

СИНТЕЗ, *in silico* ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ АЛИФАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

© 2022 г. И. В. Минеева^{а, *}, Я. В. Фалетров^{а, b}, В. А. Старовойтова^{а, b}, В. М. Шкуматов^{а, b}

^а Белорусский государственный университет, Беларусь, 220030 Минск, просп. Независимости, 4

^б НИИ Физико-химических проблем, Белорусский Государственный Университет,

Беларусь, 220006 Минск, ул. Ленинградская, 14

*e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.10.2021 г.

После доработки 28.10.2021 г.

Принята к публикации 01.11.2021 г.

Разработан эффективный метод получения новых тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, содержащих остаток гексаналя и 1-(2-оксоэтил)циклопропил ацетата. Проведена оценка биологических свойств полученных соединений методами моделирования проницаемости через фосфолипидный бислой и молекулярного докинга в отношении протеинкиназы и ацетилхолинэстеразы человека. Проведенные опыты по влиянию тиазолопиримидинов на рост дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* показали отсутствие острой токсичности у синтезированных соединений. Антибактериальные свойства проявил (2*Z*)-6-ацетил-2-(2-гидрокси-5-нитробензилиден)-7-метил-5-пентил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-он в отношении штамма бактерий *Bacillus subtilis*.

Ключевые слова: тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионы, докинг, анализ *in silico*, мультикомпонентные реакции, алифатические и γ -гидроксициклопропановые альдегиды, *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus subtilis*

DOI: 10.31857/S0514749222070023, EDN: CYXOXR

ВВЕДЕНИЕ

Концепция так называемых «привилегированных структур» для размещения функциональных групп на рецепторных сайтах вызвала значительный интерес в последние десятилетия [1]. Она успешно использовалась в различных целевых семействах и стала эффективным подходом для открытия и оптимизации новых биологически активных молекул [1]. 3,4-Дигидропиримидин-2(1*H*)-тионы (ДГПМТ) (схема 1) представляют собой как раз такой класс привилегированных органических соединений, применяющихся в медицинской практике благодаря различным видам биологической активности [2].

Перспективный и широкий фармакологический профиль действия этих веществ обуславливает значительный интерес в модификации всех 6 позиций ДГПМТ (N¹, C², N³, C⁴, C⁵ и C⁶) для получения других низкомолекулярных пролекарств (схема 1) [3]. Одна из важнейших структурных пост-модификаций ДГПМТ по фрагменту циклической тиомочевины осуществляется 1,2-диэлектрофилами, приводя к образованию высокоразвитых скелетов тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов типа А (2) и Б (3) с потенциальной фармакологической активностью [4, 5], которые являются биостерическими аналогами пуринов и потенциально биологически активными молекулами без ульцерогенных эффектов или с минимальными ульце-

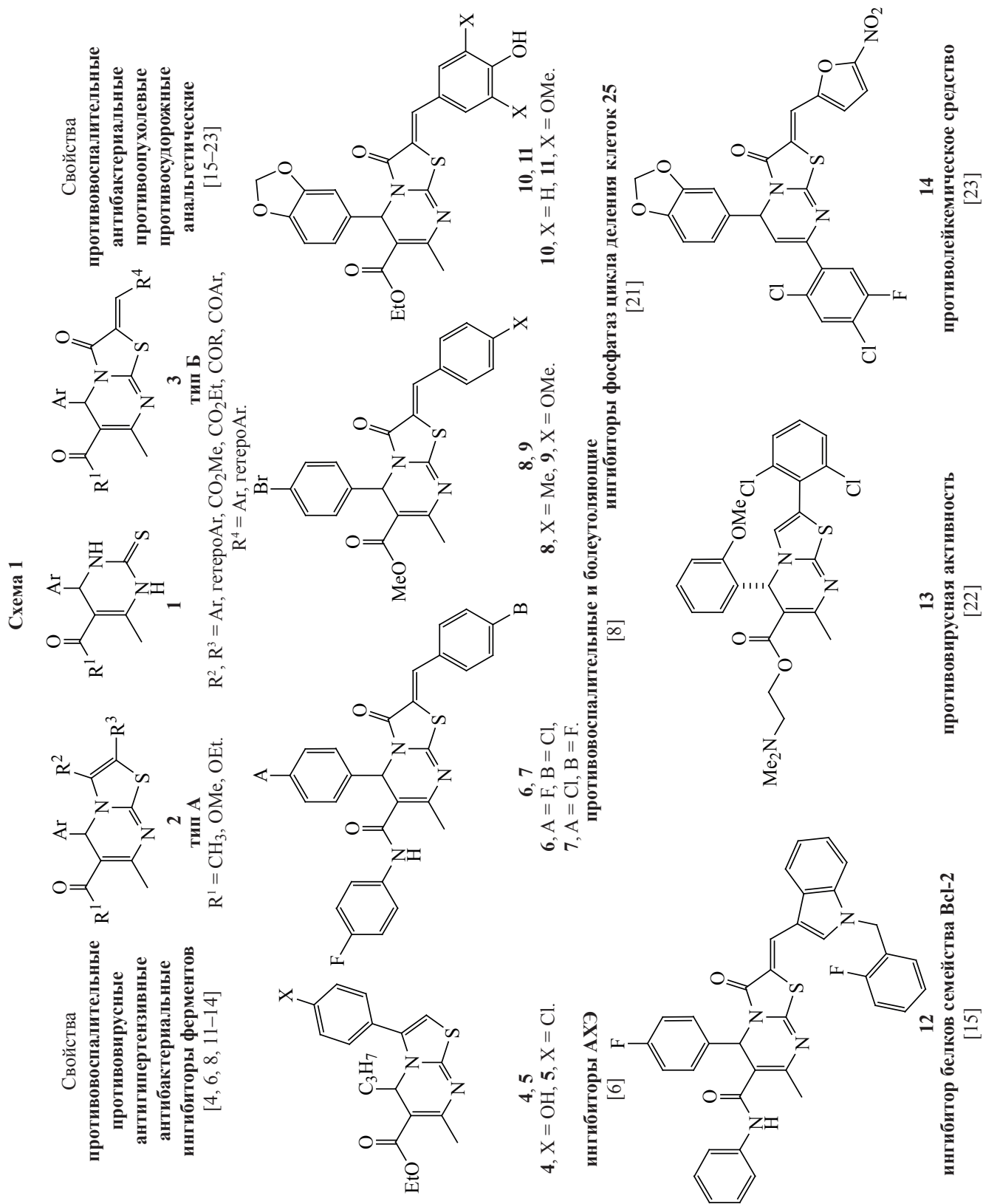
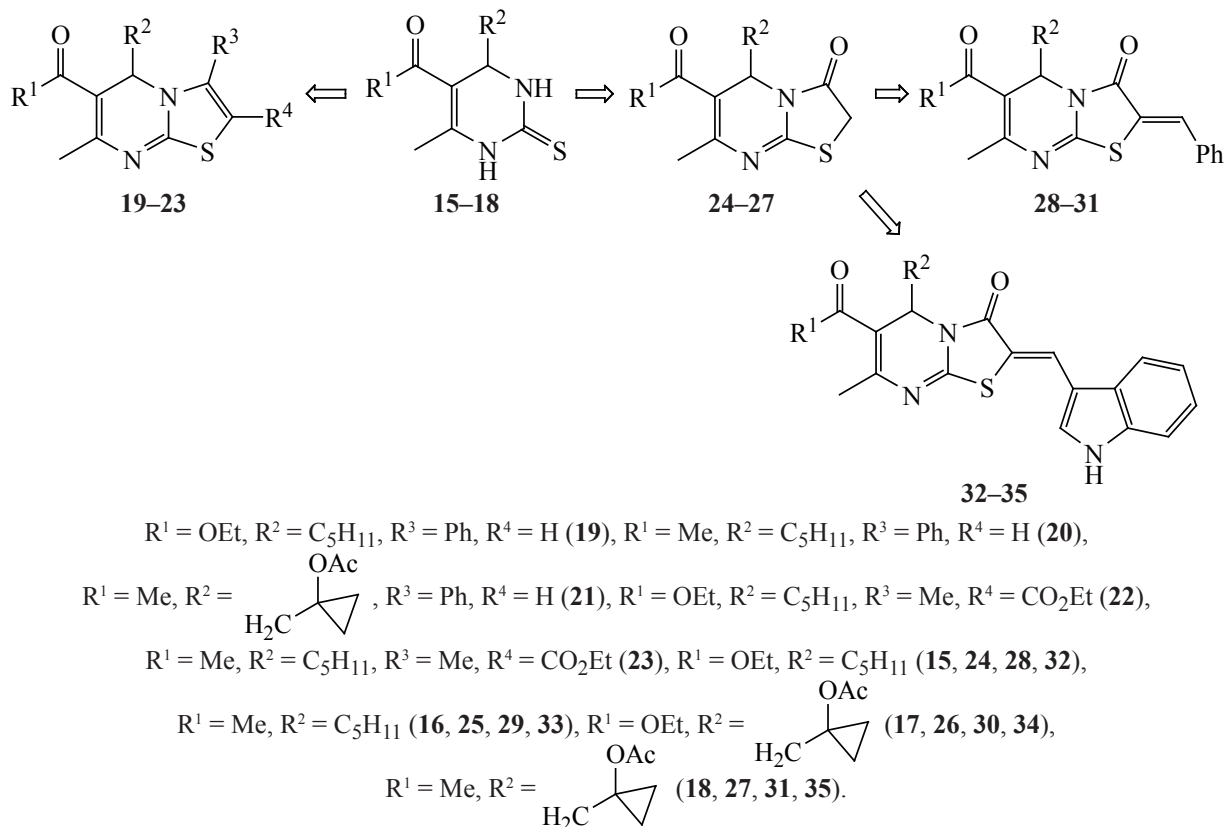


Схема 2



рогенными эффектами (схема 1) [6, 7]. В случае появления тиазольного кольца, конденсированного с пиримидиновым, конечный тиазолопиримидин оказывается более активным, чем исходный ДГПМТ [8–10]. Примеры наиболее активных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов типа А (**2**) и В (**3**) **4–14** приведены на схеме 1.

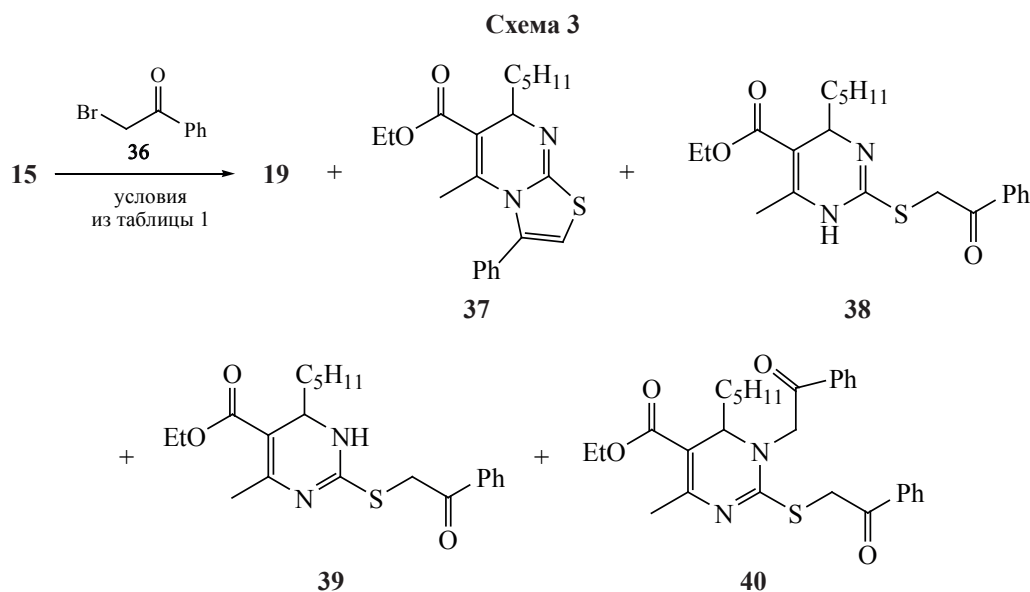
Цель работы состояла в синтезе новых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов на основании ДГПМТ **15–18**, содержащих остаток алифатического альдегида (гексаналя) и альдегида, в состав которого входит циклопропанольное кольцо (схема 2), а также в оценке биологических свойств полученных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов методами *in silico* (проницаемость через мембрану и взаимодействие с белками с помощью докинга и сравнение полученных результатов с описанными в литературе [12, 15, 17, 20, 24–32]). Вследствие того, что замещенные циклопропаны осуществляют ингибирование ряда ферментов, обладают канцерогенным или противоопухолевым действием, противомикробной, противовирусной активно-

стью [33–35], представляло интерес получить гетероциклические соединения, содержащие фрагменты тиазола, пиримидина и циклопропанола одновременно (схема 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартный подход к построению тиазольного кольца заключается во взаимодействии мочевины и ее производных с галогенированными кетонами (реакция Ганча) [6, 11]. Данная стратегия реализована и в данном исследовании. Модельный эксперимент осуществлен на основе соединения **15** и бромацетофенона (**36**) при нагревании в различных растворителях по описанным в литературе методикам [4, 6, 11, 12, 14, 36, 37]. Возможные продукты исследуемой реакции **19**, **37–40** приведены на схеме 3, результаты опытов – в табл. 1.

Таким образом, при кипячении в уксусной кислоте (опыт 7, табл. 1) были синтезированы новые тиазолы **19–21** (схема 4). Примеров синтеза тиазолов на основе бромированного ацетоуксусного эфира **41** в литературе нами найдено мало [4, 38],


Таблица 1. Влияние условий алкилирования соединения **15** бромацетофеноном **36** на выход продуктов реакции

Опыт	Реагент ^a	<i>T</i> , °C	Время, ч	Продукт	Выход, %
1	H ₂ O [11]	100	8	– ^b	
2	MeOH	65	12	– ^b	
3	HBr, MeOH	65	12	– ^b	
4	EtOH	80	8	– ^b	
5	HBr, EtOH [12]	80	8	– ^b	
6	AcONa ^c , AcOH [6]	120	8	– ^d	
7	AcOH [36]	120	8	19	78
8	ClCH ₂ CH ₂ Cl [4]	80	8	19	40
9	K ₂ CO ₃ , ^c PhH	80	8	– ^b	
10	K ₂ CO ₃ , ^c CH ₃ CN	20	24	– ^b	–
11	K ₂ CO ₃ , ^c CH ₃ COCH ₃ [14]	20	12	– ^e	–
11	K ₂ CO ₃ , ^c CH ₃ COCH ₃	56	12	– ^b	–
12	Cs ₂ CO ₃ , ^c ДМФА	100	24	– ^b	–
13	Py, ^c EtOH [37]	80	12	– ^d	

^a Во всех опытах использовали 1.2 ммоль бромацетофенона **36** на 1 ммоль соединения **15** и 5 мл растворителя

^b Смесь продуктов **19**, **38**, **39**

^c Во всех опытах использовали 1.2 ммоль основания

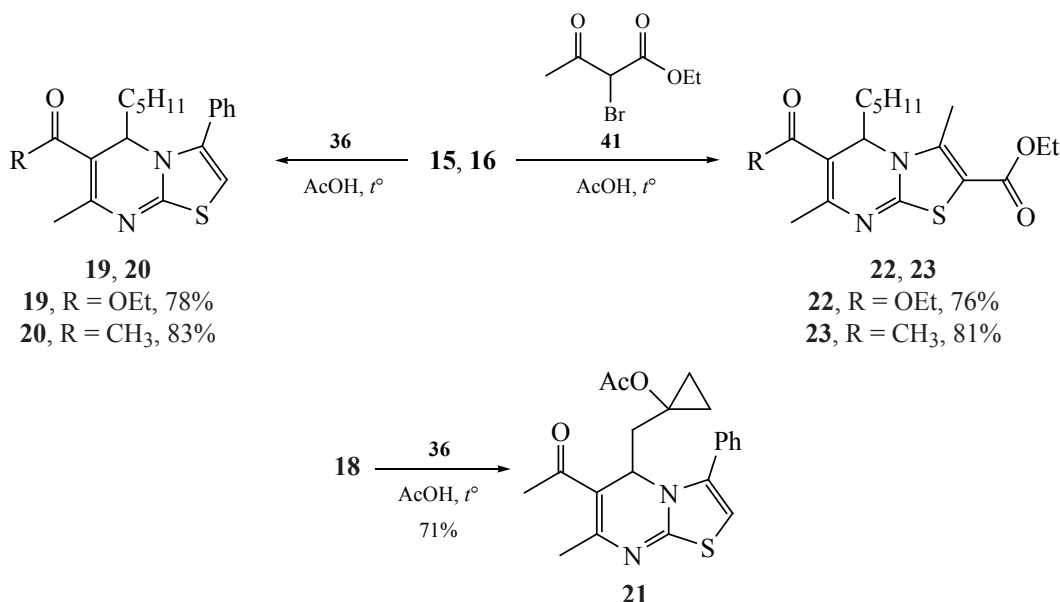
^d Реакция приводит к смеси продуктов неидентифицируемого состава

^e Реакция не идет

с алифатическими производными ДГПМТ таких превращений ранее не проводили, новые тиазолпиримидины **22**, **23** были получены с выходом 71–83%.

При взаимодействии ДГПМТ **15** с двухцентровыми двухуглеродными нуклеофилами в различных условиях возможно образование изомерных соединений *5H*- (**24**) и *7H*-изомеров (**24**) (схема 5),

Схема 4



однако в литературе описано образование исключительно *5H*-изомера [39–46]. Подтверждение структуры было получено на основании спектров ЯМР ¹³C, в которых виниловый метильный углерод проявляется при 21–22 м.д. в сопряженном диене, тогда как тот же углерод появляется при 15–17 м.д. в перекрестно сопряженном диене.

Наилучший результат достигнут в опыте 8 (табл. 2). Полученные данные были перенесены на другие ДГПМТ (схема 6).

Последующая конденсация пириимидинов **24–27** в кипящем метаноле при катализе пиперидином с подходящим ароматическим или гетероароматическим альдегидом (схема 6) позволила получить *5H*-тиазоло[3,2-*a*]пириимидины **28–35**, **43**, **44**, подобные соединения (с алифатическим остатком альдегида в ДГПМТ) по нашим данным были синтезированы ранее [47].

Для продуктов конденсации соединений **24–27** с бензальдегидом (**45**), 3-индолилкарбальдегидом (**46**) или альдегидами **47**, **48** можно ожидать получения 2 изомерных соединений с *E*- и *Z*-конфигурацией кратной связи. Вероятно, из-за более низкого стерического взаимодействия между карбонильной группой тиазольного кольца и ароматическим фрагментом альдегида, были получены только *Z*-изомеры продуктов **28–35**, **43**, **44**, а не *E*-изомеры (схема 6) [47–49].

Попытка конденсации соединения **24** с алифатическими альдегидами оказалась безуспешной. Конденсация с формалином и последующим присоединением морфолина как азотсодержащего нуклеофила по Михаэлю [38] позволили получить модифицированный продукт **49** (схема 7).

Тиазолпириимидин **24** и подобные ему соединения могут быть вовлечены по активному ме-

Схема 5

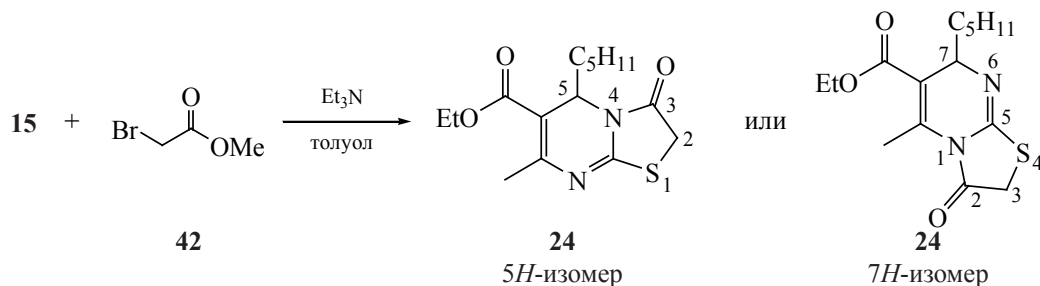


Таблица 2. Влияние условий реакции взаимодействия ДГПМТ **15** с метилбромацетатом (**42**) на выход соединения **24**

Опыт	Реагент	Растворитель	<i>T</i> , °С	Время, ч	Выход, %
1	AcONa, Ac ₂ O [45]	AcOH	120	4	52
2	– ^a [44]	–	120	8	– ^b
3	Pu [43]	EtOH	80	6	– ^b
4	– [41]	ДМФА	100	6	– ^b
5	– [40]	1,4-диоксан	100	8	43
6	BF ₃ ·Et ₂ O [39]	MeOH	65	6	– ^b
7	Et ₃ N [46]	бензол	80	8	90
8	Et ₃ N [42]	толуол	105	8	93

^a Не использовались реагенты

^b Образовалась смесь продуктов линейного и циклического строения

тиленовому звену в реакции нитрозирования и диазотирования [50], что по данным литературы исследовано всего на нескольких субстратах. В условиях обеих реакций (схема 7) получены ярко-окрашенные кристаллические соединения **50**, **51** с выходом 90–93%. Структура соединений доказана с помощью спектральных методов, а также на основании данных [50], в которых метод расчетов DFT подтверждает, что *E*-изомер оксимной формы соединений, структурно подобных соединению **50**, более стабилен, в том числе за счет образования водородных связей с соседней карбонильной группой.

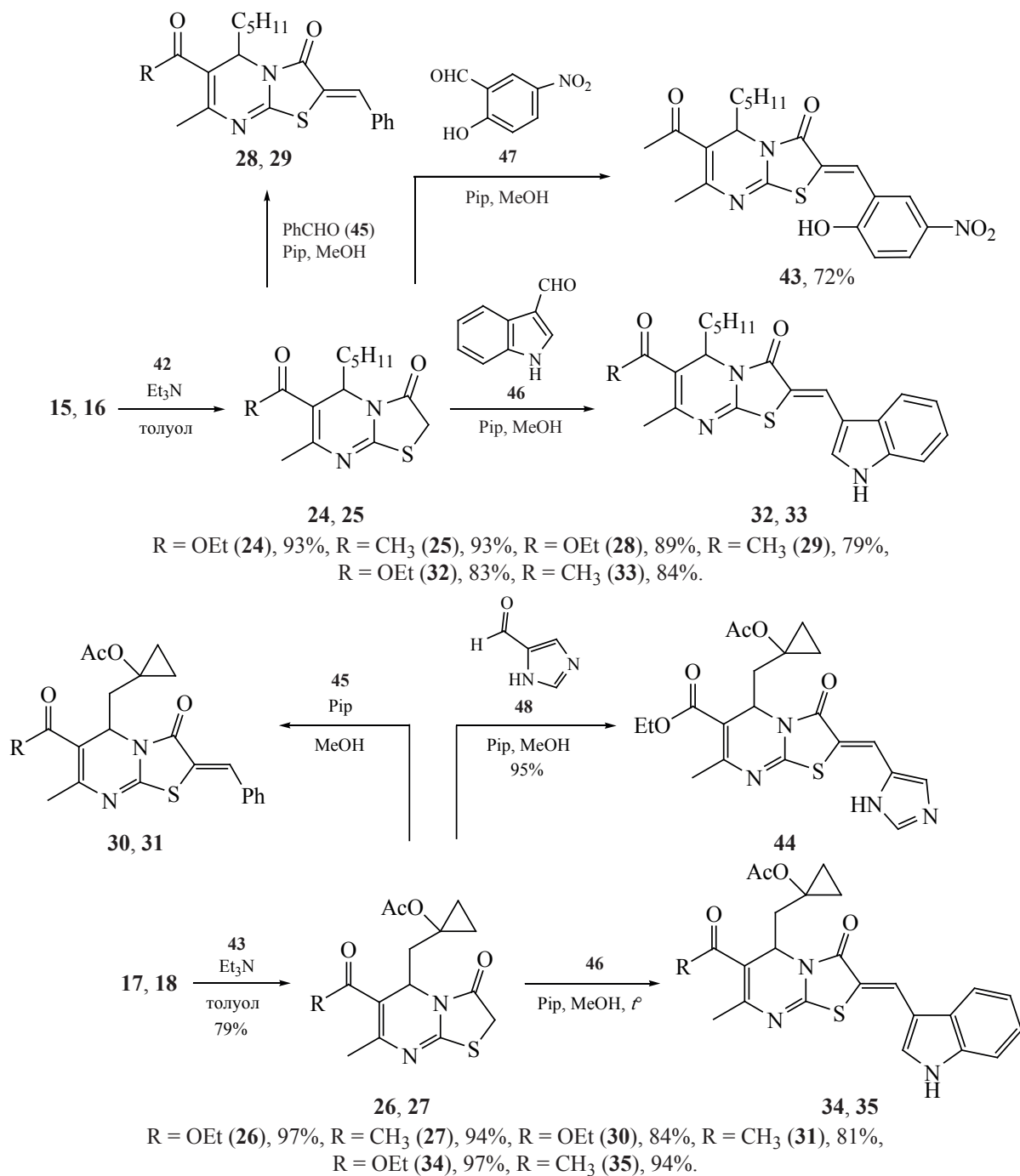
Для дальнейшего исследования биологических свойств всех новых тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов проведена теоретическая оценка проникновения исследуемых веществ в клетку по эффективности их пассивной диффузии через липидный бислой. Оценку производили с помощью сервиса PerMM [51], который позволяет на основании 3D структуры исследуемой молекулы предсказать проницаемость мембраны для пассивной диффузии этой молекулы. В табл. 3 приведены основные параметры, полученные в процессе моделирования, для вновь синтезированных соединений.

Из табл. 3 видно, что логарифмы коэффициентов проницаемости для моделей 3 различных мембран имеют значения, превышающие –4.35, следовательно, все изучаемые производные теоретически способны проникать через мембрану клеток и участвовать во внутриклеточной регуляции [51].

Наилучшая проницаемость мембраны ГЭБ (гема-тоэнцефалического барьера) спрогнозирована для соединения **19**, наихудшая – для соединений **27** и **49**.

Теоретический прогноз аффинности соединений к белкам (докингу) включает несколько белков-мишеней для производных ДГПМТ: киназы, нарушение экспрессии и активности которых часто связывают со злокачественными образованиями (казеинкиназа-2 [17], циклинзависимые киназы [25], протеинкиназа В [26]); ацетилхолинэстераза – основная мишень при симптоматическом лечении болезни Альцгеймера [27]; β-глюкуронидаза, повышенная активность которой приводит к множеству патологических состояний, включая эпилепсию, заболевания почек, инфекцию мочевыводящих путей, отторжение трансплантата и новообразования мочевого пузыря, молочной железы, гортани и яичек [28]; микросомальная простагландин-Е2-синтаза-1, ингибирование которой было предложено в качестве терапевтической стратегии для лечения боли, воспаления и некоторых видов рака [29]; гемагглютинин-нейраминидаза вируса болезни Ньюкасла – поверхностный гликопротеин парамиксовирусов [12]; интегразы ВИЧ-1 – важный фермент для репликации вируса иммунодефицита человека типа 1 [30]; кальциевый канал и бета-субъединица кальциевого канала, блокаторы которых обладают кардиопротекторным действием [11]; белки семейства Vcl-2, некоторые из которых используются раковыми клетками для защиты от апоптоза [15]; фосфатазы цикла деления

Схема 6

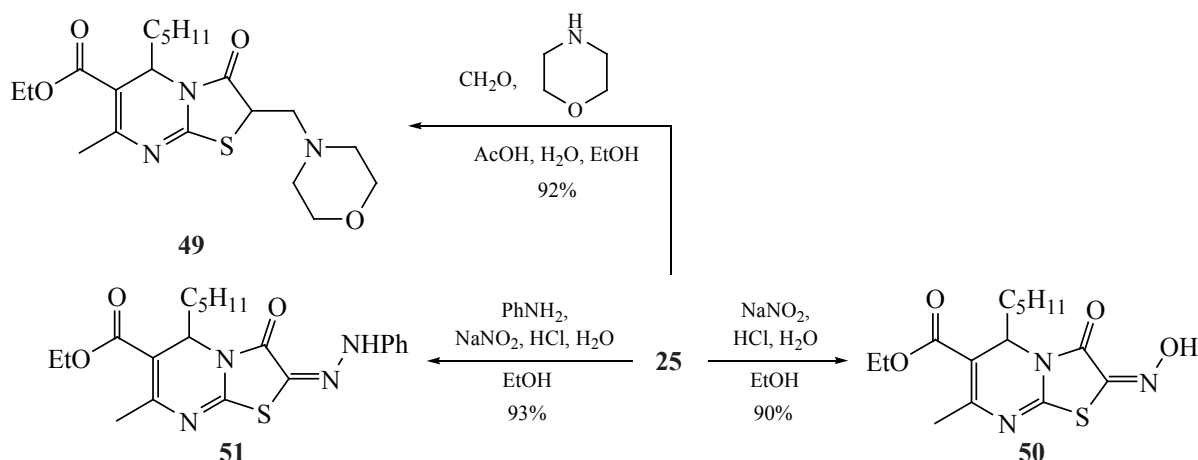


клеток 25, сверхэкспрессия типов А и В которых была продемонстрирована на широком спектре опухолей человека, таких как рак прямой кишки, молочной железы, простаты и яичников, и часто связана с агрессивным ростом опухоли и плохим клиническим прогнозом [24]; циклооксигеназа-2, ингибиторы которой обладают противовоспалительным

действием [20]; митотический моторный белок КБВ (кинезиновый белок веретена деления), ингибиторы которого способны останавливать митоз опухолевых клеток [32].

В результате докинга были *in silico* получены модели порядка 3575 комплексов новых соединений с белками, которые характеризовались

Схема 7



энергией связи (E_{bind}) в диапазоне от -11.3 до -4.1 ккал/моль, и модели порядка 700 комплексов нескольких лигандов с известной из литературы активностью [12, 15, 17, 20, 24–32], которые характеризовались E_{bind} в диапазоне от -12.4 до -4.9 ккал/моль. Соединения сравнения **52–55**, ранее описанные [17, 25–27] и являющиеся лидерами по данным докинг-расчетов, приведены на схеме 8.

Дальнейший анализ результатов показал, что новые производные тиазолопиримидинов *in silico* показали высокую аффинность к некоторым протеинкиназам – важным белкам-мишеням современных противоопухолевых препаратов (-11.3 до -8.4 ккал/моль) (табл. 4).

Отметим, что рассчитанная аффинность приведенных соединений сравнима с аффинностью описанных в литературе соединений, что свидетельствует в пользу дальнейших исследований данных веществ как потенциальных ингибиторов протеинкиназ.

При моделировании взаимодействий соединений с ацетилхолинэстеразой [27] были получены сходные результаты (табл. 5).

Для киназы-2 с кодом структуры 1JWN был обнаружен комплекс с лигандом **35** с энергией образования комплекса -9.1 ккал/моль. При детальном рассмотрении комплекса было установлено, что лиганд соответствует сайту связывания АТФ, то есть ведет себя как типичные ингибиторы киназы-2. Этот факт был установлен при

рассмотрении участвующих в связывании аминокислот и их сравнении с таковыми для известных ингибиторов [52]. Известные ингибиторы, такие как эллаговая кислота, производные бензимидазола, производные карбоновых кислот, антрахинон, ксантенон, флуоренон и пиразолотриазины, образуют гидрофобные связи со следующими аминокислотными остатками: Val53, Val66, Lys68, Ile95, Phe113, Val116, Met163, Ile174. Также некоторые из ингибиторов образуют водородные связи с аминокислотами Glu114 – Val117. В случае лиганда **35** в образовании комплекса участвовали следующие аминокислотные остатки: Val53, Val66, Lys68, Met163, Ile174, Lys49, Tyr50, Ser51. Последние 3 аминокислоты участвуют в образовании 4 водородных связей. Результаты докинга свидетельствуют о том, что лиганд **35** может быть ингибитором киназы-2, так как по расположению в активном центре он практически не отличается от известных ингибиторов [52].

При анализе результатов докинга для лигандов **32** и **33** обнаружены комплексы с ЦОГ-2 (код структуры 3OLT), энергии образования которых составляют -9.5 и -9.9 ккал/моль, соответственно. Оба лиганда находятся точно в активном центре белка и имеют большое число гидрофобных связей с аминокислотными остатками [14], поэтому лиганды **32** и **33** обладают хорошим потенциалом в качестве ингибиторов ЦОГ-2.

Для циклинзависимой киназы с кодом структуры 2C5Y были выбраны комплексы с лигандами **33**, **35** с энергией связи -9.2 и -9.0 ккал/моль,

Таблица 3. Теоретически рассчитанная свободная энергия связывания и коэффициенты проницаемости тиазо-ло[3,2-*a*]пиримидинов **19–35**, **49–51** для различных типов мембран^a

Соединение	Свободная энергия связывания, ккал/моль	log коэффициента проницаемости		
		плазматическая мембрана	ГЭБ	Caco-2 ^b
19	–7.24	3.69	–1.59	2.54
20	–6.93	3.15	–1.78	–2.67
21	–5.26	1.38	–2.41	–3.13
22	–4.98	1.37	–2.41	–3.13
23	–4.48	0.45	–2.73	–3.36
24	–3.57	–0.34	–3.01	–3.57
25	–3.21	–0.88	–3.21	–3.71
26	–3.02	–1.51	–3.43	–3.87
27	–2.67	–3.29	–4.06	–4.32
28	–6.27	2.09	–2.16	–2.95
29	–6.15	1.72	–2.29	–3.04
30	–4.63	–0.40	–3.04	–3.58
31	–4.91	–0.43	–3.05	–3.59
32	–5.78	0.25	–2.81	–3.42
33	–5.55	–0.39	–3.03	–3.58
34	–4.66	–1.33	–3.36	–3.82
35	–4.54	–2.17	–3.66	–4.03
49	–3.30	–2.89	–3.91	–4.22
50	–3.65	–1.00	–3.25	–3.74
51	–6.16	0.35	–2.77	–3.39

^a рН 7.35, T 37°C; значения $\log P > -4.35$ для ГЭБ указывают на способность вещества к пассивному транспорту через соответствующие мембраны [51]

^b Данные, относящиеся к мембране клеток колоректальной аденокарциномы человека

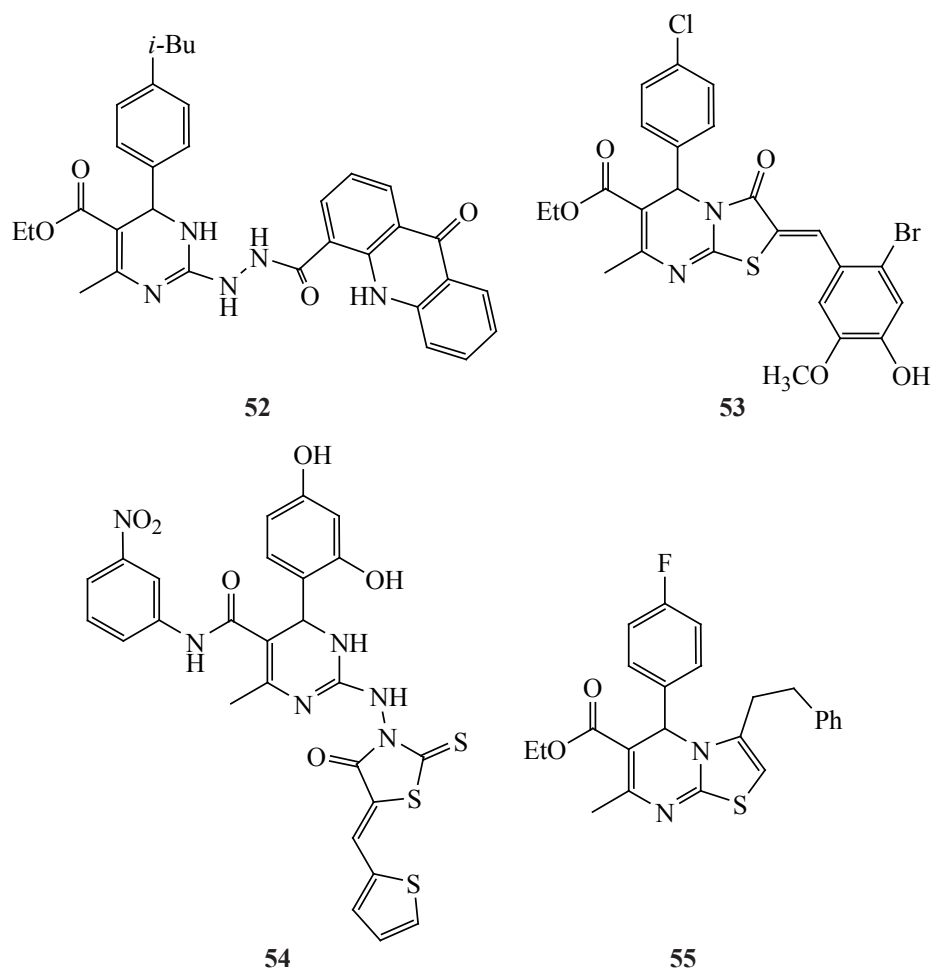
соответственно. Комплексы этих лигандов имеют большое число гидрофобных связей в активном центре белка, водородные связи также присутствуют в каждом комплексе.

Для 2 структур фосфатазы 1CWT и 1QB0 наименьшими энергиями образования, равными –7.7 и –7.9 ккал/моль, и наилучшими структурами обладают комплексы с лигандом **43**. Для обоих комплексов наблюдается множество гидрофобных и водородных связей.

Для обеих структур ацетилхолинэстеразы (1H22, 2ACE), взятых для докинга, получили многообещающие комплексы с лигандом **51**, с наименьшими значениями E_{bind} , равными –9.0 и –10.2 ккал/моль. Спрогнозированные комплексы этого лиганда с этим белком характеризуются расположением лиганда в активном центре и большим числом гидрофобных связей.

Для структуры 4ALO микросомальной простагландин-Е-синтазы-1 был найден только 1 удовлетворительный комплекс с лигандом **50** с E_{bind}

Схема 8


Таблица 4. Аффинность полученных в результате докинга новых тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **33–35** и соединений сравнения **52–54** с киназами

Код белка	Белок	Новое полученное соединение	Ebind комплекса с новым полученным соединением, ккал/моль	Соединение сравнения	Ebind комплекса с соединением сравнения, ккал/моль
3o96	RAC-ALPHA SERINE/ THREONINE-PROTEIN KINASE	35	–11.0	52 [32]	–11.3
3o96	RAC-ALPHA SERINE/ THREONINE-PROTEIN KINASE	34	–10.6	52 [32]	–11.3
3o96	RAC-ALPHA SERINE/ THREONINE-PROTEIN KINASE	33	–10.4	52 [32]	–11.3
1eh4	CASEIN KINASE-1	35	–10.3	53 [17]	–9.6
2c5y	CDK2	33	–9.2	54 [25]	–8.5

Таблица 5. Наименьшие значения E_{bind} новых тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, полученных в результате докинга, и соединения сравнения **55** с ацетилхолинэстеразой

Код белка	Белок	Новое полученное соединение	E_{bind} комплекса с вновь полученным соединением, ккал/моль	Соединение сравнения	E_{bind} комплекса с соединением 55 , ккал/моль
1h22	Ацетилхолинэстераза	21	-10.3	55 [27]	-10.2
		29	-10.3	55 [27]	-10.2
		31	-10.4	55 [27]	-10.2

-8.7 ккал/моль. В центре связывания присутствуют в большом количестве гидрофобные взаимодействия и водородные связи.

Для структуры 3O96 протеинкиназы В получен комплекс с лигандом **35** с E_{bind} -11.0 ккал/моль. Удовлетворительный комплекс с этим лигандом найден также и для другой структуры протеинкиназы В 3MVH с E_{bind} -8.3 ккал/моль. Отметим, что полученное значение E_{bind} по величине менее таковых для комплексов ранее полученных соединений [26], что делает его перспективным для дальнейшего исследования.

Для 2 структур β -глюкуронидазы 1VHG и 4JHZ найдены комплексы с лигандом **35** со значением E_{bind} -8.2 и -9.2 ккал/моль, соответственно; спрогнозированный комплекс характеризуется несколькими водородными связями с Lys568, Asn566, Ser557 и др.

Для структуры кальциевого канала 6KZR найдены комплексы с лигандами **34** и **35** с энергиями образования -9.4 и -9.5 ккал/моль, соответственно, а для его бета-субъединицы с кодом структуры 1T3L также найден комплекс с лигандом **35** и E_{bind} -8.5 ккал/моль. Комплекс белка-канала с лигандом **34** образован большим числом гидрофобных взаимодействий и водородными связями, что указывает на перспективность исследования этого соединения как потенциального ингибитора этого кальциевого канала (табл. 6).

Поскольку клетки дрожжей часто используют как предварительную удобную модель для оценки токсических эффектов новых соединений на эукариотические клетки [53], были проведены опыты по влиянию на рост дрожжей *Saccharomyces*

cerevisiae полученных соединений в 100 мкМ концентрации. Было показано, что в случаях всех соединений количество клеток дрожжей после 24 ч инкубации было практически идентично таковому в контрольных образцах. Это указывает на отсутствие выраженной токсичности полученных соединений. С другой стороны, это указывает также на отсутствие противогрибкового действия, которое могло быть полезным в аспекте разработки новых противогрибковых средств. В развитие этой идеи были проведены опыты по подавлению роста грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* – непатогенных микроорганизмов, родственных *B. cereus*, способных вызывать больничные инфекции. Выявлена способность соединения **43**, сочетающего нитрофенольный и пентановый заместители, подавлять рост этих бактерий при указанной концентрации. Согласно данным литературы [54], это возможно из-за наличия именно нитрофенольного фрагмента, действующего как протонатор.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента использовали смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 5–10%-ных растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе (CDCl_3) были полу-

Таблица 6. Результаты докинга тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с различными белками

Лиганд	Белок-мишень	Белок	Энергия комплекса, ккал/моль
35	3O96	Протеинкиназа В	-11.0
	6KZP	Кальциевый канал	-9.5
	4JHZ	Бета-глюкуронидаза	-9.2
	1JWH	Казеинкиназа-2	-9.1
	2C5Y	Циклинзависимая киназа	-9.0
	3MVH	Протеинкиназа В	-8.3
	1BHG	Бета-глюкуронидаза	-8.2
32	1T3L	Бета-субъединица кальциевого канала	-8.5
	3OLT	ЦОГ-2	-9.5
43	1CWT	Фосфатаза цикла деления клеток 25	-7.7
	1QB0	Фосфатаза цикла деления клеток 25	-7.9
33	3OLT	ЦОГ-2	-9.9
	2C5Y	Циклинзависимая киназа	-9.2
51	1H22	Ацетилхолинэстераза	-9.0
	2ACE	Ацетилхолинэстераза	-10.2
50	4ALO	Простагландин-Е-синтаза	-8.7
34	6KZP	Кальциевый канал	-9.4

чены на приборе Bruker Avance 500 (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли по шкале δ сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа (δ 7.26 и 77.16 м.д. для ^{13}C соответственно). ИК спектры записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT-IR Alpha (Германия).

Расчеты и анализ результатов проведены с помощью программного пакета AutoDockTools 1.5.6 [55] и программы Autodock Vina [56] с использованием параметров тщательности (exhaustiveness) и числа моделей (number of models), равных 12 и 5, соответственно, как описано в [57]. Из Protein Data Bank (PDB) [58] на основании данных литературы [12, 15, 17, 20, 24–32] для докинга были отобраны 27 различных белков: киназы (3O96, 3MVH, 1EH4, 3FL5, 1JWH, 2C5Y, 2C6I), ацетилхолинэстеразы (1H22, 2ACE, 1B41) и другие (1BHG, 4JHZ, 4YK5, 4ALO, 1USX, 1K6Y, 4BE2, 6KZP, 1T3L, 3WIZ, 1BXL, 1QB0, 1C25, 1CWT, 3OLT, 1CX2, 1Q0B).

Для подготовки структур лигандов к докингу использовали ChemBioDraw [59] и молекулярный редактор Avogadro [60] для генерации 3D-структур, PyRx [55] для преобразования формата лигандов. Для визуализации результатов (изображения структур комплексов белок–лиганд) использовали программу BIOVIA Discovery Studio Visualizer [61]. Эффективность связывания оценивали по автоматически рассчитываемому программой Autodock Vina параметру энергии взаимодействия (docking score, binding energy, Ebind) как параметр аффинности взаимодействия. Визуализацию комплексов белок–лиганд осуществляли с использованием программы MGL Tools [55]. Анализ проницаемости соединений через фосфолипидные мембраны был проведен согласно [51].

Микробиологические опыты (оценка влияния соединения на рост дрожжей) проводили с использованием дрожжей *S. cerevisiae* [62]. Рост биомассы клеток проводили при 30°C с использованием

питательной среды YPD (Difco, США). Бактерии *Bacillus subtilis* культивировали при 37°C и с использованием стандартной питательной среды LB (Difco, США). В обоих случаях использовали одноразовые пластиковые 24-луночные планшеты (Zhejiang Aicor Medical Technology Co., Ltd., Китай), культивирование осуществляли в течение 24 ч.

Количество клеток оценивали по поглощению при длине волны 600 нм [63]. Начальное количество клеток соответствовало оптической плотности $A_{600} = 0.2-0.3$. Тестируемые соединения добавляли в виде этанольного раствора до концентрации 100 мкМ и 1% этанола. В контрольный образец добавляли 1% этанола.

Тиазолы 19-23 (общая методика). К раствору 0.27 г **15**, 0.24 г **16**, 0.28 г **18** (1.0 ммоль) ДГПМТ добавляли 0.24 г (1.2 ммоль) бромацетофенона **36** или 0.27 г (1.3 ммоль) эфира **41** и кипятили 8–12 ч в 5 мл уксусной кислоты до полного завершения реакции. Кислоту нейтрализовывали 10%-ным водным раствором аммиака, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 1:1).

Этил-7-метил-5-пентил-3-фенил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (19). Выход 0.29 г (78%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1696 с (C=O), 1669 с (C–N), 1477 с (C–N), 1237 с (C=O), 1222 с (C–O), 1067 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.72 т [3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 7.3 Гц], 0.76–1.33 м [8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 1.27 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1 Гц), 2.40 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4.09–4.25 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.34 т [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 5.5 Гц], 6.24 с (1H, =CHS), 7.32–7.51 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.8, 14.4, 22.2, 23.1, 23.5, 31.2, 35.3, 53.7, 59.6, 99.6, 102.6, 126.0, 127.7, 128.2, 128.5, 134.6, 139.4, 151.2, 156.7, 166.9, 167.3. Найдено, %: C 68.13; H 7.00. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 68.08; H 7.07.

1-(7-Метил-5-пентил-3-фенил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-ил)этанол (20). Выход 0.28 г (83%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1609 с (C=O), 1558 с (C–N), 1458 с (C–N), 1444 с (C–N), 1316 с

(C–N), 1237 с (C–O), 1180 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.71 т [3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 7.3 Гц], 0.74–1.33 м [8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 2.38 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.40 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 5.45 т [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 5.6 Гц], 6.28 с (1H, =CHS), 7.31–7.39 м (2H, Ph), 7.42–7.53 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9, 22.3, 23.9, 24.8, 31.1, 31.3, 35.0, 53.7, 102.7, 111.1, 128.3 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 129.6, 140.1, 156.4, 167.0, 194.5. Найдено, %: C 70.62; H 7.02. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 70.55; H 7.10.

1-{{(6-Ацетил-7-метил-3-фенил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-ил)метил}циклопропилацетат (21). Выход 0.27 г (71%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1749 с (C=O), 1684 с (C=O), 1652 с (C–N), 1541 с (C–N), 1521 с (C–N), 1223 с (C–O), 1067 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.23 д.д.д (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$, J_1 10.2, J_2 7.1, J_3 6.0 Гц), 0.32–0.42 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 0.44–0.53 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 0.54–0.66 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 1.55–1.67 м (1H, CHCH_2C), 1.62 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{O}$], 1.77 д.д (1H, CHCH_2C , J_1 9.2, J_2 4.7 Гц), 2.39 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.44 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{C}$], 5.67 д.д (1H, CHCH_2C , J_1 7.0, J_2 4.7 Гц), 6.41 с (1H, =CHS), 7.34–7.42 м (2H, Ph), 7.44–7.57 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.3, 11.8, 21.0, 30.7, 37.7 (2C), 51.7, 55.6, 102.7, 111.1, 128.3 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 129.6, 140.1, 156.4, 167.0 (2C), 194.5. Найдено, %: C 65.99; H 5.72. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 65.95; H 5.80.

Диэтил-3,7-диметил-5-пентил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2,6-дикарбоксилат (22). Выход 0.29 г (76%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1699 с (C=O), 1671 с (C=O), 1590 с (C–N), 1260 с (C–O), 1240 с (C–O), 1212 с (C–O), 1096 с (C–O), 1068 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.80 т [3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 6.7 Гц], 1.28 т [3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{C}=\text{CH}$, J 7.1 Гц], 1.31 т [3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{CS}$, J 7.1 Гц], 1.07–1.33 м [6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.43–1.59 м [2H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 2.34 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=})\text{N}$], 2.55 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CS}$), 4.14–4.23 м [2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}\cdot\text{C}(\text{=O})\text{C}=\text{O}$], 4.24–4.29 м [2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{CS}$], 5.23 д.д [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J_1 6.1, J_2 4.2 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.3, 13.8, 14.2, 14.3, 22.5, 23.2, 23.4, 53.4, 59.2, 59.6, 100.0, 106.8, 144.3, 157.0, 161.3, 164.0, 166.7. Найдено, %: C 60.05; H 7.36. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 59.97; H 7.42.

Этил-6-ацетил-3,7-диметил-5-пентил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-карбоксилат

(23). Выход 0.28 г (81%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1714 с (C=O), 1591 с (C–N), 1488 с (C–N), 1258 с (C–O), 1217 с (C–O), 1101 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.82 т [3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 7.1 Гц], 1.04–1.54 м [8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 1.34 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1 Гц), 2.39 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{N})$], 2.42 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.59 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CS}$), 4.26–4.35 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.23 т [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 5.1 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.5, 13.9, 14.2, 22.4, 23.5, 24.7, 31.4, 31.7, 36.0, 53.0, 61.6, 111.8 (2C), 144.3 (2C), 161.0 (2C), 194.5. Найдено, %: C 61.75; H 7.41. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.69; H 7.48.

Тиазолы 24–27 (общая методика). К раствору 0.07 г **15**, 0.06 г **16**, 0.08 г **17**, 0.07 г **18** (0.25 ммоль) ДГПМТ в 7 мл абсолютного толуола добавляли 0.11 г (0.75 ммоль) метилбромацетата (**42**) и 0.10 г (1.0 ммоль) Et_3N и кипятили 4 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир– EtOAc , 20:1).

Этил-7-метил-3-оксо-5-пентил-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилат (24). Выход 0.07 г (93%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1697 с (C=O), 1646 с (C=O), 1541 с (C–N), 1395 с (C–N), 1225 с (C–O), 1078 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.88 т [3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 7.1 Гц], 1.12–1.36 м [6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.34 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1 Гц), 1.352–1.58 м [2H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 2.40 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 3.91 д (1H, CH_2S , J 17.3 Гц), 3.96 д (1H, CH_2S , J 17.3 Гц), 4.20–4.31 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.29 т [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 4.8 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9, 14.2, 22.4, 22.5, 23.1, 31.5, 32.5, 34.2, 51.9, 60.4, 107.6, 153.0, 160.5, 165.9, 170.6. Найдено, %: C 58.11; H 7.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 58.04; H 7.14.

6-Ацетил-7-метил-5-пентил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он (25). Выход 0.07 г (93%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1718 с (C=O), 1635 с (C=O), 1598 с (C–N), 1522 с (C–N), 1355 с (C–N), 1224 с (C–O), 1169 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.83 т [3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 7.1 Гц], 1.05–1.30 м [6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.35–1.48 м [1H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.58–1.74 м [1H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 2.30 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.37 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 3.87 д (1H, CH_2S , J 17.4 Гц), 3.92 д (1H, CH_2S , J 17.4 Гц), 5.23–5.32 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9, 22.4, 23.2 (2C), 30.6, 31.4, 32.5, 34.5, 51.9, 116.8,

150.1, 160.2, 170.4, 197.5. Найдено, %: C 60.03; H 7.14. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.97; H 7.19.

Этил-5-[[1-(ацетилокси)циклопропил]метил]-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (26). Выход 0.09 г (97%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1744 с (C=O), 1717 с (C=O), 1697 с (C=O), 1607 с (C–N), 1522 с (C–N), 1368 с (C–N), 1218 с (C–O), 1161 с (C–O), 1075 с (C–O), 1035 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.50–0.68 м (2H, CH_2 циклопроп), 0.74–0.86 м (2H, CH_2 циклопроп), 1.30 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1 Гц), 1.96 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$], 2.10 д.д (1H, CHCH_2C , J_1 15.7, J_2 15.1 Гц), 2.16 д.д (1H, CHCH_2C , J_1 15.7, J_2 5.5 Гц), 2.39 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 3.84 д (1H, CH_2S , J 17.4 Гц), 3.90 д (1H, CH_2S , J 17.4 Гц), 4.15–4.26 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.39 т [1H, CHCH_2C , J 5.1 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.7, 12.3, 14.2, 21.3, 22.6, 32.5, 37.2, 50.0, 56.2, 60.5, 107.6, 153.4, 160.0, 165.5, 170.3, 170.8. Найдено, %: C 54.60; H 5.67. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 54.53; H 5.72.

1-[(6-Ацетил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-ил)метил]-циклопропилацетат (27). Выход 0.08 г (94%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1716 с (C=O), 1699 с (C=O), 1598 с (C–N), 1522 с (C–N), 1361 с (C–N), 1216 с (C–O), 1173 с (C–O), 1070 с (C–O), 1026 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.60–0.63 м (2H, CH_2 циклопроп), 0.79–0.82 м (1H, CH_2 циклопроп), 1.99 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$], 1.93–2.08 м (1H, CHCH_2C), 2.31 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.38 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{C}$], 3.85 д (1H, CH_2S , J 17.4 Гц), 3.90 д (1H, CH_2S , J 17.4 Гц), 5.42 т [1H, CHCH_2C , J 5.5 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.9, 12.6, 21.3, 23.4, 30.6, 32.7, 38.0, 49.8, 56.2, 117.3, 151.3, 159.8, 170.2, 170.7, 196.7. Найдено, %: C 55.93; H 5.57. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 55.88; H 5.63.

Конденсация соединений 24–27 с альдегидами (общая методика). К раствору 0.08 г **24**, 0.07 г **25**, 0.09 г **26**, 0.08 г **27** (0.25 ммоль) тиазолопиримидинов в 3 мл метанола добавляли 0.03 г (0.3 ммоль) бензальдегида (**45**) или 0.04 г (0.3 ммоль) 3-индолилкарбальдегида (**46**) или 0.05 г (0.3 ммоль) 5-нитросалицилового альдегида (**47**) или 0.03 г (0.3 ммоль) пиразолкарбальдегида (**48**) и нагревали до кипения, вносили 2 мг (0.02 ммоль) пиперидина и кипятили 1 ч до завершения реакции. После удаления растворителя при

пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейный эфир–EtOAc, 1:1).

Этил-(2*Z*)-2-бензилиден-7-метил-3-оксо-5-пентил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (28). Выход 0.09 г (89%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1714 с (C=O), 1699 с (C=O), 1595 с (C–N), 1541 с (C–N), 1223 с (C–O), 1159 с (C–O), 1142 с (C–O), 1069 с (C–O), 1054 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.83 т [3H, (CH₂)₄CH₃, *J* 7.1 Гц], 1.07–1.34 м [6H, (CH₂)₃CH₃], 1.32 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 1.53–1.60 м [1H, CHCH₂(CH₂)₃CH₃], 1.79–1.86 м [1H, CHCH₂(CH₂)₃CH₃], 2.41 с (3H, CH₃C=), 4.20–4.30 м (2H, CH₃CH₂O), 5.38 т [1H, CH(CH₂)₄CH₃, *J* 4.8 Гц], 7.40–7.53 м (5H, Ph), 7.83 с (1H, =CHPh). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9, 14.2, 22.4, 22.5, 23.0, 31.5, 34.3, 51.9, 60.5, 108.4, 120.4, 128.4, 129.2, 130.0, 130.4, 133.0, 133.2, 133.4, 153.2, 156.9, 165.4, 165.9. Найдено, %: C 66.35; H 6.52. C₂₂H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: C 66.30; H 6.58.

(2*Z*)-6-Ацетил-2-бензилиден-7-метил-5-пентил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-он (29). Выход 0.07 г (79%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1706 с (C=O), 1684 с (C=O), 1595 с (C–N), 1533 с (C–N), 1341 с (C–N), 1221 с (C–O), 1160 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81 т [3H, (CH₂)₄CH₃, *J* 6.8 Гц], 1.05–1.34 м [6H, (CH₂)₃CH₃], 1.39–1.60 м [1H, CHCH₂(CH₂)₃CH₃], 1.65–1.88 м [1H, CHCH₂(CH₂)₃CH₃], 2.34 (3H, CH₃C=), 2.40 с (3H, CH₃C=O), 5.41 т [1H, CH(CH₂)₄CH₃, *J* 4.8 Гц], 7.37–7.56 м (5H, Ph), 7.84 с (1H, =CHPh). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.8, 22.3, 23.1, 23.2, 30.5, 31.4, 34.5, 52.0, 117.9, 120.3, 129.0, 129.2 (2C), 130.0 (2C), 130.4, 133.2, 150.5, 156.5, 165.3, 197.5. Найдено, %: C 68.51; H 6.51. C₂₁H₂₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 68.45; H 6.56.

Этил-(2*Z*)-5-[[1-(ацетилокси)циклопропил]-метил]-2-бензилиден-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (30). Выход 0.09 г (84%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1746 с (C=O), 1717 с (C=O), 1700 с (C–N), 1602 с (C–N), 1558 с (C–N), 1234 с (C–O), 1157 с (C–O), 1083 с (C–O), 1036 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.48–0.56 м (1H, CH₂циклопроп), 0.58–0.66 м (1H, CH₂циклопроп), 0.70–0.82 м (2H, CH₂циклопроп), 1.31 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 1.88 с [3H, CH₃C(=O)O], 2.10–2.25 м (2H, CHCH₂C), 2.40 с

(3H, CH₃C=), 4.13–4.31 м (2H, CH₃CH₂O), 5.51 т [1H, CHCH₂C, *J* 4.4 Гц], 7.41–7.54 м (5H, Ph), 7.84 с (1H, =CHPh). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.5, 12.0, 14.2, 21.2, 22.6, 36.4, 50.2, 56.2, 60.6, 108.4, 120.3, 129.3 (2C), 130.1 (2C), 130.5, 133.0, 133.1, 153.5, 156.4, 165.4, 165.6, 170.8. Найдено, %: C 67.51; H 8.68. C₂₃H₂₄N₂O₅S. Вычислено, %: C 62.71; H 5.49.

1-[[2*Z*)-6-Ацетил-2-бензилиден-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-ил]метил}циклопропилацетат (31). Выход 0.08 г (81%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1743 с (C=O), 1715 с (C=O), с (C–N), 1596 с (C–N), 1539 с (C–N), 1356 с (C–N), 1216 с (C–O), 1160 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.54–0.68 м (2H, CH₂циклопроп), 0.73–0.84 м (2H, CH₂циклопроп), 1.90 с [3H, CH₃C(=O)O], 1.99–2.08 м (1H, CHCH₂C), 2.12–2.21 м (1H, CHCH₂C), 2.35 с (3H, CH₃C=), 2.41 с [3H, CH₃C(=O)C], 5.55 т [1H, CHCH₂C, *J* 5.1 Гц], 7.37–7.61 м (5H, Ph), 7.86 с (1H, =CHPh). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.0, 12.3, 21.2, 23.4, 30.5, 37.5, 50.0, 56.2, 118.0, 120.3, 129.3 (2C), 130.1 (2C), 130.6, 133.1, 133.3, 151.1, 156.1, 165.2, 170.7, 196.9. Найдено, %: C 64.41; H 5.33. C₂₂H₂₂N₂O₄S. Вычислено, %: C 64.37; H 5.40.

Этил-(2*Z*)-2-(1*H*-индол-3-илметилен)-7-метил-3-оксо-5-пентил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (32). Выход 0.09 г (83%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3163 сл (N–H), 1698 с (C=O), 1592 с (C–N), 1539 с (C–N), 1518 с (C–N), 1225 с (C–O), 1112 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.82 [3H, (CH₂)₄CH₃, *J* 7.1 Гц], 1.12–1.41 м [6H, (CH₂)₃CH₃], 1.35 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 1.48–1.68 м [1H, CHCH₂(CH₂)₃CH₃], 1.86 д.д.д [1H, CHCH₂(CH₂)₃CH₃, *J*₁ 14.2, *J*₂ 11.0, *J*₃ 5.9 Гц], 2.47 с (3H, CH₃C=), 4.17–4.39 м (2H, CH₃CH₂O), 5.41 т [1H, CH(CH₂)₄CH₃, *J* 4.5 Гц], 7.27–7.40 м (2H, Ph), 7.47 д (1H, Ph, *J* 7.9 Гц), 7.65 д (1H, =CHN, *J* 2.8 Гц), 7.88 д (1H, Ph, *J* 7.7 Гц), 8.23 с (1H, =CH), 9.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.0, 14.3, 22.5, 22.6, 23.1, 31.6, 34.5, 51.9, 60.4, 107.9 (2C), 111.7 (2C), 112.6, 118.9, 122.2, 124.0, 125.1, 126.6, 135.8, 153.6, 157.4, 165.3, 166.0. Найдено, %: C 65.92; H 6.14. C₂₄H₂₇N₃O₃S. Вычислено, %: C 65.88; H 6.22.

(2*Z*)-6-Ацетил-2-(1*H*-индол-3-илметилен)-7-метил-5-пентил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-он (33). Выход 0.09 г (84%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3162 сл (N–H), 1700 с (C=O), 1593

с (C–N), 1519 с (C–N), 1223 с (C–O), 1151 с (C–O), 1089 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.82 т [3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 6.9 Гц], 1.06–1.36 м [6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.43–1.56 м [1H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.72–1.91 м [1H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 2.40 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.42 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 5.41 т [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 4.7 Гц], 7.28–7.40 м (2H, Ph), 7.47 д (1H, Ph, J 7.7 Гц), 7.64 д (1H, $=\text{CHN}$, J 2.8 Гц), 7.87 д (1H, Ph, J 7.7 Гц), 8.24 с (1H, $=\text{CH}$), 9.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9, 22.4, 23.2, 23.3, 30.5, 31.6, 34.9, 52.0, 111.8, 112.5, 117.3, 118.7 (2C), 121.8, 123.9, 125.3, 126.8, 127.1, 135.9, 150.8, 157.2, 165.4, 197.5. Найдено, %: C 67.84; H 6.14. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 67.79; H 6.18.

Этил-(2Z)-5-[[1-(ацетилокси)циклопропил]-метил]-2-(1H-индол-3-илметил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (34). Выход 0.12 г (97%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3163 сл (N–H), 1745 с (C=O), 1703 с (C=O), 1598 с (C–N), 1516 с (C–N), 1233 с (C–O), 1219 с (C–O), 1165 с (C–O), 1154 с (C–O), 1079 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.63–0.74 м (2H, CH_2 циклопроп), 0.46–0.62 м (2H, CH_2 циклопроп), 1.26 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1 Гц), 1.79 с [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$], 2.03 д.д (1H, CHCH_2C , J_1 15.7, J_2 3.9 Гц), 2.20 д.д (1H, CHCH_2C , J_1 15.7, J_2 4.9 Гц), 2.31 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4.06–4.27 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.34 т (1H, CHCH_2C , J 4.1 Гц), 7.22 д.д (1H, Ph, J_1 11.0, J_2 3.9 Гц), 7.25–7.30 м (1H, Ph), 7.52 д (1H, Ph, J 8.0 Гц), 7.88 с (1H, $=\text{CHN}$), 7.95 д (1H, Ph, J 7.8 Гц), 8.16 с (1H, $=\text{CH}$), 12.22 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.1, 11.4, 14.0, 20.7, 22.6, 35.6, 49.7, 56.0, 60.0, 106.9, 110.5, 112.5, 112.7, 118.5, 121.2, 123.2, 125.2, 126.7, 129.0, 136.3, 153.3, 156.5, 164.6, 165.2, 170.1. Найдено, %: C 62.66; H 5.19. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 62.61; H 5.25.

1-[[2(Z)-6-Ацетил-2-(1H-индол-3-илметил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-ил]метил]циклопропилацетат (35). Выход 0.11 г (94%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3161 сл (N–H), 1741 с (C=O), 1698 с (C=O), 1636 с (C=O), 1595 с (C–N), 1539 с (C–N), 1217 с (C–O), 1147 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.39–0.74 м (4H, CH_2 циклопроп), 1.75 с [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$], 1.79–1.88 м (1H, CHCH_2C), 2.12–2.23 м (1H, CHCH_2C), 2.50 с [6H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{C}$, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$], 5.31–5.35 м (1H, CHCH_2C), 7.10–7.36 м (2H, Ph),

7.50 д (1H, Ph, J 8.0 Гц), 7.85 с (1H, $=\text{CHN}$), 7.91 д (1H, Ph, J 7.4 Гц), 8.15 с (1H, $=\text{CH}$), 9.26 с (1H, NH). Найдено, %: C 64.20; H 5.09. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 64.13; H 5.16.

(2Z)-6-Ацетил-2-(2-гидрокси-5-нитробензилиден)-7-метил-5-пентил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-он (43). Выход 0.08 г (72%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1716 с (C=O), 1684 с (C=O), 1647 с (C–N), 1521 с (C–N), 1375 с (C–N), 1290 с (C–O), 1160 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.83 т [3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 6.8 Гц], 1.03–1.34 м [6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.45–1.58 м [1H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.76–1.90 м [1H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 2.37 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.45 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 5.46 т [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 4.7 Гц], 6.98 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 8.10 с (1H, Ph), 8.17 д.д (1H, Ph, J_1 9.0, J_2 2.6 Гц), 8.35 с (1H, $=\text{CHPh}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9, 22.5, 22.9, 23.3, 30.7, 31.5, 34.6, 52.3, 116.2, 118.2, 121.1, 122.5, 126.5, 127.5, 128.6, 140.8, 149.3, 157.7, 161.5, 165.6, 197.6. Найдено, %: C 58.79; H 5.34. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 58.73; H 5.40.

Этил-(2Z)-5-[[1-(ацетилокси)циклопропил]-метил]-2-(1H-имидазол-5-илметил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (44). Выход 0.10 г (95%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3123 сл (N–H), 1748 с (C=O), 1706 с (C=O), 1624 с (C–N), 1614 с (C–N), 1215 с (C–O), 1156 с (C–O), 1072 с (C–O), 1024 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.52–0.71 м (2H, CH_2 циклопроп), 0.78–0.87 м (2H, CH_2 циклопроп), 1.37 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1 Гц), 1.95 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$], 2.16–2.33 м (2H, CHCH_2C), 2.46 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4.22–4.35 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.56 т [1H, CHCH_2C , J 4.4 Гц], 7.49 с (1H, $=\text{CH}$), 7.79 с (1H, $=\text{CH}$), 7.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.4, 12.1, 14.2, 21.2, 22.8, 36.5, 49.8, 56.4, 60.4, 107.6, 118.9, 120.9, 123.9, 136.8, 136.9, 153.8, 159.7, 165.9 (2C), 171.1. Найдено, %: C 55.86; H 5.09. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 55.80; H 5.15.

Этил-7-метил-2-(морфолин-4-илметил)-3-оксо-5-пентил-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (49). Смесь 0.31 г (1.0 ммоль) соединения **24**, 0.10 г (1.2 ммоль) морфолина, 0.2 мл формалина и 0.2 мл уксусной кислоты в 4 мл метанола кипятили в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), продукт реакции экстрагиро-

вали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт в виде смеси диастереомеров 1:1 выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 3:1). Выход 0.38 г (92%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1707 с (C=O), 1685 с (C=O), 1540 с (C–N), 1227 с (C–O), 1116 с (C–O), 1068 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.76–0.90 м [3H, (CH₂)₄CH₃], 1.08–1.34 м [11H, (CH₂)₄CH₃, CH₃CH₂O], 2.36 с (1.5H, CH₃C=), 2.37 с (1.5H, CH₃C=), 2.50–2.74 м (CH₂CH₂N), 2.81–3.00 м (2H, CHCH₂N), 3.34–3.79 м (5H, CH₂CH₂O, CHS), 4.10–4.28 м (2H, CH₃CH₂O), 5.15–5.20 м [1H, CH(CH₂)₄CH₃]. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.9 (2C), 14.2 (2C), 22.4, 22.5, 22.6 (2C), 22.7, 23.0, 31.6, 31.7, 34.2, 34.5, 51.6, 51.7, 55.3, 55.7, 59.4, 59.6, 60.2, 60.3, 61.7, 62.0, 64.5, 64.8, 66.8, 67.1, 74.7, 75.2, 107.3, 107.4, 153.3, 153.5, 160.1, 160.3, 166.0, 166.1, 173.7, 173.9. Найдено, %: C 58.71; H 7.59. C₂₀H₃₁N₃O₄S. Вычислено, %: C 58.65; H 7.63.

Этил-(2E)-2-(гидроксиимино)-7-метил-3-оксо-5-пентил-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло-[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат (50). Раствор 0.31 г (1.0 ммоль) соединения **24** в 3 мл AcOH при 20°C обрабатывали в течение 5 мин раствором 0.17 г (2.4 ммоль) NaNO₂ в 0.4 мл H₂O и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), продукт реакции экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 10:1). Выход 0.30 г (90%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3246 ш (O–H), 1697 с (C=O), 1646 с (C=O), 1235 с (C–O), 1224 с (C–O), 1082 с (C–O), 1017 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 т [3H, (CH₂)₄CH₃, J 7.1 Гц], 0.97–1.35 м [6H, (CH₂)₃CH₃], 1.31 т (3H, CH₃CH₂O, J 7.1 Гц), 1.48–1.62 м [1H, CH₂(CH₂)₃CH₃], 1.74–1.86 м [1H, CH₂(CH₂)₃CH₃], 2.39 с (3H, CH₃C=), 4.18–4.29 м (2H, CH₃CH₂O), 5.36 т [1H, CH(CH₂)₄CH₃, J 4.5 Гц], 12.39 уш.с (OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.8, 14.1, 22.0, 22.3, 23.0, 31.3, 34.1, 51.9, 60.9, 110.0, 140.2, 151.5, 155.0, 159.9, 165.6. Найдено, %: C 53.13; H 6.18. C₁₅H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: C 53.08; H 6.24.

Этил-(2E)-7-метил-3-оксо-5-пентил-2-(фенилгидразоно)-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло-[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат (51). При 0°C к смеси 0.11 г (1.18 ммоль) анилина и 0.36 мл конц. HCl добавляли при перемешивании 0.08 г (1.18 ммоль) NaNO₂ в 0.6 мл H₂O в течение 2 мин. К раствору 0.19 г (0.59 ммоль) соединения **24** в 5 мл EtOH при 20°C добавляли полученную соль диазония и перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), продукт реакции экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 10:1). Выход 0.23 г (93%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3281 ш (N–H), 1693 с (C=O), 1671 с (C=O), 1615 с (C–N), 1543 с (C–N), 1224 с (C–O), 1161 с (C–O), 1062 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.80 т [3H, (CH₂)₄CH₃, J 6.9 Гц], 1.03–1.38 м [6H, (CH₂)₃CH₃], 1.33 т (3H, CH₃CH₂O, J 7.1 Гц), 1.45–1.69 м [1H, CH₂(CH₂)₃CH₃], 1.79–1.94 м [1H, CH₂(CH₂)₃CH₃], 2.43 с (3H, CH₃C=), 4.19–4.32 м (2H, CH₃CH₂O), 5.43 т [1H, CH(CH₂)₄CH₃, J 4.5 Гц], 6.92 д (1H, Ph, J 7.7 Гц), 7.09–7.12 м (2H, Ph), 7.33–7.36 м (2H, Ph), 8.93 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.9, 14.3, 22.5, 22.6, 23.0, 31.6, 33.9, 52.0, 60.6, 110.4, 123.1, 129.0, 128.9, 131.0, 132.2, 141.8, 153.0, 158.0, 164.8, 165.9, 169.0. Найдено, %: C 60.92; H 6.24. C₂₁H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: C 60.85; H 6.32.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан эффективный метод получения более 50 новых тиазоло[3,2-a]пиримидинов различных типов. *In silico* продемонстрирована способность большинства из них к пассивной диффузии через липидный бислой и эффективное связывание с протеинкиназами – потенциальными мишенями противораковых лекарственных средств (энергии связывания в диапазоне от –11.0 до –8.0 ккал/моль для соединений **33–35**) и ряда структур других белков (для соединений **32–35**, **43**, **50**, **51**), что указывает на перспективность их дальнейшего биологического тестирования *in vitro*. У эукариотических клеток *S. cerevisiae* показано отсутствие токсического эффекта в концентрации 100 мкМ, для производного **43**, содержащего ни-

трофенольную группу, выявлены умеренные анти-бактериальные свойства в отношении грамположительной бактерии *B. subtilis*.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Расчетно-теоретическая часть работы выполнена при поддержке задания ГПНИ № г.р. 20210560.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Минеева Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6422-1967>

Фалетров Ярослав Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8168-5897>

Старовойтова Виктория Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7276-3782>

Шкуматов Владимир Макарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1652-5701>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Horton D.A., Bourne G.T., Smythe M.L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930. doi 10.1021/cr020033s
- Singh K., Arora D., Singh K., Singh S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 95–106. doi 10.2174/138955709787001686
- Singh K., Singh K., Wan B., Franzblau S., Chibale K., Balzarini J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2290–2294. doi 10.1016/j.ejmech.2011.03.010
- Singh S., Schober A., Gebinoga M., Groß G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3814–3818. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.067
- Sun Q., Suzenet F., Guillaumet G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2694–2698. doi 10.1016/j.tetlet.2012.03.067
- Zhi H., Chen L.-M., Zhang L.-L., Liu S.-J., Wan D.C.C., Lin H.-Q., Hu C. *Arkivoc.* **2008**, *13*, 266. doi 10.3998/ark.5550190.0009.d29
- Salwa F.M., Eman M.F., Abd El-Galil E.A., Abd El-Shafy D.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1494–1499. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.057
- Ozair A., Suroor K., Nadeem S., Waqar A. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 1245–1258. doi 10.1007/s00044-009-9267-8
- Ozair A., Suroor K., Nadeem S., Waqar A., Suraj P.V., Sadaf J.G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5113–5119. doi 10.1016/j.ejmech.2010.08.022
- Hayam H.S., Eman M.H.M., Eman R.K. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2712–2722. doi 10.1080/00397910903318674
- Quan Z.-J., Zhang Z., Wang J.-K., Wang X.-C., Liu Y.-J., Ji P.-Y. *Heteroat. Chem.* **2008**, *2*, 149–154. doi 10.1002/hc.20386
- Babu K.R., Rao V.K., Kumar Y.N., Polireddy K., Subbaiah K.V., Bhaskar M., Lokanatha V., Raju C.N. *Antiviral Res.* **2012**, *95*, 118–127. doi 10.1016/j.antiviral.2012.05.010
- Wichmann J., Adam G., Kolczewski S., Mutel V., Woltering T. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *9*, 1573–1576. doi 10.1016/s0960-894x(99)00227-9
- Singh S., Schober A., Gebinoga M., Groß G.A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *16*, 1838–1843. doi 10.1016/j.tetlet.2009.02.027
- Zhou B., Li X., Li Y., Xu Y., Zhang Z., Zhou M., Zhang X., Liu Z., Zhou J., Cao C., Yu B., Wang R. *ChemMedChem.* **2011**, *5*, 904–921. doi 10.1002/cmcd.201000484
- Xu Y., Zhou M., Li Y., Li C., Zhang Z., Yu B., Wang R. *ChemMedChem.* **2013**, *8*, 1345–1352. doi 10.1002/cmcd.201300159
- Jin C.-H., Jun K.-Y., Lee E., Kim S., Kwon Y., Kim K., Na Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4553–4565. doi 10.1016/j.bmc.2014.07.037
- Nagarajaiah H., Khazi I.A.M., Begum N.S. *J. Chem. Sci.* **2015**, *3*, 467–479. doi 10.1007/s12039-015-0797-y
- Chen L., Jin Y., Fu W., Xiao S., Feng C., Fang B., Gu Y., Li C., Zhao Y., Liu Z., Liang G. *ChemMedChem.* **2017**, *13*, 1022–1032. doi 10.1002/cmcd.201700175
- Viveka S., Dinesha, Nagaraja G.K., Shama P., Basavarajaswamy G., Rao K.P., Yanjarappa S.M. *Med. Chem. Res.* **2018**, *1*, 171–85. doi 10.1007/s00044-017-2058-8
- Duval R., Kolb S., Braud E., Genest D., Garbay C. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 947–950. doi 10.1021/cc900140f
- Nagarajaiah H., Mukhopadhyay A., Moorthy J.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5135–5149. doi 10.1016/j.tetlet.2016.09.047
- Kaur R., Chaudhary S., Kumar K., Gupta M.K., Rawal R.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *132*, 108–134. doi 10.1016/j.ejmech.2017.03.025
- Kolb S., Mondesert O., Goddard M.-L., Jullien D., Villoutreix B.O., Ducommun B., Garbay C., Braud E. *ChemMedChem.* **2009**, *4*, 633–648. doi 10.1002/cmcd.200800415
- Ibrahim D., El-Metwally A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1158–1166. doi 10.1016/j.ejmech.2010.08.022

26. Murahari M., Prakash K., Peters G., Mayur Y.C. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 961–981. doi 10.1016/j.ejmech.2017.08.023
27. Valasani K., Chaney M., Day V., Yan S. *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53*, 2033–2046. doi 10.1021/ci400196z
28. Ali F., Mohammed K., Uzma K., Sarosh S., Tah I.M., Ismail N.H., Perveen S., Wadoode A., Ghufrane M., Ali B. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3624–3635. doi 10.1016/j.bmc.2016.06.002
29. Lauro G., Strocchi M., Terracciano S., Brunom I., Fischer K., Pergola C., Werz O., Riccio R., Bifulco G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 407–415. doi 10.1016/j.ejmech.2014.04.061
30. Sari O., Roy V., Métifiot M., Marchand C., Pommier Y., Bourga S., Bonnet P., Schinazi R.F., Agrofoglio L.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *104*, 127–138. doi 10.1016/j.ejmech.2015.09.015
31. Sawant R., Sarode V., Jadhav G., Wadekar J. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1825–1832. doi 10.1007/s00044-011-9700-7
32. Ragab F.A.F., Abou-Seri S.M., Abdel-Aziz S.A., Alfayomy A.M., Aboelmagd M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 140–151. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.026
33. Salaun J. *Topic Curr. Chem.* **2000**, *207*, 2–57. doi 10.1007/3-540-48255-5_1
34. Ganesh V., Chandrasekaran S. *Synthesis.* **2016**, *48*, 4347–4380. doi 10.1055/s-0035-1562530
35. Lamberth C. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 4365–4383. doi 10.1016/j.tet.2019.06.043
36. Balkan A., Tozkoparan B., Ertan M., Sara Y., Ertekin N. *Boll. Chim. Farm.* **1996**, *135*, 648–652.
37. Rao V.R., Reddy R. *P. S. S. Related Elements.* **2006**, *181*, 147–158. doi 10.1080/104265090969252
38. Nagarajaiah H., Khazi I. M., Begum N.S. *J. Chem. Sci.* **2012**, *124*, 847–855. doi 10.1007/s12039-012-0271-z
39. Akhtar M.S., Seth M., Bhaduri A.P. *Ind. J. Chem.* **1987**, *26*, 556–561.
40. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Ahmadi B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 339–345. doi 10.1080/104265090508406
41. Курбанова М.М. *ЖОрХ.* **2006**, *12*, 1878–1879. [Kurbanova M.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *12*, 1871–1872.] doi 10.1134/S1070428006120232
42. Кулаков И.В. *ЖОрХ.* **2009**, *8*, 1270–1271. [Kulakov I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *8*, 1262–1263.] doi 10.1134/S1070428009080296
43. Hu J., Wang Y., Wei X., Wu X., Chen G., Cao G., Shen X., Zhang X., Tang Q., Liang G., Li X. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 292–301. doi 10.1016/j.ejmech.2013.04.010
44. Sathishkumar M., Nagarajan S., Shanmugavelan P., Dinesh M., Ponnuswamy A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 689–697. doi 10.3762/bjoc.9.78
45. Zhao D., Chen C., Liu H., Zheng L., Tong Y., Qu D., Han S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 500–507. doi 10.1016/j.ejmech.2014.09.096
46. Salem M.A.I., Marzouk M.I., Salem M.S., Alshibani G.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 545–557. doi 10.1002/jhet.2358
47. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Alipour Safari J., Mosleh T. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 2329–2335. doi 10.1080/10426500701441457
48. Mobinikhaledi A., Foroughifar N. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 1175–1180. doi 10.1080/10426500490459795
49. Lebedyeva I.O., Povstyanoy M.V., Ryabitskii A.B., Povstyanoya V.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 368–372. doi 10.1002/jhet.323
50. Lashmanova E.A., Shiryaev A.K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 377–380. doi 10.1007/s10593-015-1710-9
51. Lomize A.L., Pogozheva I.D., Mosberg H.I. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 930–946. doi 10.1021/ci200020k
52. Garavito R.M., Malkowski M.G., DeWitt D.L. *Prostaglandins Other Lipid Mediators.* **2002**, *68–69*, 129–152. doi 10.1016/S0090-6980(02)00026-6
53. van Leeuwen J.S., Vermeulen N.P.E., Vos J.C. *Curr. Drug Metab.* **2012**, *13*, 10, 1464–1475. doi 10.2174/138920012803762783
54. Guffanti A.A., Clejan S., Falk L.H., Hicks D.B., Krulwich T.A. *J. Bacteriol.* **1987**, *169*, 4469–4478. doi 10.1128/jb.169.10.4469-4478.1987
55. Sanner M.F. *J. Mol. Graphics Mod.* **1999**, *17*, 57–61.
56. Trott O., Olson A.J. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 455–461. doi 10.1002/jcc.21334
57. Фалетров Я.В., Гилеп К.А., Фальчевская А.С., Хорещкий М.С., Панада Я.В., Андриевская Е.В., Рудая Е.В., Фролова Н.С., Бжостек А., Плоцинска Р., Шкуматов В.М. *Биомед. хим.* **2020**, *66*, 378–385. doi 10.18097/PBMC20206605378. [Faletrov Y.V., Gilep K.A., Falchevskaya A.S., Horetski M.S., Panada J.V., Andrievskaya E.V., Rudaya E.V., Frolova N.S., Brzostek A., Plocinska R., Shkumatov V.M. *Biomed. Khim.* **2020**, *66*, 378–385.]
58. Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org>
59. ChemDraw. <https://perkinelmerinformatics.com/products/research/chemdraw/>

60. Avogadro. <https://avogadro.cc>
61. BIOVIA Discovery Studio Visualizer. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>
62. Новикова Л.А., Фалетров Я.В., Ковалева И.Е., Мауерсбергер Ш., Лузиков В.Н., Шкуматов В.М. *Усп. биол. хим.* **2009**, *49*, 159–208. [Novikova L.A., Faletrov Y.V., Kovaleva I.E., Mauersberger S., Luzikov V.N., Shkumatov V.M. *Biochemistry*. **2009**, *74*, 1482–1504.] doi 10.1134/s0006297909130057
63. Waché Y., Aguedo M., Choquet A., Gatfield I.L., Nicaud J.-M., Belin J.-M. *Appl. Environ. Microbiol.* **2001**, *67*, 5700–5704. doi 10.1128/AEM.67.12.5700–5704.2001

Synthesis *in silico* Prediction of Biological Activity and Acute Toxicity of Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines Containing Aliphatic Aldehyde Fragments

I. V. Mineyeva^{a, *}, Y. V. Faletrov^{a, b}, V. A. Starovoytova^{a, b}, and V. M. Shkumatov^{a, b}

^a Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti, 4, Minsk, 220030 Belarus

^b Research Institute for Physical-Chemical Problems, Belarusian State University, ul. Leningradskaya, 14, Minsk, 220006 Belarus

*e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Received October 17, 2021; revised October 28, 2021; accepted November 1, 2021

An efficient method for the preparation of new thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines containing a hexanal residue and 1-(2-oxoethyl)cyclopropyl acetate has been developed. The biological properties of the obtained compounds were evaluated by modeling the permeability through the phospholipid bilayer and molecular docking in relation to protein kinases and human acetylcholinesterase. Experiments on the effect of thiazolopyrimidines on the growth of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* have shown the absence of acute toxicity in the synthesized compounds. (2*Z*)-6-Acetyl-2-(2-hydroxy-5-nitrobenzylidene)-7-methyl-5-pentyl-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-3(2*H*)-one against the bacterial strain *Bacillus subtilis*.

Keywords: thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-thions, docking, *in silico* analysis, multicomponent reactions, aliphatic and β -hydroxycyclopropane aldehydes, *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus subtilis*