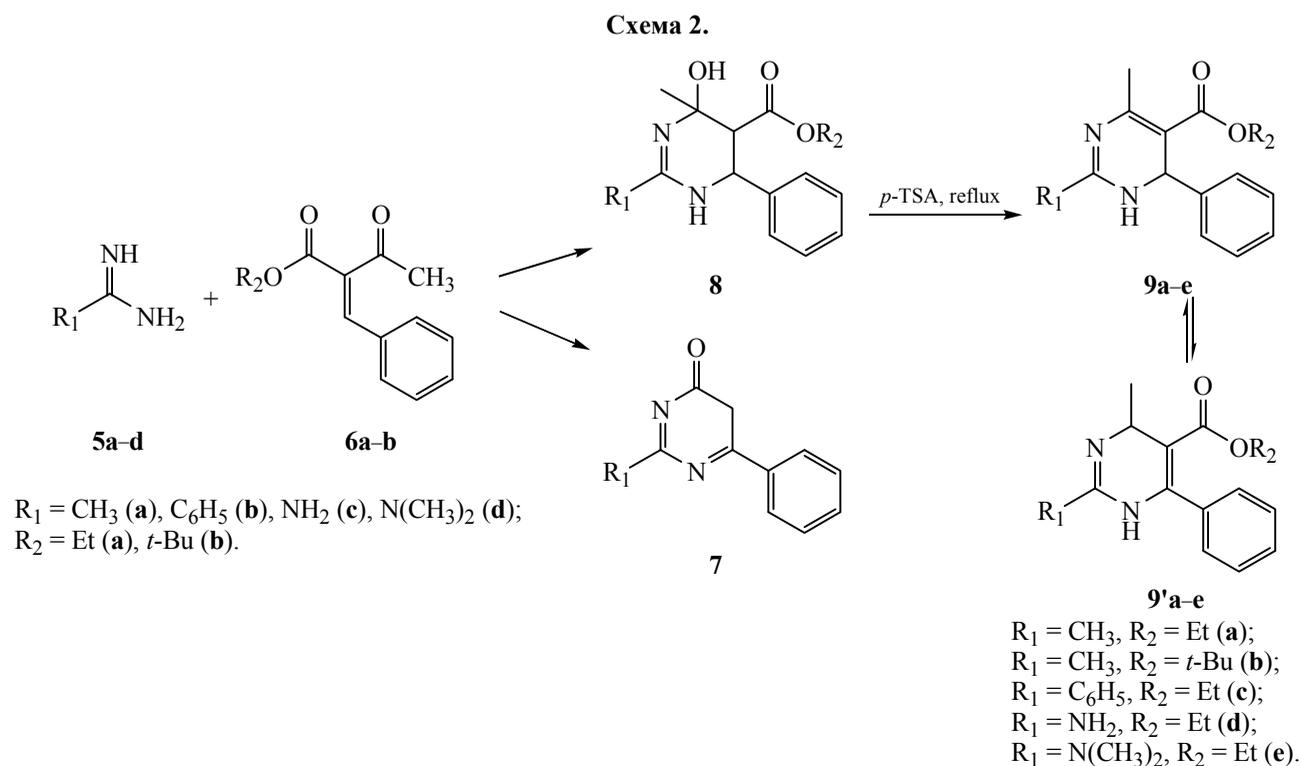
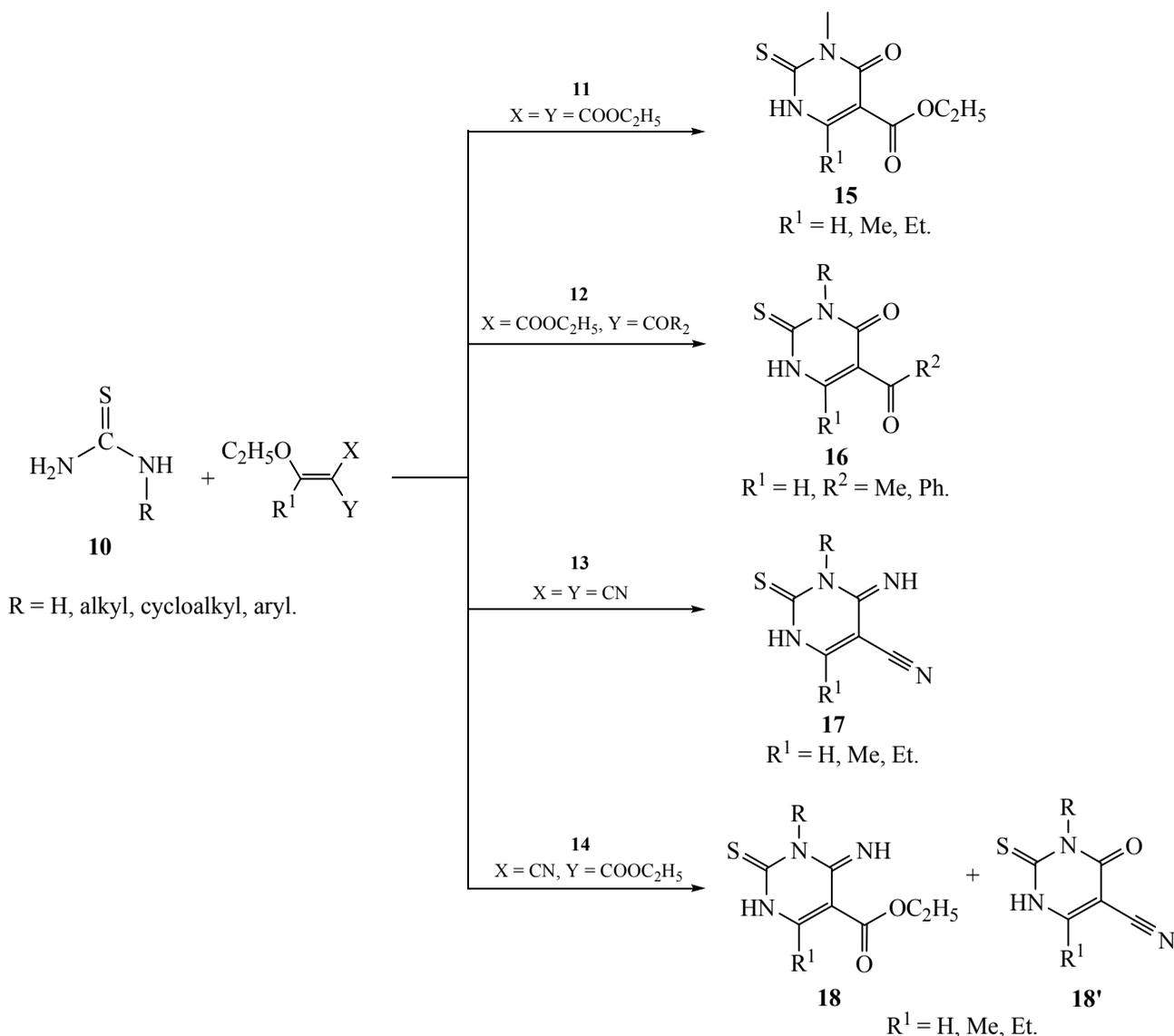


Схема 3.



Подобные реакции были изучены и для тиазол-2-илгуанидинов **25**, **29**, полученных по известным методикам [12]. Установлено, что при кипячении реагентов в *o*-ксилоле в течение 5–6 ч происходит циклизация по амидиновому фрагменту тиазол-2-илгуанидинов. В результате образуются различные (тиазол-2-ил)-(пиримидин-2-ил)-амины, содержащие карбэтоксильные фрагменты в положении 5 пиримидинового цикла **26–27**, **30–31** (схемы 5, 6).

Стоит заметить, что при циклизации исходных соединений с этоксиметиленацетоуксусным эфиром **20** нуклеофильное присоединение на второй стадии может протекать с участием атома углерода как кетонного, так и сложноэфирного фрагментов. Так, авторами [10] описано взаимодействие заме-

щенных тиомочевин **10** и этоксиметиленпроизводных  $\beta$ -кетоефиров **12** в спирте в присутствии алкоголята натрия. Заявлено, что в данных условиях циклизация на второй стадии протекает с участием карбэтоксильного фрагмента с образованием пиримидинов **16**. Нами установлено, что при кипячении амидинтиомочевины **19** и этоксиметиленацетоуксусного эфира **20** в смеси диоксан–ДМФА, в реакции участвует карбонильная группа, что подтверждается наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений **21**, **26** и **31** сигналов протонов карбэтоксигруппы, а также согласуется с литературными данными [11].

Этиловый эфир 4-метил-2-(4-фенилтиазол-2-иламино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **26** и

Схема 4.

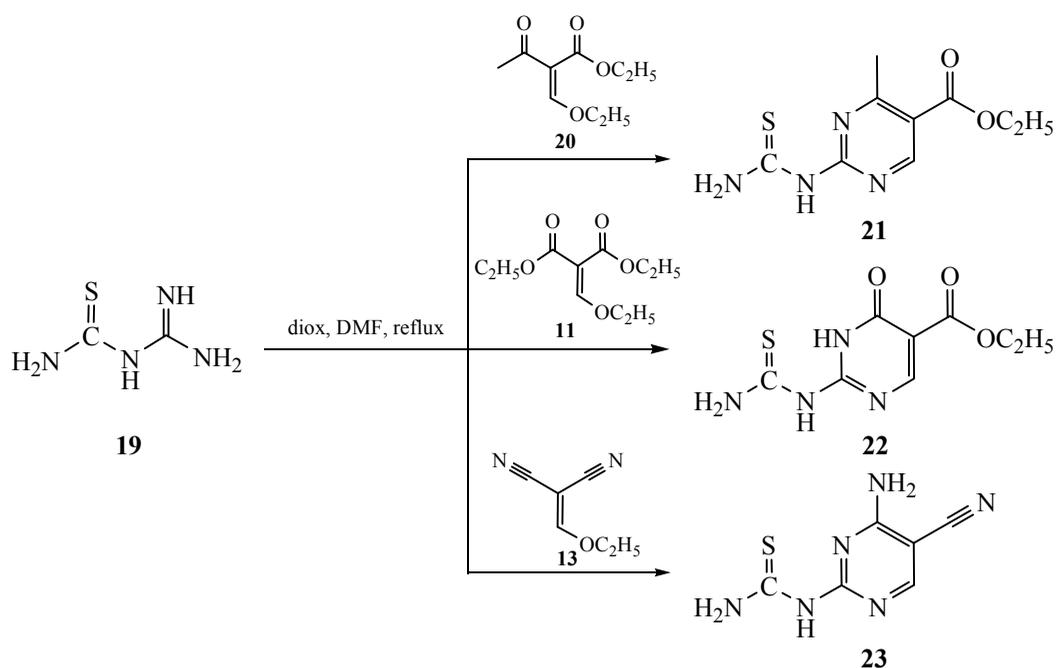


Схема 5.

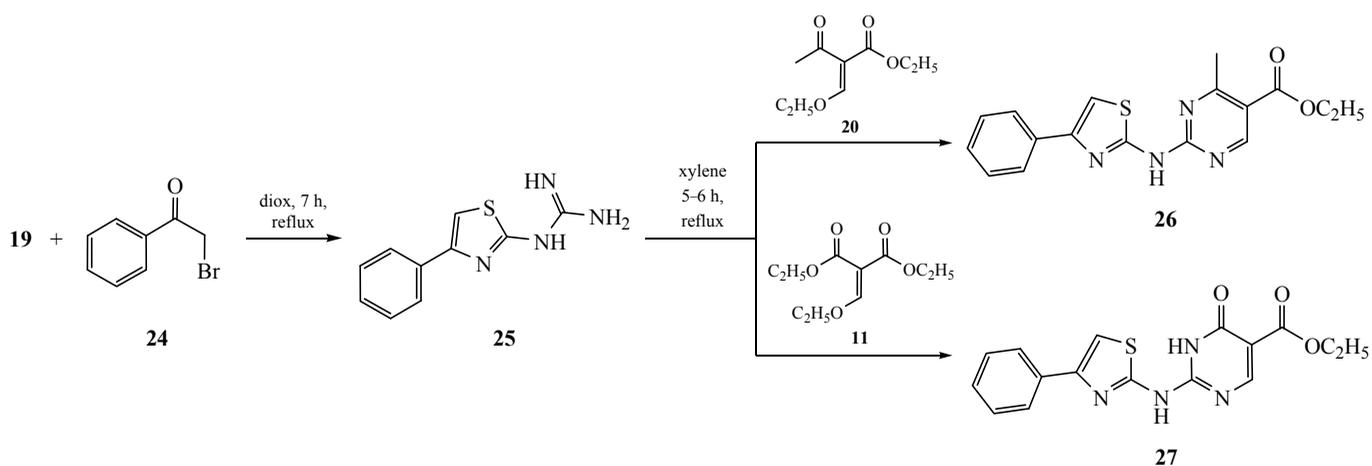


Схема 6.

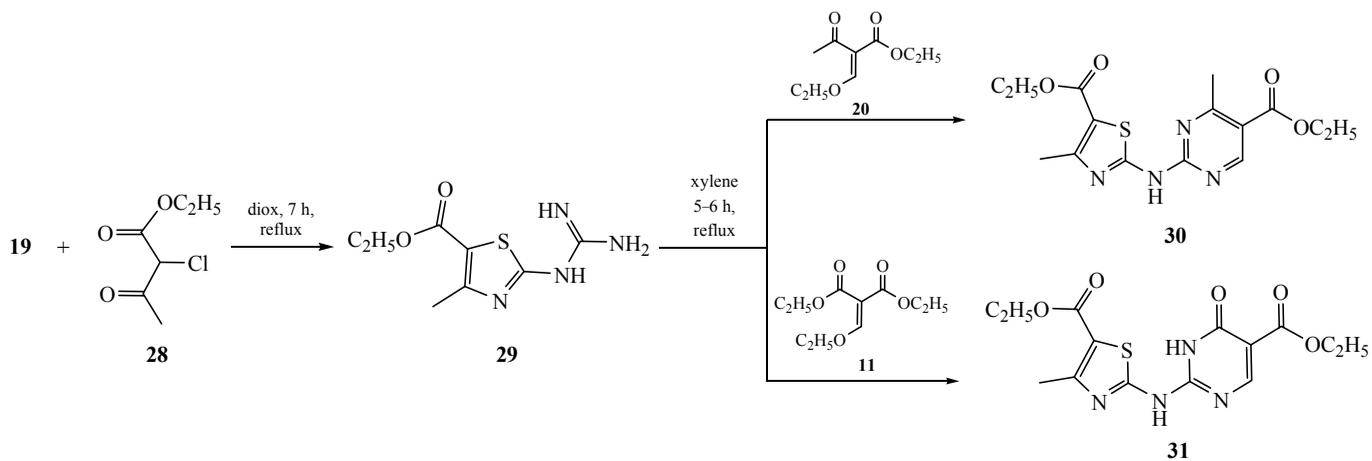
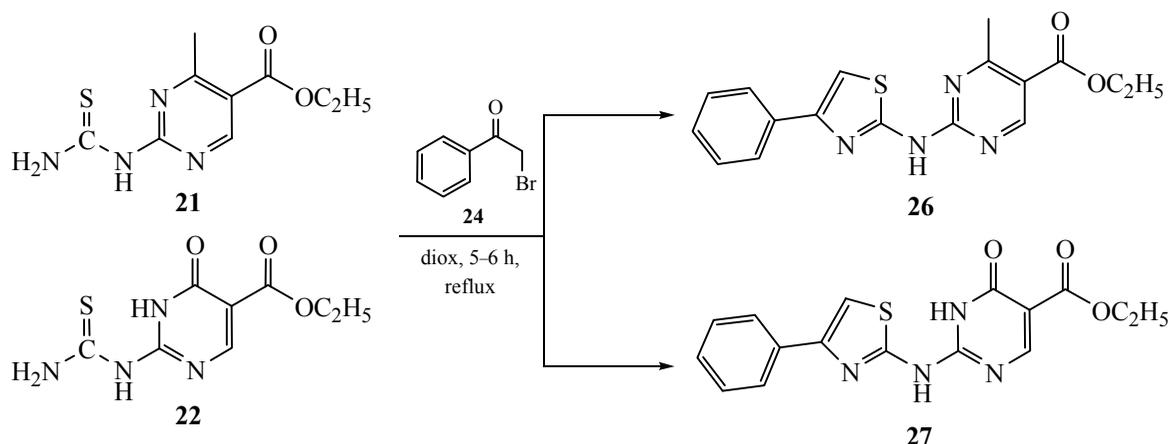


Схема 7.



этиловый эфир 6-оксо-2-(4-фенилтиазол-2-иламино)-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты **27** были получены в том числе встречным синтезом реакцией тиомочевин **21**, **22** с фенацилбромидом **24**. Реакцию проводили при кипячении исходных соединений в диоксане в течение 5–6 ч (схема 7). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений содержат наборы сигналов, соответствующие ранее полученным соединениям, что дополнительно подтверждает участие именно амидинового фрагмента молекулы амидинотиомочевины в реакциях с этоксиметиленпроизводными **11**, **13**, **20**.

Тиомочевины **21–22** и синтезированные на их основе аминотиазолильные производные **30**, **31** были исследованы на ингибирование киназ анапластической лимфомы (ALK, NPM1-ALK), мутантных форм эпидермального фактора роста (EGFR [L858R], EGFR T790M/L858R), сигнальных трансдюсеров и активаторов белков транскрипции (Янус-киназы JAK2, JAK3). Выбор данной панели тирозиновых протеинкиназ был обусловлен наличием в структуре многих их ингибиторов аминопиримидинового фрагмента [15–17]. Иммуноферментный анализ (ELISA) проводился в два этапа:

Степень ингибирующей активности соединений **21**, **22**, **31** в отношении тирозинкиназ.

Структура	Тирозиновая протеинкиназа, степень ингибирования, %			
	NPM1-ALK	ALK	EGFR [L858R] [T790]	EGFR [L858R]
 <b>21</b>	35	70	62	89
 <b>22</b>	36	70	76	86
 <b>31</b>	–	–	11	10

предварительный скрининг в одном повторе и перепроверка его результатов в двух повторах (если ингибирование в предварительном скрининге составляло более 50%) с определением концентрации полуингибирования  $IC_{50}$  в двух повторах (см. таблицу).

В отношении выбранной панели протеинкиназ ингибирующая активность соединения **31** отсутствовала или оказалась незначительной. Наибольшее ингибирующее действие было отмечено для тиомочевина **21** против тирозинкиназы EGFR [L858R] ( $IC_{50}$  1.52 мкМ).

Таким образом, впервые обнаружено ингибирующее действие соединений ряда 4,5- $R,R'$ -пириимидин-2-илтиомочевин в отношении различных протеинкиназ. В дальнейшем планируется оптимизация структур полученных производных пириимидина для расширения числа веществ, перспективных для использования в качестве ингибиторов протеинкиназ, а также для синтеза гибридных молекул с различной физиологической активностью, в том числе антикоагулянтной.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  зарегистрированы на приборе Bruker DRX500 (рабочие частоты 500 и 125 МГц соответственно) в  $DMCO-d_6$  при 30°C. В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы протонов ТМС. Анализ методом ВЭЖХ–МС проведен на жидкостном хроматографе Agilent Infinity 1260 с масс-селективным детектором Agilent 6230 TOF. Условия разделения: подвижная фаза 0.1% муравьиная кислота в MeCN (элюент А)/0.1% муравьиная кислота в воде (элюент В), градиент 0–100%: А, 3.5 мин, 50%; А, 1.5 мин, 50–100%; В, 3.5 мин, 50%; В, 1.5 мин, 50–0%; поток 0.4 мл/мин, колонка – Poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 мм, 2.7 мкм), термостат 28°C, ионизация электрораспылением (капилляр –3.5 кВ; фрагментор +191 В; OctRF +66 В – положительная полярность). ИК спектры регистрировали при помощи ИК фурье-спектрометра «Vertex-70». Отнесение сигналов в спектрах осуществлено на основе справочных данных. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль за индивидуальностью реагентов и полученных веществ, а также за ходом протекания реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюента использовали хлороформ, метанол и их смеси в различных соотношениях; проявление хроматограмм осуществлялось в УФ-свете и парах иода.

Амидинотиомочевина (**19**) является коммерческим препаратом, доступным в компании «Alinda Chemical».

2-Хлорацетоуксусный эфир (**28**) является коммерческим препаратом, доступным в компании «Sigma Aldrich».

Этоксиметиленпроизводные малоновой и ацетоуксусных кислот **20**, **11**, **13**, **30** были получены по известной методике [14].

Реакцию по определению киназной активности проводили в полипропиленовых планшетах (Costar, 3363) в реакционном буфере (20 мМ HEPES, pH 7.5, 15 мМ  $MgCl_2$ , 2 мМ DTT, 0.2 мМ  $Na_3VO_4$ , 0.005% Triton X-100) в течение 60 мин при 30°C и интенсивном перемешивании. Конечная концентрация компонентов реакции: 0.05 мкг/мл соответствующей киназы, 5 нМ биотинилированный субстрат Histon H3 (1–21) (Anaspec, 61702), 150 мкМ АТФ (Sigma, A6419), 10 мкМ анализируемое соединение, 5% ДМСО. Ферментативную реакцию останавливали буфером, содержащим 20 мМ HEPES (Sigma, H4034), pH 7.5 и 150 мМ EDTA (Sigma, E5513).

Далее для детекции фосфорилированного субстрата реакционную смесь переносили в заранее подготовленные планшеты (Nunc, 468667), покрытые нейтравидином (1 нг/лунку; Pierce, 31000) и обработанные бычьим сывороточным альбумином (BSA) для блокирования мест неспецифического связывания. Инкубацию проводили в течение часа при комнатной температуре. После трехкратной отмывки планшетов фосфатно-солевым буфером (PBS) с Tween-20 последовательно проводили инкубацию с anti-phospho-Histon H3 антителами (0.3 нг/мкл; Millipore, 04-746) и со специфическими антителами, конъюгированными ферментом-меткой (пероксидаза) Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody (титр 1/5000; Cell Signaling, 7074). После завершения каждой стадии инкубации (60 минут при комнатной температуре и постоянном перемешивании) платы трижды отмывали от несвязавшихся молекул антител раствором PBS с Tween-20 и добавляли по 100 мкл субстрата ТМБ (Sigma, T8768), приготовленного по инструкции производителя.

Перед измерением оптической плотности проводили остановку реакции с помощью 0.5 М  $H_2SO_4$ . Оптическую плотность раствора определяли при  $\lambda$  450 нм с использованием планшетного

спектрофотометра (TECAN Safire). Полученные данные обрабатывали и импортировали в программу HTSCalc.

**Этиловый эфир 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты (21).** Смесь 0.35 г (3 ммоль) амидинотиомочевинины **19** и 0.59 г (3 ммоль) этоксиметилен-ацетоуксусного эфира **20** кипятили в смеси 10 мл диоксана и 2 мл диметилформаида в течение 5–6 ч. Выливали реакционную массу в 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, к осадку добавляли ацетон, кипятили и отфильтровывали горячим. Полученный осадок высушивали. Выход 0.53 г (74%), белые кристаллы, т.пл. 232–234°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1716 (C=O), 1568 (пиримид.), 1519 (NH<sub>2</sub>), 1280 (NCSN), 1228 (COEt), 1012 (пиримид.), 798 (пиримид.), 576 (NCSN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.33 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 2.69 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.30 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 8.95 с (1H, CH), 9.32 уш.с (1H, NH), 10.23 уш.с (1H, NH), 10.88 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 13.93 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.02 (CH<sub>3</sub>), 60.95 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.99 (C<sup>5</sup><sub>пиримид</sub>), 157.66 (C<sup>6</sup><sub>пиримид</sub>), 159.97 (C<sup>2</sup><sub>пиримид</sub>), 163.82 (C<sup>4</sup><sub>пиримид</sub>), 169.79 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 180.82 (NH<sub>2</sub>CS). Найдено 241.0759 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено [*M* + H] 241.0754.

**Этиловый эфир 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты (22).** Смесь 0.35 г (3 ммоль) амидинотиомочевинины **19** и 0.65 г (3 ммоль) этоксиметилендиэтилмалоната **11** кипятили в смеси 10 мл диоксана и 2 мл диметилформаида в течение 5–6 ч. Выливали реакционную массу в 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, к осадку добавляли ацетон, кипятили и отфильтровывали горячим. Полученный осадок высушивали. Выход 0.46 г (64%), белые кристаллы, т.пл. 254–256°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1699 (C=O), 1633 (пиримид.), 1498 (пиримид.), 1244 (COEt), 1186 (NHCSNH), 1037 (пиримид.), 808 (пиримид.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.25 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 4.20 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 8.45 с (1H, CH), 9.55 уш.с (1H, NH), 9.90 уш.с (1H, NH), 11.80 уш.с (1H, NH), 12.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.05 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.07 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 109.54 (C<sup>5</sup><sub>пиримид</sub>), 152.93 (C<sup>4</sup><sub>пиримид</sub>), 155.36 (C<sup>6</sup><sub>пиримид</sub>), 158.77 (C<sup>2</sup><sub>пиримид</sub>), 162.94 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 180.09 (NH<sub>2</sub>CS). Найдено 243.0552 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено *M* + H 243.0547.

**1-(4-Амино-5-цианопиримидин-2-ил)-тиомочевина (23).** Смесь 0.35 г (1 ммоль) амидинотиомочевинины **19** и 0.37 г (1 ммоль) этоксиметилен-

малодинитрила **13** в смеси 10 мл диоксана и 2 мл диметилформаида в течение 5–6 ч. Выливали реакционную массу в 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, к осадку добавляли ацетон, кипятили и отфильтровывали горячим. Полученный осадок высушивали. Выход 0.34 г (58%), желтые кристаллы, т.пл. 290–292°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2229 (CN), 1573 (пиримид.), 1521 (NH<sub>2</sub>), 1280 (NHCSN), 1014 (пиримид.), 792 (пиримид.), 605 (NHCSNH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 7.95 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.49 с (1H, CH), 9.25 уш.с (1H, NH), 10.20 уш.с (1H, NH), 12.85 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 115.50 (CN), 155.40 (C<sup>5</sup><sub>пиримид</sub>), 157.74 (C<sup>6</sup><sub>пиримид</sub>), 161.98 (C<sup>4</sup><sub>пиримид</sub>), 162.50 (C<sup>2</sup><sub>пиримид</sub>), 180.70 (NH<sub>2</sub>CS). Найдено 195.0451 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>S. Вычислено *M* + H 195.0448.

**4-Фенилтиазол-2-илгуанидин (25).** Получен по известной методике [12]. Выход 88%, т.пл. 225–227°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 6.90 уш.с (4H, 4NH), 7.15 с (1H, CH<sub>тиазольн</sub>), 7.27 т (1H, CH<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.38 т (2H, 2CH<sub>аром</sub>, *J* 7.7 Гц), 7.83 д (2H, 2CH<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц). Найдено 219.0703 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено *M* + H 219.0699.

**Этиловый эфир 4-метил-2-(4-фенилтиазол-2-иламино)-пиримидин-5-карбоновой кислоты (26).** Смесь 0.65 г (3 ммоль) 4-фенилтиазол-2-илгуанидина **25** и 0.56 г (1 ммоль) этоксиметилен-ацетоуксусного эфира **20** кипятили в 15 мл ксилола в течение 5–6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.76 г (75%), белые кристаллы, т.пл. 266–267°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1716 (C=O), 1591 (аром.), 1568 (пиримид.), 1519 (NH<sub>2</sub>), 1440 (аром.), 1280 (NCSN), 1228 (COEt), 1012 (пиримид.), 798 (пиримид.), 576 (NCSN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.34 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 6.9 Гц), 2.75 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.32 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.32 т (1H, CH<sub>аром</sub>, *J* 7.1 Гц), 7.43 т (2H, 2CH<sub>аром</sub>, *J* 7.5 Гц), 7.60 с (1H, CH<sub>тиаз</sub>), 7.93 д (2H, 2CH<sub>аром</sub>, *J* 7.6 Гц), 8.97 с (1H, CH<sub>пиримид</sub>), 12.20 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.55 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.21 (CH<sub>3</sub>), 61.18 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 108.61 (C<sup>5</sup><sub>пиримид</sub>), 116.23 (C<sup>5</sup><sub>тиазол</sub>), 126.36 (C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup><sub>аром</sub>), 128.10 (C<sup>4</sup><sub>аром</sub>), 129.05 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup><sub>аром</sub>), 135.26 (C<sup>1</sup><sub>аром</sub>), 150.07 (C<sup>4</sup><sub>тиазол</sub>), 158.17 (C<sup>4</sup><sub>пиримид</sub>), 159.53 (C<sup>6</sup><sub>пиримид</sub>), 160.65 (C<sup>2</sup><sub>пиримид</sub>), 164.91 (C<sup>2</sup><sub>тиазол</sub>), 170.05 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено 341.1071 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено *M* + H 341.1067.

**Этиловый эфир 6-оксо-2-(4-фенилтиазол-2-иламино)-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты (27).** Смесь 0.65 г (3 ммоль) 4-фенил-

тиазол-2-илгуанидина **25** и 0.65 г (3 ммоль) этокси-метилендиэтилмалоната **11** кипятили в 15 мл ксилола в течение 5–6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.72 г (70%), белые кристаллы, т.пл. > 300°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1689 (C=O), 1654 (COOR), 1633 (пиримид.), 1566 (аром.), 1517 (пирид.), 1423 (аром.), 1280 (COOEt), 1186 (NHCSNH), 1012 (пиримид.), 719 (пиримид.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.27 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.22 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.36 т (1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.4 Гц), 7.45 т (2H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.61 с (1H,  $\text{CH}_{\text{тиаз}}$ ), 7.89 д (2H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.7 Гц), 8.50 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пиримид}}$ ), 12.00 уш.с (2H, 2NH). Найдено 343.0854  $[M + H]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено  $M + H$  343.0860.

**5-Карбэтокси-4-метилтиазол-2-илгуанидин (29)**. Получен по известной методике [12]. Выход 60%, т.пл. 271–273°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.22 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.46 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.17 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.20 уш.с (4H, 4NH). Найдено 229.0758  $[M + H]^+$ .  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено  $M + H$  229.0754.

**Этиловый эфир 2-(5-этоксикарбонил-4-метилтиазол-2-иламино)-4-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты (30)**. Смесь 0.68 г (3 ммоль) 5-карбэтокси-4-метилтиазол-2-илгуанидина **29** и 0.56 г (3 ммоль) этоксиметиленациацетоксусного эфира **20** кипятили в 15 мл ксилола в течение 5–6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.68 г (65%), белые кристаллы, т.пл. 233–235°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1704 (C=O), 1568 (пиримид.), 1519 ( $\text{NH}_2$ ), 1440 (аром.), 1280 (NCSN), 1228 (COEt), 1012 (пиримид.), 798 (пиримид.), 576 (NCSN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.27–1.36 м (6H, 2  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.52 с (3H,  $\text{CH}_3$ тиазол), 2.73 с (3H,  $\text{CH}_3$ пиримид), 4.23–4.35 м (4H, 2  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 9.00 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пиримид}}$ ), 12.40 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.50 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.73 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 17.48 ( $\text{CH}_3$ ), 60.73 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.33 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 115.12 ( $\text{C}^5$ тиазол), 116.94 ( $\text{C}^5$ пиримид), 156.88 ( $\text{C}^2$ тиазол), 157.73 ( $\text{C}^4$ пиримид), 160.55 ( $\text{C}^4$ тиазол), 161.39 ( $\text{C}^6$ пиримид), 162.80 ( $\text{C}^2$ пиримид), 164.74 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 170.18 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ). Найдено 351.1117  $[M + H]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено  $M + H$  351.1122.

**Этиловый эфир 2-(5-карбэтокси-4-метилтиазол-2-иламино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты (31)**. Смесь 0.68 г (3 ммоль) 5-карбэтокси-4-метилтиазол-2-илгуанидина **29** и 0.65 г (3 ммоль) этоксиметилендиэтил-

малоната **11** кипятили в 15 мл ксилола в течение 5–6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.63 г (60%), белые кристаллы, т.пл. 292–294°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1703 (C=O), 1666 (COOEt), 1523 (пиримид.), 1365 (COOEt), 1263 (COOEt), 1095 (пиримид.), 605 (пиримид.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.20–1.30 м (6H,  $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.51 с (3H,  $\text{CH}_3$ тиазол), 4.16–4.29 м (4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 8.52 с (1H,  $\text{CH}_{\text{пиримид}}$ ), 12.20 уш.с (2H, 2NH). Найдено 353.0918  $[M + H]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено  $M + H$  353.0915.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-74-10097).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dowell J., Minna J. D., Kirkpatrick P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 13. doi 10.1038/nrd1612
2. Culy C.R., Faulds D. *Drugs.* **2002**, *62*, 2237. doi 10.2165/00003495-200262150-00008
3. Lorente A., Vaquerizo L., Martín A., Gómez-Sal P. *Heterocycles.* **1995**, *1*, 71. doi 10.3987/com-94-6877
4. Atwal K.S., O'reilly B.C., Gougoutas J.Z., Malley M.F. *Heterocycles.* **1987**, *26*, 1189. doi 10.3987/r-1987-05-1189
5. El-Kerdawy M.M., Eisa H.M., El-Emam A.A., Massoud M.A., Nasr M.N. *Arch. Pharm. Res.* **1990**, *13*, 142. doi 10.1007/bf02857791
6. Mitter P.C., Bardhan J.C. *J. Chem. Soc., Trans.* **1923**, 123, 2179. doi 10.1039/ct9232302179
7. Cho H., Shima K., Hayashimatsu M., Ohnaka Y., Mizuno A., Takeuchi Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4227. doi 10.1021/jo00222a009
8. Weis A.L., Frolow F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1986**, 83. doi:10.1039/p19860000083
9. Прядеина М.В., Бургарт Ю.В., Кодесс М.И., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2004**, *53*, 1210. [Pryadeina, M.V., Burgart, Y.V., Kodess, M.I., Saloutin, V.I., Chupakhin, O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1261.] doi 10.1023/b:rucl.0000042284.03940.41
10. Abdel Megid M., Elmahdy K. M., Rashad A.E. *Glob. J. Sci. Fron. Res. Chem.* **2013**, *13*, 7.

11. Крыльский Д.В., Шихалиев, Х.С., Ковыгин, Ю.А., Потапов, А.Ю. *Гетероциклические системы на основе производных гуанидина и его структурных аналогов*. Воронеж: Воронеж. Гос. Универ., **2006**, 71.
12. Beyer H., Hantschel H. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 893. doi 10.1002/cber.19620950413
13. Han C., Wan L., Ji H., Ding K., Huang Z., Lai Y., Peng S., Zhang Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 75. doi 10.1016/j.ejmech.2014.02.032
14. Межеричкий В.В., Олехнович Е.П., Лукьянов С.М., Дорофенко Г.Н. *Ортоэферы в органическом синтезе*. Ростов: Изд. Ростов. Универ., **1976**, 176.
15. Hatcher J.M., Gray N.S. *Top. Med. Chem.* **2017**, *28*, 435. doi 10.1007/7355\_2017\_18
16. Chen L., Fu W., Zheng L., Liu Zh., Liang G. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 4290. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01310
17. Ott G.R., Cheng M., Learn K.S., Wagner J., Gingrich D.E., Lisko J.G., Curry M., Mesaros E.F., Ghose A.K., Quail M.R., Wan W., Lu L., Dobrzanski P., Albom M.S., Angeles T.S., Wells-Knecht K., Huang Z., Aimone L.D., Bruckheimer E., Anderson N., Friedman J., Fernandez S.V., Ator M.A., Ruggeri B.A., Dorsey B.D. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7478. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b00487

## Synthesis of Substituted Aminopyrimidines – New Perspective Thyrosin Kinase Inhibitors

N. V. Stolpovskaya\*, A. A. Kruzhilin, A. V. Zorina, K. S. Shikhaliev, I. V. Ledeneva,  
Y. A. Kosheleva, and D. Yu. Vandyshv

*Voronezh State University, 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya pl. 1*

*\*e-mail: stolpovskaya@chem.vsu.ru*

Received February 25, 2019; revised April 18, 2019; accepted April 22, 2019

A method has been proposed for obtaining a number of *N*-(4- $R^1$ -5- $R^2$ -pyrimidin-2-yl)-*N*-(4- $R^3$ -5- $R^4$ -thiazol-2-yl)-amines and *N*-(4- $R$ -5- $R'$ -pyrimidin-2-yl)thioureas by the reaction of ethoxymethylene derivatives of malonic and acetoacetic acids with thiazol-2-ylguanidines and amidinothiourea respectively. Primary bioscreening showed a high inhibitory effect on various protein kinases in the obtained ethyl 4-methyl-2-thioureidopyrimidine-5-carboxylate and ethyl 6-oxo-2-thioureido-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate.

**Keywords:** pyrimidines, thiazoles, proteinkinase inhibitors, EGFR tyrosine kinase, amidinothiourea