

АННОТАЦИЯ

Объектами исследования в данной работе являются производные 4-амино-5-цианопиримидина.

В работе разработан синтетический подход к получению полифункциональных пиримидинов, содержащих 4-амино-5-цианопиримидиновый скаффолд, и синтезирован ряд новых соединений, которые охарактеризованы посредством ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ.

ABSTRACT

The title of the graduation work is “Synthesis and cytotoxicity of new 4-amino-5-cyanopyrimidine derivatives”.

This work is devoted to obtaining new 4-amino-5-cyanopyrimidine derivatives, assessing their cytotoxicity and biological activity. The key issue of the graduation work is the development of a methodology for these derivatives.

We study a large literature corpus in order to find the optimal synthesis method. We then perform the experimental part of the work and analyze the obtained substances.

The graduation work consists of an introduction, two chapters, a conclusion, list of 207 references, all of which are foreign sources. The text of the work contains 54 schemes of chemical reactions and 237 structural formulas.

The first part of the work provides some information on the sequential synthesis of pyrimidine derivatives from two and three components. The reactivity and biological activity of some pyrimidine derivatives are also considered.

In the second part, the synthetic path is chosen and its relevance is proved. By the example of one of the target products, its NMR spectra are considered.

The experimental part describes the procedures of the synthesis of original compounds and reaction products. All the substances obtained were analyzed by NMR (^1H , ^{13}C , ^{19}F , HMQC ^1H - ^{13}C и HMBC ^1H - ^{13}C).

In conclusion, we emphasize that a synthetic approach to the construction of these 4-amino-5-cyanopyrimidine derivatives has been developed, and a number of new compounds have been obtained. It can be further functionalized to produce biologically active substances.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	7
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1 Электрофильная атака по атому углерода	10
1.1.1 Галогенирование	10
1.1.1.1 Галогенирование пиримидинов	10
1.1.1.1.1 Хлорирование	10
1.1.1.1.2 Бромирование	10
1.1.1.1.3 Йодирование	12
1.1.1.2 Галогенирование хиназолинов	12
1.2 Нуклеофильная атака по атому углерода	13
1.2.1 Галогенирование	13
1.2.1.1 Галогенирование пиримидинов	13
1.2.1.1.1 Хлорирование	13
1.2.1.1.2 Бромирование	14
1.2.1.1.3 Йодирование	15
1.2.1.1.4 Фторирование	15
1.2.1.2 Галогенирование хиназолинов	16
1.2.2 Аминирование	18
1.2.2.1 Аминирование пиримидинов	18
1.2.2.2 Аминирование хиназолинов	23
1.3 Синтез пиримидинового кольца из ациклических соединений	25
1.3.1 Шестиатомные циклы	25
1.3.2 Синтез цикла из двух компонентов, соединенных через первый и пятый кольцевые атомы	26
1.3.2.1 Роль N-1 или N-3 атома в циклизации	26
1.3.2.2 Роль C-2 атома в циклизации	26
1.3.2.3 Роль C-4 или C-6 атома в циклизации	27
1.3.3 Синтез цикла из двух компонентов, соединенных через второй и четвертый кольцевые атомы	28
1.3.3.1 Синтез из компонентов N(2)+C(2)	28
1.3.3.2 Синтез из компонентов N(3)+C(4)	28
1.3.3.3 Синтез из компонентов C(4)+C(5)	29
1.3.4 Синтез цикла из двух компонентов с тремя кольцевыми атомами	31
1.3.4.1 Синтез из компонентов N(1)-C(2)-N(3) + C(4)-C(5)-C(6)	31
1.3.4.1.1 β-Диальдегиды, α-альдегидокетоны и β-дикетоны	31

1.3.4.1.2 β-Альдегидоэфиры, β-кетозифиры и β-диэфиры	34
1.3.4.1.3 β-Альдегидонитрилы, β-кетонитрилы, β-эфиронитрилы и β-динитрилы.....	36
1.3.4.2 Синтез из компонентов C(2)–N(3)–C(4) + C(5)–C(6)–N(1)	37
1.3.4.3 Синтез цикла из трех компонентов	38
1.3.4.3.1 Синтез из компонентов N(1)–C(2)–N(3)+C(4)–C(5)+C-6.....	38
1.3.4.3.2 Синтез из компонентов N-1+C(2)–N(3)+C(4)–C(5)–C(6).....	39
1.4 Биологическая активность производных пиримидина	39
1.4.1 Пиримидины	39
1.4.1.1 Пиримидиновые противоопухолевые средства	43
1.4.2 Хиназолины.....	46
1.4.2.1 Хиназолиновые противоопухолевые средства	46
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	51
2.1 Синтез производных 4-амино-5-цианопиримидина.....	51
2.2 Биологические испытания.....	54
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	57
3.1 Реагенты и оборудование	57
3.2 Очистка и сушка растворителей	58
3.3 Получение исходных соединений.....	58
3.3.1 Алкилгалогениды.....	58
3.3.2 Тиоуронивые соли.....	59
3.3.3 Производные 4-гидоксипиримидин-5-карбонитрила.....	59
3.3.4 Производные 4-хлорпиримидин-5-карбонитрила.....	62
3.3.5 Производные 4-(пирролидин-1-ил) / морфолино-пиримидин-5-карбонитрила. .	64
3.4 Синтез целевых соединений.....	70
3.5 Биологические испытания.....	76
3.5.1 Культивирование клеток	76
3.5.2 Исследование цитотоксичности	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	79

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

АТФ	Аденозинтрифосфат
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК	Рибонуклеиновая кислота
CDK	Циклин-зависимая киназа
CML	Хроническая миелогенная лейкемия
ВОР	(Бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат
DPPB	1,4-бис(дифенилфосфино)бутан
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста
FdUrd	5-Фтор-2'-дезоксинуридин
LiTMP	2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития
MAP	Митоген активируемая киназа
MCPBA	Мета-хлоропероксибензойная кислота
MPK	Матричные металлопротеинкиназы
NMP	N-метилпирролидон
PAP	2-Фениламинопиримидин
PDGR	Рецептор фактора роста тромбоцитов
PyBroP	Бромтрипирролидинофосфоний гексафосфат
TMSI	Триметилсилил йодид
TS	Тимидилатсинтаза
VEGF	Фактор роста сосудистого эндотелия
μ W	Микроволновое излучение

ВВЕДЕНИЕ

С момента начала использования лекарственных препаратов на основе пиримидина прошло уже более 90 лет, а данная структура по-прежнему остается актуальной и вызывает большой интерес у многих исследователей. До сих пор ведутся активные поиски новейших, более эффективных и безопасных лекарственных веществ с пиримидиновым scaффолдом. Это объясняется тем, что данный класс соединений обладает широким спектром биологической активности. Сам пиримидин используется для создания гербицидов, инсектицидов, фунгицидов, различных биологических добавок, а также взрывчатых веществ, а производные пиримидина служат базовым объектом для получения многих лекарственных препаратов.

Аминопиримидины проявляют противоопухолевые, противовирусные, противовоспалительные и многие другие свойства. Поэтому они активно применяются в качестве исходного сырья для создания необходимо важных лекарственных препаратов, которые помогают при лечении и профилактики сердечнососудистых и воспалительных заболеваний, заболеваний нервной и дыхательной системы, а также диабета и раковых образований.

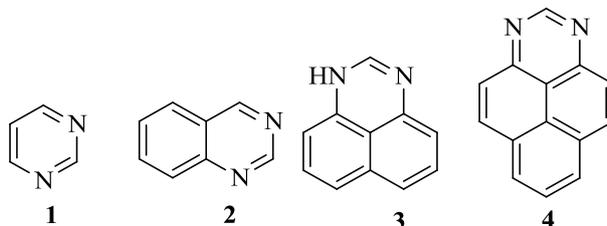
Целью настоящей работы является разработка синтетического подхода к получению полифункциональных пиримидинов, содержащих 4-амино-5-цианопиримидиновый scaффолд.

Для успешной реализации цели были сформулированы следующие задачи:

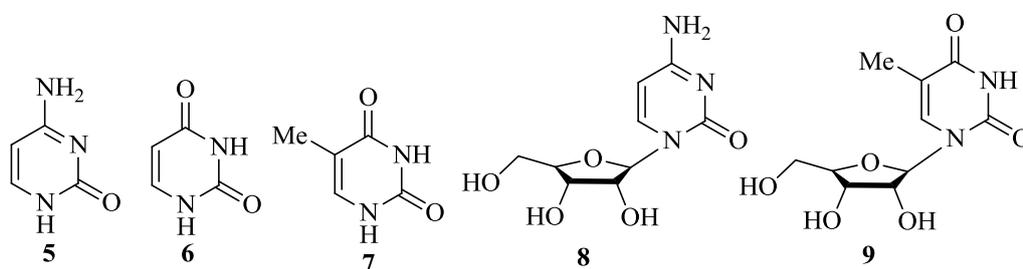
1. Разработать синтетическую методологию получения производных 4-амино-5-цианопиримидина.
2. Синтезировать библиотеку данных производных пиримидина.
3. Исследовать цитотоксичность представителей синтезированной комбинаторной библиотеки в отношении клеточной линии эпидермоидной карциномы A431.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Принятым ИЮПАК названием для 1,3-дiazобензола является пиримидин **1**, для бензо[*d*]пиримидина или 1,3-дiazанафталина– хиначолин **2**, для 1H-бензо[*de*]хиначолина или 1H-нафто[1,8-*de*]пиримидина– перимидин **3**, а бензо[*gh*]перимидин **4** еще известен как 1,3-дiazапирен.



Некоторые из оксо-форм пиримидинов, такие как цитозин[4-аминопиримидин-2(1H)-он] **5**, урацил[2,4(1H,3H)пиримидиндинон] **6** и тимин(5-метилурацил) **7**, особенно важны в биологических системах. Их нуклеозидные производные обычно называют несистематическими названиями, такими как цитидин (1- β -D-рибофуранозилцитозин) **8** и тимидин [1-(2-дезоксид- β -D-рибофуранозил)-5-метилурацил] **9**.



Химия пиримидина была широко изучена и всесторонне рассмотрена в таких литературных источниках, как Д. Дж. Брауна и Т. Беничи «Comprehensive Heterocyclic Chemistry» [1,2] и в книге Д. Дж. Брауна «The Pyrimidines» [3]. Два новых крупных обзора появились после публикации статьи Т. Беничи [4,5], в которых были описаны исследовательские работы по рассмотрению пиримидина и его производных в качестве пестицидов [6].

Химия хиначолина была рассмотрена в статье Т. Беничи [2] и представлена во второй части пособия У. Л. Ф. Армарего и Д. Дж. Брауна

«Quinazoline chemistry» [7,8]. Ряд дополнительных обзоров различных свойств хиназолина и хиназолиновой алкалоидной химии в свою очередь появился после публикации выше указанной статьи [4, 9-11]. Кроме того, множество информации о химии пиримидина и хиназолина включено в раздел «Diazines and benzo derivatives» ежегодных выпусков журнала «Progress in Heterocyclic Chemistry» [12-15].

Также информацию о химии пиримидина можно найти и в некоторых других обзорных статьях [16, 17], тогда как бензо[gh]пиримидин обсуждается в обзоре диазапиренов [18].

Как описано в работе Т. Беничи «Comprehensive Heterocyclic Chemistry», пиримидин имеет одну ось симметрии, три пары связей различной длины и четыре разных угла [2]. Симметрия теряется при замещении в 4-ом или 6-ом положении, и, соответственно, в хиназолине отсутствует симметрия пиримидина. Перимидин симметричен относительно 2-го положения из-за изомеризации протонов (прототропии), но она теряется при замещении в каком-либо другом положении, отличном от 2-го.

Пиримидин представляет собой π -дефицитный гетероцикл из-за двух электроотрицательных атомов азота. Плотности электронов во 2-ом, в 4-ом и 6-ом положениях истощаются, что делает эти положения сильно электронодефицитными. Однако плотность электронов в 5-ом положении слабо истощена, и оно сохраняет ароматические свойства. В хиназолине пиримидиновое кольцо сохраняет свойства исходного гетероцикла, а карбоциклическое кольцо обладает свойствами бензола. Перимидин представляет собой 14π -электронную систему с одной неподеленной парой электронов пирролоподобного азота, участвующего в π -системе молекулы. Следствием этого взаимодействия является перенос электронной плотности из гетероциклического кольца в нафталиновую часть. Поэтому перимидин одновременно демонстрирует характеристики как π -дефицитных, так и π -избыточных систем [2].

1.1 Электрофильная атака по атому углерода

1.1.1 Галогенирование

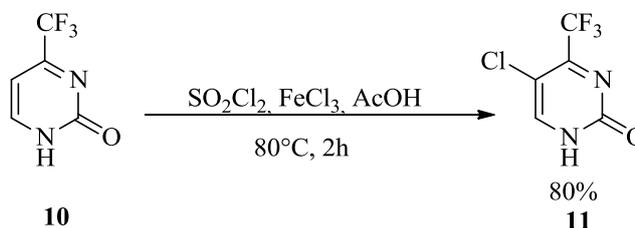
1.1.1.1 Галогенирование пиримидинов

Галогенирование пиримидинов непосредственно происходит под действием электрофильных реагентов в 5-ое положение бензольного кольца, особенно если субстрат несет один или несколько электронодонорных заместителей. Галогенирование в электронно-дефицитных положениях является нуклеофильной реакцией обмена. Прямое галогенирование чаще используется для получения некоторых 5-фторпиримидинов, так как с другими галогенами эта реакция требует более жестких условий [2, 3].

1.1.1.1.1 Хлорирование

В основном для образования 5-хлорпиримидинов исследователи выбирают в качестве реагента *N*-хлорсукцинимид, но также могут быть использованы и другие источники хлора, например, такие как, хлорный газ или сульфурилхлорид [3]. Так, чтобы получить 5-хлоропроизводное **11** с выходом 80% проводят хлорирование 4-(трифторметил)-2(1H)-пиримидинона **10** смесью хлорида железа и сульфурилхлорида в уксусной кислоте (схема 1)[19]:

Схема 1



1.1.1.1.2 Бромирование

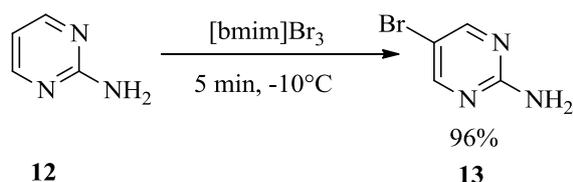
5-Бромпиримидин образуется путем прямого бромирования пиримидина при высоких температурах, но в присутствие амино-, гидрокси-

или оксогрупп в пиримидиновом кольце бромирование можно проводить при более низких температурах [2, 3].

Амино- или гидроксигруппы облегчают 5-бромирование даже в водном растворе. *N*-бромсукцинимид и молекулярный бром являются наиболее распространенными реагентами для проведения данной реакции. С их помощью можно получить бромзамещенные урацил, цитозин и барбитуровые кислоты. При бромировании урацилов формируются побочные продукты, включающие ковалентные гидраты, а катализируемое кислотой дегидрирование происходит с образованием 5-бромурацилов намного медленнее. Цитозин и связанные комплексы ведут себя аналогичным образом [2, 3].

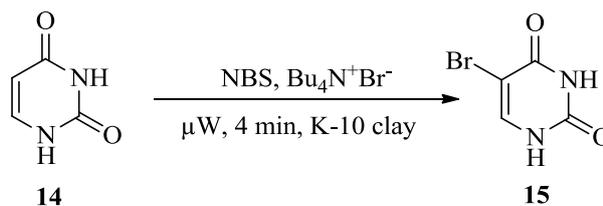
Чтобы преодолеть трудности, связанные с ковалентными гидратами, были использованы безводные реактивы, включающие ионные жидкости [20], и *N*-бромсукцинимид в тетрабутиламмоний бромиде [21]. Таким образом, бромирование 2-аминопиримидина **12** с ионным жидким 1-бутил-3-метилимидазолий трибромидом привело к получению 2-амино-5-бромпиримидина **13** с выходом 96% после выдерживания смеси при -10 °С в течении 5 минут (схема 2) [20]:

Схема 2



Бромирование урацила **14** с *N*-бромсукцинимидом в тетрабутиламмоний бромиде привело к 5-бромурацилу **15** с выходом 78% через 2 часа реакции, но при использовании микроволновой печи в присутствии кислого монтмориллонита глины К-10 время реакции сократилось до 4 мин, и выход был увеличен до 96% (схема 3) [21]. Цитозин прореагировал аналогично.

Схема 3



Также были изучены способы бромирования *N*-станнил- или *N*-боронильных производных в тетрагидрофуране (ТГФ) [22, 23].

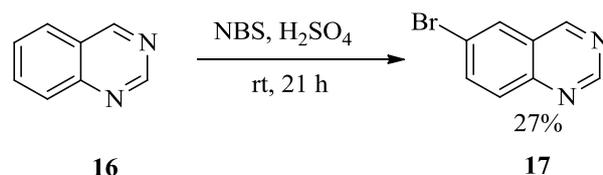
1.1.1.1.3 Йодирование

В отличие от бромирования и хлорирования, йодирование пиримидинов происходит только в присутствии активирующего заместителя с использованием такого реагента, как *N*-йодсукцимид или монохлорид иода. При микроволновом излучении реакция йодирования С-5 замещенных пиримидинов и пиримидиновых нуклеозидов с *N*-йодсукцимидом в диметилформамиде проходит всего лишь за 3 минуты с выходом 98%. Таким же образом происходит йодирование урацила [24].

1.1.1.2 Галогенирование хиназолинов

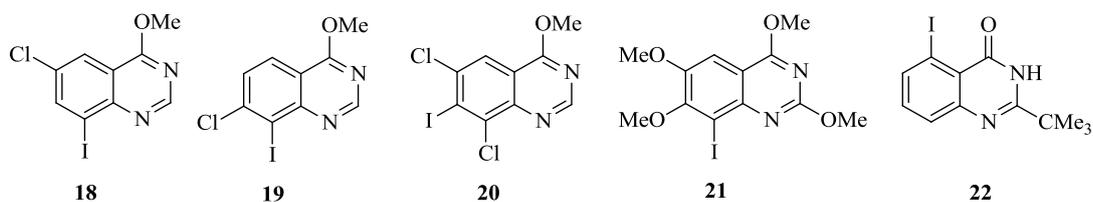
Электрофильное замещение в хиназолинах происходит в бензольном кольце, в результате получается смесь продуктов [2, 8]. Например, бромирование хиназолина **16** с *N*-бромсукцинимидом в серной кислоте при комнатной температуре ведет к образованию 6-бромхиназолина **17** с выходом всего лишь 27% со смесью других продуктов, которая включает три- и тетрабромированные соединения (схема 4) [25]:

Схема 4



Региоспецифическое галогенирование хиназолинов может быть осуществлено под действием металлоорганических соединений. В ходе такой

реакции происходит образование металлированных промежуточных продуктов, которые затем взаимодействуют с йодом с образованием целевого продукта. Так, при взаимодействии 6- или 7-хлор-4-метоксихиназолина с тетраметилпиперидидом лития и последующей обработкой йодом, получили 8-йодпроизводные **18** и **19** с выходом 25% и 32% соответственно, тогда как при использовании 6,8-дихлор-4-метоксихиназолина 7-йодный аналог **20** получили с выходом 90% при таких же условиях [26]. 4-Арил-6,7-диметокси-8-йодхиназолины получают аналогичным образом с выходом 66-84% [27]. Блокирование 2-ой позиции хиназолина с помощью метоксигруппы позволило использовать бутиллитий в качестве реагента, что способствовало образованию 8-йод-2,4,6,7-тетраметоксихиназолина **21** с выходом 89% [26]. 2-Замещенные 4-хиназолиноны также йодировали, а реакция 2-трет-бутил-4(3H)-хиназолинона с втор-бутиллитием и последующим гашением иода привела к 5-йодному производному **22** с выходом 37% [28].



1.2 Нуклеофильная атака по атому углерода

1.2.1 Галогенирование

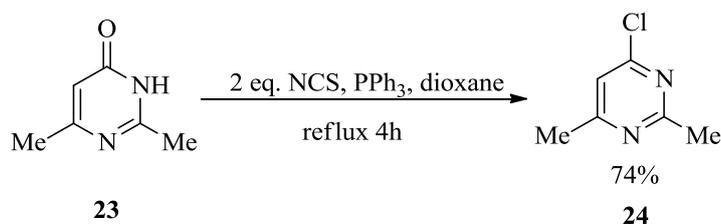
1.2.1.1 Галогенирование пиримидинов

1.2.1.1.1 Хлорирование

Синтез 2-, 4- или 6-хлоропроизводных пиримидина это нуклеофильный процесс, который происходит при действии на гидроксильные соединения хлоридом фосфора. Амино, алкокси и алкилтио заместители не затрагиваются, хотя при условиях этой реакции оксимы и первичные карбаммонийные функциональные группы часто превращаются в нитрильные [2, 3]. Традиционно такие реакции проводили в присутствии

третичного аминного основания, такого как *N*, *N*-диэтиланилин, но в последнее время стали использовать четвертичные аммониевые соли, такие как тетраэтиламмоний или бензилтриэтиламмоний хлорид. Цель добавления этих реагентов заключается в ускорении реакции путем обеспечения более высокой концентрации хлоридного иона. Соль фосфония, полученная взаимодействием *N*-хлорсукцинимида и трифенилфосфина, была использована как альтернативный источник галогенидов для хлорирования пиримидинов и хиназолинов [30]. Так, 2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он **23** дает 74%-ный выход хлоросодержащего соединения **24** при обработке 2 экв. фосфониевого реагента и кипячении с обратным холодильником в диоксане (схема 5) [29]:

Схема 5

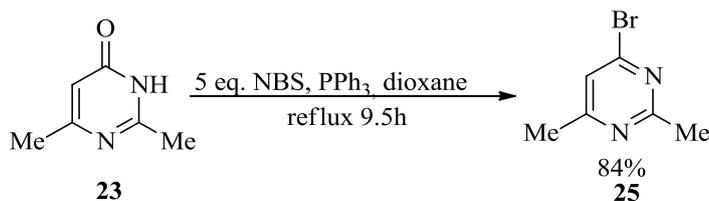


Попытки осуществить такую же реакцию при микроволновом облучении были менее успешными, и хотя реакция протекала намного быстрее, выход продукта был заметно снижен [30].

1.2.1.1.2 Бромирование

Диазотирование пиримидинаминов обеспечивает получение соответствующих бромидов только с низкими или умеренными выходами, поэтому более важным направлением является трансгалогенирование из хлоридов [3]. Для превращения пиримидинонов в бромиды можно использовать POBr_3 , но соль фосфония, полученная в результате реакции *N*-бромсукцинимида с трифенилфосфином, является более эффективным реагентом [29]. Например, 4-бром-2,6-диметилпиримидин **25** получили с выходом 84% при использовании комплекса фосфония с *N*-бромсукцинимидом (схема 6) [29]:

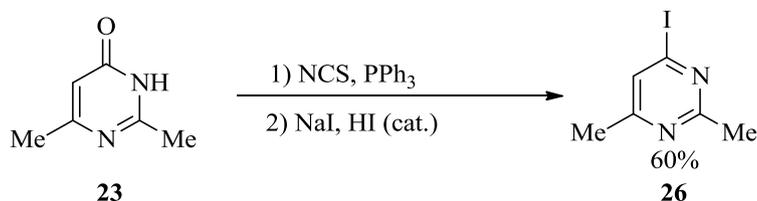
Схема 6



1.2.1.1.3 Йодирование

Йодопиримидины в основном получают трансгалогенизацией соответствующих хлор- или бромпиримидинов. В качестве реагента используется холодная йодистоводородная кислота, так как при нагревании могут происходить конкурентные процессы: гидролиз или редуцирующее дегалогенирование [3]. 2-Йодопиримидины были получены при взаимодействии 2-хлорпиримидинов с HI [31, 32], также данный метод может быть использован для получения 4(6)-йодопиримидинов [33-35]. В основном для осуществления такого превращения требуется только каталитическое количество йодистоводородной кислоты, но комбинация HI и NaI считается более эффективной [29, 36]. При использовании этой комбинации, была разработана одностадийная двухэтапная конверсия пиримидинов в йодопиримидины с помощью хлорсодержащих соединений [29]. Так, было успешно осуществлено превращение 2,6-диметилпиримидин-4(3H)-она **23** в 4-йод-2,6-диметилпиримидин **26** с общим выходом 60% (схема 7):

Схема 7

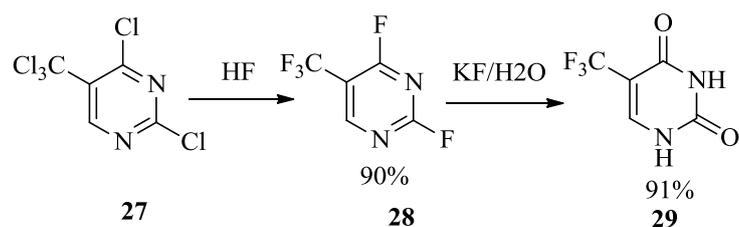


1.2.1.1.4 Фторирование

Фторирование в электронно-дефицитных 2-, 4- и 6-положениях пиримидина происходит при замещении других галогенидов на фторид-ион

[3]. В качестве реагента используется фтороводородная кислота. Так, в результате действия фтороводородной кислотой на 2,4-дихлор-5-трихлорметилпиримидин **27** происходит замена всех пяти атомов хлора на фтор, чтобы получился 2,4-дифтор-5-трифторметилпиримидин **28**, который затем подвергают гидролизу с получением 5-трифторметилурацила **29** (схема 8) [37]:

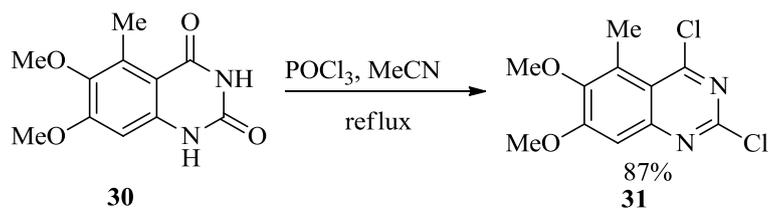
Схема 8



1.2.1.2 Галогенирование хиназолинов

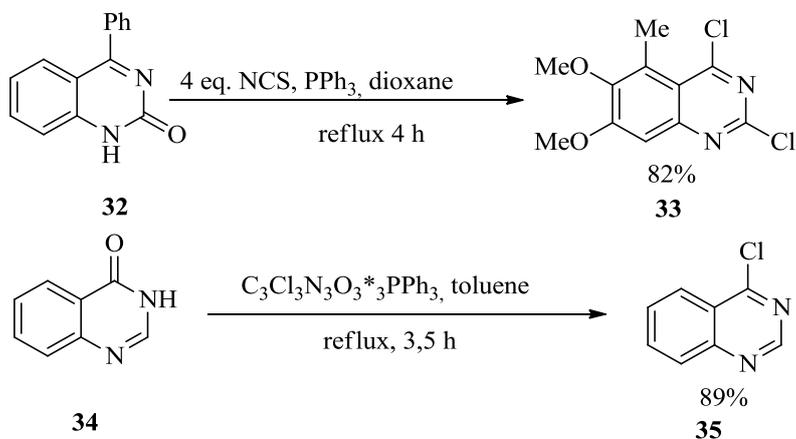
Гидроксильные группы в электронно-дефицитном 2-ом и/или 4-ом положении хиназолина замещаются хлором при нагревании с фосфорилхлоридом [7, 8, 1, 38]. Изначально для осуществления этой реакции добавляли эквимольное количество пентахлорида фосфора, чтобы обеспечить дополнительный источник хлора для стадии замещения нуклеофила, но такой же эффект может быть достигнут путем добавления третичного амина, который захватывает первоначально образовавшуюся HCl. В данном синтезе могут быть использованы следующие амины: трипропиламин [39], *N*-этилдиизопропиламин [40], *N,N*-диэтил- или *N,N*-диметиланилин [41-43] и пиридин [44]. Во многих случаях дополнительных добавок не требуется, всего лишь POCl₃ достаточно для получения 4-хлоропроизводных [45]. Было обнаружено, что в большей степени комбинация фосфорилхлорида и ацетонитрила применима в качестве растворителя для синтеза 2,4-дихлорхиноазолина, такого как 5-метил-6,7-диметокси-дихлорхиноазона **30** из диона **31** (схема 9) [46]:

Схема 9



Было изучено хлорирование 4-(3H)-хиназолинонов с помощью фосфорилхлорида при микроволновом излучении, и, несмотря на отсутствие преимуществ с точки зрения выхода продукта, время реакции было значительно сокращено и составило около 10 мин, а не несколько часов [47]. В качестве альтернативы фосфорилхлориду можно использовать тионилхлорид [46, 48, 49] и оксалилхлорид [45, 50, 51], как источник хлора при условии наличия каталитического количества ДМФ. Другие используемые реагенты включают комбинации трифенилфосфина с *N*-хлорсукцинимидом [29], трихлоризоциануровой кислотой [46] и тетрахлоризоциануровой кислотой [53]. Таким образом, обработка 4-фенил-2(1H)-хиназолинона **32** трифенилфосфином и *N*-хлорсукцинимидом давала аналогичный хлорхиназолин **33** с выходом 82% [29], тогда как при реакции 4-(3H)-хиназолинона **34** с трифенилфосфином и трихлоризоциануровой кислотой был получен 4-хлорхиназолин **35** с выходом 89% (схема 10) [52]:

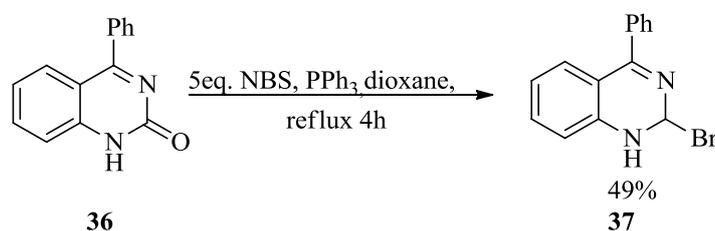
Схема 10



Попытки превратить 4(3H)-хиназолинон **34** в 4-бромхиназолин с использованием трифенилфосфина и *N*-бромсукцинимида не были

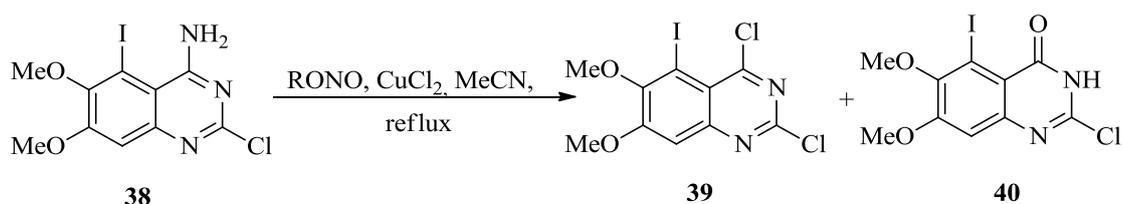
успешными, хотя 2-бром-4-фенилхиназолин **37** был образован из 2-хиназолинона **36** при тех же условиях с выходом 49% (схема 11) [29]:

Схема 11



Были также получены хлорохиназолины путем деазотирования амина, но в случае 4-амино-2-хлор-5-иод-6,7-диметоксихиназолина **38** хлорирование изобутилнитритом и хлоридом меди с получением соединения **39** сопровождалось гидролизом до аналогичного хиназолина **40** (схема 12) [54]:

Схема 12



4-Фтор-2-фенилхиназолин был получен замещением хлора на фтор из 4-хлор-2-фенилхиназолина [55].

1.2.2 Аминирование

1.2.2.1 Аминирование пиримидинов

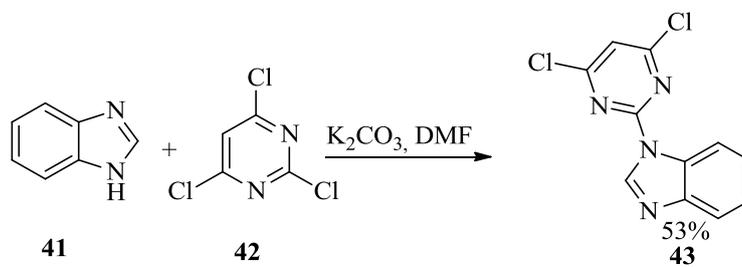
Аминолиз активных галогензамещенных пиримидинов является универсальным методом синтеза 2-, 4- и 6-аминопиримидинов. Еще более распространенными считаются региоселективные замены в ди- и тригалогеновых производных. Хлор, бром и йод, находящиеся в роли заместителя, подвергаются аминолизу примерно с одиковыми скоростями, тогда как фторовый заместитель реагирует в 60-200 раз быстрее. 4(6)-Галогеновые заместители реагируют в 10 раз быстрее, чем 2-галогеновые.

Электронодонорные заместители (например, Me, Ph, OMe и NMe₂) уменьшают скорость аминолиза, а электроноакцепторные (Cl, CF₃, NO₂)-

увеличивают [3]. Повышенные температуры обычно используются в реакциях с аммиаком или аминами. Моноаминирование 2- и 4- / 6-дигалопиримидинов приводит к смеси моноамидных продуктов. Однако сильный электроноакцепторный заместитель в 5-ом положении активирует 4-ое, что способствует полной региоселективной замене в 4-ом положении [2, 3].

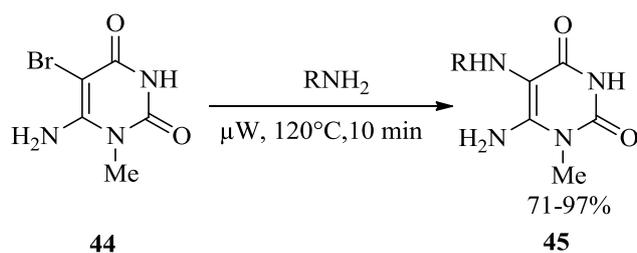
Аминолиз 2,4,6-тригалогенпиримидинов в основном приводит к смеси 2- и 4-моноаминопропанов, но в случае бензимидазола **41** и 2,4,6-трихлорпиримидина **42** простая перекристаллизация ведет к получению чистого 2-замещенного продукта **43** с выходом 53% (схем 13) [56]:

Схема 13



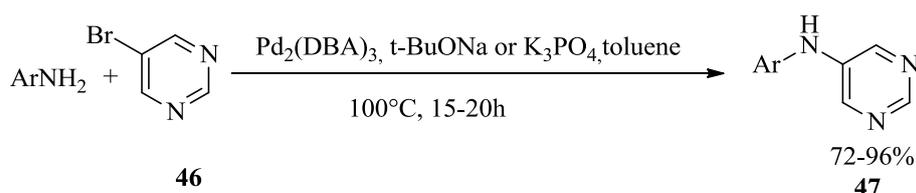
Использование микроволнового облучения позволило более эффективно выполнять реакции аминирования пиримидина, особенно с менее реакционноспособными 2-хлорпиримидинами [57-59], а также производными 5-галогенурацила, в структуре которых присутствуют дезактивирующие 6-заместители [60, 61]. Так, например, при реакции 6-амино-5-бром-1-метилурацила **44** с различными алкиламинами получались 5-аминопродукты **45** с превосходным выходом, в то время как реакция с ароматическими аминами не проходила вовсе (схема 14) [61]:

Схема 14



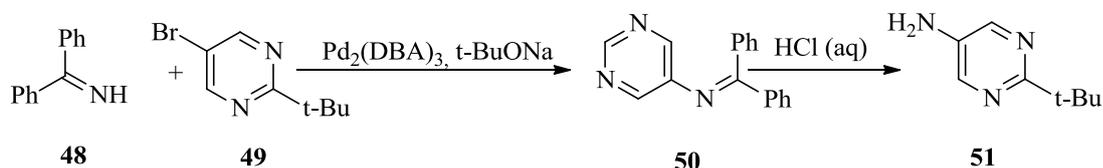
Прямой аминолиз 5-галогеноурацила происходит легко и даже в отсутствие микроволнового облучения [62, 63]. Это связано с активацией смежных карбонильных групп. Но такая активация не характерна для большинства 5-галогензамещенных производных пиримидина. Однако данный синтез стал возможен после публикации статьи Т. Беничи [2], в которой сообщалось о проведении реакции аминирования в присутствии медного и палладиевого катализаторов [64-66]. Это открытие позволило использовать 5-галогенпиримидины в качестве готовых субстратов для превращения в производные 5-аминопиримидина [67-73]. Катализируемые палладием реакции особенно подходят для ароматических аминов, что продемонстрировано эффективным аминированием 5-бромпиримидина **46** в 5-анилинопроизводное **47** (схема 15) [71]:

Схема 15



Незамещенные производные 5-аминопиримидина также могут быть получены с использованием бензофенонамимина **48** в качестве источника амина, о чем свидетельствует синтез 2-трет-бутил-5-пиримидинамина **51** из бромида **49** через имин **50** (схема 16) [73]:

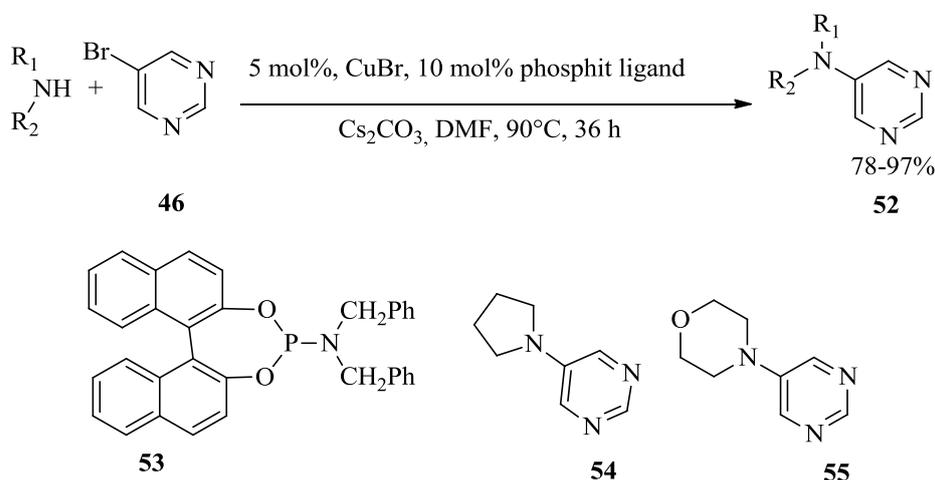
Схема 16



Для большинства алифатических аминов преимущественно подходит катализатор на основе меди, а не палладия [70, 72, 74]. Например, реакция различных алифатических первичных и вторичных аминов с 5-бромпиримидином **46** с использованием бромида меди и фосфитного лиганда **53** привела к 5-аминопиримидинам **52** с превосходными выходами (схема 17) [74], а, когда в качестве аминосодержащих компонентов использовали

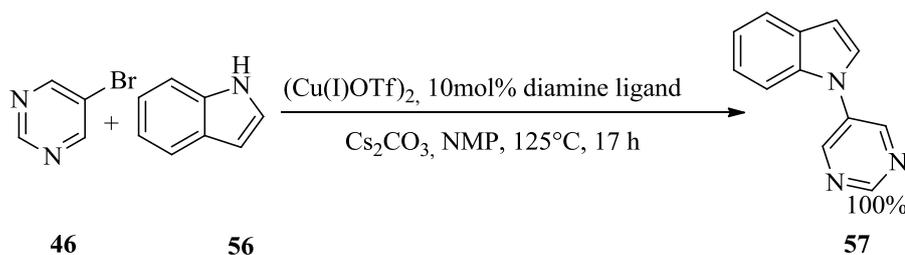
пирролидин и морфолин, замещенные пиримидины **54** и **55** были получены с более высокими выходами (83% и 86% соответственно), чем при аналогичных реакциях с использованием палладиевого катализатора (58% и 73% соответственно) [70].

Схема 17



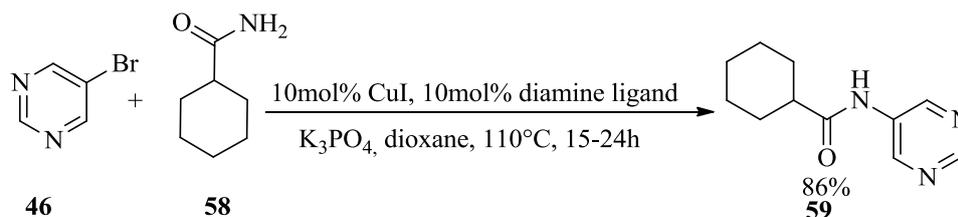
Данный метод может быть применим и к гетероциклическим аминам, что показано на примере реакции индола **56** с 5-бромпиримидином **46** при использовании катализатора трифлата меди, в ходе которой образовался продукт **57** с количественным выходом (схема 18) [72]:

Схема 18



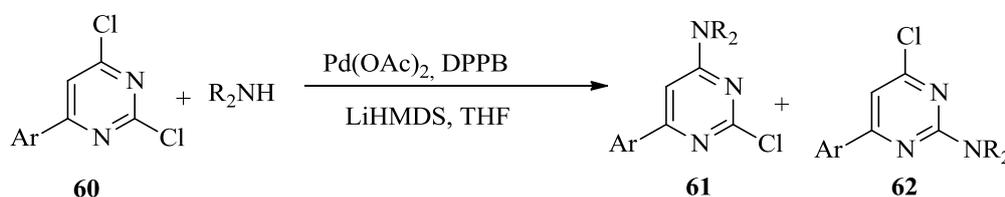
Кроме того, в присутствии медного катализатора было проведено амидирование, примером которого является взаимодействие 5-бромпиримидина **46** с циклогексанкарбоксамидом **58**, происходящее с выходом 86% в присутствии йодида меди и диаминового лиганда (схема 19) [68, 69]:

Схема 19



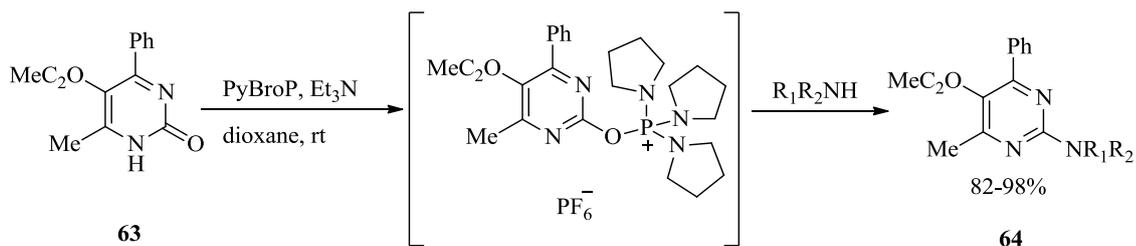
Также было изучено высокорегиселективное аминирование 6-арил-2,4-дихлорпиримидинов **60** с алифатическими вторичными аминами, которое способствует образованию 4-замещенного продукта **61** [71, 76, 77]. Реакции проводят с использованием бис(триметилсилил)амида лития в качестве основания и в итоге получают 4-замещенные изомеры с оптической чистотой от 95:5 до 99:1, по сравнению с 2-замещенным продуктом **62** [77]. В реакциях с ароматическими аминами не требовалось присутствия палладиевого катализатора, и получались 4-замещенные изомеры с оптической чистотой от 95:5 до 97:3 (схема 20) [77]:

Схема 20



Прямое аминирование пиримидинов было достигнуто с использованием бромтрипирролидинофосфоний гексафторфосфата в качестве связывающего реагента [78]. Реакция 2-пиримидинона **63** с алкил- и диалкиламинами происходила с высоким выходом. Чтобы получить 2-аминопродукты **64** с хорошими выходами в реакцию с сульфонамидами и гетероциклическими аминами добавляли трет-бутоксид натрия (схема 21) [78]:

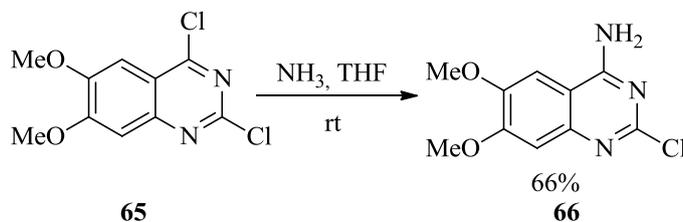
Схема 21



1.2.2.2 Аминирование хиназолинов

Хлориды в электронно-дефицитных 2-ом и 4-ом положениях хиназолина легко подвергаются аминолитису, причем 4-хлор реагирует гораздо быстрее, чем 2-хлор [2, 8]. Это большое различие в реакционной способности позволяет легко и ступенчато проводить аминирование в 2,4-дихлорхиназолинах, о чем свидетельствует реакция аммиака с 2,4-дихлор-6,7-диметоксихиназолином **65** с получением 4-аминопроизводного **66** (схема 22) [78, 79]. Последующее замещение хлора во 2-ом положении аминами проводилось в условиях катализируемых палладием, но оно оказалось не выгоднее прямого аминирования [78].

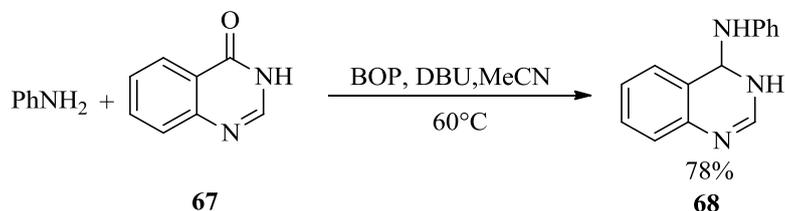
Схема 22



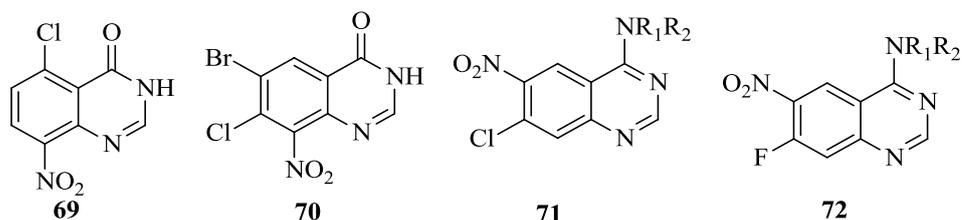
Одним из важных синтезов в фармакологии является синтез 4-анилинхиназолинов, так как соединения этого класса рассматриваются в качестве ингибиторов сигнальной трансдукции. Как правило, такие вещества получают при реакции производного анилина с 4-хлорхиназолином в нейтральных или кислотнo-катализируемых условиях [13, 81, 82], хотя также конденсация может проводиться в щелочных условиях с использованием оснований, таких как бис(триметилсилил)амид натрия [83]. 4-Анилинохиназолины могут быть получены реакцией 4-метилтиохинозазинов с анилинами в присутствии кислотного катализатора [54, 84], а прямая

реакция между 4(3H)-хиназолином **67** и анилином осуществляется при использовании смеси (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата и 1,8-диазабицикло [5.4.0] ундец-7-ена (схема 23) [85]:

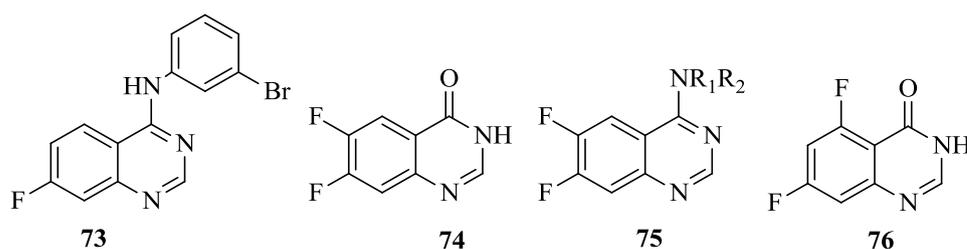
Схема 23



Амиолиз в бензольном кольце хиназолинов проводится в присутствии активирующей группы, такой как нитрогруппа [8], и, таким образом, 5-хлор-8-нитро-4(3H)-хиназолинон **69** [87], 6-бром-7-хлор-8-нитро-4(3H)-хиназолинон **70** [48], 4-амино-7-хлор-6-нитро-хиназолины **71** [56, 86, 87] и 4-амино-7-фтор-6-нитрохиназолины **72** [48, 88] подвергаются реакции аминирования с алифатическими аминами.



Аминирование 5- и 7-фторхиназолинов может быть проведено даже без присутствия нитрогруппы и, в этом случае, из 4-(3-бромфенил)амино-7-фторхиназолина **73** [48], 6,7-дифтор-4(3H)-хиназолинона **74** [89] и 4-амино-6,7-дифторхиназолина **75** получили 7-аминопроизводные. А 5,7-дифтор-4(3H)-хиназолинон **76** [89] подвергали селективному аминированию в 5-ом положении [90].



Катализируемое палладием аминирование также использовалось для получения аминохиназолинов, замещенных в бензольном кольце [91, 92]. Реакции проводили на твердой подложке и включали аминирование всех четырех хлороизомеров с 4-метоксианилином [91] или аминирование производных 6-бром- или 6-7-хлорхиназолина с различными алифатическими аминами [93].

1.3 Синтез пиримидинового кольца из ациклических соединений

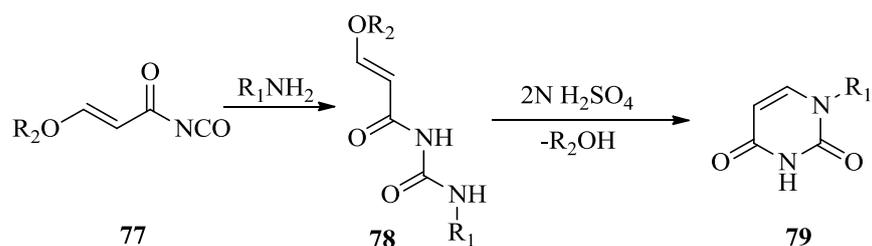
Данный раздел будет посвящен рассмотрению синтетических методов создания пиримидинового кольца [1-3, 38].

1.3.1 Шестиатомные циклы

В основном подобные синтезы шестиатомных циклов происходят за счет присоединения нуклеофильного атома азота, находящегося в мочеvine, тиомочевине, изотиомочевине или амидине, к электрофильному атому углерода соответствующего соединения. Условия, которые усиливают электрофильный характер углерода или нуклеофильность азота, способствуют циклизации. Такими условиями является добавление азота к электрофильному β -углероду акцептора Майка и проведение процесса в кислотных или основных условиях.

Синтетически этот подход используется для синтеза карбоциклических нуклеозидов и других *N*-1-замещенных урацилов **79** [94-96]. Синтез исходных *N*-ацилиурей **77** проводится при реакции амина с 3-метокси- или 3-этокси-2-пропенилизотиоцианатом **78** [94] (схема 24). Закрытие кольца происходит под действием кислотного катализатора [96].

Схема 24



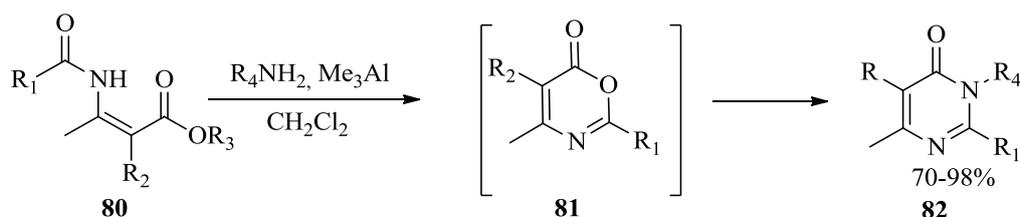
1.3.2 Синтез цикла из двух компонентов, соединенных через первый и пятый кольцевые атомы

В данном виде реакций участвуют два основных реагента, один из которых должен содержать активные атомы азота в 1-ом и 3-ем положении и атом углерода, находящийся во 2-ом положении.

1.3.2.1 Роль N-1 или N-3 атома в циклизации

Данный синтетический подход основан на циклообразовании, которое осуществляется за счет взаимодействия исходного вещества с аммиаком или первичным амином [2, 3]. Новый метод образования 3-замещенных 3H-пиримидин-4-онов **82** (схема 25) включает в себя циклизацию энамидных эфиров **80**, полученных из β -кетоэфиров, с триметилалюминием и первичными аминами [97]. Такая реакция протекает через промежуточное соединение оксазинона **81**, подвергающееся затем открытию цикла и последующему его закрытию в результате взаимодействия с первичным амином. Этот подход примечателен тем, что можно использовать как алифатические, так и ароматические первичные амины [97].

Схема 25

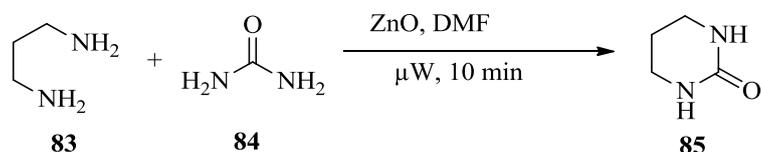


1.3.2.2 Роль C-2 атома в циклизации

Данный подход является универсальным для синтеза восстановленных пиримидинов из 1,3-пропандиаминов [2, 3]. Помимо 1,3-пропандиаминов, в этой реакции участвуют замещенные гуанины, мочевины и тиомочевины [97]. Например, реакция 1,3-пропандиамина **83** с мочевиной **84** при микроволновом облучении с использованием оксида цинка в качестве

катализатора приводит к получению тетрагидро-2(1H)пиримидинона **85** с выходом 99% (схема 26) [98, 99]:

Схема 26



Реакцией 2-замещенных 1,3-пропандиаминов **86** с дисульфидом углерода и последующим закрытием кольца в условиях микроволнового излучения были получены 2-пиримидинтиены **88** (схема 27), тогда как реакция тех же диаминов с цианидом брома приводила к циклическим гуанидинам **89** (схема 28) [98]:

Схема 27

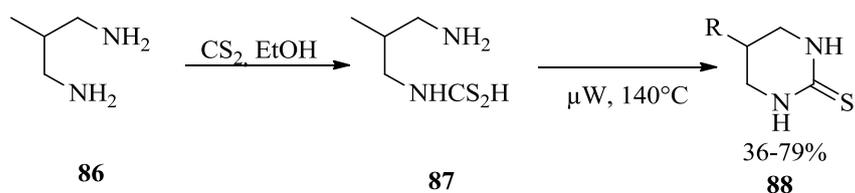
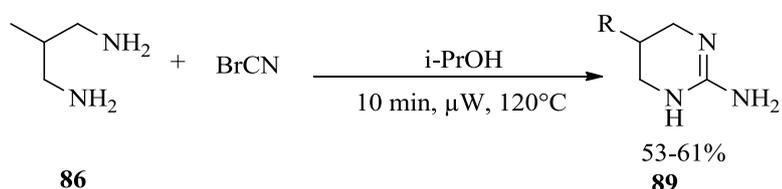


Схема 28

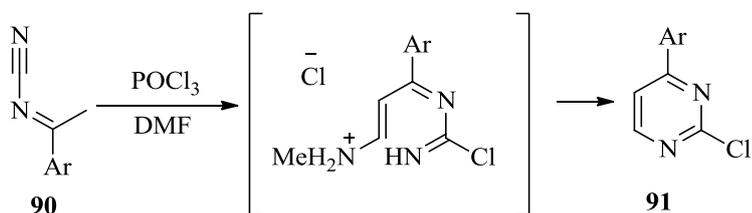


1.3.2.3 Роль С-4 или С-6 атома в циклизации

Одним из специфических методов синтеза пиримидина является использование в качестве одного из реагентов вещества, имеющего активный углерод в 4-ом или 6-ом положении. Так, 4-арил-2-хлорпиримидины **91** получают из цианидов ацетофенона **90** (схема 29), где углерод С-6 поступает из диметилформамида через реагент Вильсмейера [100]. Исходные цианиды ацетофенона были легко получены из аналогичных ацетофенонов путем

последовательной обработки тетрахлоридом титана и бис(триметилсилил)карбодиимидом [100].

Схема 29

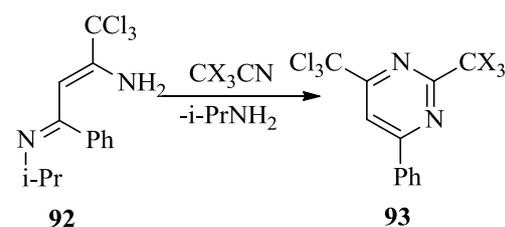


1.3.3 Синтез цикла из двух компонентов, соединенных через второй и четвертый кольцевые атомы

3.3.1 Синтез из компонентов N(2) + C(2)

Этот синтетический подход заключается в циклизации, которая происходит в исходном компоненте между его активными атомами углерода и азота. Исходными веществами в данной реакции могут быть β-аминоэфиры, α-аминонитрилы, α-аминоамиды или другие эквивалентные им структуры. [3]. К примеру, 2-трихлорметил- и 2-трифторметилпиримидины **93** образуются путем термической реакции соответствующих нитрилов с аминозабутадиеном **92** (схема 54) [101]:

Схема 30

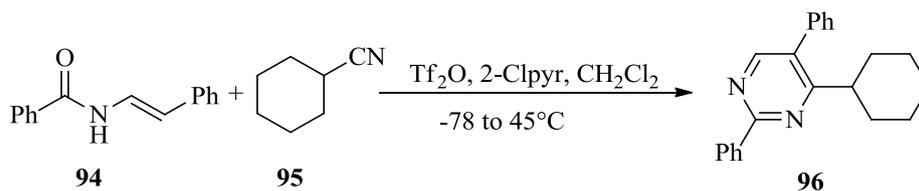


1.3.3.2 Синтез из компонентов N(3)+C(4)

4-Замещенные пиримидины получают при конденсации нитрилов с *N*-виниламидами, которые активируются ангидридом трифторметансульфокислоты и 2-хлорпиридином [102]. Этот подход иллюстрируется синтезом 4-циклогексил-2,5-дифенилпиримидина **96** из *N*-

стирилбензамида **94** и циклогексанкарбонитрила **95** с выходом 89% (схема 31) [102]:

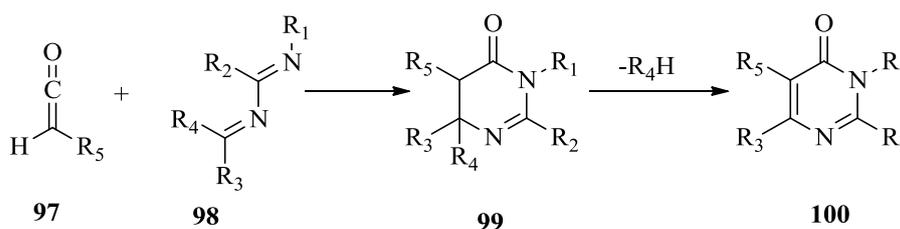
Схема 31



1.3.3.3 Синтез из компонентов C(4)+C(5)

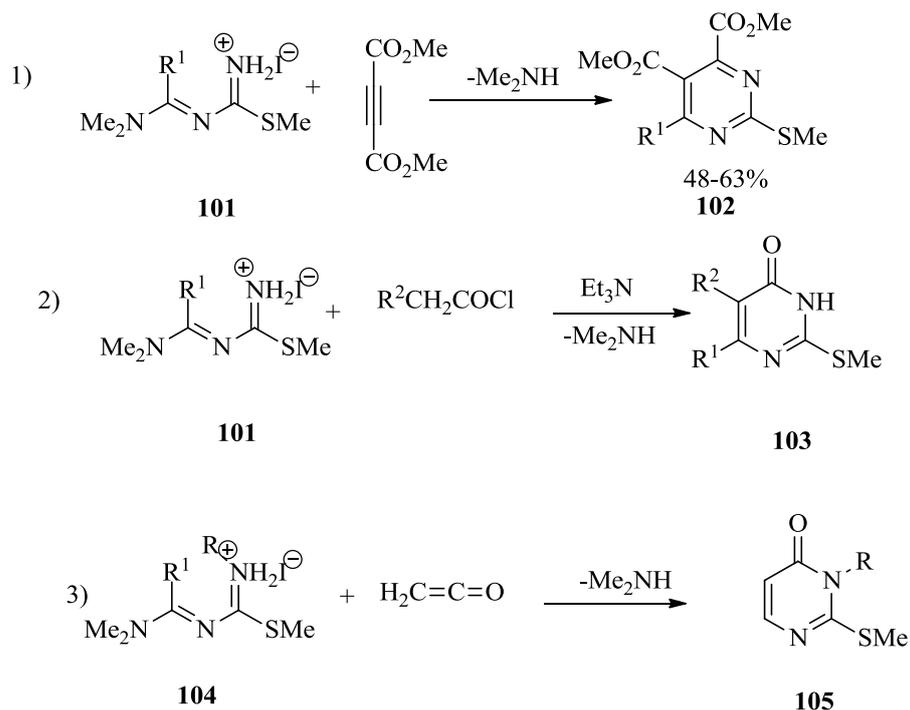
Наилучшим способом получения 5,6-дигидро-4-пиримидинонов **99** и, когда присутствует уходящая группа, 4-пиримидинонов **100** является [4+2] циклоприсоединение кетенов **97** к 1,3-диазабутадиенам **98** (схема 32) [103-105]:

Схема 32



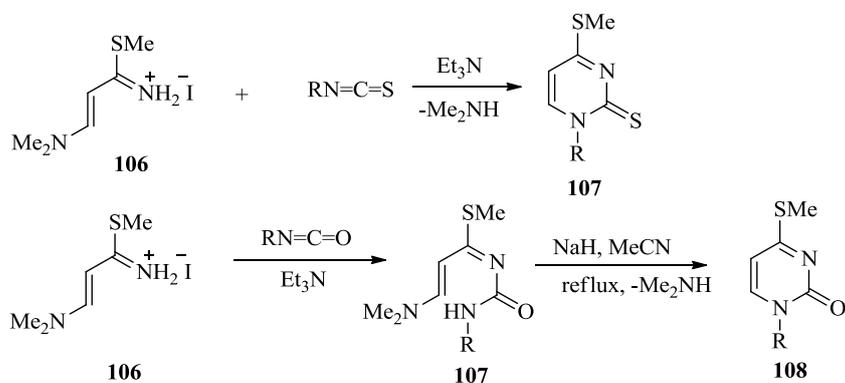
S-метилаза- и диазадиеновые йодиды легко получают при реакции тиоамидов с метилйодидом. Они являются стабильными и универсальными реагентами для получения различных производных пиримидина [105-107]. Например, при взаимодействии диазадиенов **101** с диметилацетилендикарбоксилатом получили пиримидин-4,5-дикарбоксилаты **102** [106], в то время как реакция тех же диазадиенов с хлорангидридами кислот приводит к 2-метилтио-4-пиримидинонам **103** [106]. При взаимодействии изомерных диазадиенов **104** с кетенами получают 3-замещенные 2-метилтио-4-пиримидиноны **105** (схема 33) [105]:

Схема 33



Моноазиdienовая соль **106** реагирует с изотиоцианатами с получением 1-замещенных 4-метилтио-2-пиримидинтионов **107** (схема 34) [10, 108], а при использовании гликозилизотиоцианатов, получают нуклеозидные производные пиримидина [107, 108]. Реакция с арилизоцианатами происходила подобным образом с получением 1-арил-4-метилтио-2-пиримидинонов, но при использовании алкилазоцианатов для получения аналогичных 1-алкил-2-пиримидинонов **108** потребовалась дополнительная стадия (схема 34) [107]:

Схема 34



1.3.4 Синтез цикла из двух компонентов с тремя кольцевыми атомами

Этот подход, безусловно, самый важный в синтезе пиримидинов. Его можно разделить на два основных метода. Первый метод заключается во взаимодействии двух компонентов, один из которых имеет в своем составе комбинацию атомов N(1)-C(2)-N(3), а другой – C(4)-C(5)-C(6). В основе второго метода лежит взаимодействие компонента с атомной комбинацией C(2)-N(3)-C(4) и молекулой с атомной комбинацией C(5)-C(6)-N(1).

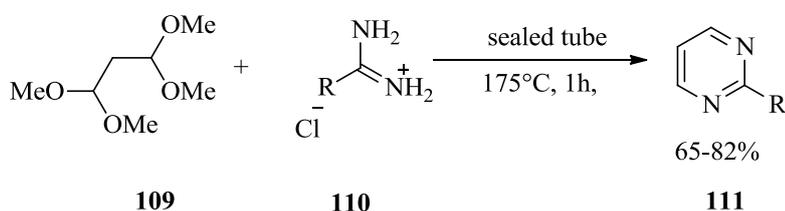
1.3.4.1 Синтез из компонентов N(1)-C(2)-N(3) + C(4)-C(5)-C(6)

Традиционно для осуществления данного метода использовали 1,3-дикарбонильные производные, но в последние десятилетия более распространенным стало использование алкинилкетонов. В 1,3-дикарбонильном соединении оксогруппа может быть представлена альдегидной, кетонной, сложноэфирной, а также эквивалентной, таким как амидная или нитрильная группами. Компонент, имеющий в своем составе атомную комбинацию вида N(1)-C(2)-N(3) чаще всего является амидином, гуанидином, мочевиной или тиомочевиной, или же их аналогами [3, 38].

1.3.4.1.1 β -Диальдегиды, α -альдегидокетоны и β -дикетоны

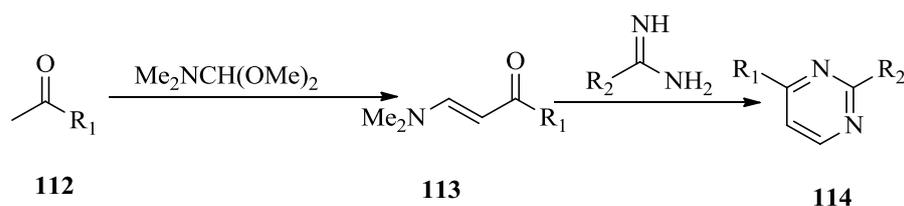
Примером получения пиримидинового кольца является взаимодействие амидинового гидрохлорида **111** с 1,1,3,3-тетраметоксипропаном **110**, который играет роль диацетала (схема 35). Данный синтез лучше всего протекает в герметичной пробирке при 175 °C [109].

Схема 35



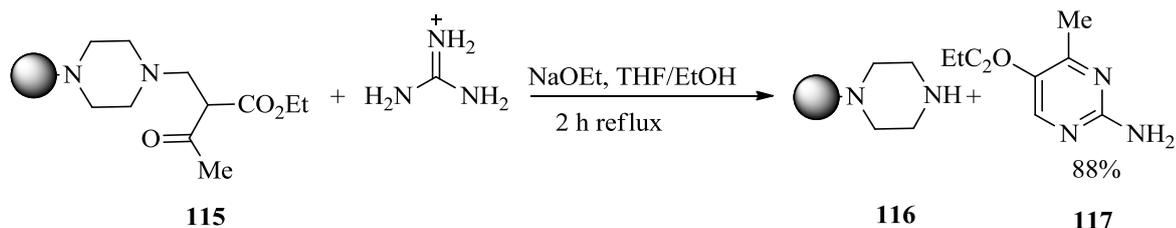
Замещенные малондиальдегиды образуют пиримидины, имеющие в 5-положении алкильный, арильный, галогенный или гетероатомный заместитель. Такой пиримидин не замещен в 4- и 6-положениях. Для образования 4,6-замещенного пиримидина необходимы реакции с использованием аналогичных малондиальдегидам диальдегиды, например 3-алкокси- или 3-аминопролеины. С альдегидокетонами пиримидин несет заместитель в 4- или 6-положение. Карбонильную группу в кетоне обычно маскируют в виде алкоксиметиленкетона или аминометиленкетона. Такой синтез включает получение диметиламинометиленкетона **113** реакцией метилкетона **112** с диметилацеталем в диметилформамиде и последующим взаимодействием с амидином или гуанидином с образованием целевого продукта **114** (схема 36) [110, 111]:

Схема 36



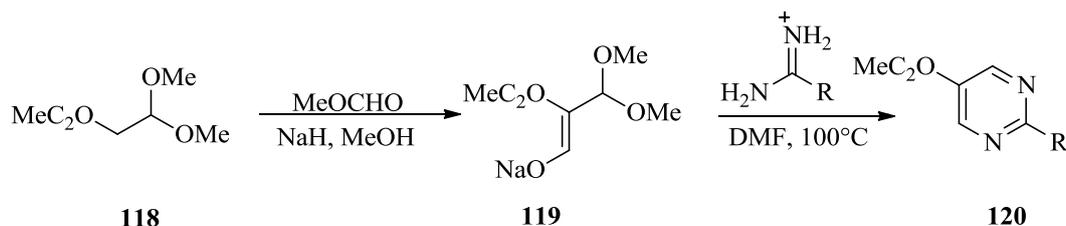
Этот синтетический подход использовался для получения большого количества биологически важных производных пиримидина, включая противоопухолевое средство иматиниб и его аналоги [112-115]. Также была модифицирована реакция с диметиламинометиленкетонами, где в качестве основы использовали диазбициклоундецен [116]. Особенно примечательной оказалась реакция с энаминокетоном **115**, где присоединение к твердой подложке осуществляется через аминоконтакт [117]. Отделение продукта **117** от подложки происходило во время этапа окончательного удаления амина, что позволило рециркулировать связанный амин **116** (схема 37):

Схема 37



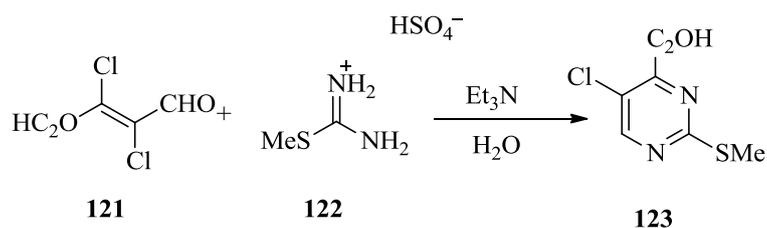
Еще одними замаскированными альдегидами и кетонами могут быть енолята. Так, в новом синтезе 2-замещенных пиримидин-5-карбоновых эфиров **120** используют двумаскированный диальдегид **118**, где одна альдегидная группа представлена в виде ацеталя, а другая используется в форме енолята натрия (схема 38) [118]:

Схема 38



Тиомочевины легко реагируют с β -дикетонами, и реакции с тиомочевинной во многих случаях протекают с более высокими выходами, чем с мочевиной. *S*-Алкилизотиомочевины часто используются вместо тиомочевины, что подтверждается взаимодействием сульфата *S*-метилтиурония **122** с 2,3-дихлоральдегидной кислотой **121**. Данное взаимодействие является примером реакции с маскированным кетоальдегидом, где кетон представлен винилхлоридом (схема 39) [119]:

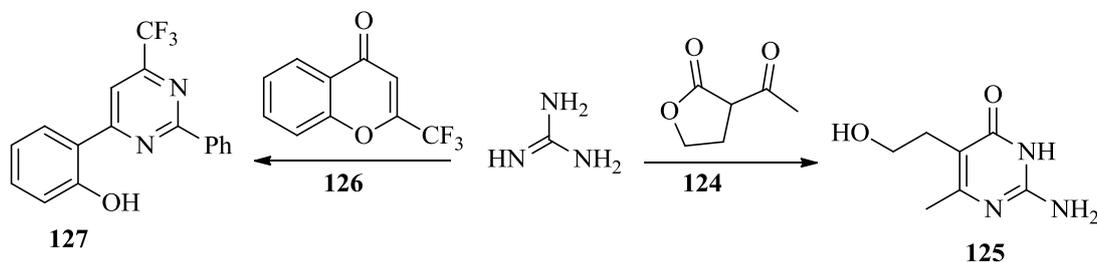
Схема 39



1.3.4.1.2 β-Альдегидэфиры, β-кетозэфиры и β-диэфиры

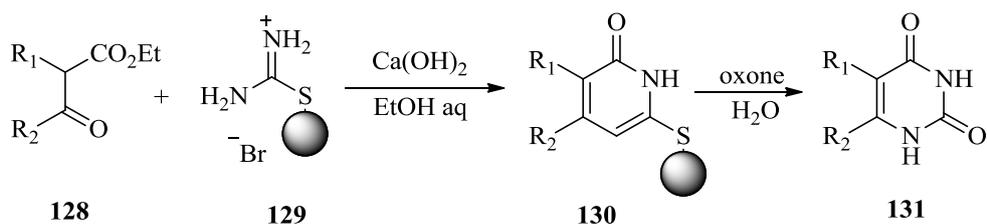
В изученной литературе описано лишь несколько случаев, когда β-альдегидные эфиры успешно конденсируются с мочевинами. Как правило, для проведения подобных синтезов используют алкоксиметиленовые эфиры. Начальная стадия реакции приводит к ациклическому промежуточному продукту, для циклизации которого могут потребоваться дополнительные условия. Взаимодействие α-кетозэфира с мочевиной происходит в две стадии. На первой стадии под воздействием кислотного катализатора будет образовываться ациклическое промежуточное соединение, которое затем при обработке сильной щелочью зациклизуется. Если сложноэфирным компонентом является лактон или хромон, продукт содержит гидроксильный [120] или 2-гидроксифенильный заместитель [121], как показано на примере синтеза 5-(2-гидроксиэтил)-4-пиримидинона **125** и 6-(2-гидроксифенил)-пиримидина **127** (схема 40):

Схема 40

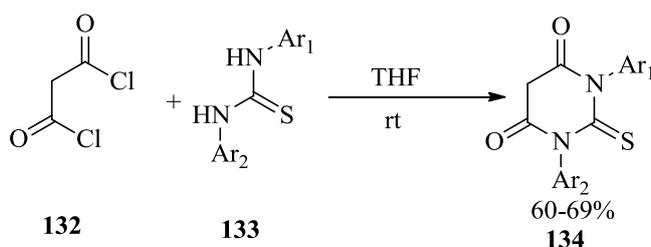


Реакцию β-кетозэфиров **128** проводят с амидиновым реагентом **129**, закрепленным на твердой подложке. И, как показано на схеме 41, после окисления тиолинкера **130** с последующим гидролитическим расщеплением получают 2,4-пиримидиноны **131** [122].

Схема 41

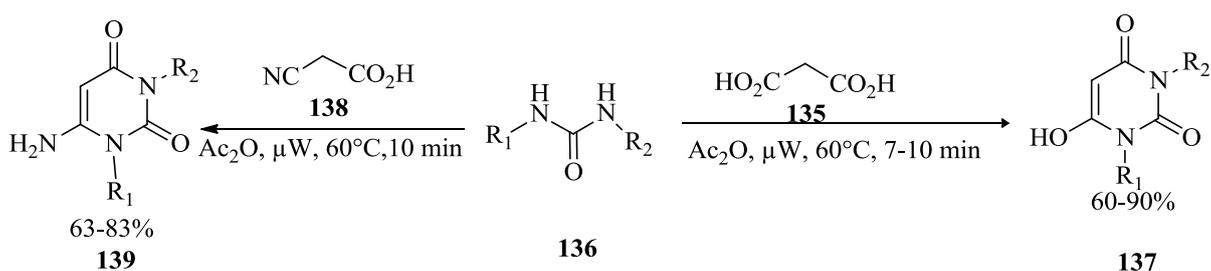


β -диэфиры являются малонатами и используются для синтеза барбитуратов. Если вместо малонилэфиров использовать малонилдихлориды, то данную реакцию следует проводить при комнатной температуре, о чем свидетельствует синтез *N*-фенил- и *N*-пиридил-2-тиобарбитуровых кислот **134** из малонилдихлорида **132** и *N*¹, *N*³-диарилмочевины **133** (схема 42) [123]:
Схема 42



Также были разработаны методы конденсации замещенных амидинов и мочевины с производными малоновой кислоты с применением микроволнового излучения [124, 125]. Например, реакция замещенных мочевины **136** с малоновой кислотой **135** в присутствии уксусного ангидрида приводила к 1,3-дизамещенным барбитуровым кислотам **137**, тогда как в результате аналогичной конденсации с цианоуксусной кислотой **138** получались производные 6-аминопурацила **139** (схема 43) [125]:

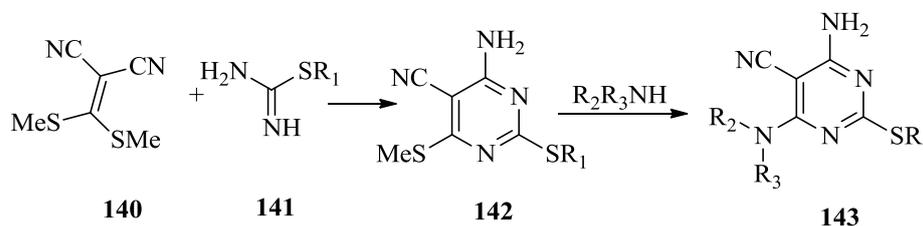
Схема 43



Дитиоацетали кетена представляют собой замаскированные тиоэфиры, и их можно использовать для введения тиоалкильной группы в 4- или 6-положение пиримидина для последующего замещения аминами или другими нуклеофилами. К примеру, взаимодействие 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилонитрила **140** с 2-алкилтиоамидинами **141** ведет к получению 4-

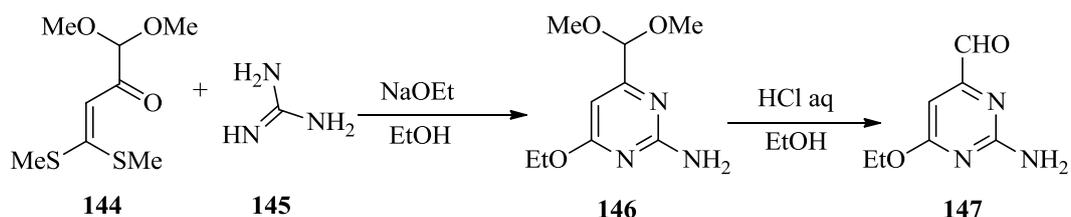
амино-2,6-диалкилтиопиримидин-5-нитрилов **142** (схема 44) [126, 127], в которых 6-метилтиогруппа может быть селективно замещена аминами [127].

Схема 44



Замена метилтиогруппы еще может происходить под действием алкоксидов в одностадийной реакции без выделения метилтио-промежуточного соединения. Так, при взаимодействии замещенного альдегида **144** и гуанидина **145** получается 2-амино-6-этоксипиримидин-4-карбальдегид **147** (схема 45) [128]:

Схема 45



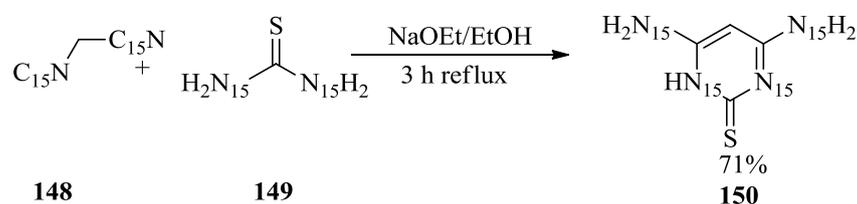
Методы с применением кетенов и дитиоацеталей принесли пользу для синтеза ряда биологически важных молекул [129, 130], включающих производные 5-цианопиримидина, которые являются перорально активными ингибиторами p38 α MAP-киназы [131].

1.3.4.1.3 β -Альдегидонитрилы, β -кетонитрилы, β -эфиронитрилы и β -динитрилы

β -альдегидонитрилы легкодоступны и применяются для получения 4-амино-6-незамещенных пиримидинов, имеющих один или несколько заместителей в любом из других положений. Вместо карбонильных соединений могут быть использованы 3-этокси-, 3-амино- или 3-галогенакрилонитрилы. Большинство синтезов с β -кетонитрилами проводят с

эквивалентными им соединениями. Такие соединения представляют собой замещенные β-алкокси-, β-амино- или β-галогенакрилонитрилы. Реакции с β-эфиронитрилами хорошо известны. Малонитрилы и замещенные малонитрилы легко реагируют с тиомочевинной и *N*-замещенными тиомочевинами при кипячении с обратным холодильником в этилате натрия с образованием пиримидин-4,6-диаминов. Примером является реакция ¹⁵N₂-малонитрила **148** с ¹⁵N₂-тиомочевинной **149** с получением ¹⁵N₄-4,6-диамино-2-(1H)-пиримидинтиона **150** (схема 46), который затем использовали для синтеза ¹⁵N₅-меченых производных аденина [132].

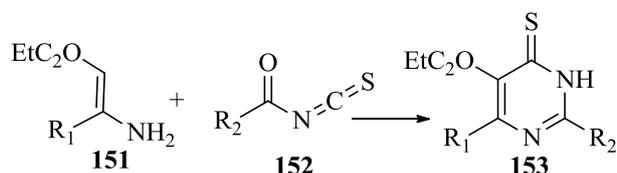
Схема 46



1.3.4.2 Синтез из компонентов C(2)–N(3)–C(4) + C(5)–C(6)–N(1)

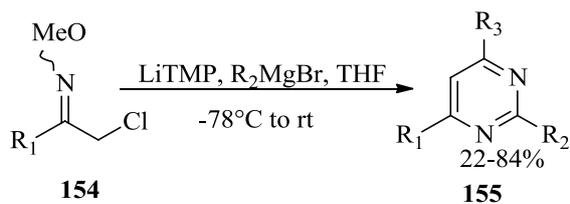
Традиционно компонент C(5)-C(6)-N(1) был енамином, реагирующий с ацилизотиоцианатом с образованием 4(3H)-пиримидинетионов **153**, что подтверждается конденсацией энантиоэфиров **151** с ацилом изотиоцианата **152** (схема 47) [133, 134]:

Схема 47



Новый подход к этой категории синтеза включает в себя димеризацию галогенированных оксимовых эфиров **154** с реактивами Гриньяра, где атом C-2 в продукте **155** возникает из-за перегруппировки, которая протекает в промежуточных соединениях азирена (схема 48) [135, 136];

Схема 48

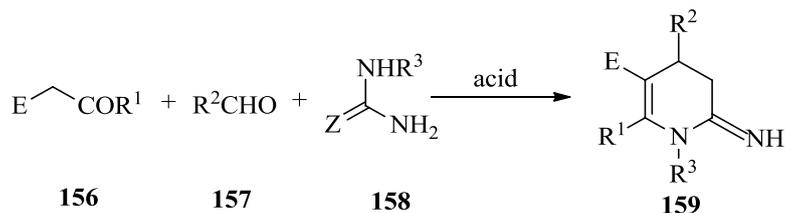


1.3.4.3 Синтез цикла из трех компонентов

1.3.4.3.1 Синтез из компонентов N(1)–C(2)–N(3)+C(4)–C(5)+C-6

Наиболее важным синтезом в этой подгруппе считается реакция Бигинелли, которая включает взаимодействие между метиленкетонем **156**, альдегидом **157** и либо мочевиной **158** (Z=O), либо тиомочевиной **158** (Z=S) с получением дигидро-2-пиримидинона **159** (Z=O) или дигидро-2-пиримидинтиона **159** (Z=S) (схема 49) [137-139]:

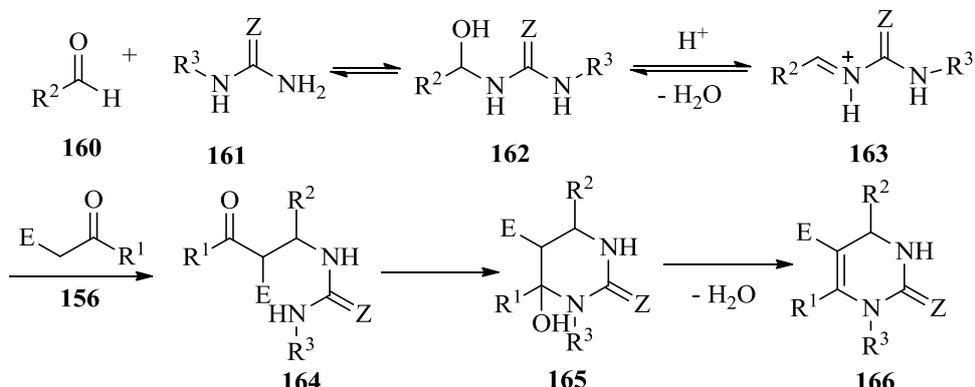
Схема 49



Ключевым этапом в реакции Бигинелли служит образование из исходных альдегида и мочевины промежуточного соединения **162**, которое под действием кислоты превращается в ион *N*-ацилиминия **163** [138-140]. Перехват иминий-иона **163** СН-кислотным карбонильным компонентом **156** продуцирует уреид **164** с открытой цепью, который затем циклизуется до гексагидропиримидина **165**. Катализируемое кислотой удаление воды из соединения **165** в конечном итоге приводит к целевому продукту (дигидропиримидинону **166**) (схема 50). Поэтому механизм реакции можно отнести к α -амидоалкилированию или, более конкретно, α -уридоалкилированию. В соответствии с этим монозамещенные мочевины и тиомочевины обеспечивают исключительно *N*-1 алкилированные

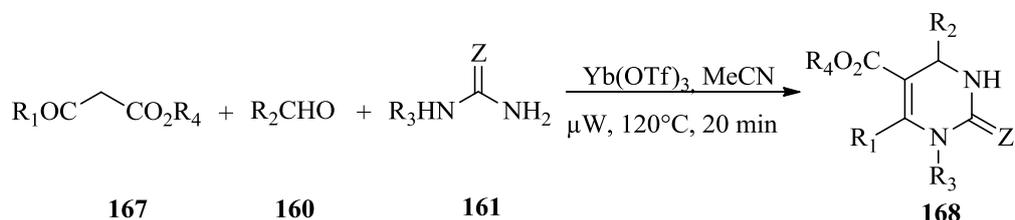
дигидропиримидиноны. *N*, *N'*-Дизамещенные мочевины не реагируют в таких же условиях реакции [137, 138].

Схема 50



Метод Бигинелли применим и в присутствии микроволнового излучения [141, 142]. Примером этого может служить синтез дигидропиримидина **168** (схема 51) из амидов и сложных эфиров с использованием микроволнового излучения и раствора трифлата иттербия в качестве катализатора кислоты Льюиса [143].

Схема 51



В связанной трехкомпонентной реакции арилметилкетоны **169** объединяли с ариальдегидами **170** и мочевиной **171** при комнатной температуре с использованием, в качестве катализатора, триметилсилилйодида с получением 4,6-диарил-3,4-дигидро-2-(1H)-пиримидинона **172** (схема 52) [144]. Использование иодида цинка и микроволнового облучения привело к аналогичным продуктам [145].

Схема 52

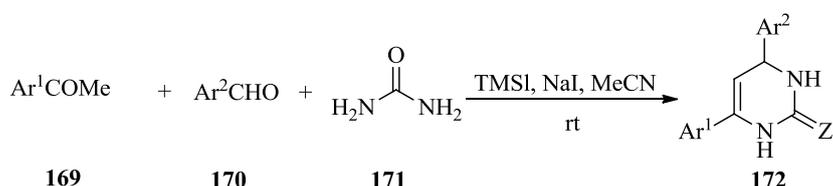
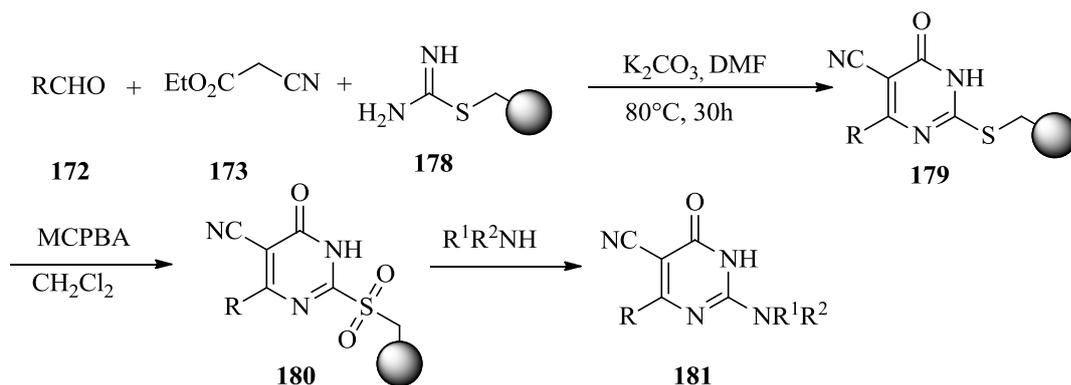


Схема 54



1.3.4.3.2 Синтез из компонентов N-1+C(2)-N(3)+C(4)-C(5)-C(6)

Трехкомпонентным реагентом в этой подгруппе служит либо β -дикарбонильное соединение, либо β -кетонитрил. Компоненты N и C-N в реакциях с β -дикарбонильными соединениями получают из формамида, нитрила, тиоцианата или цианамида [3].

1.4 Биологическая активность производных пиримидина

1.4.1 Пиримидины

Наиболее важными производными пиримидина являются те, от которых зависят биологические организмы. Цитозин **182** и урацил **183** встречаются в рибонуклеиновой кислоте (РНК) в форме рибонуклеотидов цитидина **184** и уридина **185**, а в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) цитозин и тимин **186** находятся в форме их 29-дезоксирибонуклеотидов: 29-деоксицитидина **187** и тимидина **188**. Также в ДНК человека были обнаружены в небольших количествах (примерно 5%) 5-метилцитозин **189** в форме 29-дезоксирибозида **190** и 5-(гидроксиметил)цитозин-29-дезоксирибозида **191** [152]. Многие производные цитозина и урацила можно найти в РНК, включая оротовую кислоту **192** в форме ее рибонуклеотида оротидина **193**. Другие производные пиримидина, выделенные из различных биологических источников, включают 29-деоксиуридин **194**, аллоксан **195** и токсопиримидин (пирамин) **196** (рисунок 1).

Многие синтетические производные пиримидина имеют важные фармацевтические или агрохимические свойства [153-157]. Одна из самых ранних серий фармацевтических препаратов пиримидина представлена гипнотическими барбитуратами, такими как барбитал (барбитон) **197**, который представляет собой 5,5-диэтильное производное барбитуровой кислоты. Активность барбитуратов не ограничивается их седативными свойствами, и это показано на примере 5-пиперазинильного производного Ro-28-2653 **198**, обладающего мощными противоопухолевыми и антиангиогенными свойствами из-за избирательного ингибирования матричных металлопротеиназ (MMP) [157, 158].

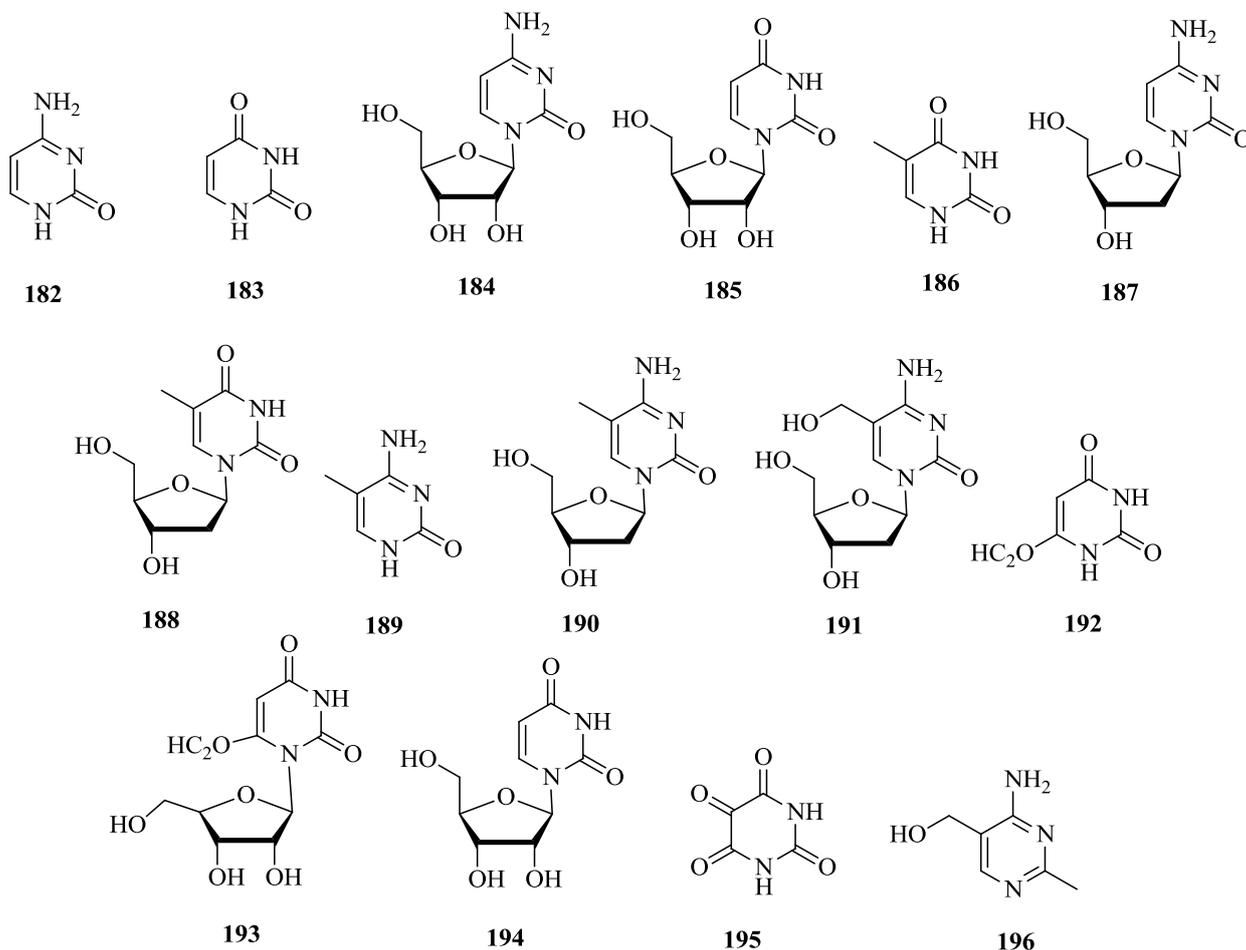
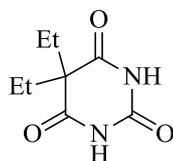
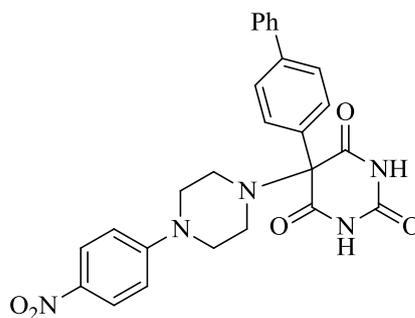


Рисунок 1– Биологически важные пиримидиновые производные



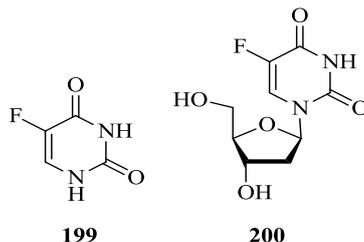
197



198

1.4.1.1 Пиримидиновые противоопухолевые средства

Помимо упомянутого выше Ro-28-2653 **198** другой важный класс пиримидиновых противоопухолевых агентов представлен 5-фторурацилом (5-FU) **199** и 5-фтор-29-дезоксинуридином (FdUrd, флуксуридин) **200** [155]. Они проявляют активность против различного вида опухолей, функционируя как ингибиторы тимидилатсинтазы (TS) [159].



199

200

В настоящее время выведено несколько перорально биодоступных пролекарственных форм 5-FU и FdUrd [160], которые включают кармофур **201**, тегафур **202**, доксифлуидин **203** и капецитабин **204** [161]. Другие уже использованные противоопухолевые средства на основе пиримидина включают антиметаболиты цитарабин (цитозин-арабинозид) **205**, гемцитабин **206**, алкилирующие агенты урамустин **207** и нимустин **208**. Кроме того, доказано, что ингибитор рибонуклеотидредуктазы тезацитабин **209** (рисунок 2) усиливает противоопухолевые эффекты фторпиримидинов [161].

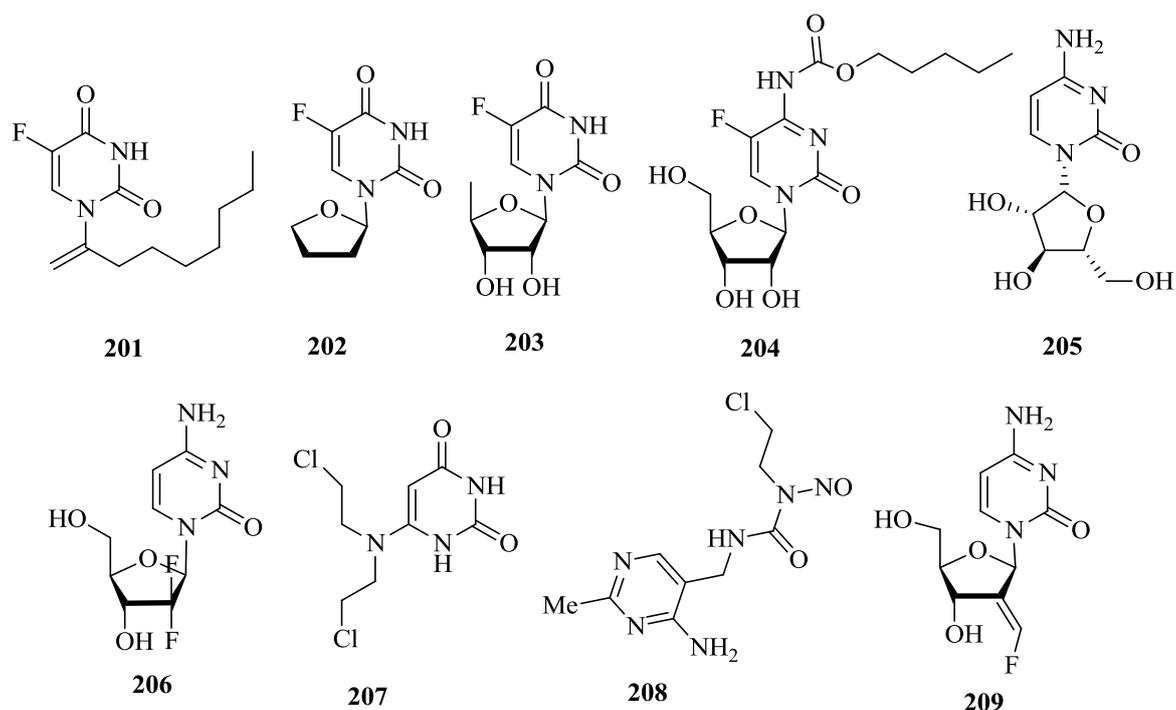


Рисунок 2 – Пиримидиновые противоопухолевые средства

За последние несколько десятилетий медицина в области создания противораковых препаратов заметно продвинулась вперед. В связи с появлением различного вида раковых образований появился новый класс противоопухолевых агентов, известных как ингибиторы сигнальной трансдукции, причем первым и наиболее известным членом этого класса является 2-(фениламино)пиримидин (PAP) производное иматиниба **210** [114, 163-165]. Иматиниб – конкурентный ингибитор тирозинкиназы АТФ белка Src-Abl, который участвует в развитии хронической миелогенной лейкемии (CML). Дальнейшее развитие этого класса привело к получению соединения второго поколения дазатиниба **211**, двойного ингибитора как Src-, так и Abl-киназ, который проявляет активность против форм мутантной киназы, устойчивых к лечению иматинибом [166, 167]. Рентгенографические исследования показали, что дазатиниб связывается с активной конформационной формой Abl-киназы [168], тогда как иматиниб связывается с неактивной [164]. Еще двумя членами класса противоопухолевых препаратов иматиниба, которые прошли клинические испытания, являются нилотиниб **212** [168] и NS-187 **213** [169].

Другими важными примерами ингибиторов сигнальной трансдукции являются: ингибитор авроракиназы VX-680 **214** [170, 171], блокирующий активность различных мутантных форм Abl, устойчивых к иматинибу и дазатинибу [171], ингибитор рецептора фактора роста (VEGF) пазопниб **215**, нацеленный как на опухолевые, так и на эндотелиальные клетки при множественной миеломе [172], и R547 **216**, мощный и селективный ингибитор циклин-зависимой киназы (CDK) (рисунок 3) [173].

В качестве потенциальных противораковых агентов были исследованы и другие ингибиторы, скафолдом которых является пиримидин. Например такие как, 2-фениламинопроизводные пиримидина [174], а также 4-фениламинопроизводные [175, 176], 2,4-бис(фениламино)производные [177], 4,6-бис(фениламино)производные [178, 179] и 4-арил-замещенные производные [182]. Кроме того, 4-фениламинопиримидиновый фармакофор был обнаружен в нескольких конденсированных конъюгатах АТФ-конкурентных ингибиторов протеинкиназы, таких как пурины, хиназолины и пиридо-, пиримидо-, пиразоло- и пирролопиримидины [180, 181].

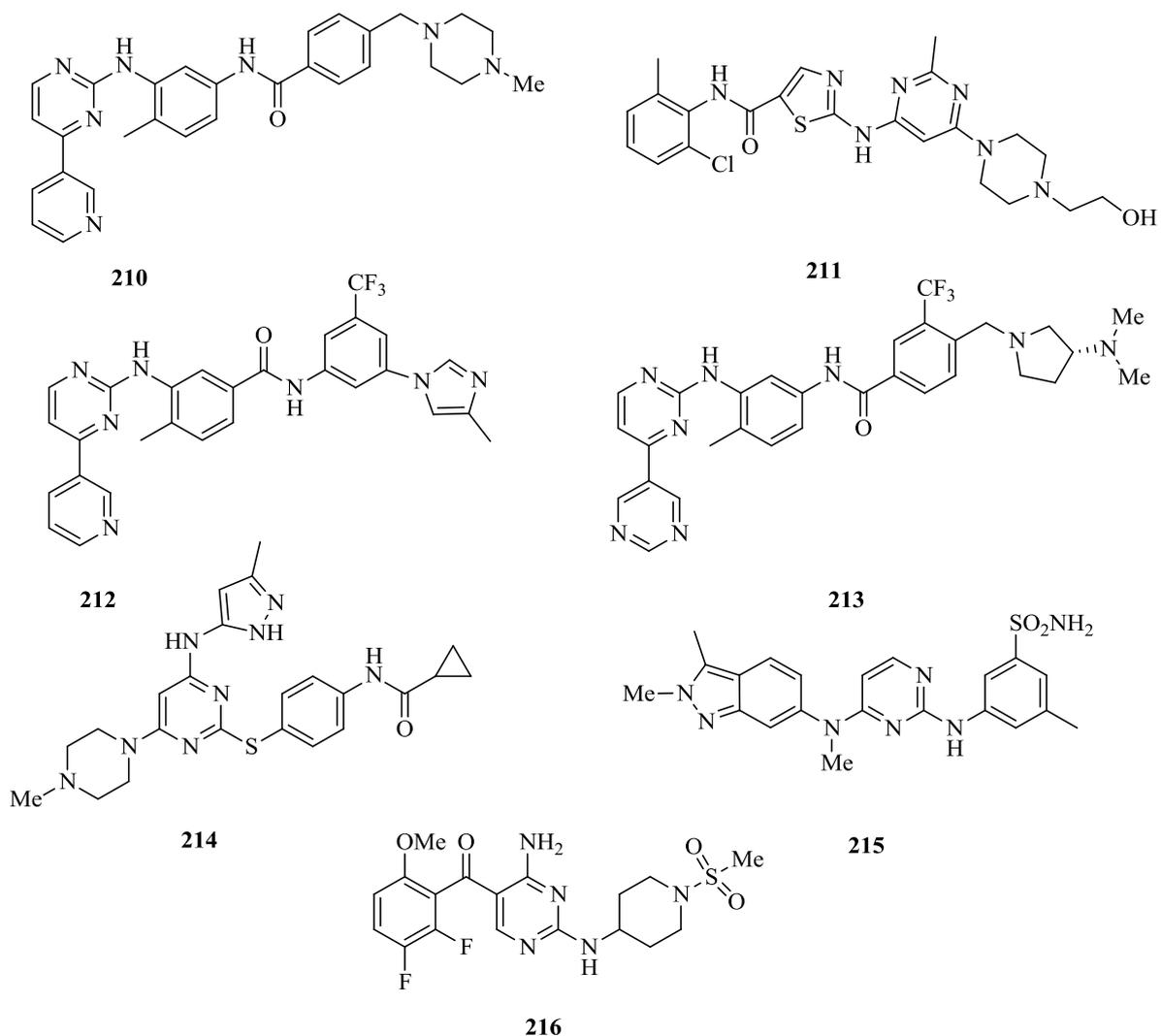


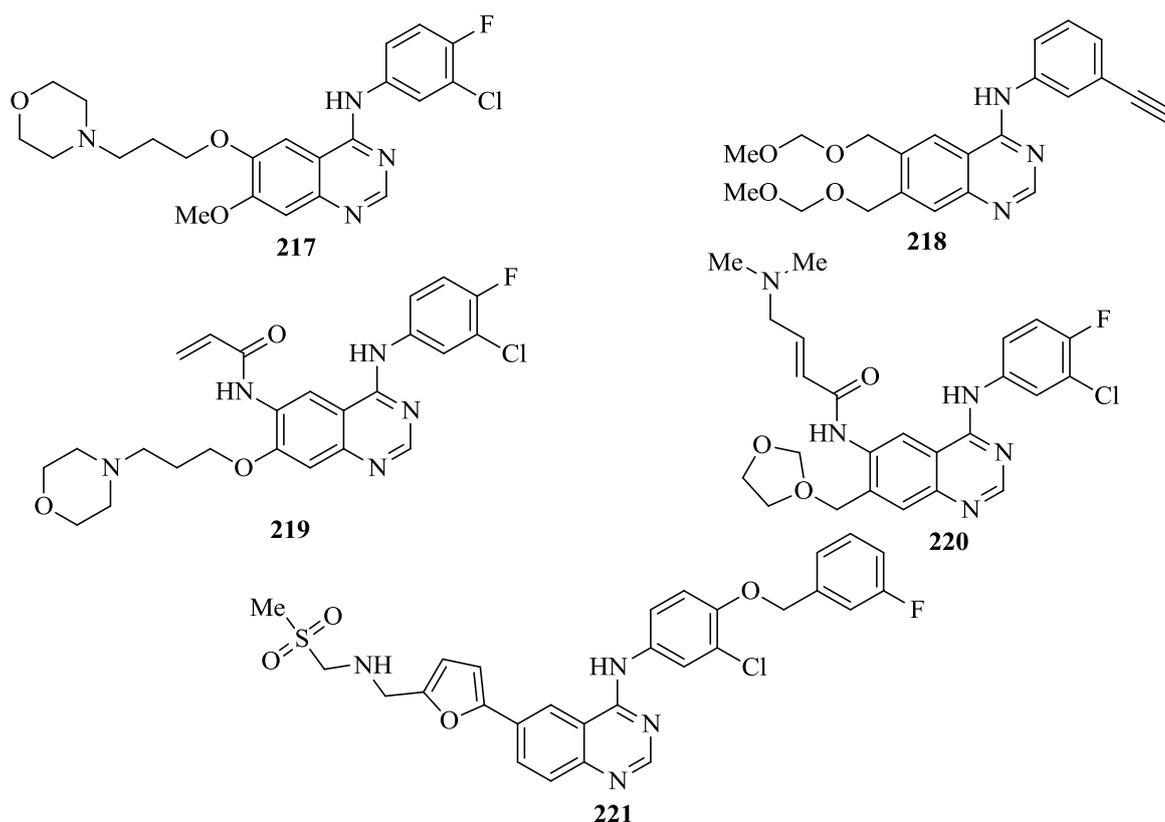
Рисунок 3 – Пиримидиновые ингибиторы передачи сигналов

1.4.2 Хиназолины

1.4.2.1 Хиназолиновые противоопухолевые средства

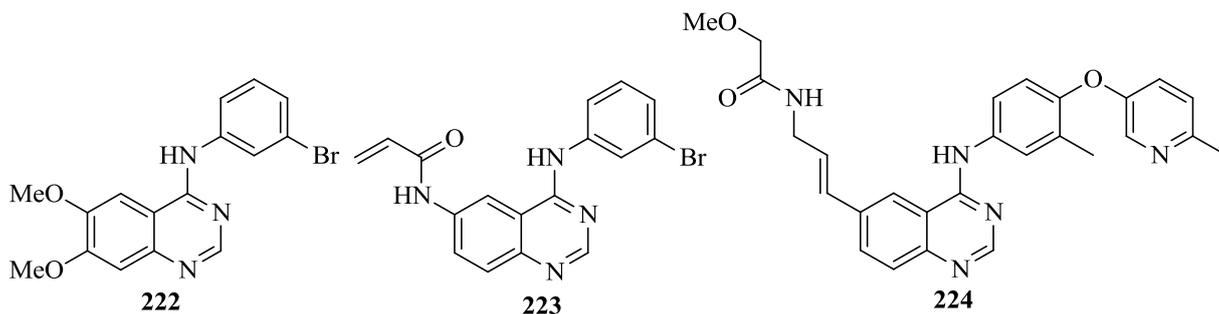
Хотя первым клинически испытанным ингибитором сигнальной трансдукции было пиримидиновое производное иматиниба **208**, многие из последующих исследователей использовали производные хиназолина, причем 4-анилинопроизводные были особенно доминирующими в этом отношении [165, 180, 181]. Примерами такого класса соединений, клинически испытанных на человеке, являются gefitinib **217** [184], erlotinib **218** [183, 185], canertinib **219**, BIBW2990 **220** [186] и lapatinib **221** [187-190]. Все эти АТФ-конкурентные связывающие соединения были предназначены для нацеливания на тирозинкиназный домен рецептора

эпидермального фактора роста (EGFR), известного как erbB1 или HER1. Гефитиниб и эрлотиниб это обратимые ингибиторы аутофосфорилирования EGFR, а канертиниб и BIBW2990 – необратимые ингибиторы, предназначенные для связывания специфического остатка цистеина с помощью присоединения Майкла. Поскольку этот цистеин также встречается у других членов семейства erbB, канертиниб и BIBW2990 классифицируются как ингибиторы pan-erbB. Считается, что лапатиниб является только обратимым ингибитором, но на самом деле он выступает в роли двойного ингибитора тирозинкиназы EGFR и erbB2, что достигается благодаря очень медленной скорости [187]. Рентгеновские кристаллографические исследования показали, что лапатиниб связывается с неактивноподобной конформацией EGFR [187], сильно отличающейся от активной структуры, связанной с обратимым ингибитором эрлотинибом [185].

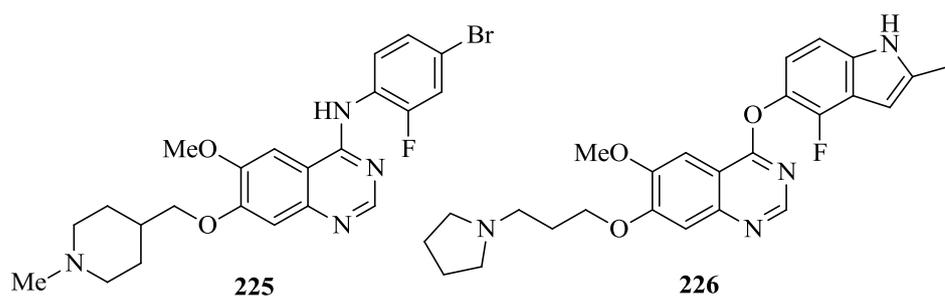


Другие 4-анилинохиназолины, которые также рассматривают в качестве ингибиторов тирозинкиназы EGFR, включают PD 153035 **222** [45,

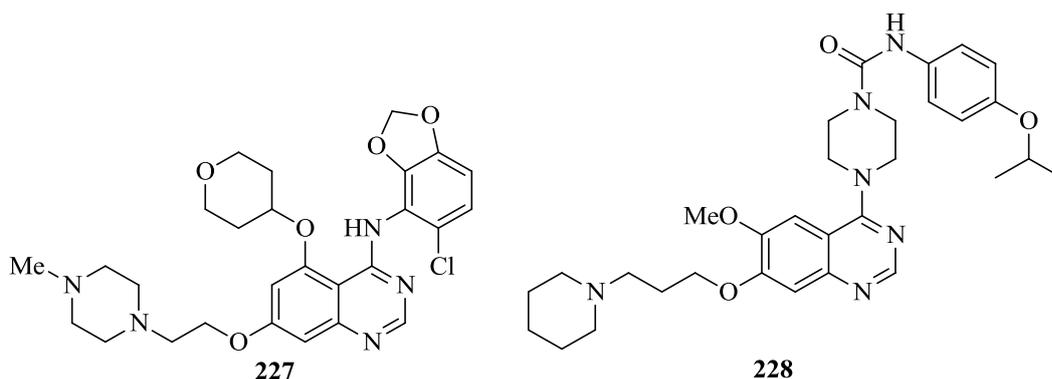
190], PD168393 **223** [191-193] и CP-724714 **224**, являющийся селективным ингибитором erbB [194].



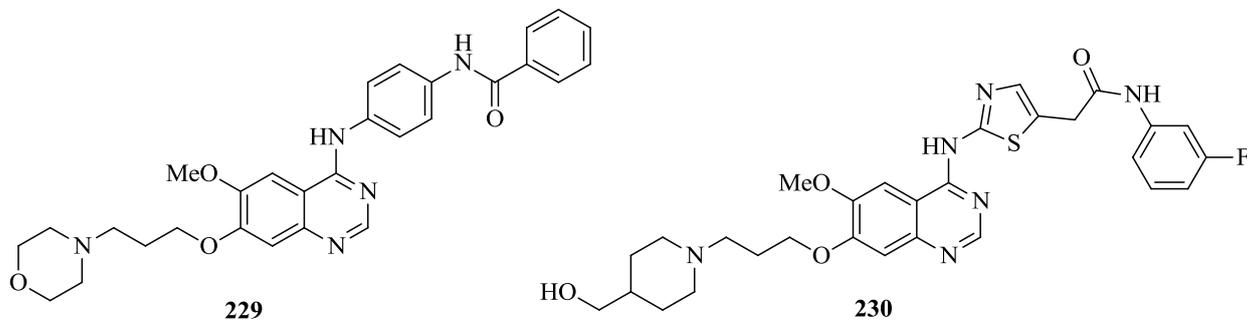
Еще одной важной мишенью тирозинкиназы считается рецептор фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), участвующий в опухолевом ангиогенезе. Два примера производных хиназолина, клинически исследованных как ингибиторы VEGF, представляют собой вандетаниб **225** и кедираниб **226** [195].



Примерами хиназолиновых ингибиторов тирозинкиназы, клинически оцененных, служат AZD0530 **227** [92], который проявляет двойную специфичность для ферментов домена тирозинкиназы Src и Abl, и тандутиниб **228** [196] – ингибитор FMS-подобных тирозинкиназ 3 (FLT3), а также рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR).

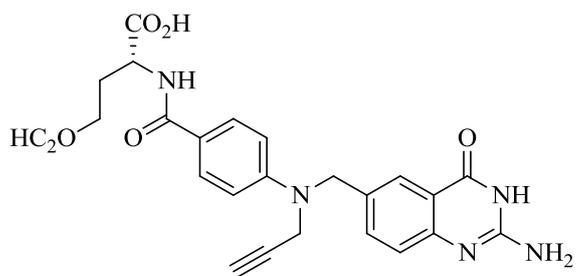


В настоящее время актуальным является изучение семейства серных / треониновых протеинкиназ Aurora. Они играют большую роль в правильной регуляции митоза. Примерами хиназолиновых ингибиторов, которые были испытаны на киназах Aurora, служат 4-анилинохиназолин ZM447439 **229** [197] и 4-(2-тиазолил)аминопроизводное **230** [198].

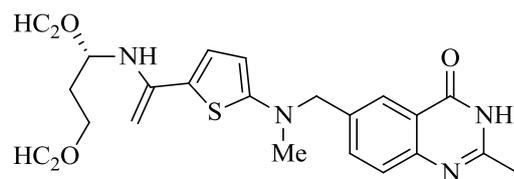


Различной противоопухолевой мишенью является тимидилатсинтаза (TS), которая представлена критическим ферментом для репликации ДНК и роста клеток, поскольку она считается единственным источником *de novo* предшественников тиминового нуклеотида для синтеза ДНК. Несколько TS-ингибиторов, структурно аналогичных 5,10-метилентетрагидроfolату, теперь разработаны и испытаны клинически [199]. Первым образцом исследования стал СВ3717 **231** [205], но он оказался токсичным, так как оседал в почках. Более растворимый в воде ралтитрексид (производное **231**) **232** [200, 201] используется для лечения колоректального рака. Другие исследуемые ингибиторы TS включают BGC 945 **233** [202], плевитрексид **234** [203], нолатрексид **235** [203] и OSI7904 **236** [204].

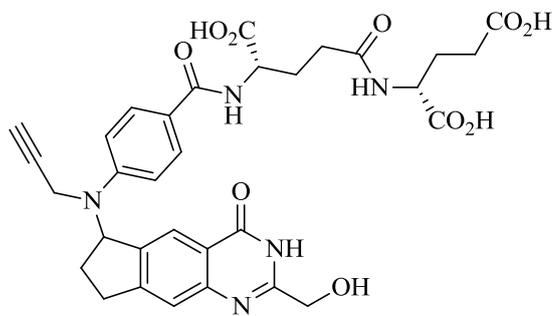
Другой класс разрабатываемого хиназолинового противоопухолевого агента представлен испинисибом **237**, ингибитором кинезина, оценивающегося против рака головы и шеи [205, 207].



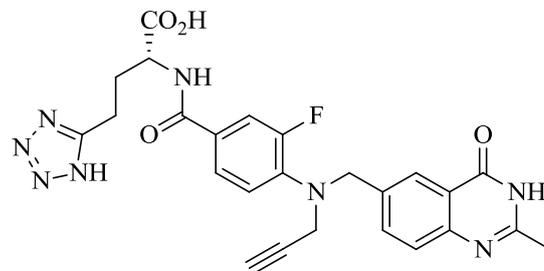
231



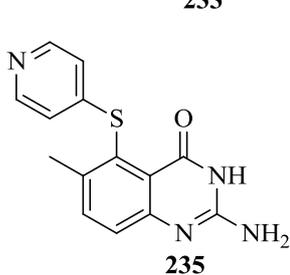
232



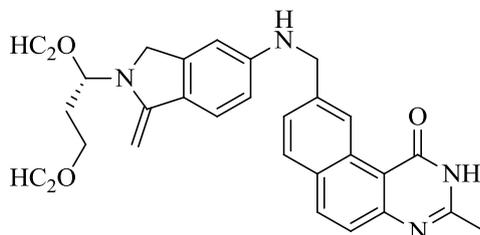
233



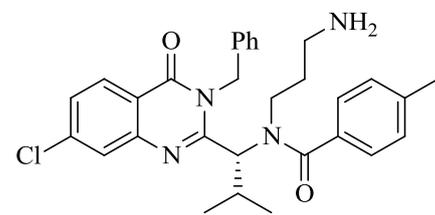
234



235



236



237

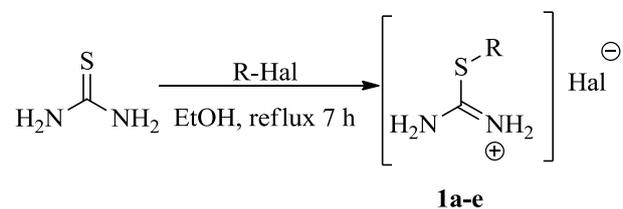
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез производных 4-амино-5-цианопиримидина.

Анализ литературы, приведенный в первой главе настоящей работы, выявил широкий арсенал синтетических подходов построения пиримидинового цикла. Среди главных стоит отметить реакции двух- и трехкомпонентной гетероциклизации. Учитывая, что в данной работе необходимо было получить полифункциональные производные пиримидина, содержащие вполне определённые функциональные группы в четвертом (аминогруппа) и пятом (цианогруппа) положениях мы остановились на 3+3 гетероциклизации.

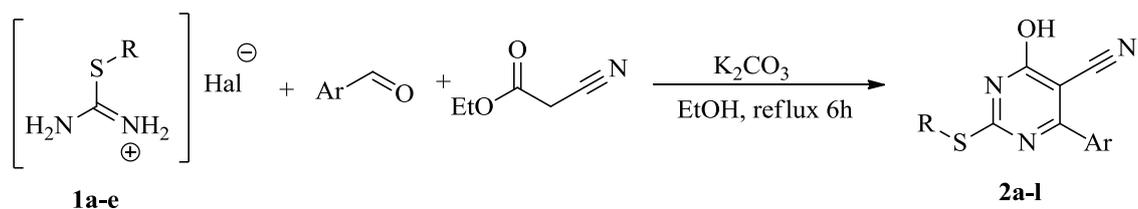
В качестве реагентов, несущих N-C-N фрагмент были выбраны *S*-изотиуруниевые соли, в качестве биелектрофила генерируемые *in situ* аддукты Кновенагеля, полученные из ариальдегида и этилцианоацетата.

S-изотиуруниевые соли были получены в ходе алкилирования тиомочевины с соответствующим алкилгалогенидом в этиловом спирте.



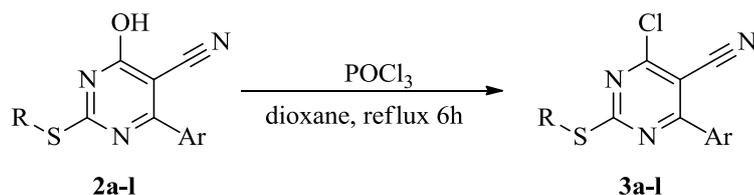
a R = Me, Hal = I; **b** R = Et, Hal = Br; **c** R = Pr, Hal = I;
d R = *i*-Pr, Hal = I; **e** R = Bn, Hal = Cl

Синтез 4-гидрокси-5-цианопиримидинов **2** проводили в ходе трехкомпонентной циклизации соли **1**, ариальдегида и этилцианоацетата в условиях основного катализа (карбонат калия).



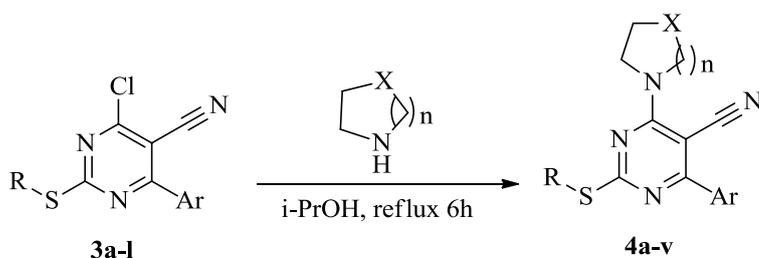
a R = Me, Ar = Ph; **b** R = Me, Ar = 2-FC₆H₄; **c** R = Me, Ar = 3-FC₆H₄; **d** R = Me, Ar = 4-FC₆H₄;
e R = Et, Ar = Ph; **f** R = Pr, Ar = Ph; **g** R = Pr, Ar = 3-FC₆H₄; **h** R = Pr, Ar = 4-FC₆H₄;
i R = *i*-Pr, Ar = Ph; **j** R = *i*-Pr, Ar = 3-FC₆H₄; **k** R = *i*-Pr, Ar = 4-FC₆H₄; **l** R = Bn, Ar = Ph

Конверсию соответствующих гидроксипиримидинов **2** в хлориды **3** осуществляли под действием оксихлорида фосфора в кипящем диоксане.



a R = Me, Ar = Ph; **b** R = Me, Ar = 2-FC₆H₄; **c** R = Me, Ar = 3-FC₆H₄; **d** R = Me, Ar = 4-FC₆H₄;
e R = Et, Ar = Ph; **f** R = Pr, Ar = Ph; **g** R = Pr, Ar = 3-FC₆H₄; **h** R = Pr, Ar = 4-FC₆H₄;
i R = i-Pr, Ar = Ph; **j** R = i-Pr, Ar = 3-FC₆H₄; **k** R = i-Pr, Ar = 4-FC₆H₄; **l** R = Bn, Ar = Ph

Амины **4** получали в ходе нуклеофильного замещения хлора в сульфидах **3** под действием двух эквивалентов вторичного амина (пирролидин, морфолин) путем продолжительного кипячения в изопропиловом спирте.

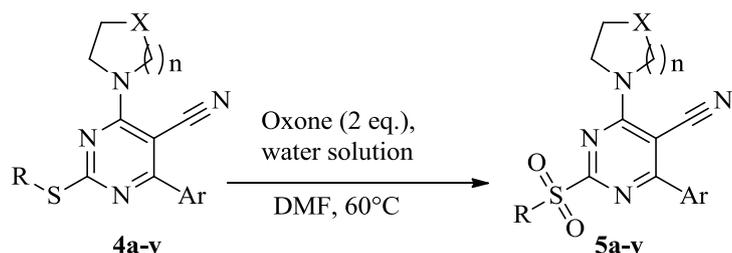


3 a R = Me, Ar = Ph; **b** R = Me, Ar = 2-FC₆H₄; **c** R = Me, Ar = 3-FC₆H₄; **d** R = Me, Ar = 4-FC₆H₄;
e R = Et, Ar = Ph; **f** R = Pr, Ar = Ph; **g** R = Pr, Ar = 3-FC₆H₄; **h** R = Pr, Ar = 4-FC₆H₄;
i R = i-Pr, Ar = Ph; **j** R = i-Pr, Ar = 3-FC₆H₄; **k** R = i-Pr, Ar = 4-FC₆H₄; **l** R = Bn, Ar = Ph

4 a R=Me, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1; **b** R=Me, Ar=2-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **c** R=Me, Ar= 3-FC₆H₄, X= CH₂, n= 1;
d R=Me, Ar= 4-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **e** R=Et, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1; **f** R=Pr, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1;
g R=Pr, Ar= 3-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **h** R=Pr, Ar= 4-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **i** R=i-Pr, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1;
j R=i-Pr, Ar= 3-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **k** R=i-Pr, Ar= 4-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **l** R=Bn, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1;
m R=Me, Ar=Ph, X=O, n= 2; **n** R=Me, Ar= 3-FC₆H₄, X=O, n= 2; **o** R=Me, Ar= 4-FC₆H₄, X=O, n= 2;
p R=Et, Ar= Ph, X=O, n= 2; **q** R=Pr, Ar=Ph, X=O, n= 2; **r** R=Pr, Ar= 3-FC₆H₄, X=O, n= 2;
s R=Pr, Ar= 4-FC₆H₄, X=O, n= 2; **t** R=i-Pr, Ar= 3-FC₆H₄, X=O, n= 2; **u** R=i-Pr, Ar= 4-FC₆H₄, X=O, n= 2;
v R=Bn, Ar = Ph, X= O, n= 2

Целевые сульфоны **5** были получены по ранее разработанному в НИЛ ФГС методу окисления пиримидинсодержащих сульфидов под действием оксона в среде DMF/H₂O. Несмотря на имеющиеся в литературе противоречивые данные по окислению пиримидинсульфидов, порой приводящего к образованию 2-оксопроизводных, в ходе оптимизации данной стадии наблюдалось гладкое окисление сульфида **4a** до сульфона **5a** при

использовании двух эквивалентов оксона при умеренном нагревании (60 °С) без образования значительного количества побочных продуктов.



- a** R=Me, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1; **b** R=Me, Ar=2-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **c** R=Me, Ar= 3-FC₆H₄ X= CH₂, n= 1; **d** R=Me, Ar= 4-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **e** R=Et, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1; **f** R=Pr, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1; **g** R=Pr, Ar= 3-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **h** R=Pr, Ar= 4-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **i** R=i-Pr, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1; **j** R=i-Pr, Ar= 3-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **k** R=i-Pr, Ar= 4-FC₆H₄, X=CH₂, n= 1; **l** R=Bn, Ar=Ph, X=CH₂, n= 1; **m** R=Me, Ar=Ph, X=O, n= 2; **n** R=Me, Ar= 3-FC₆H₄, X=O, n= 2; **o** R=Me, Ar= 4-FC₆H₄, X=O, n= 2; **p** R=Et, Ar= Ph, X=O, n= 2; **q** R=Pr, Ar=Ph, X=O, n= 2; **r** R=Pr, Ar= 3-FC₆H₄, X=O, n= 2; **s** R=Pr, Ar= 4-FC₆H₄, X=O, n= 2; **t** R=i-Pr, Ar= 3-FC₆H₄, X=O, n= 2; **u** R=i-Pr, Ar= 4-FC₆H₄, X=O, n= 2; **v** R=Bn, Ar= Ph, X= O, n= 2

Строение всех синтезированных целевых соединений было подтверждено методами спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁹F.

В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются характерные сигналы протонов MeSO₂-группы в диапазоне 3.4-3.5 м.д., сигналы протонов арильного фрагмента в виде сложных мультиплетов и сигналы протонов пирролидинового и морфолинового фрагментов (рисунок 4):

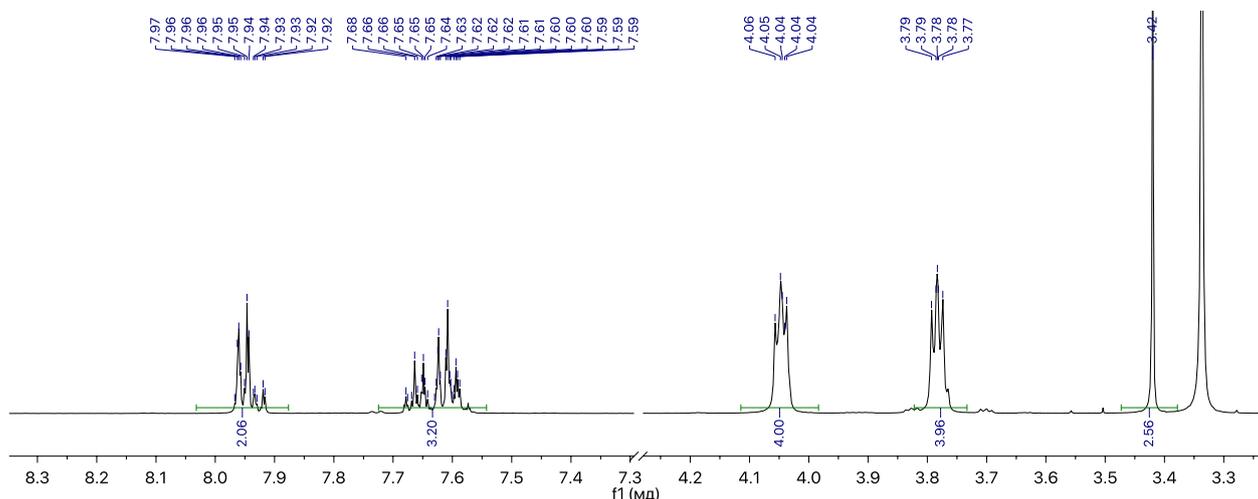


Рисунок 4 – ЯМР ¹H спектр соединения **5m**

Аналогичная спектральная картина для замещенных пиримидинов наблюдается в спектрах ЯМР ¹³C (рисунок 5):

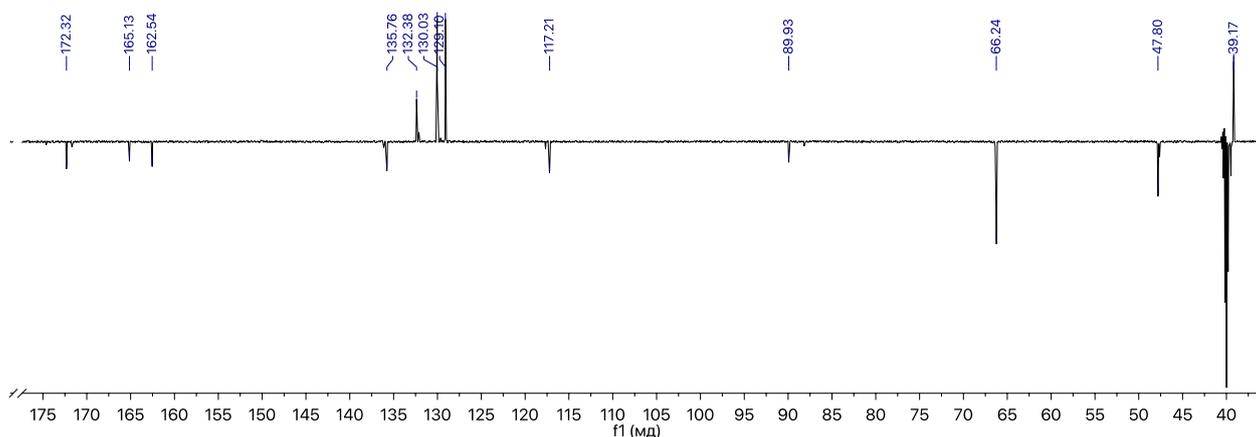
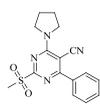
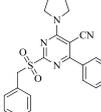
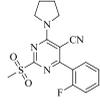
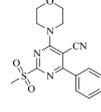
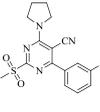
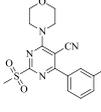
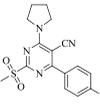
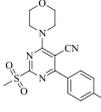


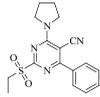
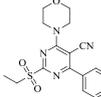
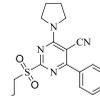
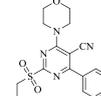
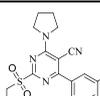
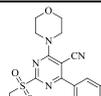
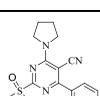
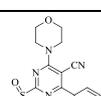
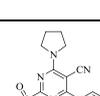
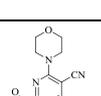
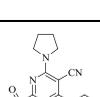
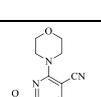
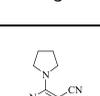
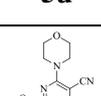
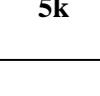
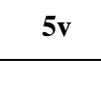
Рисунок 5 – ЯМР ^{13}C спектр соединения **5m**

2.2 Биологические испытания

Для оценки эффективности разработанных ингибиторов EGFR было осуществлено исследование цитотоксичности на клеточной линии эпидермоидной карциномы A431, обильно экспрессирующих EGFR дикого типа. Оценка цитотоксичности производилась с применением МТТ-теста. В таблице 1 представлены результаты цитотоксичности в виде значений EC_{50} (эффективная концентрация, при которой 50% клеток на момент исследования погибают).

Таблица 1

Соединения	$\text{EC}_{50}(\text{A431}) \mu\text{M}$	Соединения	$\text{EC}_{50}(\text{A431}) \mu\text{M}$
 5a	12.15	 5l	2.55
 5b	3.92	 5m	19.03
 5c	3.36	 5n	6.13
 5d	4.72	 5o	24.95

5d 	5.09	5o 	18.31
5e 	6.12	5p 	13.4
5f 	6.08	5q 	11.03
5g 	4.67	5r 	12.09
5h 	3.75	5s 	6.92
5i 	3.34	5t 	7.33
5j 	1.67	5u 	21.08
5k 		5v 	

Как видно из представленных данных все синтезированные соединения проявляют высокую цитотоксичность в отношении исследуемых опухолевых клеток линии А-431. В целом, производные, содержащие в четвертом положении пиримидинового фрагмента остаток пирролидина, проявляют более низкие значения цитотоксичности, относительно морфолиновых производных. Природа алкильного заместителя при сульфониальной группе также оказывает существенное значение. Эффект цитотоксичности

значительно увеличивается при переходе от метильного заместителя к более объемному изопропильному.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Реагенты и оборудование

Ход реакций и чистоту целевых продуктов оценивали посредством хроматографического анализа, который проводили на хроматографе «Agilent 1220 м» со спектрофотометрическим детектором на колонке ZORBAX C-18. В качестве элюента использовали смесь ацетонитрила и воды в соотношении 8 : 2; скорость потока 1 мл/ мин. Обработка и преобразование полученных данных проводилась с применением программы OpenLab.

Температуры плавления определены на нагревательном столике Boetius и не исправлены.

Данные ЯМР спектроскопии получены при комнатной температуре в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- d_6) на спектрометре Bruker 600 AvanceTM с рабочей частотой 600.22 и 150.93 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно. Сигналы химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C приведены в миллионных долях относительно сигнала ТМС. Для спектров ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C остаточный сигнал ДМСО- d_6 был использован в качестве опорного (2.50 м.д. и 35.9 м.д. соответственно). Спектры ЯМР ^1H регистрировались со спектральной шириной 7.1 кГц, точкой данных 64 К, цифровым разрешением 0.22 Гц, задержкой релаксации 1.0 с и 30° шириной импульса 2.8 мкс, в то время как ^{13}C – с шириной спектра 39.06 кГц, точкой данных 64 К, задержкой релаксации 2.0 с и 30° шириной импульса 5.6 мкс. НМРС спектры были собраны в 128×1024 матрице с одним переходом за t_1 приращение и обработаны как 1024×1024 матрица, значение одного гетероядерного взаимодействия было установлено на уровне 145 Гц. НМРС спектры были собраны в 128×4096 матрице с одним переходом за t_1 приращение и обработаны как 2048×1024 матрица, значение дальних взаимодействий было установлено на уровне 10 Гц.

3.2 Очистка и сушка растворителей

Этанол

Осушка этанола (1 л) от воды проводилась посредством растворения в нем металлического натрия (7 г) в присутствии диэтилового эфира и щавелевой кислоты (25.8 г). Данную смесь кипятили 1 час с обратным холодильником, а затем перегоняли при атмосферном давлении. $T_{\text{кип.}} = 78.3$ °С.

Диметилформамид

1 л диметилформамида сушили над 25 г гидроксида калия, затем перегоняли над оксидом кальция. $T_{\text{кип.}} = 153$ °С.

Остальные реактивы производства Merck, Acros Organics и Sigma–Aldrich использовали без дополнительной очистки.

3.3 Получение исходных соединений

3.3.1 Алкилгалогениды. Общая методика синтеза

К заранее охлажденному на бане с холодной водой соответствующему спирту (0.4 моль) добавляли красный фосфор (0.13 моль, 4.09 г), а затем порционно и при перемешивании – молекулярный йод (0.2 моль, 50.76 г). После реакцию смесь кипятили на водяной бане в течение 1-2 ч. Затем продукт отгоняли в приемник с холодной водой. Полученный дистиллят промывали последовательно насыщенным раствором NaHCO_3 и 10 %-ым раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, органический слой сушили прокаленным CaCl_2 .

Метилйодид. Выход 74%. $T_{\text{кип.}} = 42$ °С.

Этилйодид. Выход 38 %. $T_{\text{кип.}} = 72$ °С.

Пропилйодид. Выход 83 %. $T_{\text{кип.}} = 102$ °С.

Изопропилйодид. Выход 72 %. $T_{\text{кип.}} = 89$ °С.

3.3.2 Тиоуронивые соли. Общая методика синтеза.

К спиртовому (250 мл этанола) раствору тиомочевины (0.2 моль, 15.5 г) добавляли соответствующий алкилгалогенид. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. Затем растворитель испаряли.

Гидройодид 2-изометилизотиурония (1a). Выход 97%.

Гидробромид 2-этилизотиурония (1b). Выход 96 %. Т. пл. = 67 – 70 °С.

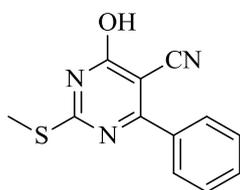
Гидройодид 2-пропилизотиурония (1c). Выход 95 %.

Гидройодид 2-изопропилизотиурония (1d). Выход 98 %.

Гидрохлорид 2-бензилизотиурония (1e). Выход 97 %. Т. пл. = 147 – 150 °С.

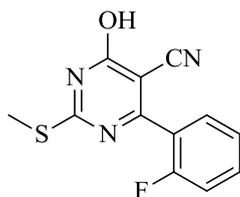
3.3.3 Производные 4-гидоксипиримидин-5-карбонитрила. Общая методика синтеза

К раствору тиоуронивой соли (15 ммоль) в 50 мл этанола добавляли карбонат калия (30 ммоль), этилцианоацетат (15 ммоль) и соответствующий альдегид (15 ммоль). Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при постоянном перемешивании 6 ч. После реакционную смесь разбавляли 80 мл воды и нейтрализовали смесью соляной кислоты и воды в соотношении 2 : 8. Полученный осадок отфильтровывали.



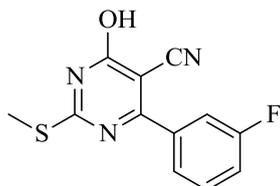
4-Гидрокси-2-(метилтио)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (2a)

Выход 48%, т. пл. 266-268 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 96.3%.



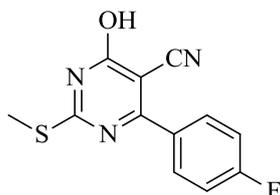
4-Гидрокси-2-(метилтио)-6-(2-фторфенил)пириимидин-5-карбонитрил(2b)

ВЫХОД 45%, т. пл. 135-137 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.8%.



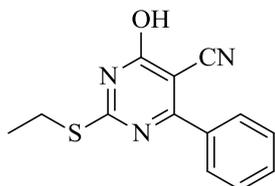
4-Гидрокси-2-(метилтио)-6-(3-фторфенил)пириимидин-5-карбонитрил(2c)

ВЫХОД 5%, т. пл. 175-177 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.2%.



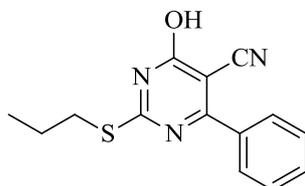
4-Гидрокси-2(метилтио)-6-(4-фторфенил)пириимидин-5-карбонитрил(2d)

ВЫХОД 3%, т. пл. 280-282 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.4%.



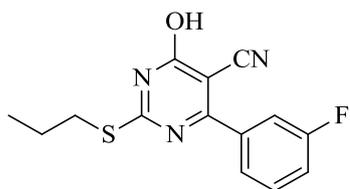
4-Гидрокси-2-(этилтио)-6-фенилпириимидин-5-карбонитрил (2e)

ВЫХОД 45%, т. пл. 230-232 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.5%.



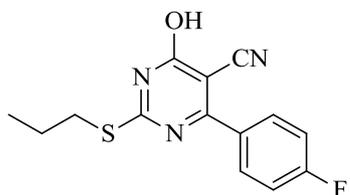
4-Гидрокси-2-(пропилтио)-6-фенилпириимидин-5-карбонитрил (2f)

ВЫХОД 47%, т. пл. 206-208 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.8%.



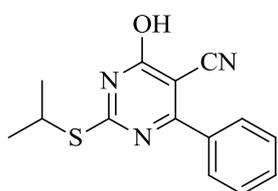
4-Гидрокси-2-(пропилтио)-6-(3-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (2g)

Выход 48%, т. пл. 168-170 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.4%.



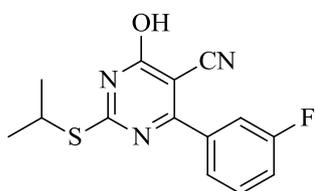
4-Гидрокси-2-(пропилтио)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (2h)

Выход 43%, т. пл. 229-331 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 95.2%.



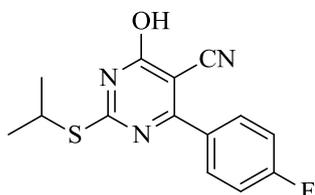
4-Гидрокси-2-(изопропилтио)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (2i)

Выход 31%, т. пл. 226-228 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.3%.



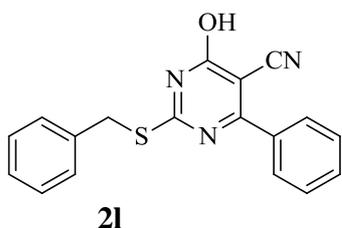
4-Гидрокси-2-(изопропилтио)-6-(3-фторфенил)пиримидин-карбонитрил (2j)

Выход 25%, т. пл. 195-197 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.3%.



4-Гидрокси-2-(изопропилтио)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (2k)

Выход 25%, т. пл. 188-190 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.5%.

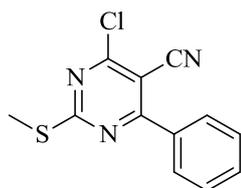


2-(Бензилтио)-4-гидрокси-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (21)

Выход 36%, т. пл. 194-196 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.2%.

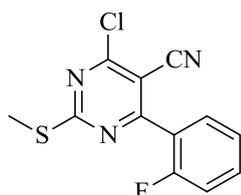
3.3.4 Производные 4-хлорпиримидин-5-карбонитрила. Общая методика синтеза

К раствору производного 4-гидрокси-пиримидин-5-карбонитрила (5.9 ммоль) в 30 мл диоксана добавляли оксихлорид фосфора (17.6 ммоль) и кипятили с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой в течение 6 ч. Затем смесь выливали на лед с водой и отфильтровывали осадок.



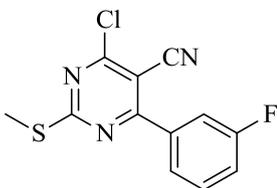
2-(Метилтио)-4-хлоро-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (3a)

Выход 93%, т. пл. 153-155 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.3%.



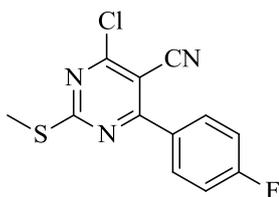
2-(Метилтио)-4-хлоро-6-(2-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (3b)

Выход 94%, т. пл. 176-178 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.8%.



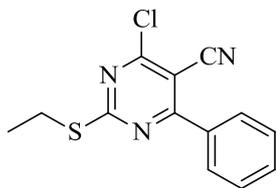
2-(Метилтио)-4-хлоро-6-(3-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (3c)

Выход 99%, т. пл. 147-149 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.5%.



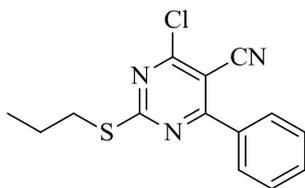
2-(Метилтио)-4-хлоро-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (3d)

Выход 86%, т. пл. 164-166 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 96.4%.



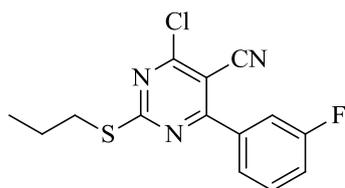
4-Хлоро-2-(этилтио)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (3e)

Выход 84%, т. пл. 76-78 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.1%.



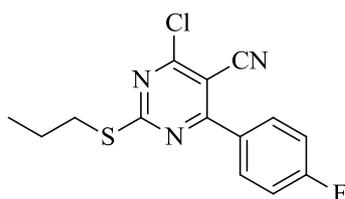
2-(Пропилтио)-4-хлоро-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (3f)

Выход 66%, т. пл. 55-57 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): (60.97+38.83)%
пик продукта делиться на два.



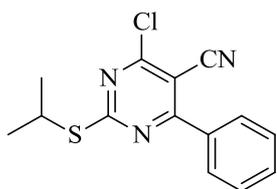
2-(Пропилтио)-4-хлоро-6-(3-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (3g)

Выход 76%, т. пл. 75-77 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): (63.19+36.22)%.



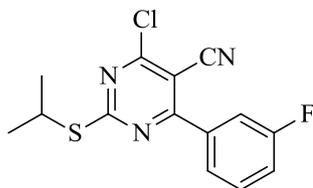
2-(Пропилтио)-4-хлоро-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (3h)

Выход 87%, т. пл. 66-68 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): (62.34+36.71)%.



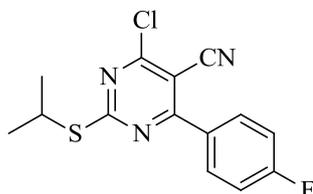
2-(Изопропилтио)-4-хлоро-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (3i)

Выход 94%, т. пл. 78-80 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 93.7%.



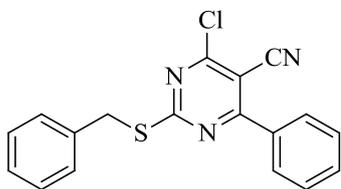
2-(Изопропилтио)-4-хлоро-6-(3-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (3j)

Выход 89%, т. пл. 83-85 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 93.6%.



2-(Изопропилтио)-4-хлоро-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (3k)

Выход 89%, т. пл. 78-80 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 93.4%.

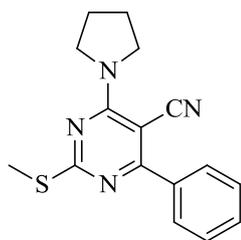


2-(Бензилтио)-4-хлоро-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (3l)

Выход 85%, т. пл. 85-87 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.4%.

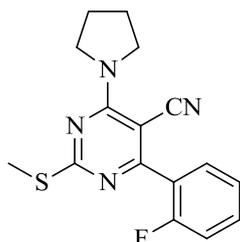
3.3.5 Производные 4-(пирролидин-1-ил) / морфолино-пиримидин-5-карбонитрила. Общая методика синтеза

В колбе смешивали производное 4-хлорпиримидин-5-карбонитрила (2 ммоль), изопропиловый спирт (30 мл) и пирролидин / морфолин (2 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем содержимое колбы выливали в воду со льдом, полученный осадок отфильтровывали.



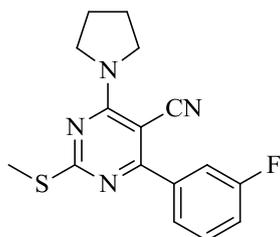
2-(Метилтио)-4-фенил-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4a)

Выход 100%, т. пл. 163-165 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.9%.



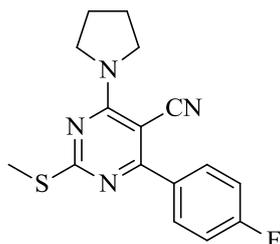
2-(Метилтио)-4-(2-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4b)

Выход 80%, т. пл. 143-145 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.5%.



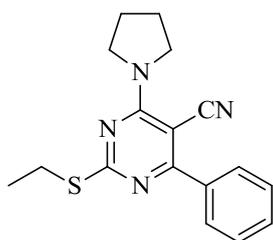
2-(Метилтио)-4-(3-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4c)

Выход 80%, т. пл. 150-152 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.1%.



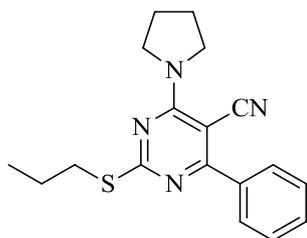
2-(Метилтио)-4-(4-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4d)

Выход 72%, т. пл. 153-155 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.5%.



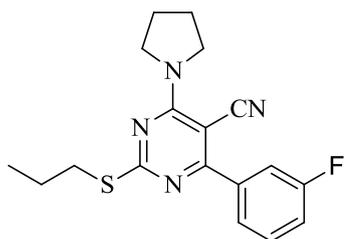
4-Фенил-2-(этилтио)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4e)

Выход 98%, т. пл. 106-108 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.2%.



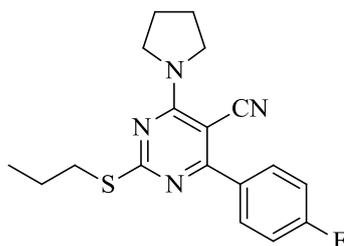
2-(Пропилтио)-4-фенил-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4f)

Выход 99%, т. пл. 128-130 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.3%.



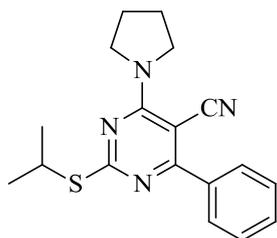
2-(Пропилтио)-4-(3-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4g)

Выход 95%, т. пл. 96-98 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.4%.



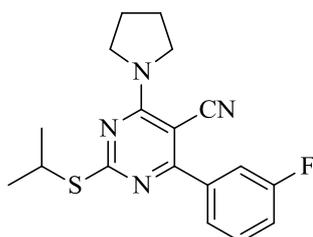
2-(Пропилтио)-4-(4-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4h)

Выход 92%, т. пл. 76-78 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.3%.



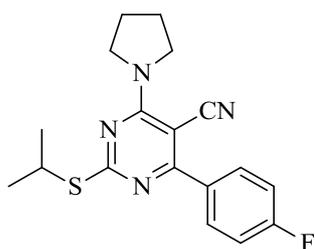
2-(Изопропилтио)-4-фенил-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4i)

Выход 75%, т. пл. 115-117 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.8%.



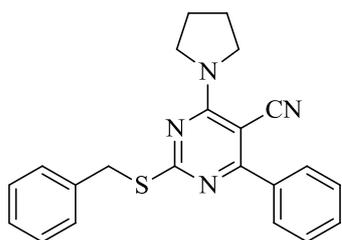
2-(Изопропилтио)-4-(3-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4j)

Выход 85%, т. пл. 73-75 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 96.6%.



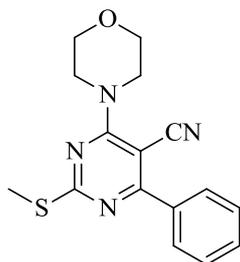
2-(Изопропилтио)-4-(4-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4к)

Выход 89%, т. пл. 91-93 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.6%.



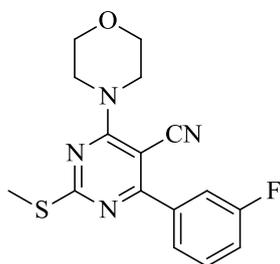
2-(Бензилтио)-4-фенил-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (4л)

Выход 55%, т. пл. 93-95 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.4%.



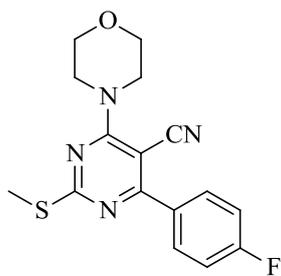
2-(Метилтио)-4-морфолино-6-фенилпириимидин-5-карбонитрил (4м)

Выход 90%, т. пл. 115-117 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.3%.



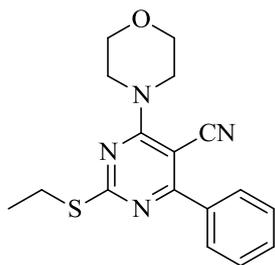
6-Морфолино-4-(3-фторфенил)-2-(метилтио)пириимидин-5-карбонитрил (4н)

Выход 76%, т. пл. 93-95 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.8%.



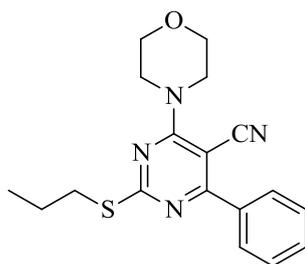
6-Морфолино-4-(4-фторфенил)-2-(метилтио)пириимидин-5-карбонитрил (4o)

Выход 57%, т. пл. 155-157 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.3%.



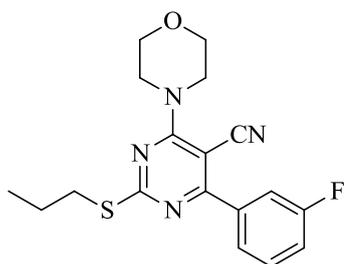
4-Морфолино-2-(этилтио)-6-фенилпириимидин-5-карбонитрил (4p)

Выход 98%, т. пл. 110-112 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.2%.



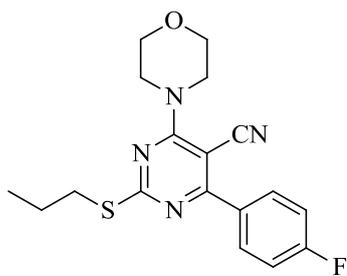
4-Морфолино-2-(пропилтио)-6-фенилпириимидин-5-карбонитрил (4q)

Выход 94%, т. пл. 96-98 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.5%.



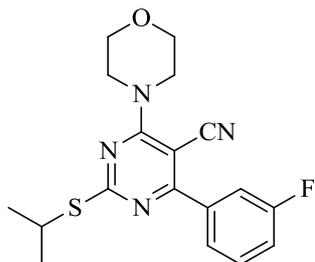
6-Морфолино-4-(3-фторфенил)-2-(пропилтио)пириимидин-5-карбонитрил (4r)

Выход 96%, т. пл. 70-72 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.1%.



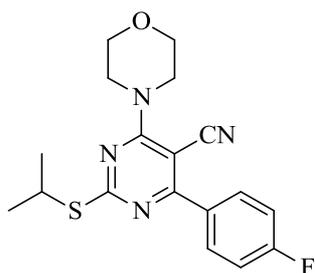
**6-Морфолино-4-(4-фторфенил)-2-
(пропилтио)пириимидин-5-карбонитрил (4s)**

Выход 93%, т. пл. 84-86 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.6%.



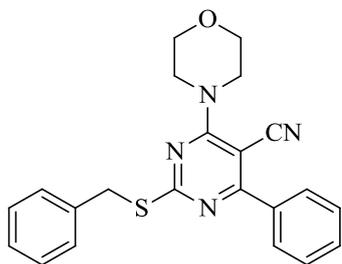
**6-Морфолино-4-(3-фторфенил)-2-
(изопропилтио)пириимидин-5-карбонитрил (4t)**

Выход 77%, т. пл. 136-138 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.5%.



**6-Морфолино-4-(4-фторфенил)-2-
(изопропилтио)пириимидин-5-карбонитрил (4u)**

Выход 86%, т. пл. 136-138 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.4%.



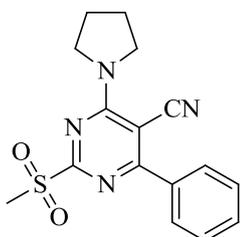
**2-(Бензилтио)-4-морфолино-6-фенилпириимидин-5-
карбонитрил (4v)**

Выход 98%, т. пл. 130-132 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.3%.

3.4 Синтез целевых соединений

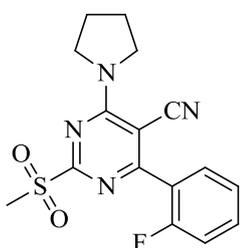
Производные 2-сульфонил-4-(пирролидин-1-ил) / морфолино-пиримидин-5-карбонитрила. Общая методика синтеза

При постоянном перемешивании при $t = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ растворяли в 30 мл ДМФ производное 4-(пирролидин-1-ил) / морфолино-пиримидин-5-карбонитрила (5 ммоль). Затем к реакционной смеси добавляли предварительно растворенный в 15 мл воды оксон (10 ммоль) и оставляли перемешиваться при нагревании в течение 1-2 ч. После содержимое колбы выливали в стакан с холодной водой и льдом. Полученный осадок отфильтровали.



2-(Метилсульфонил)-4-фенил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил (5a)

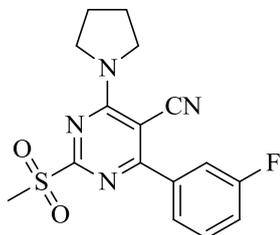
Выход 40%, т. пл. 173-175 $^{\circ}\text{C}$. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.4%. Спектр ЯМР ¹H, м.д. (J, Гц): 7.94 – 7.83 (2H, м), 7.68 – 7.54 (3H, м), 3.86 (4H, д, J = 132.7 Гц), 3.39 (3H, с), 1.99 (4 H, д, J=35.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, м.д. (J, Гц): 174.5, 171.5, 171.0, 165.3, 159.6, 136.3, 136.0, 132.0, 131.8, 129.7, 128.9, 117.9, 117.4, 89.1, 87.3, 50.4, 49.6, 39.1, 26.5, 23.9.



2-(Метилсульфонил)-4-(2-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил (5b)

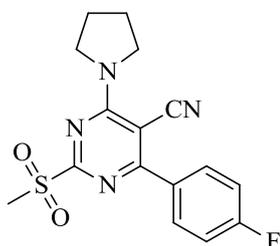
Выход 85%, т. пл. 157-159 $^{\circ}\text{C}$. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.2%. Спектр ЯМР ¹H, м.д. (J, Гц): 7.71 – 7.62 (2H, м), 7.50 – 7.38 (2H, м), 3.85 (4H, д,

$J=119.3$ Гц), 3.38 (3H, с), 1.99 (4H, д, $J = 52.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , м.д.: 168.0, 165.5, 160.4, 158.5, 133.8, 131.7, 125.4, 124.5, 116.5, 116.4, 91.8, 50.4, 49.3, 39.1, 26.4, 23.9. Спектр ЯМР ^{19}F , м.д.: -113.86.



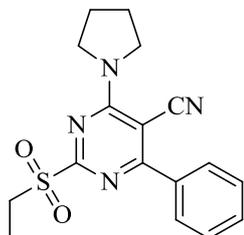
2-(Метилсульфонил)-4-(3-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (5с)

Выход 87%, т. пл. 163-165 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2):(46.9+51.26)% – пик делится на два. Спектр ЯМР ^1H , м.д. (J , Гц): 7.77 – 7.60 (3H, м), 7.55 – 7.45 (1H, м), 3.86 (4H, д, $J = 132.8$ Гц), 3.40 (3H, с), 1.99 (4H, д, $J = 38.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , м.д.: 174.6, 169.6, 169.6, 165.3, 163.2, 161.2, 159.4, 138.6, 138.1, 131.1, 125.9, 118.5, 117.6, 117.2, 116.6, 116.4, 89.5, 87.7, 39.1, 26.5, 24.0. Спектр ЯМР ^{19}F , м.д.: -112.41 (к, $J = 8.4$ Гц).



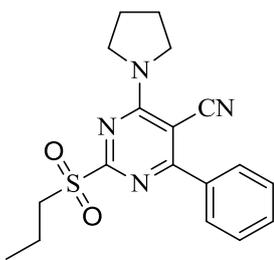
2-(Метилсульфонил)-4-(4-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (5d)

Выход 78%, т. пл. 95-97 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 96.8%.



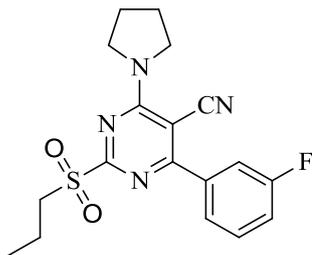
4-Фенил-2-(этилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (5е)

Выход 73%, т. пл. 158-160 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 94.7%.



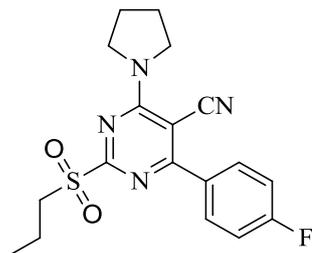
2-(Пропилсульфонил)-4-фенил-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (5f)

Выход 74%, т. пл. 235-237 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 96.4%.



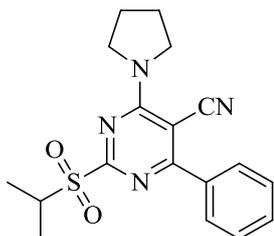
2-(Пропилсульфонил)-4-(3-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (5g)

Выход 88%, т. пл. 138-140 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.5%.



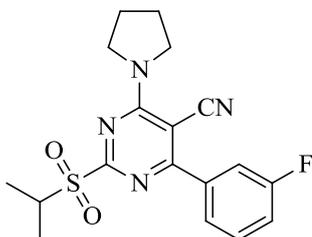
2-(Пропилсульфонил)-4-(4-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (5h)

Выход 40%, т. пл. 101-103 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 96.4%.



2-(Изопропилсульфонил)-4-фенил-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрил (5i)

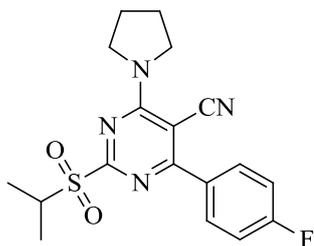
Выход 55%, т. пл. 137-139 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.8%.



2-(Изопропилсульфонил)-4-(3-фторфенил)-6-

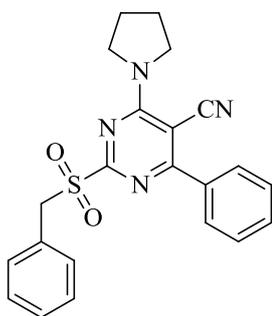
(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил (5j)

Выход 40%, т. пл. 138-140 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.6%.



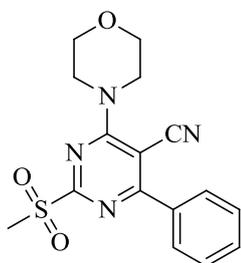
2-(Изопропилсульфонил)-4-(4-фторфенил)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил (5k)

Выход 37%, т. пл. 105-107 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.7%.



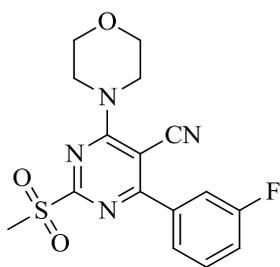
2-(Бензилсульфонил)-4-фенил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил (5l)

Выход 85%, т. пл. 205-207 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 96.3%.



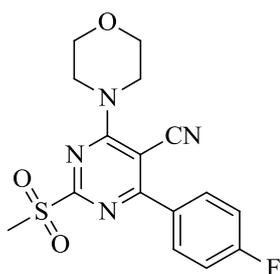
2-(Метилсульфонил)-4-морфолино-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (5m)

Выход 20%, т. пл. 175-177 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.3%. Спектр ЯМР ¹H, м.д. (J, Гц): 8.00 – 7.89 (2H, м), 7.70 – 7.55 (3H, м), 4.09 – 3.99 (4H, м), 3.82 – 3.74 (4H, м), 3.42 (3H, с). Спектр ЯМР ¹³C, м.д. (J, Гц): 172.3, 165.1, 162.5, 135.8, 132.4, 130.0, 129.1, 117.2, 89.9, 66.2, 47.8, 39.2.



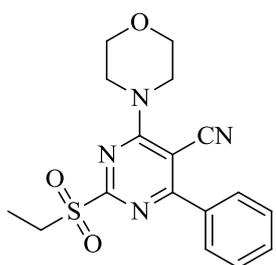
6-Морфолино-4-(3-фторфенил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-5-карбонитрил (5n)

Выход 84%, т. пл. 187-189 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.2%. Спектр ЯМР ¹H, м.д. (J, Гц): 7.84 – 7.74 (2H, м), 7.71 – 7.62 (1H, м), 7.57 – 7.47 (1H, м), 4.06 (4H, тд, J = 4.1, 1.8 Гц), 3.78 (4H, к, J = 4.7 Гц), 3.34 (3H, с). Спектр ЯМР ¹³C, м.д.: 174.7, 170.9, 170.2, 165.1, 163.2, 162.3, 161.2, 137.9, 131.2, 126.2, 119.3, 117.4, 116.9, 116.7, 90.3, 88.5, 66.2, 47.8, 39.2. Спектр ЯМР ¹⁹F, м.д.: -112.37 (к, J = 9.1, 8.5 Гц).



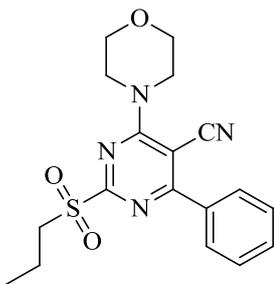
6-Морфолино-4-(4-фторфенил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-5-карбонитрил (5o)

Выход 84%, т. пл. 190-192 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.7%.



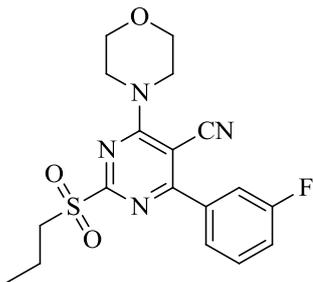
4-Морфолино-2-(этилсульфонил)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (5p)

Выход 100%, т. пл. 258-260 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.7%.



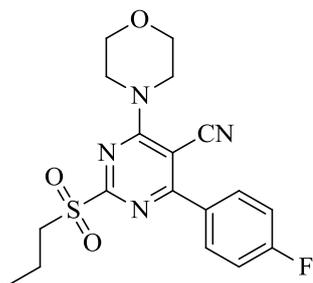
2-(Пропилсульфонил)-4-морфолино-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (5q)

Выход 93%, т. пл. 141-143 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.5%.



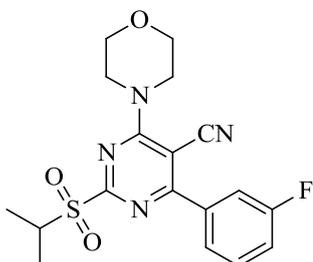
6-Морфолино-4-(3-фторфенил)-2-(пропилсульфонил)пиримидин-5-карбонитрил (5r)

Выход 65%, т. пл. 150-152 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.1%.



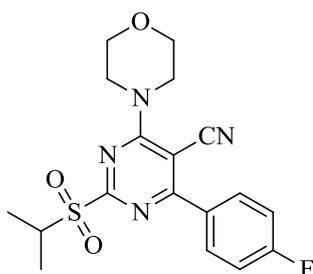
6-Морфолино-4-(4-фторфенил)-2-(пропилсульфонил)пиримидин-5-карбонитрил (5s)

Выход 30%, т. пл. 120-122 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.2%.



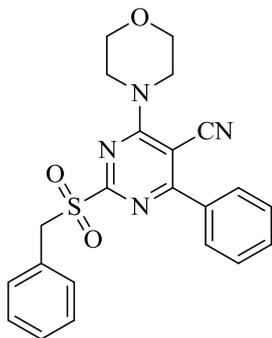
6-Морфолино-4-(3-фторфенил)-2-(изопропилсульфонил)пиримидин-5-карбонитрил (5t)

Выход 67%, т. пл. 170-172 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.8%.



**6-Морфолино-4-(4-фторфенил)-2-
(изопропилсульфонил)пиримидин-5-карбонитрил
(5u)**

Выход 60%, т. пл. 125-127 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97.6%.



**2-(Бензилсульфонил)-4-морфолино-6-
фенилпиримидин-5-карбонитрил (5v)**

Выход 99%, т. пл. 240-242 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 95.3%.

3.5 Биологические испытания

3.5.1 Культивирование клеток

В работе использовалась клеточная линия A431 (эпидермоидная карцинома). Культивирование производили в среде DMEM Advanced (Gibco) с 3% FBS (Gibco), в присутствии пенициллина 50 Ед/мл и гентамицина 50 мкг/мл, при 37 °С и 5% содержании CO₂. Все опыты с клетками проводили начиная с 4 пассажа. Общее количество пассажей при культивировании не превышало 10.

3.5.2 Исследование цитотоксичности

В 96-луночные плоскодонные планшеты (Eppendorf) помещали 7×10^3 клеток в 200 мкл полной ростовой среды и оставляли в инкубаторе на 24 ч для прикрепления. Далее производили раститровку исследуемых соединений, начиная с 500 μ M (концентрация в полной ростовой среде), и инкубировали планшет в течение 48 ч. Далее в каждую лунку добавляли 40 мкл раствора

МТТ (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) в PBS с концентрацией 0.5 мг/мл и инкубировали 4 часа. По истечении времени среду удаляли, образовавшиеся кристаллы формазана растворяли в 200 мкл ДМСО и фотометрировали при 560 нм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

- Разработан синтетический подход к получению полифункциональных пиримидинов, содержащих 4-амино-5-цианопиримидиновый scaффолд.
- Синтезирована объемная комбинаторная библиотека пиримидинов в концепции drug like.
- Исследована цитотоксичность представителей синтезированной комбинаторной библиотеки в отношении клеточной линии эпидермоидной карциномы A431. Показана высокая цитотоксичность синтезированных соединений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown D. J. Comprehensive Heterocyclic Chemistry / D. J. Brown, A. R. Katritzky, C. W. Rees // Pergamon, Oxford. – 1984. – Vol. 3. P. 57;
2. Undheim K. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II / K. Undheim, T. Benneche, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven // Pergamon, Oxford. – 1996. – Vol. 6. P. 93;
3. Brown D. J. Chemistry of Heterocyclic Compounds. The Pyrimidines / D. J. Brown, R. F. Evans, W. B. Cowden // Fenn Wiley, New York. – 1994. – Vol. 52. P. 1;
4. Kikelj D. Houben-Weyl Methoden / D. Kikelj, E. Schaumann, E. Thieme // Org. Chem. – 1998. – Vol. 9, № 2. P. 1;
5. Angerer von S. Science of Synthesis/ S. von Angerer, D. E. Kaufmann, D. S. Matteson // Thieme, Stuttgart. – 2003. – Vol. 16. P. 379;
6. Lamberth C. Pyrimidine chemistry in crop protection / C. Lamberth // Heterocycles. – 2006. – Vol. 3. P. 561-603;
7. Armarego W. L. F. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Fused Pyrimidines. Part I:” Quinazolines” / L. F. Armarego, Brown D. J. // (Ed.). – 1967. – Vol. 24/1;
8. Brown D. J. Chemistry of Heterocyclic Compounds. The Quinazolines Supplement 1 / D. J. Brown // Wiley: New York. – 1996. – Vol. 55. P. 1;
9. Hurst D. T. Second Supplements to the 2nd Edition of Rodd’s Chemistry of Carbon Compounds / D. T. Hurst, M. Sainsbury // Elsevier, Amsterdam. – 2000. – Vol. 4. Part I – J. P. 71;
10. Witt A. Recent developments in the field of quinazoline chemistry / A. Witt, J. Bergman // Current Organic Chemistry. – 2003. – Vol. 7. P. 659-677;
11. Reddy P. S. A review on 2-hetaryl-and heteroalkyl-4 (3H)-quinazolinones / Reddy, P. P. Reddy, T. Vasantha // Heterocycles. – 2003. – Vol. 1. P. 183-226;

12. Groziak M. P. Boron heterocycles bearing a peripheral resemblance to naturally-occurring purines / M. P. Groziak // *Journal of the American Chemical Society*. – 1994. – Vol. 17. P. 7597-7605;
13. Groziak M. P. The structural basis for hydrolysis resistance in the esters of (2-formylphenyl) boronic acid 2, 4-dinitrophenylhydrazones / M. P. Groziak // *Collection of Czechoslovak chemical communications*. – 2002. – Vol. 7. P. 1084-1094;
14. Groziak M. P. Boron therapeutics on the horizon / M. P. Groziak // *American journal of therapeutics*. – 2001. – Vol. 5. P. 321-328;
15. Lahue B. R. Six-Membered Ring Systems: Diazines and Benzo Derivatives / B. R. Lahue, J. K. Snyder // *Progress in Heterocyclic Chemistry*. – Elsevier. – 2000. – Vol. 12. P. 263-293;
16. Pozharskii A. F. Perimidines / A. F. Pozharskii, V. V. Dalnikovskaya // *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* – 1981.– Vol. 50. P. 816-900;
17. Claramunt R. M. Structure, reactivity and synthesis of perimidines and their derivatives (dihydroperimidines and perimidinones) / R. M. Claramunt, J. Elguero // *Anales de Quimica*. –1995. – Vol. 3-4. P. 151-183;
18. Borovlev I. V. Diazapyrenes / V. Borolev, O. P. Demidov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2003. – Vol 11. P. 1417-1442;
19. Ondi L. Brominated 4- (Trifluoromethyl) pyrimidines: A Convenient Access to Versatile Intermediates / L. Ondi, O.Lefebvre, M. Schlosser // *European journal of organic chemistry*. – 2004. – Vol. 17. P. 3714-3718;
20. Le Z.-G. [bmim] Br₃ as a new reagent for regioselective monobromination of arylamines under solvent-free conditions / Z.-G. Le, Z.-C. Chen, Y. Hu, and Q.-G. Zheng // *Synthesis*. – 2004. – Vol. 17. P. 2809-2812;
21. Ganguly N. C. Mild regioselective monobromination of activated aromatics and heteroaromatics with N-bromosuccinimide in tetrabutylammonium bromide/ N. C. Ganguly, P. De, S. Dutta // *Synthesis*. – 2005. – Vol. 07. P. 1103-1108;

22. Smith M. B. Regioselective One-Pot Bromination of Aromatic Amines1 / M. B. Smith, L. Guo, S. Okeyo, J. Stenzel, et. al. // *Organic letters*. – 2002. – Vol. 14. P. 2321-2323;
23. Zhao J. A new mild regioselective bromination of arylamines / J. Zhao, X. Jia, R. Zhai // *Tetrahedron letters*. – 2003. – Vol. 52. P. 9371-9373;
24. Paolini L. Microwave-assisted C-5 iodination of substituted pyrimidinones and pyrimidine nucleosides / L. Paolini, E. Petricci, F. Corelli, M. Botta, // *Synthesis*. – 2003. – Vol. 07. P. 1039-1042;
25. Brown W. D. Bromination of isoquinoline, quinoline, quinazoline and quinoxaline in strong acid / D. Brown, A. H. Goulliaev // *Synthesis*. – 2002. Vol. 01. P. 83-86W;
26. Plé N. First functionalization by metallation of the benzene moiety of quinazolines. Diazines XIX / N. Ple, A. Turck // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 8. P. 2871-2890;
27. Chapoulaud V. G. Synthesis of 4, 8-diarylcinnolines and quinazolines with potential applications in nonlinear optics. Diazines. Part 28 / V. Gautheron Chapoulaud, N. Ple, A. Turck, et. al. // *Tetrahedron*. – 2000. –Vol. 30. P. 5499-5507;
28. Busch A. Synthesis of 4, 5-diarylquinazolines: a system with cofacial aromatic rings. Diazines. Part 39 / A. Busch, V. G. Chapoulaud, J. Audoux, N. Ple, et. al. // *Tetrahedron*. – 2004. Vol. 25. P. 5373-5382;
29. Sugimoto O. Application of phosphonium salts to the reactions of various kinds of amides / O. Sugimoto, M. Mori, K. Moriya, K. Tanji // *Helvetica Chimica Acta*. – 2001. Vol. 5. P. 1112-1118;
30. Vlád G. Improved Synthesis of 2, 2 '-Bipyrimidine / G. Vlad, I. T. Horvath // *The Journal of organic chemistry*. – 2002. – Vol. 18. P. 6550-6552;
31. Lutz F. Asymmetric autocatalysis of a ferrocene-containing chiral compound with amplification of chirality / F. Lutz, T. Kawasaki, K. Soai // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2006. – Vol. 4. P. 486-490;

32. Anderson R. J. Studies toward the total synthesis of the variolins: rapid entry to the core structure / R. J. Anderson, J. C. Morris // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – Vol. 2. P. 311-313;
33. Tavares F. X. N-Phenyl-4-pyrazolo [1, 5-b] pyridazin-3-ylpyrimidin-2- amines as potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase 3 with good cellular efficacy / F. X. Tavares, J. A. Boucheron, S. H. Dickerson, R. J. Griffin, et. al. // *Journal of medicinal chemistry*. – 2004. – Vol. 19. P. 4716-4730;
34. Johns B. A. Pyrazolopyridine antiherpetics: SAR of C2' and C7 amine substituents / B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, E. M. Turner, S. H. Allen, et. al. // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2005. – Vol. 7. P. 2397-241;
35. Gomtsyan A. Design, synthesis, and structure– activity relationship of 6-alkynylpyrimidines as potent adenosine kinase inhibitors / A. Gomtsyan, S. Didomenico, C.-H. Lee, M. A. Matulenko // *Journal of medicinal chemistry*. – 2002. – Vol. 17. P. 3639-3648;
36. Andres P. A new synthesis of 5-trifluoromethyluracil / P. Andres, A. Marhold // *Journal of fluorine chemistry*. – 1996. – Vol. 1. P. 93-95P;
37. Kikelj D. Houben-Weyl Methoden. Part 2 / D. Kikelj, E. Schaumann // *Org. Chem. Thieme, Stuttgart*. – 1998. – Vol. E9b. P. 1-17;
38. Prashad M. Process development of a large-scale synthesis of TKA731: A tachykinin receptor antagonist / M. Prashad, D. Har, B. Hu, H.-Y. Kim, et. al. // *Organic process research & development*. – 2004. – Vol. 3. P. 330-340;
39. Barlaam B. New heterocyclic analogues of 4-(2-chloro-5-methoxyanilino) quinazolines as potent and selective c-Src kinase inhibitors / B. Barlaam, M. Fennell, H. Germain, T. Green, et. al. // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2005. – Vol. 24. P. 5446-5449.;
40. Andrus M. B. A modified synthesis of iodoazidoaryl prazosin / M. B. Andrus, S. N. Mettath, C. Song // *The Journal of organic chemistry*. – 2002. – Vol. 23. P. 8284-8286;

41. Wéber C. Novel solid-phase synthesis of 2, 6-disubstituted 4 (3H)-quinazolinones for combinatorial library generation / C. Weber, A. Bielik, G. I. Szendrei, I. Greiner // *Tetrahedron letters*. – 2002. – Vol. 16. P. 2971-2974;
42. Le Fur N. Syntheses of sulfoxide derivatives in the benzodiazine series. Diazines. Part 37 / N. Le Fur, L. Mojovic, A. Turck, N. Ple, et. al. // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 36. – P. 7983-7994;
43. Bridges A. J. Tyrosine kinase inhibitors. 8. An unusually steep structure–activity relationship for analogues of 4-(3-bromoanilino)-6, 7-dimethoxyquinazoline (PD 153035), a potent inhibitor of the epidermal growth factor receptor / A. J. Bridges, H. Zhou, D. R. Cody, et. al. // *Journal of medicinal chemistry*. – 1996. – Vol. 1. P. 267-276;
44. Connolly T. J. Concise Synthesis of a Selective α 1-Adrenoceptor Antagonist / T. J. Connolly, M. Matchett, P. McGarry, S. Sukhtankar // *Organic process research & development*. – 2006. – Vol. 3. P. 391-397;
45. Alexandre F. R. Novel series of 8H-quinazolino [4, 3-b] quinazolin-8-ones via two Niementowski condensations / F.-R. Alexandre, A. Berecibar, R. Wrigglesworth // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol. 9. P. 1413-1419;
46. Rewcastle G. W. Tyrosine kinase inhibitors. 9. Synthesis and evaluation of fused tricyclic quinazoline analogues as ATP site inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor / G. W. Rewcastle, B. D. Palmer, A. J. Bridges, H. D. H. Showalter // *Journal of medicinal chemistry*. – 1996. – Vol. 4. P. 918-928;
47. Tobe M. An introduction to synthesis, chemistry and biological activities of quinazoline, benzopyran and diazoles / M. Tobe, Y. Isobe, H. Tomizawa, T. Nagasaki, et. al. // *Bioorg. Med. Chem*. – 2003. – Vol. 11. P. 383;
48. Witt A. Recent developments in the field of quinazoline chemistry / A. Witt, J. Bergman // *Current Organic Chemistry*. – 2003. – Vol. 7. P. 659-677;
49. VanBrocklin H. F. Anilinoalkoxyquinazolines: screening epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for potential tumor imaging

- probes / H. F. VanBrocklin, J. K. Lim, S. L. Coffing, D. L. Hom, et. al. // Journal of medicinal chemistry. – 2005. – Vol. 23. P. 7445-7456;
50. Ripin D. H. B. Evaluation of kilogram-scale Sonagashira, Suzuki, and Heck coupling routes to Oncology candidate CP-724,714 / D. H. B. Ripin, D. E. Bourassa, T. Brandt, M. J. Castaldi, et. al. // Organic process research & development. – 2005. – Vol. 4. P. 440-450;
51. Sugimoto O. An improved method for chlorination of nitrogen-containing π -deficient heteroaromatics using triphenylphosphine and trichloroisocyanuric acid / O. Sugimoto, K. Tanji // Heterocycles. – 2005. – Vol. 1. P. 181;
52. Barlaam B. New heterocyclic analogues of 4-(2-chloro-5-methoxyanilino) quinazolines as potent and selective c-Src kinase inhibitors / B. Barlaam, M. Fennell, H. Germain, T. Green, et. al. // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2005. – Vol. 24. P. 5446-5449;
53. Boulton L. T. Zinc-mediated intramolecular acyl and imino transfer reactions of aryl iodides / L. T. Boulton, M. E. Fox, P. B. Hodgson, I. C. Lennon // Tetrahedron letters. – 2005. – Vol. 6. P. 983-986;
54. Mongin F. Cross-coupling reactions of phenylmagnesium halides with fluoroazines and fluorodiazines / F. Mongin, L. Mojovic, B. Guillamet, F. Trecourt, et. al. // The Journal of organic chemistry. – 2002. – Vol. 25. P. 8991-8994;
55. Matsuno T. Synthesis and antitumor activity of benzimidazolyl-1, 3, 5-triazine and benzimidazolylpyrimidine derivatives / T. Matsuno, M. Kato, H. Sasahara, T. Watanabe, et. al. // Chemical and pharmaceutical bulletin. – 2000. – Vol. 11. P. 1778-1781;
56. Cherng Y. J. Efficient nucleophilic substitution reactions of pyrimidyl and pyrazyl halides with nucleophiles under focused microwave irradiation / Y. J. Cherng // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 5. P. 887-890;

57. Luo G. Poindexter G. S. Microwave-assisted synthesis of aminopyrimidines / G. Luo, L. Chen, and G. S. Poindexter // *Tetrahedron letters*. – 2002. – Vol. 33. P. 5739-5742;
58. Narayan S. Microwave assisted solvent free amination of halo-(pyridine or pyrimidine) without transition metal catalyst / S. Narayan, T. Seelhammer, R. E. Gawley // *Tetrahedron letters*. – 2004. – Vol. 4. P. 757-759;
59. Fang W. P. Synthesis of substituted uracils by the reactions of halouracils with selenium, sulfur, oxygen and nitrogen nucleophiles under focused microwave irradiation / W. P. Fang, Y. T. Cheng, Y. R. Cheng, Y. J. Cherng // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 12. P. 3107-3113;
60. Zhang L. Microwave-assisted synthesis of 8-mercapto-3-methyl-7-alkyl xanthenes—an improved method / L. Zhang, Y. J. Zhang // *Tetrahedron letters*. – 2006. – Vol. 5. P. 775-778;
61. Boncel S. Uracil as a target for nucleophilic and electrophilic reagents / C. Gaulon, H. P. Dijkstra, C. J. Springer, S. Boncel // *Current Organic Synthesis*. – 2008. – Vol. 4. P. 365-396;
62. El Kazzouli S. Synthesis and functionalization of 2-hydroxypyrimido [4, 5-b][1, 4] oxazine / S. El Kazzouli, G. Lavecchia, S. Berteina-Raboin, G. Guillaumet // *Tetrahedron letters*. – 2006. – Vol. 26. – P. 4437-4440S;
63. Wolfe J. P. Rational development of practical catalysts for aromatic carbon– nitrogen bond formation / J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. O. Marcoux, S. L. Buchwald // *Accounts of Chemical Research*. – 1998. – Vol. 12. P. 805-818;
64. Corbet J. P. Selected patented cross-coupling reaction technologies / J. P. Corbet, G. Mignani // *Chemical reviews*. – 2006. – Vol. 7. P. 2651-2710;
65. Hartwig J. F. Discovery and understanding of transition-metal-catalyzed aromatic substitution reactions / J. F. Hartwig // *Synlett*. – 2006. – Vol. 9. P. 1283-1294;

66. Komoto T. New μ -opioid receptor agonists with piperazine moiety / T. Komoto, T. Okada, S. Sato, Y. Niino // Chemical and pharmaceutical bulletin. – 2001. – Vol. 10. P. 1314-1320;
67. Klapars A. A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides and the N-arylation of nitrogen heterocycles / A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang // Journal of the American Chemical Society. – 2001. – Vol. 31. P. 7727-7729;
68. Klapars A. A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides / A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald // Journal of the American Chemical Society. – 2002. – Vol. 25. P. 7421-7428;
69. Kwong F. Y. Mild and efficient copper-catalyzed amination of aryl bromides with primary alkylamines / F. Y. Kwong, S. L. Buchwald // Organic letters. – 2003. – Vol. 6. P. 793-796;
70. Charles M. D. Efficient Pd-catalyzed amination of heteroaryl halides / M. D. Charles, P. Schultz, S. L. Buchwald // Organic letters. – 2005. – Vol 18. P. 3965-3968;
71. Kuil M. Mild copper-catalyzed N-arylation of azaheterocycles with aryl halides / M. Kuil, E. K. Bekeham, G. M. Visser // Tetrahedron letters. – 2005. – Vol. 14. P. 2405-2409;
72. Anderson K. W. Monodentate Phosphines Provide Highly Active Catalysts for Pd- Catalyzed CN Bond- Forming Reactions of Heteroaromatic Halides/Amines and (H) N- Heterocycles / K. W. Anderson, R. E. Tundel, T. Ikawa // Angewandte Chemie International Edition. – 2006. – Vol. 39. P. 6523-6527;
73. Huang P. H. Synthesis and Photophysical Properties of Donor-and Acceptor-Substituted 1, 7-Bis (aryllalkynyl) perylene-3, 4: 9, 10-bis (dicarboximide) s / P. H. Huang, J. T. Lin, M. C. P. Yeh // The Journal of Physical Chemistry A. – 2009. – Vol. 19. P. 5585-5593;

74. Denni-Dischert D. The Synthesis of a novel inhibitor of B-Raf kinase / D. Denni-Dischert, W. Marterer, M. Banziger // Organic process research & development. – 2006. – Vol. 1. P. 70-77;
75. Zhang Z. Highly efficient and practical phosphoramidite–copper catalysts for amination of aryl iodides and heteroaryl bromides with alkylamines and N (H)-heterocycles / Z. Zhang, J. Mao, D. Zhu, F. Wu, et. al. // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 18. P. 4435-4443;
76. Duncton M. A. J. Parallel synthesis of N-arylpiperazines using polymer-assisted reactions / M. A. J. Duncton, J. R. A. Roffey, R. J. Hamlyn // Tetrahedron letters. – 2006. – Vol. 15. P. 2549-2552;
77. Yin J. Pd-catalyzed N-arylation of heteroarylamines / J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffman // Organic Letters. – 2002. – Vol. 20. P. 3481-3484;
78. Peng Z. H. A highly regioselective amination of 6-aryl-2, 4-dichloropyrimidine / Z. H. Peng, M. Journet // Organic letters. – 2006. – Vol. 3. P. 395-398;
79. Kang F. A. Efficient Conversion of Biginelli 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1 H)-one to Pyrimidines via PyBroP-Mediated Coupling / F. A. Kang, J. Kodah, Q. Guan, X. Li // The Journal of organic chemistry. – 2005. – Vol. 5. P. 1957-1960;
80. Zunszain P. A. Search for the pharmacophore in prazosin for Transport / P. A. Zunszain, C. Federico, M. Sechi, et. al. // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2005. – Vol. 11. P. 3681-3689;
81. Rewcastle G. W. Synthesis of 4-(Phenylamino) pyrimidine Derivatives as ATP-Competitive Protein Kinase Inhibitors with Potential for Cancer Chemotherap / G. W. Rewcastle, W. A. Denny // Current Organic Chemistry. – 2000. – Vol. 7. P. 679-706;
82. Liu G. Microwave assisted synthesis of N-arylheterocyclic substituted-4-aminoquinazoline derivatives / G. Liu, S. Yang, B. Song, W. Xue // Molecules. – 2006. – Vol. 4. P. 272-278;

83. Ple P. A. Discovery of a new class of anilinoquinazoline inhibitors with high affinity and specificity for the tyrosine kinase domain of c-Src / P. A. Ple, T. P. Green, L. F. Hennequin // *Journal of medicinal chemistry*. – 2004. – Vol. 4. P. 871-887;
84. Palmer B. D. Tyrosine kinase inhibitors / B. D. Palmer, S. Trumpp-Kallmeyer, D. W. Fry // *Journal of medicinal chemistry*. – 1997. – Vol. 10. P. 1519-1529;
85. Wan Z. K. An efficient direct amination of cyclic amides and cyclic ureas / Z. K. Wan, S. Wacharasindhu, E. Binnun // *Organic letters*. – 2006. – Vol. 11. P. 2425-2428;
86. Jin Y. Synthesis and antitumor evaluation of novel 5-substituted-4-hydroxy-8-nitroquinazolines as EGFR signaling-targeted inhibitors / Y. Jin, H. Y. Li, L. P. Lin, J. Tan // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2005. – Vol. 19. P. 5613-5622;
87. Tobe M. Structure–Activity Relationships of 6-Nitroquinazolines: Dual-Acting Compounds with Inhibitory Activities toward both TNF- α Production and T Cell Proliferation / M. Tobe, Y. Isobe, H. Tomizawa // *Chemical and pharmaceutical bulletin*. – 2002. – Vol. 8. P. 1073-1080;
88. Tobe M. Synthesis and Evaluation of 6-Nitro-7-(1-piperazino) quinazolines / M. Tobe, Y. Isobe, H. Tomizawa, T. Nagasaki // *Chemical and pharmaceutical bulletin*. – 2003. – Vol. 9. P. 1109-1112;
89. Mishani E. High-affinity epidermal growth factor receptor (EGFR) irreversible inhibitors with diminished chemical reactivities as positron emission tomography (PET)-imaging agent candidates of EGFR overexpressing tumors / E. Mishani, G. Abourbeh, O. Jacobson, S. Dissoki // *Journal of medicinal chemistry*. – 2005. – Vol. 16. P. 5337-5340;
90. Tobe M. Structure–Activity relationships of 6-fluoroquinazolines: dual-Acting compounds with inhibitory activities toward both TNF- α production and T cell proliferation / M. Tobe, Y. Isobe, H. Tomizawa, T. Nagasaki // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2003. – Vol. 4. P. 609-616;

91. Hennequin L. F. N-(5-Chloro-1, 3-benzodioxol-4-yl)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl) ethoxy]-5-(tetrahydro-2 H-pyran-4-yloxy) quinazolin-4-amine / L. F. Hennequin, J. Allen, J. Breed, J. Curwen // *Journal of medicinal chemistry*. – 2006. – Vol. 22. P. 6465-6488;
92. Ding S. A combinatorial scaffold approach toward kinase-directed heterocycle libraries / S. Ding, N. S. Gray, X. Wu, Q. Ding // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – Vol. 8. P. 1594-1596;
93. Wéber C. Solid-phase synthesis of 2, 6-and 2, 7-diamino-4 (3H)-quinazolinones via palladium-catalyzed amination / C. Weber, A. Demeter, G. I. Szendrei // *Tetrahedron letters*. – 2003. – Vol. 40. P. 7533-7536;
94. Dolzhenko A. V. Unexpected Reaction of 2-Hydrazinoperimidine with Maleic Anhydride / A. V. Dolzhenko // *Heterocycles*. – 2006. – Vol 4. P. 821-825;
95. Cantrell Jr W. R. Hydrogen peroxide promoted hydroxylation of haloarenes and heteroarenes / W. R. Cantrell, W. E. Bauta // *Tetrahedron letters*. – 2006. – Vol. 25. P. 4249-4251;
96. Santana L. A slightly shorter route to carbocyclic nucleosides / L. Santana // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 1999. – Vol. 1. P. 293-295;
97. Fernandez F. Synthesis and QSAR Study of the Anticancer Activity of Some Novel Indane Carbocyclic Nucleosides / F. Fernandez, X. Garcia-Mera, M. Morales, J. E. Rodrí'guez-Borges // *Synthesis*. – 2001. – P. 239;
98. Jeong J. U. An Efficient Synthesis of 3-Substituted 3 H-Pyrimidin-4-ones / J. U. Jeong, X. Chen, A. Rahman, D. S. Yamashita // *Organic letters*. – 2004. – Vol. 6. P. 1013-1016;
99. Sandin H. A fast and parallel route to cyclic isothioureas and guanidines with use of microwave-assisted chemistry / H. Sandin, M. L. Swanstein // *The Journal of organic chemistry*. – 2004. – Vol. 5. P. 1571-1580;
100. Kim Y. J. Microwave-assisted preparation of cyclic ureas from diamines in the presence of ZnO / Y. J. Kim, R. S. Varma // *Tetrahedron Letters*. – 2004. – Vol. 39. P. 7205-7208;

101. Cuccia S. J. A novel and efficient synthesis of 4-phenyl-2-chloropyrimidines from acetophenone cyanoimines / S. J. Cuccia, L. B. Fleming // *Synthetic communications*. – 2002. – Vol. 19. P. 3011-3018;
102. Sosnovskikh V. Y. The reaction of 6-substituted 4-pyrone-2-carboxylic acids with o-phenylenediamine / V. Y. Sosnovskikh, B. I. Usachev // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2015. – Vol. 3. P. 281-290;
103. Movassaghi M. Single-step synthesis of pyrimidine derivatives / M. Movassaghi, M. D. Hill // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – Vol. 44. P. 14254-14255;
104. Sharma A. K. Synthesis and [4+ 2] cycloaddition reactions of 4-(N-allyl-N-aryl) amino-1, 3-diaza-1, 3-butadienes with vinyl-, isopropenyl-and chloroketenes // A. K. Sharma, M. P. Mahajan / *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 40. P. 13841-13854;
105. Kumar V. A facile synthesis and thio-Claisen rearrangement of 3-aryl-2-phenyl-5-prop-2-ynylsulfanyl-3H-pyrimidin-4-ones / V. Kumar, A. K. Sharma, S. Jayakumar, M. S. Hundal // *Tetrahedron letters*. – 2004. – Vol. 31. P. 6075-6077;
106. Landreau C. [4+ 2] Cycloaddition reactions between 2, 4-diamino-1-thia-3-azabutadienes and ketene / C. Landreau, D. Deniaud, F. Reliquet, A. Reliquet // *Heterocycles*. – 2000. – Vol. 12. P. 2667-2677;
107. Landreau C. Cationic 1, 3- diazadienes in annulation reactions / C. Landreau, D. Deniaud, A. Reliquet // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2001. – Vol. 1. P. 93-98;
108. Kikelj V. A novel, simple cyclocondensation reaction towards glycosyl triazines / V. Kikelj, A. Robin, K. Julienne, J. C. Meslin // *Synthesis*. – 2008. – Vol. 21. P. 3453-3460;
109. Pearson M. S. M. An efficient route to pyrimidine nucleoside analogues by [4+ 2] cycloaddition reaction / M. S. M. Pearson, A. Robin, N.

- Bourgougnon, J. C. Meslin // *The Journal of organic chemistry*. – 2003. – Vol. 22. P. 8583-8587;
110. Wang T. One-Pot Synthesis of 2-Aryl-and 2-Alkyl-pyrimidines / T. Wang, I. S. Cloudsdale // *Synthetic communications*. – 1997. – Vol. 14. P. 2521-2526;
111. Camoutsis C. Antifibrotic and anticancer action of 5-ene amino/iminothiazolidinones / C. Camoutsis, G. Pairas // *Trends Heterocycl. Chem.* – 2003. – Vol. 9. P. 237-249;
112. Negri G. Recent development in preparation reactivity and biological activity of enamino ketones and enamino thiones and their utilization to prepare heterocyclic compounds / G. Negri, C. Kascheres, A. J. Kascheres // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2004. – Vol. 4. P. 461-491;
113. Zimmermann J. Phenylamino- Pyrimidine (PAP) Derivatives / J. Zimmermann, G. Caravatti, H. Mett, T. Meyer, et. al. // *Archiv der Pharmazie*. – 1996. – Vol. 7. P. 371-376;
114. Zimmermann J. Phenylamino- Pyrimidine (PAP) Derivatives / J. Zimmermann, G. Caravatti, H. Mett, T. Meyer, et. al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1996. – Vol. 11. P. 1221-1226;
115. Zimmermann J. Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase: phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives / J. Zimmermann, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1997. Vol. 2. P. 187-192;
116. Manley P. W. Urea derivatives of STI571 as inhibitors of Bcr-Abl and PDGFR kinases / P. W. Manley, W. Breitenstein, J. Bruggen, S. W. Cowan-Jacob // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2004. – Vol. 23. P. 5793-5797;
117. Kidemet D. β^2 -enamino ésteres como precursores de análogos do GABA e de dihidropiridinas / D. Kidemet, I. Elenkov, V. Prgomet // *Synlett*. – 2005. – 2531-2547;

118. Porcheddu A. A “catch and release” strategy for the parallel synthesis of 2, 4, 5-trisubstituted pyrimidines / A. Porcheddu, G. Giacomelli, L. De Luca // *Journal of combinatorial chemistry*. – 2004. – Vol. 1. P. 105-111;
119. Zhichkin P. Carboxamide derivatives / P. Zhichkin, D. J. Fairfax, S. A. Eisenbeis // *Synthesis*. – 2002.– P. 720-728;
120. Liang Y. Efficient synthesis of a new pyrimidine derivative / Y. Liang, S. Luo, Z. Zhang // *Synthetic communications*. – 2002. – Vol. 1. P. 153-157;
121. Gangjee A. Design, synthesis, and X-ray crystal structure of a potent dual inhibitor of thymidylate synthase and dihydrofolate reductase as an antitumor agent / A. Gangjee, J. Yu, J. J. McGuire, V. Cody // *Journal of medicinal chemistry*. – 2000. – Vol. 21. P. 3837-3851;
122. Sosnovskikh V. Y. Synthesis and transformation of halochromones / V. Y. Sosnovskikh, B. I. Usachev, A. Y. Sizov // *Synthesis*. – 2004.– P. 942;
123. Parlato M. C. Solid phase synthesis of 5, 6-disubstituted pyrimidinone and pyrimidindione derivatives / M. C. Parlato, C. Mugnaini, M. L. Renzulli // *Arkivoc*. – 2004. – Vol. 349. P. 363;
124. Deady L. W. On the synthesis of pyridinylthiobarbituric acids / L. W. Deady, D. Ganame, A. B. Hughes // *Australian journal of chemistry*. – 2002. – Vol. 4. P. 287-289;
125. Devi I. Bhuyan An expedient method for the synthesis of 6-substituted uracils under microwave irradiation in a solvent-free medium / I. Devi, P. J. Bhuyan // *Tetrahedron letters*. – 2005. – Vol. 34. P. 5727-5729;
126. Goswami S. Microwave-expedited one-pot, two-component, solvent-free synthesis of functionalized pyrimidines / S. Goswami, S. Jana, S. Dey // *Australian journal of chemistry*. – 2007. – Vol. 2. P. 120-123;
127. Masquelin T. A Novel Solution- and Solid- Phase Approach to 2, 4, 5- tri- and 2, 4, 5, 6- tetrasubstituted pyrimidines / T. Masquelin, D.

- Sprenger, R. Baer, F. Gerber // *Helvetica chimica acta.* – 1998. – Vol. 3- 4. P. 646-660;
128. Yu S. Y. Synthesis of polysubstituted pyrimidines from ketene dithioacetals using $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ catalyst / S.Y. Yu, Y.X. Cai // *Synthetic communications.* – 2003. – Vol. 22. P. 3989-3995;
129. Mahata P. K. 1-Bis (methoxy)-4-bis (methylthio)-3-buten-2-one / P. K. Mahata, V. Sriram, H. Ila // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol. 15. P. 2631-2639;
130. Agarwal N. Suitably functionalised pyrimidines as potential antimycotic agents / N. Agarwal, S. K. Raghuwanshi, D. N. Upadhyay // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2000. – Vol. 8. P. 703-706;
131. Pandey S. Synthesis and antileishmanial profile of some novel terpenyl pyrimidines / S. Pandey, S. N. Suryawanshi, S. Gupta // *European journal of medicinal chemistry.* – 2004. – Vol. 11. P. 969-973;
132. Liu C. Small molecular anti-cytokine agent / C. Liu, S. T. Wroblewski, J. Lin, G. Ahmed, et. al. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. P. 6261;
133. Laxer A. ($^{15}\text{N}5$)-Labeled adenine derivatives: synthesis and studies of tautomerism by ^{15}N NMR spectroscopy and theoretical calculations / A. Laxer, D. T. Major, H. E. Gottlieb // *The Journal of organic chemistry.* – 2001. – Vol. 16. P. 5463-5481;
134. Obrecht D. A novel and efficient approach for the combinatorial synthesis of structurally diverse pyrimidines on solid support / D. Obrecht, C. Abrecht, A. Grieder // *Helvetica chimica acta.* – 1997. – Vol. 1. P. 65-72;
135. El-Dean M. K. Synthesis of New Pyrroles of Potential Anti- Inflammatory Activity / M. K. El-Dean, M. E. Abdel-Moneam // *Archiv der Pharmazie.* – 2011. – Vol. 12. P. 830-839A;
136. Kakiya H. Reaction of α , α -dibromo oxime ethers with grignard reagents / H. Kakiya, K. Yagi, H. Shinokubo // *Journal of the American Chemical Society.* – 2002. – Vol. 31. P. 9032-9033;

137. Tsuritani T. Synthesis of pyrimidines via base-induced condensation of α -chloro oxime derivatives / T. Tsuritani, H. Shinokubo, K. Oshima // *Chemistry letters*. – 2004. – Vol. 2. P. 122-123;
138. Baxendale I. R. Formation of 4-aminopyrimidines via the trimerization of nitriles using focused microwave heating / I. R. Baxendale, S. V. Ley // *Journal of combinatorial chemistry*. – 2005. – Vol. 3. P. 483-489;
139. Kappe C. O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis / C. O. Kappe // *Accounts of Chemical Research*. – 2000. – Vol. 12. P. 879-888;
140. Kappe C. O. The Biginelli dihydropyrimidine synthesis / C. O. Kappe, A. Stadler // *Organic reactions*. – 2004. – Vol. 63. P. 1-25;
141. Kappe C. O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis / C. O. Kappe // *The Journal of organic chemistry*. – 1997. – Vol. 21. P. 7201-7204;
142. Tu S. J. A convenient ferric chloride catalyzed synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones under microwave irradiation / S. J. Tu, J. F. Zhou, P. J. Cai // *Synthetic communications*. – 2002. – Vol 1. P. 147-151;
143. Prajapati D. Regiospecific one-pot synthesis of pyrimido [4, 5-d] pyrimidine derivatives in the solid state under microwave irradiations / M. Gohain, D. Prajapati, J. S. Sandhu // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2006. – Vol. 13. P. 3537-3540;
144. Desai B. Microwave-assisted solution phase synthesis of dihydropyrimidine C5 amides and esters / B. Desai, D. Dallinger, C. O. Kappe // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 19. P. 4651-4664;
145. Sabitha G. Iodotrimethylsilane- Accelerated One- Pot Synthesis of 5- Unsubstituted 3, 4- Dihydropyrimidin- 2 (1H)- ones / G. Sabitha, K. B. Reddy, R. Srinivas // *Helvetica chimica acta*. – 2005. – Vol. 11. P. 2996-2999;

146. Liang B. New three-component cyclocondensation reaction / B. Liang, X. Wang // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 9. P. 1981-1986;
147. Kambe S. Condensed 4-Thiazolidinones / S. Kambe, K. Saito, H. Kishi // *Synthesis*. – 1979.– P. 287;
148. El- Essawy F. A. Synthesis of new uracil non- nucleoside derivatives as potential inhibitors of HIV- 1 / F. A. El-Essawy, N. R. El-Brollosy // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2003. – Vol. 2. P. 213-217;
149. Abdou I. M. A facile synthesis of 6-aryl-5-cyano-1-(β -d-pyranosyl or β -d-furanosyl)-2-thiocytosines / I. M. Abdou, L. Strekowski // *Tetrahedron*. – 2000. – Vol. 44. P. 8631-8636;
150. Balalaie S. An efficient one- pot synthesis of 6- aryl- 5- cyano- 2- thiopyrimidinone derivatives / S. Balalaie // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2006. – Vol. 4. P. 821-826;
151. Moore S. Pyrimidines-and-their-benzo-derivatives / S. Moore, H. Jaeschke, G. Kleinau // *J. Med. Chem*. – 2006. – Vol. 49. P. 3988-3998;
152. Lamberth C. Nucleoside chemistry in crop protection / C. Lamberth // *Heterocycles*. – 2005. – Vol. 3. P. 667-695;
153. Isanbor C. Fluorine in medicinal chemistry / C. Isanbor, D. O'Hagan // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – Vol. 3. P. 303-319;
154. Lamberth C. Pyrimidine chemistry in crop protection / C. Lamberth // *Heterocycles*. – 2006. – Vol. 3. P. 561-603;
155. Jain K. S. Biological and medicinal significance of pyrimidines / K. S. Jain, T. S. Chitre, P. B. Miniyar // *Current science*. – 2006. – P. 793-803;
156. Grams F. Pyrimidine-2, 4, 6-triones: a new effective and selective class of matrix metalloproteinase inhibitors / F. Grams, H. Brandstetter, S. D'Alo, D. Geppert // *Biological chemistry*. – 2001. – Vol. 8. P. 1277-1285;
157. Maquoi E. Anti-invasive, antitumoral, and antiangiogenic efficacy of a pyrimidine-2, 4, 6-trione derivative / E. Maquoi, N. E. Sounni, L. Devy, F. Olivier // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – Vol. 12. P. 4038-4047;

158. Daniewski A. R. An improved synthesis of the selective matrix metalloproteinase inhibitor / A. R. Daniewski, W. Liu, M. Okabe // *Organic process research & development*. – 2004. – Vol. 3. P. 411-414;
159. Costi M. P. Thymidylate synthase structure, function and implication in drug discovery / M. P. Costi, S. Ferrari, A. Venturelli, S. Calo // *Current medicinal chemistry*. – 2005. – Vol. 19. P. 2241-2258;
160. Malet-Martino M. The prodrugs of 5-fluorouracil / M. Malet-Martino, P. Jolimaitre, R. Martino // *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*. – 2002. – Vol. 2. P. 267-310;
161. Buchdunger E. Selective inhibition of the platelet-derived growth factor signal transduction pathway by a protein-tyrosine kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class / E. Buchdunger, J. Zimmermann, H. Mett, T. Meyer // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1995. – Vol. 7. P. 2558-2562;
162. Schindler T. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase / T. Schindler, W. Bornmann, P. Pellicena // *Science*. – 2000. – Vol. 5486. P. 1938-1942;
163. Traxler P. Tyrosine kinase inhibitors: from rational design to clinical trials / P. Traxler, G. Bold, E. Buchdunger // *Medicinal research reviews*. – 2001. – Vol. 6. P. 499-512;
164. Szakács Z. Acid– base profiling of imatinib (gleevec) and its fragments / Z. Szakacs, S. Beni, Z. Varga // *Journal of medicinal chemistry*. – 2005. – Vol. 1. P. 249-255;
165. Mortlock A. A. *Comprehensive Medicinal Chemistry* / A. A. Mortlock, J. Plattner, M. C. Desai // Elsevier, New York. – 2007.– Vol. 7. P. 183;
166. Lombardo L. J. Bcr-Abl Kinase inhibitors / L. J. Lombardo, F. Y. Lee, P. Chen, D. Norris // *J. Med. Chem*. – 2004. – Vol. 47. P. 6658;

167. Das J. A convenient synthesis of 5-arylamino-4H-pyran-4-ones using palladium-catalyzed amination / J. Das, P. Chen, D. Norris, R. Padmanabha // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. P. 6819;
168. Jain K. S. Biological and medicinal significance of pyrimidines / K. S. Jain, T. S. Chitre, P. B. Miniyar // *Current science.* – 2006. P. 793-803;
169. Kimura S. New tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia / S. Kimura, E. Ashihara, T. Maekawa // *Current pharmaceutical biotechnology.* – 2006. – Vol. 5. P. 371-379;
170. Harrington E. A. VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth in vivo / E. A. Harrington, D. Bebbington, J. Moore, R. K. Rasmussen // *Nature medicine.* – 2004. – Vol. 3. P. 262;
171. Manley P. J. 2, 4-Disubstituted pyrimidines / P. J. Manley, A. E. Balitza, M. T. Bilodeau // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2003. – Vol. 10. P. 1673-1677;
172. Anderson M. Imidazo [1, 2-a] pyridines / M. Anderson, J. F. Beattie, G. A. Breault, J. Breed // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2003. – Vol. 18. P. 3021-3026;
173. Byth K. F. Imidazo [1, 2-a] pyridines / K. F. Byth // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2004. – Vol. 9. P. 2245-2248;
174. Emanuel S. VEGF/VEGFR pathway inhibitors as anti-angiogenic agents / S. Emanuel, R. H. Gruninger, A. Fuentes-Pesquera // *Mol. Pharmacol.* – 2004.– Vol. 66. P. 635;
175. Sisko J. T. Potent 2-[(pyrimidin-4-yl) amine]-1, 3-thiazole-5-carbonitrile-based inhibitors of VEGFR-2 (KDR) kinase / J. T. Sisko, T. J. Tucker, M. T. Bilodeau, C. A. Buser // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2006. – Vol. 5. P. 1146-1150;
176. Waterson A. G. Alkynyl pyrimidines as dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitors / A. G. Waterson, K. L. Stevens, M. J. Reno, Y.-M. Zhang // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2006. – Vol. 9. P. 2419-2422;

177. Breault G. A. Cyclin-dependent kinase 4 inhibitors as a treatment for cancer / J. F. Beattie, G. A. Breault, R. P. A. Ellston // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2003. – Vol. 18. P. 2961-2966;
178. Beattie J. F. Cyclin-dependent kinase 4 inhibitors as a treatment for cancer / J. F. Beattie, G. A. Breault, R. P. A. Ellston // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2003. – Vol. 18. P. 2955-2960;
179. Zhang Q. Discovery of EGFR selective 4, 6-disubstituted pyrimidines from a combinatorial kinase-directed heterocycle library / Q. Zhang, Y. Liu, F. Gao, Q. Ding // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – Vol. 7. P. 2182-2183;
180. Rewcastle G. W. Synthesis of 4-(Phenylamino) pyrimidine Derivatives as ATP-Competitive Protein Kinase Inhibitors with Potential for Cancer Chemotherap / G. W. Rewcastle, W. A. Denny, H. D. H. Showalter // *Current Organic Chemistry*. – 2000. – Vol. 7. P. 679-706;
181. Mortlock A. Progress in the development of selective inhibitors of aurora kinases / A. Mortlock, N. J. Keen, F. H. Jung // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2005. – Vol. 2. P. 199-213;
182. Heymach J. V. Epidermal growth factor receptor inhibitors in development for the treatment of non-small cell lung cancer / J. V. Heymach, M. Nilsson, G. Blumenschein // *Clinical cancer research*. – 2006. – Vol. 14. P. 4441-4445;
183. Kamath S. EGFR and HER- 2 receptor tyrosine kinases for cancer drug discovery and development / S. Kamath, J. K. Buolamwini // *Medicinal research reviews*. – 2006. – Vol. 5. P. 569-594;
184. Griffith R. Small molecule inhibitors of protein kinases in cancer-how to overcome resistance / R. Griffith, M. N. Brown, A. McCluskey // *Mini reviews in medicinal chemistry*. – 2006. – Vol. 10. P. 1101-1110;
185. Moyer J. D. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase / J.

- D. Moyer, E. G. Barbacci, K. K. Iwata, L. Arnold // *Cancer research.* – 1997. – Vol. 21. P. 4838-4848;
186. Himmelsbach F. PCT WO 2002 050043 / F. Himmelsbach, E. Langkopf, S. Blech, B. Jung // *Chem. Abstr.*– 2002. – Vol. 137. P. 63250;
187. Wood E. R. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib) / E. R. Wood, A. T. Truesdale, O. B. McDonald // *Cancer research.* – 2004. – Vol. 18. P. 6652-6659;
188. Boyd B. Lapatanib: Oncolytic dual EGFR and erbB-2 inhibitor / B. Boyd, J. Castaner // *Drugs of the future.* – 2005. – Vol. 12. P. 1225-1239;
189. Petrov K. GOptimization and SAR for dual ErbB-1/ErbB-2 tyrosine kinase inhibition in the 6-furanylquinazoline series / K. G. Petrov, Y. M. Zhang, M. Carter // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2006. – Vol. 17. P. 4686-4691;
190. Fry D. W. A specific inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase / D. W. Fry, A. J. Kraker, A. McMichael // *Science.* – 1994. – Vol. 5175. P. 1093-1095;
191. Fry D. W. Irreversible inhibitors of tyrosine kinases / D. W. Fry, A. J. Bridges, W. A. Denny // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. P. 12022;
192. Smaill J. B. Tyrosine kinase inhibitors / J. B. Smaill, B. D. Palmer, G. W. Rewcastle, W. A. Denny // *Journal of medicinal chemistry.* – 2000. – Vol. 7. P. 1380-1397;
193. Tsou H. R. 6-Substituted-4-(3-bromophenylamino) quinazolines as putative irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor (HER-2) tyrosine kinases with enhanced antitumor activity / H. R. Tsou, N.Mamuya, B. D. Johnson, M. F. Reich // *Journal of medicinal chemistry.* – 2001. – Vol. 17. P. 2719-2734;
194. Ripin D. H. B. Evaluation of kilogram-scale Sonagashira, Suzuki, and Heck coupling routes to Oncology candidate CP-724,714 / D. H. B. Ripin,

- D. E. Bourassa, T. Brandt // Organic process research & development. – 2005. – Vol. 4. P. 440-450;
195. Wedge S. R. AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer / S. R. Wedge, J. Kendrew, L. F. Hennequin, P. J. Valentine // Cancer research. – 2005. – Vol. 10. P. 4389-4400;
196. DeAngelo D. J. Phase 1 clinical results with tandutinib (MLN518), a novel FLT3 antagonist / D. J. DeAngelo, R. M. Stone, M. L. Heaney, S. D. Nimer // Blood. – 2006. – Vol. 12. P. 3674-3681;
197. Heron N. M. SAR and inhibitor complex structure determination of a novel class of potent and specific Aurora kinase inhibitors / N. M. Heron, M. Anderson, D. P. Blowers, J. Breed // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2006. – Vol. 5. P. 1320-1323;
198. Jung F. H. Discovery of novel and potent thiazoloquinazolines as selective Aurora A and B kinase inhibitors / F. H. Jung, G. Pasquet, C. Lambert-van der Brempt, J. J. M. Lohmann, et. al. // Journal of medicinal chemistry. – 2006. – Vol. 3. P. 955-970;
199. Chu E. Human reduced folate carrier: translation of basic biology to cancer etiology and therapy / E. Chu, M. A. Callender, M. P. Farrell // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2003. – Vol. 52. P. 80;
200. Marsham P. R. Quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitors: heterocyclic benzoyl ring modifications / P. R. Marsham, L. R. Hughes, A. L. Jackman, A. J. Hayter // Journal of medicinal chemistry. – 1991. – Vol. 5. P. 1594-1605;
201. Cao S. L. New synthesis of thymidylate synthase inhibitor raltitrexed / S. L. Cao, R. Wan, Y. P. Feng // Synthetic communications. – 2003. – Vol. 20. P. 3519-3526;
202. Henderson E. A. Targeting the α -folate receptor with cyclopenta [g] quinazoline-based inhibitors of thymidylate synthase / E. A. Henderson, V.

- Bavetsias, D. S. Theti // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2006. – Vol. 14. P. 5020-5042;
203. Marsham P. R. Design and synthesis of potent non-polyglutamatable quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitors / P. R. Marsham, J. M. Wardleworth, F. T. Boyle, L. F. Hennequin // Journal of medicinal chemistry. – 1999. – Vol. 19. P. 3809-3820;
204. Webber S. AG337, a novel lipophilic thymidylate synthase inhibitor / S. Webber, C. A. Bartlett, T. J. Boritzki // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 1996. – Vol. 6. P. 509-517;
205. Pendergast W. Benzo [f] quinazoline inhibitors of thymidylate synthase: methyleneamino-linked aroylglutamate derivatives / W. Pendergast, S. H. Dickerson, I. K. Dev, R. Ferone // Journal of medicinal chemistry. – 1994. – Vol. 6. P. 838-844;
206. Hynes J. B. Inhibition of murine thymidylate synthase and human dihydrofolate reductase by 5, 8-dideaza analogs of folic acid and aminopterin / J. B. Hynes, S. A. Patil, A. Tomazic, A. Kumar // Journal of medicinal chemistry. – 1988. – Vol. 2. P. 449-454;
207. Mealy N. E. Head and Neck Cancer-Drugs Under Development for the Treatment of Head and Neck Cancer / N. E. Mealy, B. Lupone // Drugs of the Future. – 2006. – Vol. 7. P. 627-640;