

*На правах рукописи*



**Кружилин Алексей Александрович**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ЛИНЕАРНО СВЯЗАННЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНСАМБЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ  
АМИДИНОТИОМОЧЕВИНЫ**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой  
степени кандидата химических наук

Воронеж – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет».

- Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
Шихалиев Хидмет Сафарович
- Официальные оппоненты:** Миронович Людмила Максимовна,  
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», естественно-научный факультет, кафедра фундаментальной химии и химической технологии, профессор
- Колобов Алексей Владиславович  
доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», кафедра органической и аналитической химии химико-технологического факультета, профессор.
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», г. Москва

Защита состоится «18» декабря 2019 г. в 16 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.038.19 при Воронежском государственном университете по адресу: 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1, ауд. № 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан «28» октября 2019 г.  
Ученый секретарь диссертационного совета



Столповская Н.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертации

В настоящее время большинство исследований в области органической химии связано с изучением новых подходов к молекулярному дизайну и последующей разработке стратегических и тактических методов построения новых линарно связанных и конденсированных гетероциклических систем. Данная тенденция обусловлена возрастающей потребностью различных отраслей промышленности и медицины в новых эффективных биологически активных и лекарственных препаратах, антиоксидантах, фунгицидах и инсектицидах, ингибиторах коррозии металлов и пр. При этом, наряду с поиском методов синтеза ранее не изученных гетероциклических соединений, не утрачивают актуальности проблемы, связанные с поиском легкодоступных, полифункциональных субстратов, позволяющих вести направленный синтез разнообразных гетероциклических структур. В этом плане перспективными соединениями является амидинотиомочевина, ее структурные аналоги и производные, способные выступать в качестве N,N- и N,S-бинуклеофилов и характеризующиеся высокой реакционной способностью. Известно, что на основе этих соединений разработаны методы синтеза различных гетероциклических систем (производные тиазолов, пиримидинов, триазинов и др.) с достаточно широкой физиологической активностью. Однако, несмотря на обширные, но разрозненные и несистематические исследования указанных соединений в реакциях гетероциклизации, многие перспективные направления синтеза новых гетероциклических соединений на основе амидинотиомочевины и ее производных до сих пор остаются малоизученными. В связи с этим поиск эффективных методов синтеза гетероциклических ансамблей на основе амидинотиомочевины и ее производных является актуальной задачей.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2017-2019 годы по проекту № 4.3633.2017/4.6.

**Цель работы** заключалась в разработке эффективных методов синтеза новых линарно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе амидинотиомочевины, ее производных и структурных аналогов, а также изучении свойств, строения, механизмов образования и направлений возможного практического применения получаемых соединений.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Разработка методов синтеза производных 1,3-тиазолов, 1,3,5-триазинов, пиримидинов на основе амидинотиомочевины и ее структурных аналогов.
2. Изучение реакций гетариламидинотиомочевин, а также 1,3-тиазол-2-илгуанидинов, пиримидин-2-илтиомочевин с моно- и полиэлектрофильными реагентами, приводящих к получению новых линарно связанных гетероциклических ансамблей.
3. Исследование особенностей синтеза конденсированных гетероциклических систем на основе амидинотиомочевины, 1,3-тиазол-2-илгуанидинов, пиримидин-2-илтиомочевин, N,N-(1,3-тиазол-2-ил)-(пиримидин-2-ил)аминов.
4. Установление структуры полученных гетероциклических ансамблей с применением комплекса физико-химических методов анализа.
5. Исследование направлений практического использования, в том числе ингибирующего действия в отношении протеинкиназ, антикоррозионного действия при кислотной коррозии стали полученных линарно связанных и конденсированных систем.

### Научная новизна

Показано, что применение микроволнового инициирования реакций амидинотиомочевины и ее производных с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями приводит к сокращению времени протекания процесса более, чем в 50 раз.

Разработаны и оптимизированы методы синтеза 1,3-тиазол-2-илгуанидинов, 4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолов, N,N-(1,3-тиазол-2-ил)(пиримидин-2-ил)аминов, N-(R-карбамотиоил)гетарил-1-карбоксимидамидов, 1-гетарил-1,3,5-триазин-2(1H)-тионов, метиловых эфиров (E)-2(2-(5-(1,3,5-триазинан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)-овой кислоты,

2-тиоксопиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов и ряда других классов гетероциклических соединений.

Методом рентгеноструктурного анализа доказано формирование пятичленного тиазольного цикла в реакциях амидинотиомочевины и ее производных с диметилацетилендикарбонатом.

Разработаны новые синтетические подходы к труднодоступным и ранее неизвестным линейно связанным гетероциклическим системам: 1-(R<sub>1</sub>-арил)-3-N-(6-R<sub>2</sub>-4-метилхиназолин-2-иламидинотиомочевины, 2-(R<sub>1</sub>-арилимино)-N-(6-R<sub>2</sub>-4-метил-хиназолин-2-ил)-4-R<sub>3</sub>-тиазол-3-карбоксамидины, Метилловые эфиры [2-(фенилимино)-3-[N-хиназолин-2-ил]-карбамимидоил]-4-оксотиазолидин-5-илиден]-овой кислоты, 2-(4-метил-хиназолин-2-иламино)-1Н-пиримидин-4-оны (на основе амидинотиомочевин, содержащих фрагмент хиназолина).

Найдено, что реакции 1-(R<sub>1</sub>-арил)-3-N-(6-R<sub>2</sub>-4-метилхиназолин-2-иламидинотиомочевин с дикарбонильными соединениями и их этоксиметиленпроизводными сопровождаются эллиминированием молекулы изотиоцианатов и приводят к образованию производных хиназолин-2-иламино-1Н-пиримидин-4-онов.

Найдено, что циклизация (4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевин с ортоэфирами либо арилальдегидами приводит к получению соответствующих 2-тиоксо-1,2-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов.

Установлено, что трехкомпонентное взаимодействие амидинотиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов приводит к образованию этиловых эфиров 6-метил-4,8-диарил-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овых кислот вместо ожидаемых производных тетрагидропиримидин-2-илтиомочевин.

Впервые обнаружено ингибирующее действие этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты в отношении различных протеинкиназ. Выявлена высокая антикоррозионная активность 1-пропил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1Н)-тиона, 1-(4-пропил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-1,3,5-триазин-2(1Н)-тиона, 6-октилмеркапто-1,3,5-триазин-4-амин в условиях кислотной коррозии стали.

**Практическая значимость.** Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения моно- и полигетерозамещенных амидинотиомочевин, линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на их основе. На основании первичного скрининга *in vitro* синтезированных соединений выявлены ингибиторы мутантных форм эпидермального фактора роста (EGFR[L858R], EGFR T790M/L858R). Выявлена антикоррозионная активность ряда полученных соединений в отношении кислотной коррозии стали.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

–реакции гетероцикликации амидинотиомочевины и ее замещенных с диметилацетилендикарбонатом протекают с образованием производных 1,3-тиазола;

–эффективный метод построения пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов трехкомпонентной конденсацией амидинотиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов;

–в результате реакции 1,3-тиазол-2-илгуанидинов с малеиновым ангидридом образуются 2-(2-(1,3-тиазол-2-иламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил) уксусные кислоты;

–реакции 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевин с электрофильными одноатомными циклизующими агентами протекают региоселективно с образованием производных 2-тиоксо-1,2-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов;

–проявление ингибирующей активности этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты в отношении тирозинкиназ EGFR[L858R], EGFR T790M/L858R

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: IV Всероссийская конференция по органической химии (22-27 нояб. 2015 г., Москва), Третий Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике «МОБИ-ХимФарма» (2017 г., Севастополь), 8-ая

Всероссийская конференция, с международным участием, посвященная 100-летию Воронежского государственного университета «ФАГРАН-2018» (2018 г., Воронеж), 1-й Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 150-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым «Современные векторы устойчивого развития общества: роль химической науки и образования» (2019 г., Астрахань), Марковниковский Конгресс по органической химии (2019 г., Казань).

### Публикации.

По теме диссертации опубликовано 12 работ: 5 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, 2 патента на изобретение РФ, 5 тезисов докладов конференций различных уровней.

**Личный вклад автора.** Вклад автора состоит в определении цели исследования, теоретическом обосновании задач, планировании и личном участии в экспериментах, формулировке выводов и подготовке материалов к защите.

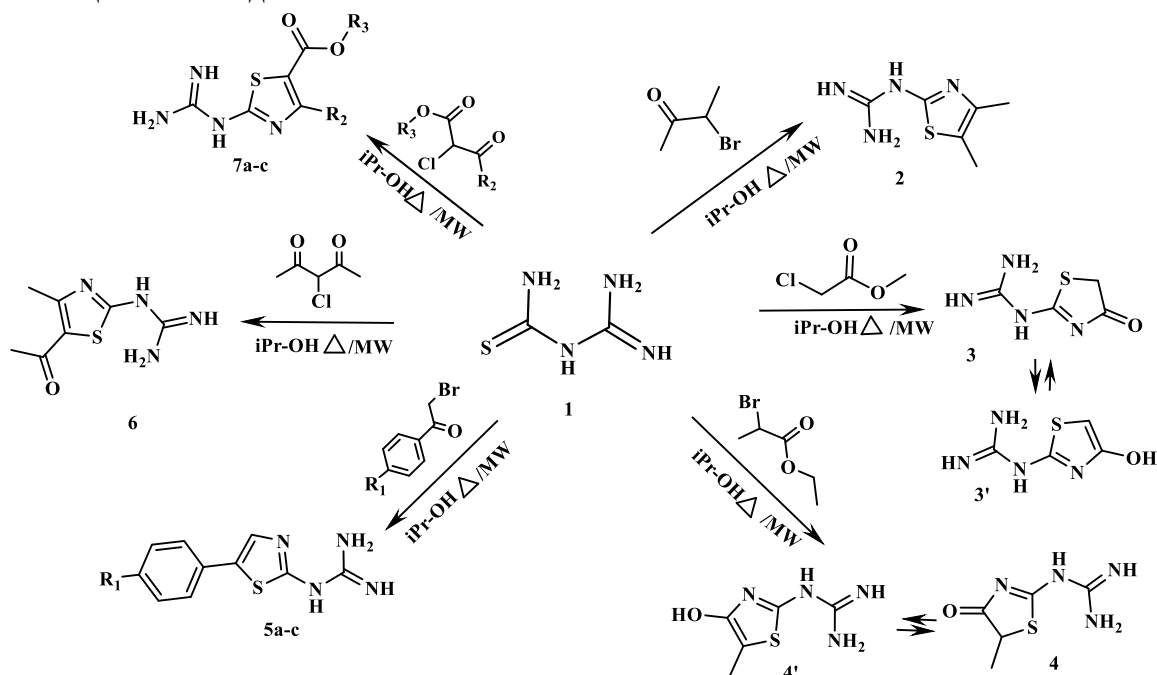
**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 135 наименований, состоит из 3 глав, содержит 21 рисунок и 50 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез моноциклических гетероциклических систем

#### 1.1. Синтез тиазол-2-илгуанидинов

В рамках настоящего исследования изучено взаимодействие амидинотиомочевины с широким перечнем  $\alpha$ -галогенкетонатов и  $\alpha$ -галогенкетозэфиров. В результате получены тиазолилгуанидины **2-7**. В ходе исследований разработан новый высокоэффективный способ проведения данных реакций – микроволновая обработка смеси реагентов в изопропиловом спирте в течение 5 минут с последующим выделением целевых продуктов. Применение подобного современного синтетического подхода позволило значительно сократить время реакции и существенно повысить выход целевых продуктов в сравнении с известными классическими синтетическими методами, а также избежать длительной и трудоемкой стадии выделения целевых соединений.



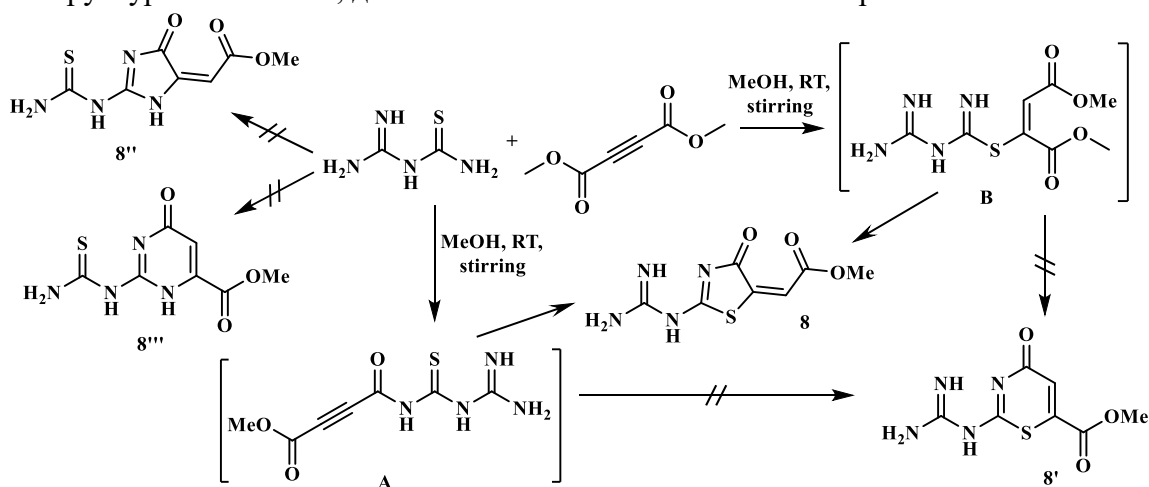
5a)  $R_1=H$ ; 5b)  $R_1=Cl$ ; 5c)  $R_1=OMe$ ;

7a)  $R_2=Me$ ,  $R_3=Et$ ; 7b)  $R_2=Me$ ,  $R_3=CH(CH_3)_2$ ; 7c)  $R_2=Ph$ ,  $R_3=Et$

Реакция протекает в две стадии: S-алкилирование и нуклеофильное присоединение аминогруппы к атому углерода карбонильного фрагмента. В случае использования в качестве циклизующих агентов 3-хлорацетилацетона либо 2-хлорацетоуксусного эфира вторая стадия превращения – стадия циклизации, может протекать по карбонильной или сложноэфирной

группе. Установлено, что стадия циклизации протекает хемоселективно и затрагивает кето-группу, об этом свидетельствует наличие в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H полученных соединений **7a-c** дублета и квадруплета протонов сложноэфирной группы в области 1,20 и 4,20 м.д. соответственно.

В результате взаимодействия амидинтиомочевины с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД) было получено соединение **8**. Оптимальными условиями данного процесса является перемешивание исходных реагентов при комнатной температуре в метаноле в течение 2-3 ч. На первой стадии реакции может происходить нуклеофильное присоединение аминогруппы амидинтиомочевины к карбонильной группе сложноэфирного фрагмента ДМАД и образование промежуточного амида **A**, на второй стадии – нуклеофильное присоединение серы по активированной кратной связи. Также вероятен обратный порядок стадий через образование интермедиата **B**. При этом возможно образование двух альтернативных продуктов: тиазолона **8** и тиазинона **8'**. Образование метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазола-5(4H)-илиден)-овой кислоты **8** подтверждено методом рентгеноструктурного анализа, данными ВЭЖХ-МС и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии.



Для точного установления структуры был выращен монокристалл соединения **8** из диметилформамида (ДМФА) путем медленного испарения при комнатной температуре. Соединение существует в кристалле в виде мономера с сольватной молекулой ДМФА. (Рисунок 1). Полученные результаты исследования подтверждают образование тиазолона **8**, длины связей и величины углов отвечают формированию пятичленной структуры.

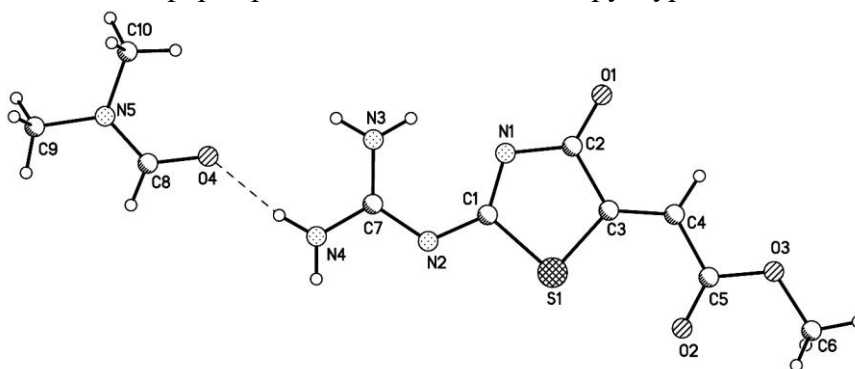
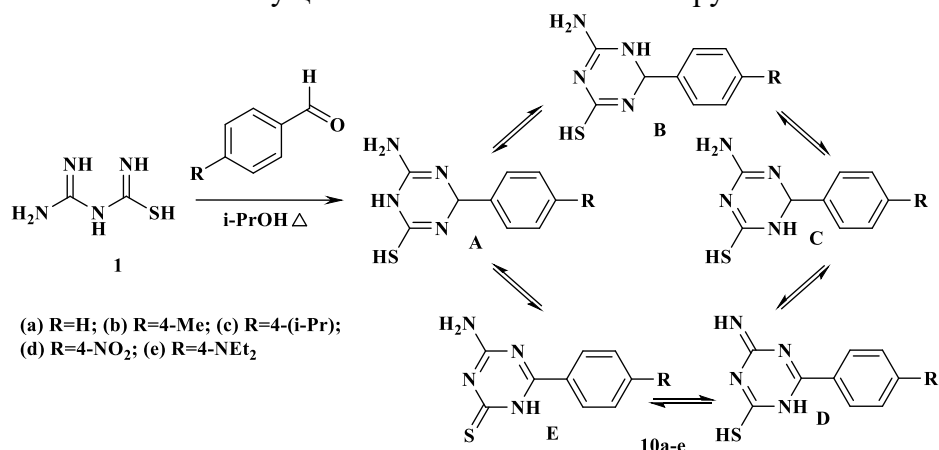


Рисунок 1. Общий вид структуры **8** с сольватной молекулой ДМФА

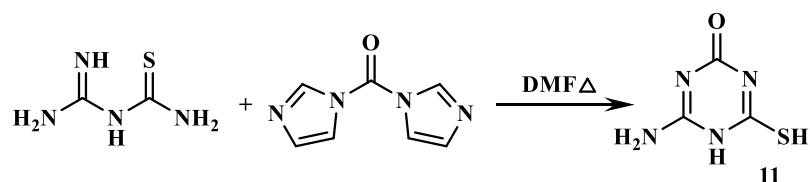
## 1.2. Синтез производных amino-1,3,5-триазинтиолов

Были исследованы реакции амидинтиомочевины с ароматическими альдегидами. Установлено, что кипячение исходных реагентов в изопропанолe в течение 3-8 часов обеспечивает максимальные выходы продуктов. Найдено, что время протекания реакции зависит от заместителя в арилальдегиде. Введение электроноакцепторной нитрогруппы в альдегид позволяет провести реакцию за 3 часа, аналогичное влияние оказывает атом хлора, обладающий существенным отрицательным индуктивным эффектом. Введение в реакцию арилальдегидов, содержащих сильные электронодонорные заместители, например,

метоксигруппу, приводит к существенному увеличению времени реакции, в то время как для алкильных заместителей такого существенного влияния не обнаружено.

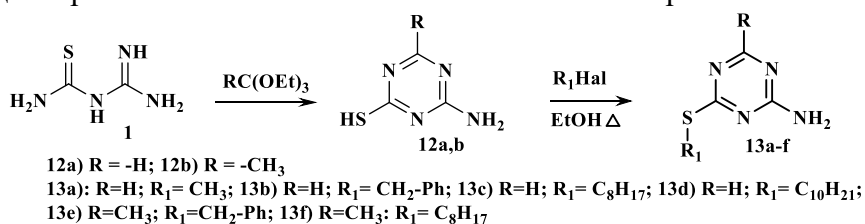


В качестве одноатомных циклизующих агентов широко используются производные угольной кислоты. Введение в реакцию с амидинотиомочевинной диметилкарбоната не приводит к замыканию триазинового цикла. Использование химического эквивалента диметилкарбоната — 1,1-карбонил-бис-1H-имидазола позволяет получить меркаптоаминотриазин **11**.



При использовании диоксана в качестве растворителя продукт удалось выделить лишь с незначительным выходом. Найдено, что при кипячении реагентов в диметилформамиде существенно сокращается время реакции и увеличивается выход триазина **11**.

Реакцией амидинотиомочевин с ортоэфирами (ортоформиат и ортоацетат) получены 4-амино-6-меркапто-2-R-1,3,5-триазины **12a-b**, реакционная способность которых изучена мало, а в связи с тем, что их структуре есть реакционно-способные амино- и меркаптогруппы была исследована их модификация, в частности алкилирование. Как и следовало ожидать, алкилированию подвергалась более нуклеофильная меркаптогруппа. Реакцию проводили при кипячении исходных реагентов в течение 8 часов в этиловом спирте.

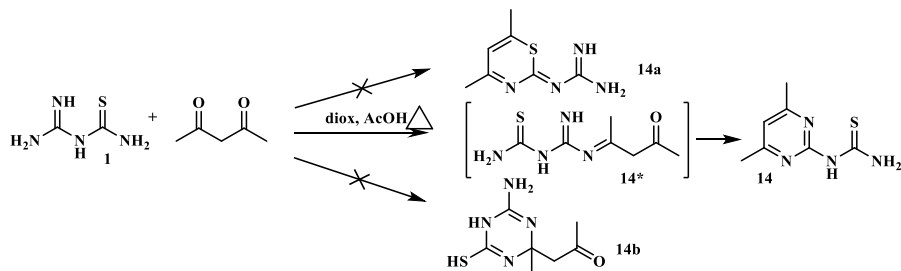


Структура S-алкилпроизводных была подтверждена в том числе методом ИК-спектроскопии. Сравнение ИК-спектра исходного аминотриазина **12a** и ИК-спектра S-октилмеркаптотриазина **13c** показывает, в ИК-спектре исходного меркаптана видна слабая широкая полоса, отвечающая колебаниям S-H связи при 560 см<sup>-1</sup>, в ИК-спектре алкилированного аналога этой полосы нет, но появляются интенсивные полосы поглощения алкильной группы при 2552, 2921 и 2951 см<sup>-1</sup>. При этом в обоих спектрах видны уширенные полосы валентных и деформационных колебаний аминогрупп при 3400 и 1680 см<sup>-1</sup>, соответственно.

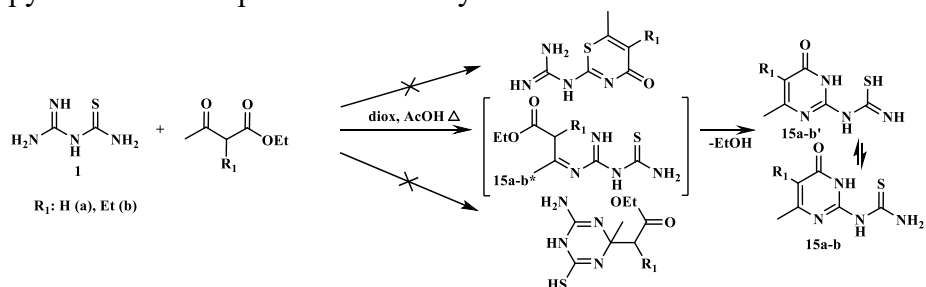
### 1.3. Синтез производных пиридин-2-илтиомочевин

Установлено, что в ходе взаимодействия амидинотиомочевин с ацетилацетоном происходит образование пиридинов **14**. Вероятно, на первой стадии данного взаимодействия происходит нуклеофильное присоединение аминогруппы амидинового фрагмента амидинотиомочевин к одной из карбонильных групп молекулы ацетилаcetона, на второй

стадии происходит замыкание пиримидинового цикла с участием оставшейся карбонильной группы и второй аминогруппы субстрата. Установлено, что оптимальными условиями реакции является кипячение исходных реагентов в течение 4 часов в диоксане с добавлением небольших количеств уксусной кислоты.



Были исследованы реакции гетероциклизации амидинотиомочевины с  $\beta$ -кетоэфирами. Данное взаимодействие так же может протекать как по амидиновому, так и по тиамидному или «бигуанидному» N2,N4- фрагментам субстрата. Установлено, что процесс протекает с участием амидинового фрагмента по аналогии с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями с образованием пиримидин-6-он-2-илтиомочевин **15a-b**. Вероятно, реакция протекает в две стадии: сначала происходит нуклеофильное присоединение кетонной группы эфира с образованием интермедиата **15\***, а затем внутримолекулярное присоединение ещё одной NH-группы к сложноэфирной группе с элиминированием молекулы этанола.



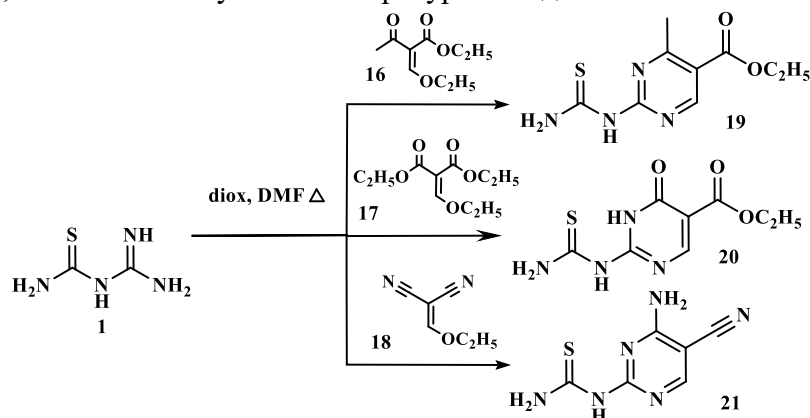
Наличие в спектрах в том числе и минорных сигналов протонов карбэтоксильного фрагмента (4,21 м.д.  $\text{CH}_2$  и 1,23 м.д.  $\text{CH}_3$ ) протонов примеси нециклического интермедиата **15\*** доказывает, что на первой стадии протекает атака именно наиболее электрофильной карбонильной группы молекулы ацетоуксусного эфира.

Для производных тиомочевины изучены аналогичные превращения с участием этоксиметилен-производных малоновой кислоты. Так авторами обзорной статьи [10] на примере тиомочевины и ее замещенных описаны различные реакции с метиленактивными соединениями, в том числе и этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты. В ходе подобных превращений образуются пиримидинтионы с различными заместителями в положениях 4, 5, 6 гетероцикла. При этом указывается, что атом серы не участвует в превращениях, реакция протекает по амидиновому фрагменту (схема 3). Целью настоящего исследования было изучение

В рамках настоящего исследования изучены взаимодействия амидинотиомочевины **1** с этоксиметиленпроизводными диэтилмалоната **16**, ацетоуксусного эфира **17**, малондинитрила **18** для получения пиримидинсодержащих производных тиомочевины и изучения их ингибирующего действия в отношении ряда тирозинкиназ. Ожидается, взаимодействие протекало с участием амидинового фрагмента молекулы амидинотиомочевины. Вероятно, как и в случае некоторых гуанидинов реализуется двухстадийный процесс, где первая стадия – замещение этоксильной группы под действием нуклеофильной аминогруппы гуанидинового фрагмента амидинотиомочевины, вторая – внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминогруппы к электрофильному атому углерода интермедиата. Данный факт подтверждается результатами спектрометрических исследований полученных продуктов взаимодействия: в спектрах  $^{13}\text{C}$  (присутствуют сигналы атомов углерода пиримидинового цикла в характерной области ~116-163 м.д. ИК-спектры соединений 19-21 содержат пики, соответствующие колебаниям функциональной группы NCSN в области 1100-1280  $\text{cm}^{-1}$  и 550-650  $\text{cm}^{-1}$ .



Стоит заметить, что при циклизации исходных соединений с этоксиметилацетоуксусным эфиром **20** нуклеофильное присоединение на второй стадии может протекать с участием атома углерода как кетонного, так и сложноэфирного фрагментов. Нами установлено, что при кипячении амидинтиомочевины и этоксиметилацетоуксусного эфира **16** в смеси диоксан-DMФА, в реакции участвует карбонильная группа, что подтверждается наличием в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H полученного соединения **19** сигналов протонов карбэтоксигруппы, а также согласуется с литературными данными.

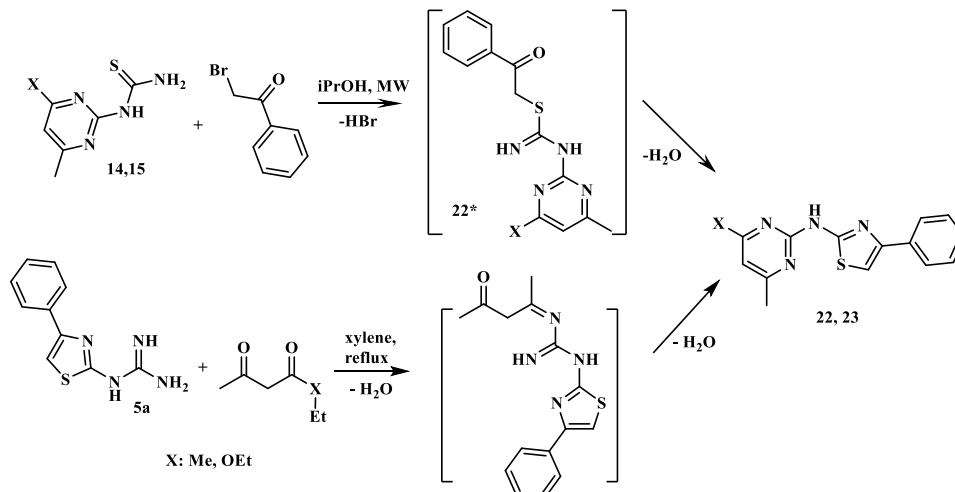


## 2. Синтез линейно связанных гетероциклических ансамблей

### 2.1. Синтез производных N,N-(тиазол-2-ил)(пиримидин-2-ил)аминов

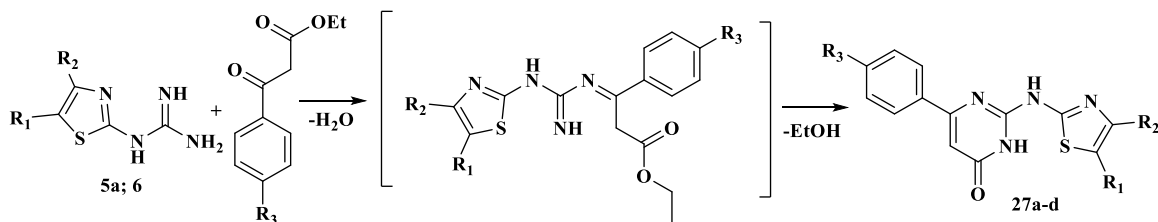
С целью изучения синтетических возможностей пиримидин-2-илтиомочевин **14**, **15a,b**, а также получения новых линейно связанных гетероциклических систем с потенциальной биологической активностью исследовали их взаимодействие с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями на примере реакции с фенацилбромидом. При этом происходит циклизация субстрата с участием тиамидного фрагмента, в ходе реакции образуется гетероциклическая система, содержащая дизамещенный пиримидиновый цикл, линейно связанный с 4-замещенным тиазольным кольцом.

Вероятно, на первой стадии данного взаимодействия протекает алкилирование более нуклеофильного атома серы диметилпиримидин-2-илтиомочевины **14** с образованием нециклического интермедиата **22\***. Затем происходит внутримолекулярная циклизация в результате взаимодействия имино- и карбонильной групп. Подобным образом протекает взаимодействие пиримидин-2-илтиомочевины **15** с фенацилбромидом, приводящее к образованию соединения **23**. Подобные гетероциклические системы, содержащие линейно связанные тиазольный и пиримидиновый циклы, были получены в результате встречного взаимодействия N-(4-фенилтиазол-2-ил)-гуанидина **5a** с ацетилацетоном и ацетоуксусными эфирами.



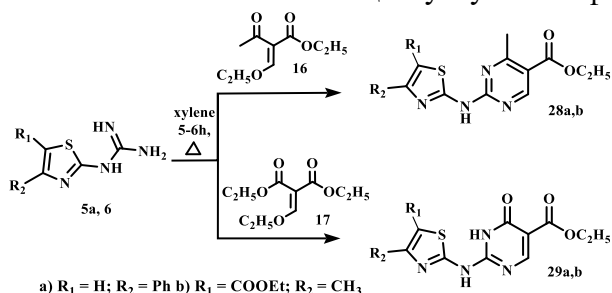
Применение микроволновой активации позволило добиться высоких выходов целевых продуктов при времени реакции в 5-10 минут в сравнении с классическими синтетическими методами.

Показано, что взаимодействие N-(4-фенилтиазол-2-ил)-гуанидина **5a** и 4-метил-5-карбэтокситиазол-2-илгуанидина **6** с производными бензоилуксусного эфира протекает при кипячении в течение 6-8 часов в ксилоле, в результате происходит образование пиримидинов **27a-d**.



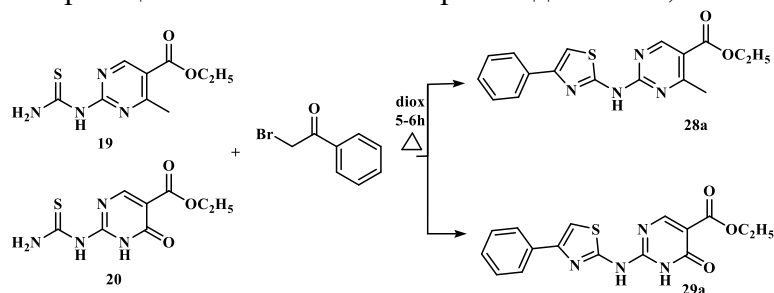
a)  $R_1 = H$ ;  $R_2 = Ph$ ;  $R_3 = CH_3$ ; b)  $R_1 = COOEt$ ;  $R_2 = CH_3$ ;  $R_3 = CH_3$ ; c)  $R_1 = H$ ;  $R_2 = Ph$ ;  $R_3 = OCH_3$ ; d)  $R_1 = COOEt$ ;  $R_2 = CH_3$ ;  $R_3 = OCH_3$ ;

В продолжение исследований способов формирования N,N-(пиримидин)-2-(илтиазол)-2-иламинов было изучено взаимодействие тиазол-2-илгуанидинов **5a**, **6** с этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира. В результате установлено, что при кипячении реагентов в о-ксилоле в течение 5-6 часов происходит циклизация амидиновой компоненты исходных тиазолов аналогично реакции с амидинотиомочевинной. В результате образуются различные (тиазол-2-ил)-(пиримидин-2-ил)-амины, содержащие карбэтоксильные фрагменты в 5 положении пиримидинового цикла. Данное превращение протекает аналогично превращениям с участием амидинотиомочевины и этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира.

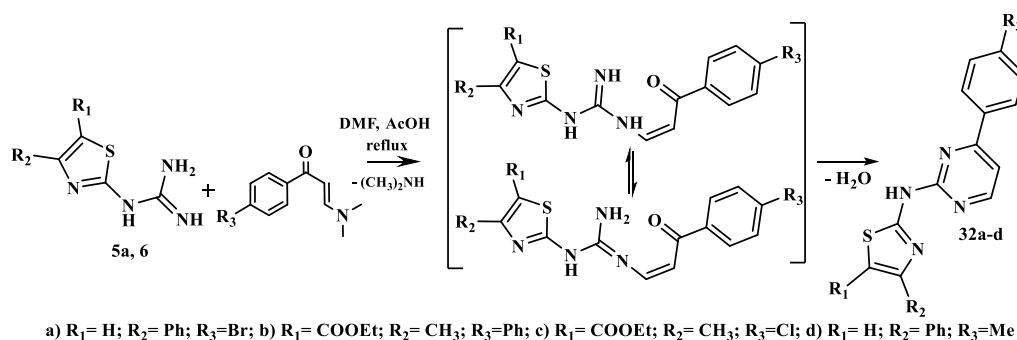


a)  $R_1 = H$ ;  $R_2 = Ph$  b)  $R_1 = COOEt$ ;  $R_2 = CH_3$

Соединение **28a** и **29a** были получены в том числе встречным синтезом реакцией тиомочевин **19**, **20** с фенацилбромидом. Реакцию проводили при кипячении исходных соединений в диоксане в течение 5-6 часов. Спектры ЯМР<sup>1</sup>H полученных соединений содержат наборы сигналов, соответствующих ранее полученным соединениям **28a** и **29a**, что дополнительно подтверждает участие именно амидинового фрагмента молекулы амидинотиомочевины в реакциях с этоксиметиленпроизводными **16**, **17**.

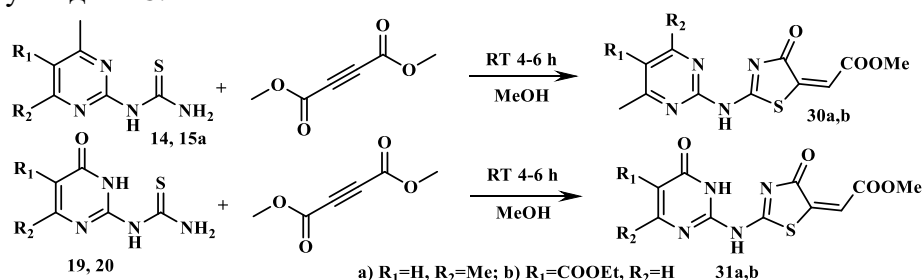


Были исследованы реакции 4-фенилтиазол-2-илгуанидина **5a** и 4-карбэтокси-5-метилтиазол-2-илгуанидина **6** с производными 3-диметиламино-1-фенилпропена. Исходные соединения кипятили в течение 1-3 часов в ДМФА с добавлением уксусной кислоты. Вероятно, реакция начинается с отщепления диметиламина, в результате присоединения аминогруппы тиазолилуанидина к активированной двойной связи енамина, и образованием промежуточного соединения, которое претерпевает внутримолекулярную конденсацию с отщеплением молекулы воды и образованием продуктов **32a-d**.



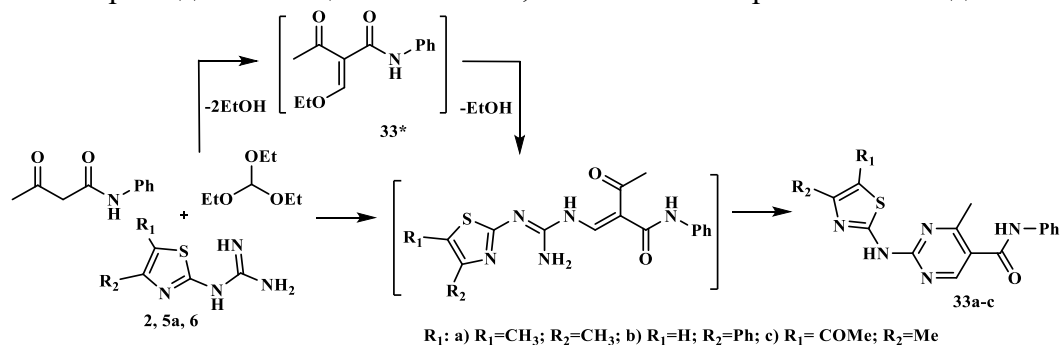
Данный маршрут дополнительно подтверждается результатами хромато-масс-спектрометрического мониторинга реакции. В результате с выходами 50-67% получены соединения **32a-d**, которые представляют собой кристаллические вещества белого или светло-жёлтого цвета, практически не растворимые в диметилформамиде, хлороформе, ацетоне и спиртах.

Наряду с тиазол-2-илгуанидинами высоким синтетическим потенциалом для построения новых линейно связанных гетероциклических систем обладают и пиримидин-2-илтиомочевины, полученные ранее. Так гетарилтиомочевины **14,15** и **19,20** вводили в реакцию с ДМАД при перемешивании в течение 5-6 ч. в среде метанола с образованием линейно связанных примидинилтиазолиламинов **30-31a,b**. Схема синтеза данных соединений аналогична образованию гуанидина **8**.



Еще одним способом построения *N,N*-(тиазол-2-ил)(пиримидин-2-ил)аминов является трехкомпонентная конденсация гуанидинов с ортоэфирами и метиленактивными соединениями. Использование ортоэфиров позволяет вводить одноатомный фрагмент в циклизуемую молекулу или для межмолекулярной сшивки аминной функции и метиленактивного атома углерода.

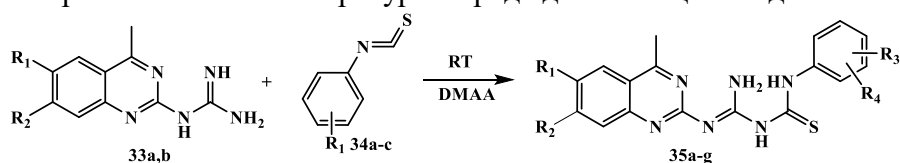
Установлено, что при кипячении тиазол-2-илгуанидинов **2, 5a, 6** с ацетоацетанилидом в избытке ортоэфира образуются линейносвязанные системы **33a-c**. Вероятно, в реакционной массе реализуются несколько последовательных попарных взаимодействий между компонентами. На первом этапе формируется этоксиметиленпроизводное ацетоацетанилида **33\***, которое в дальнейшем вступает в реакцию с гуанидинами с отщеплением молекулы спирта и замыканием пиримидинового цикла по схеме, аналогичной образованию соединений **28-29**.



## 2.2. Синтез гетероциклических ансамблей на основе хиразолинпроизводных амидинотиомочевины

Был осуществлен молекулярный дизайн азгетероциклов на основе хиразолин-2-илгуанидинов **33**, содержащих высокореакционноспособную 1,1-бинуклеофильную трехатомную амидиновую группировку. Так замещенные амидинотиомочевины **35a-g** получали

взаимодействием хиназолиновых гуанидинов с арилизоотиоцианатами. Исходные реагенты перемешивались при комнатной температуре в среде диметилацетамида в течение 6-8 часов.

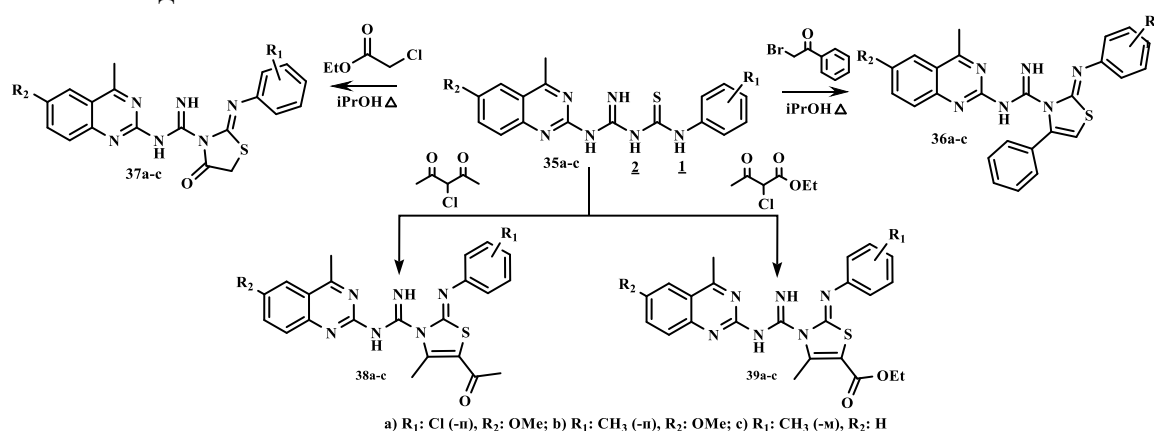


a)  $R_1=OMe$ ;  $R_2=H$ ;  $R_3: Cl (-n)$ ,  $R_4=H$ ; b)  $R_1=OMe$ ;  $R_2=H$ ;  $R_3: CH_3 (-n)$ ,  $R_4=H$ ; c)  $R_1=H$ ;  $R_2=H$ ;  $R_3: CH_3 (-m)$ ,  $R_4=H$ ; d)  $R_1=Me$ ,  $R_2=Me$ ,  $R_3=OMe$ ,  $R_4=H$ ; e)  $R_1=Me$ ,  $R_2=H$ ;  $R_3=Me$ ;  $R_4=Me$ ; f)  $R_1=OMe$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=OMe$ ,  $R_4=H$ ; g)  $R_1=H$ ,  $R_2=Me$ ,  $R_3=OMe$ ,  $R_4=H$

В связи с тем, что полученные соединения являются полинуклеофильными соединениями, для определения вероятных маршрутов последующих превращений были проведены квантово-химические расчеты молекул **35a-c** на примере молекулы 1-(4-хлорфенил)-4-(4-метил-6-метоксихиназолин-2-ил)амидинотиомочевины. Результаты расчета натуральных зарядов показали, что наибольший отрицательный заряд сконцентрирован на атоме азота вторичной аминогруппы в сравнении с аминогруппами, содержащими арильный и хиназолиновый заместители. Следовательно, в реакциях с электрофильными реагентами будет участвовать именно вторичная аминогруппа, несвязанная с ароматическими заместителями.

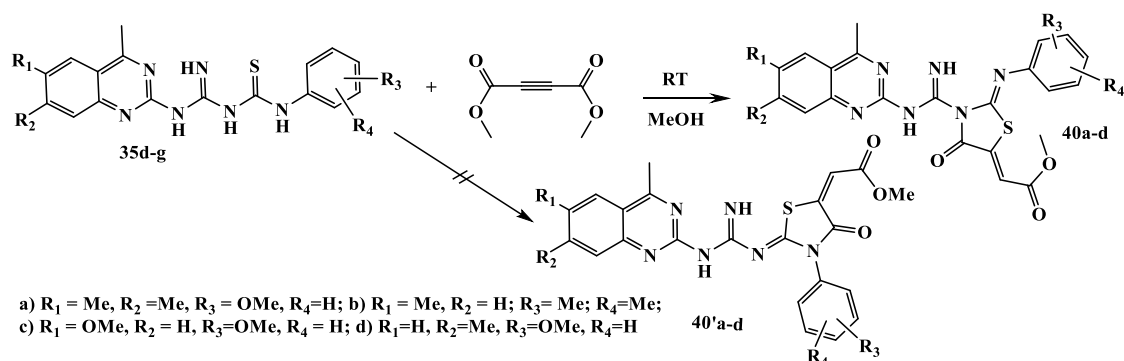
Для изучения влияния заместителей в структуре амидинотиомочевины на ее реакционную способность исследовали взаимодействие замещенных амидинотиомочевин **35a-c** с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями. Исходные амидинотиомочевины **35a-c** вводили в реакцию с фенацилбромидом. Первой стадией процесса является реакция *S*-алкилирования, на второй стадии протекает замыкание тиазольного цикла с участием аминогруппы образовавшегося интермедиата **36\*a-c**. Нуклеофильность атома азота **1**, связанного с ароматической системой, снижена за счет смещения электронной плотности на бензольное кольцо заместителя, поэтому в циклизации участвует аминогруппа **2** гуанидинового фрагмента. Данный вывод подтверждают исследования реакций ряда *N,N*-дизамещенных тиомочевин с  $\alpha$ -галокетонами, где показано, что в стадии гетероциклизации участвует более нуклеофильный атом азота, не связанный с арильным заместителем, что также коррелирует с результатами квантово-химических расчетов для исходных соединений. Реакция протекает при кипячении реагентов в изопропанол в течение 4-5 часов и последующей обработкой водным раствором едкого натра.

Аналогичное превращение с прочими  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями протекает по механизмам, аналогичным ранее описанным реакциям амидинотиомочевин и ее производных с данной группой веществ. В результате получены тиазолсодержащие соединения **36-39**, структура которых подтверждена и охарактеризована с применением комплекса физико-химических методов анализа.



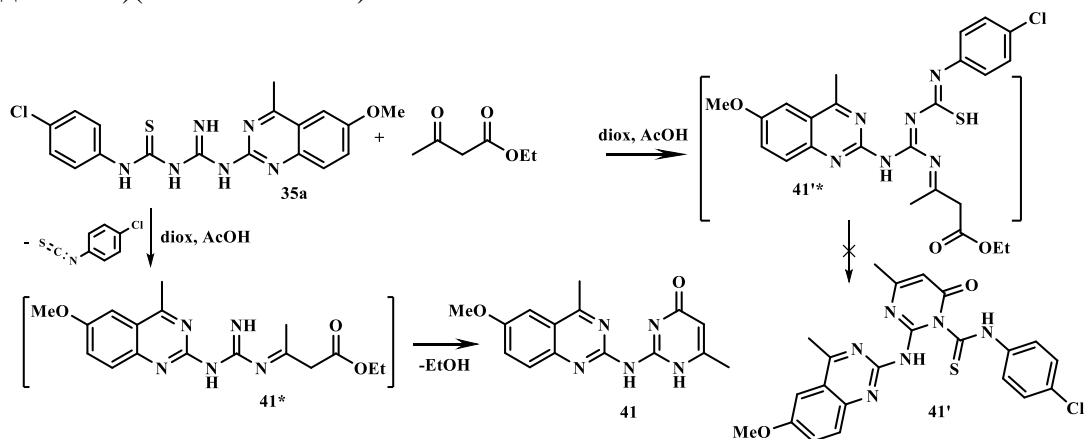
a)  $R_1: Cl (-n)$ ,  $R_2: OMe$ ; b)  $R_1: CH_3 (-n)$ ,  $R_2: OMe$ ; c)  $R_1: CH_3 (-m)$ ,  $R_2: H$

Исследовано взаимодействие серии амидинотиомочевин **35** с ДМАД. Оптимальными условиями проведения процесса являются взаимодействие эквимольных количеств исходных веществ при перемешивании в среде метанола. При этом возможно образование соединений **40** или соединений **40'**. Образование структуры **40'** затруднено из-за электроакцепторного влияния бензольного кольца, дезактивирующего соседний с ним атом азота. В результате происходит образование соединений **40a-d**. Схема реакции образования соединений **40a-d** аналогична схеме образования соединения **8, 30, 31**.



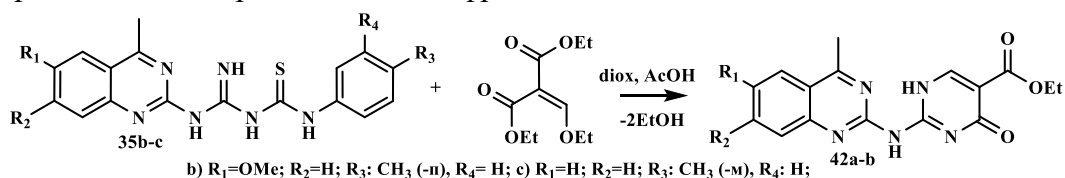
Изучено взаимодействие соединения **35a** с ацетоуксусным эфиром. Процесс протекает при кипячении в диоксане с добавлением нескольких капель уксусной кислоты в течение 5-6 часов. Анализ спектров ЯМР<sup>1</sup>H, показал отсутствие в продукте протонов арильного заместителя, при этом в области 8,20-8,50 м.д. спектре присутствует сигнал NH- протонов дигидропиримидинового цикла, появляются дополнительные сигналы 3 протонов метильной группы в области 2,19 м.д., а также сохраняются сигналы ароматических протонов хиназолиновой системы.

Было предположено, что использование каталитических количеств уксусной кислоты приводит к параллельному гидролизу исходной амидинотиомочевины с образованием хиназолинового гуанидина и арилизоотиоцианата, в то время как в отсутствие катализатора реакция не протекает вовсе. При этом проведение ВЭЖХ/МС мониторинга реакционной массы показало, что в первые 10-15 минут нагрева в реакционном сосуде образуются значительное количество полупродуктов, в числе которых как интермедиат **41\***, так и **41''\***. В дальнейшем с продолжением нагрева в течение длительного времени (~7-8 часов) содержание данных соединений снижается, а мажорным продуктом реакции, действительно, является N,N-(пиримидин-2-ил)(хиназолин-2-ил)амин **41**.



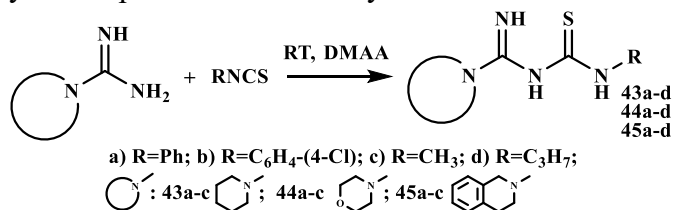
Циклизация 1-(4-хлорфенил)-4-(4-метил-6-метоксихиназолин-2-ил)амидинотиомочевины с этоксиметилэтилмалонатом также протекает подобным образом по амидиновому фрагменту с элиминированием молекулы изотиоцианата. В результате образуются соединения, содержащие в своей структуре 5-карбэтоксидигидропиримидиновый цикл. Реакцию проводили при кипячении в диоксане с добавлением уксусной кислоты в течение 7-8 часов.

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах продукта также отсутствуют синглеты протонов ароматического кольца, что свидетельствует об элиминировании молекулы арилизоотиоцианата от исходных субстратов. В области 8,5-8,6 м.д. и 10,0-10,3 м.д. присутствуют сигналы соответственно СН- и NH-протонов дигидропиримидинового цикла. В областях 1,2-1,3 м.д. и 4,1-4,3 м.д. – 3 протонов СН<sub>3</sub>- и 2 протонов СН<sub>2</sub>- карбэтоксильного фрагмента.

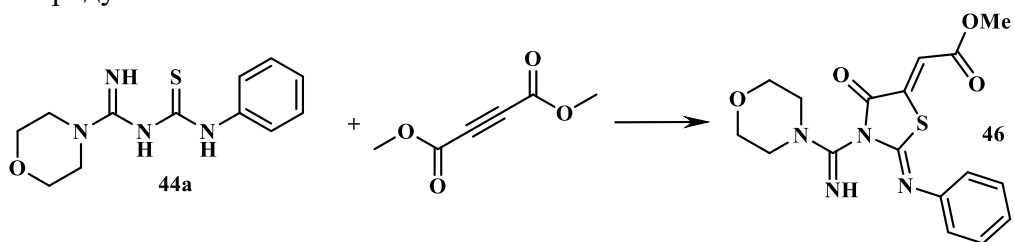


### 2.3. Синтез прочих линейно связанных гетероциклических ансамблей на основе амидинотиомочевины

Наряду с исследованиями реакционной способности незамещенной амидинотиомочевины, производных на ее основе, а также хиназолин-2-иламидинотиомочевин интерес для построения новых гетероциклических систем представляют в том числе N1,N1-диалкил-N4-ариламидинотиомочевины. Для их получения вводили в реакцию с различными изотиоцианатами N,N-диалкилгуанидины: пиперидин-1-илкарбоксамидин, морфолин-4-илкарбоксамидин и 3,4-дигидроизохинолин-2-илкарбоксамидин. Взаимодействие проводили при перемешивании исходных реагентов в диметилацетамиде при комнатной температуре в течение 6-8 часов. В результате реакции были получены амидинотиомочевины **43a-d**.

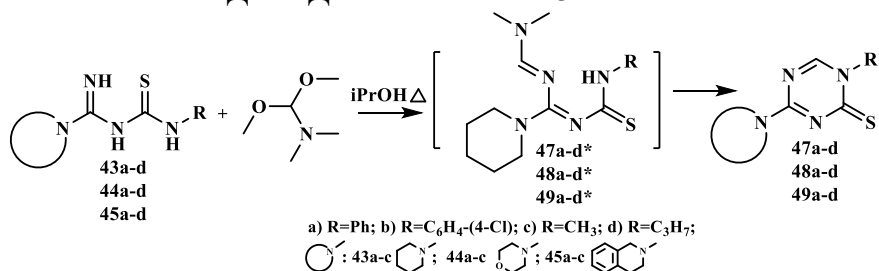


Найдено, что взаимодействие N-фенилкарбамотиоилморфолин-4-илкарбоксамидина с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты протекает аналогично реакции для амидинотиомочевин **35d-g**, имеющей хиназолиновый заместитель. Реакция приводит к образованию продукта **46**.



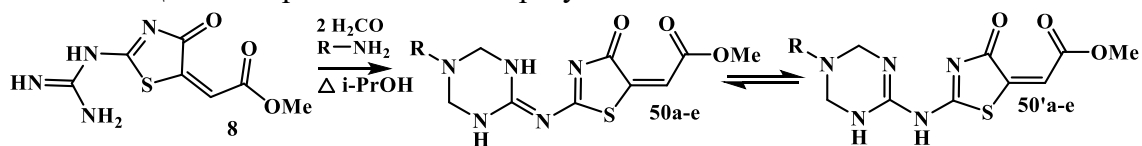
Еще одним довольно очевидным путем циклизации амидинотиомочевин **43-45** является циклизация по N2,N4-реакционному центру, возможная благодаря использованию одноатомных циклизующих агентов, замыкающих сим-триазиновое кольцо. Так были исследованы реакции амидинотиомочевин **43-45** с ортоэфирами. Однако, данное взаимодействие приводило к сильному осмолению реакционной массы и параллельному образованию большого количества трудноразделимых соединений. Успешное проведение синтеза стало возможным после замены ортоэфира на другой синтетический эквивалент - диметилацеталь диметилформамида.

Вероятно, данное взаимодействие протекает через образование диметиламинотилленпроизводных **47-49a-d\***, которые в дальнейшем циклизуются с отщеплением молекулы диметиламина. В результате удалось получить серию производных сим-триазина **47-49**. Мониторинг условий проведения данного процесса показал, что приемлемые выходы достигаются при кипячении исходных соединений в изопропиловом спирте с 3-4-кратным избытком ДМА ДМФ в течение 2-3 часов.



Другим известным методом построения триазинового цикла является трехкомпонентная конденсация гуанидинов с формальдегидом и аминами. Нами изучено подобное превращение на примере реакции метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазола-5(4H)-илиден)-овой кислоты **8** с формальдегидом и алифатическими аминами. Было установлено, что оптимальными условиями для данного процесса являются нагревание в изопропиловом спирте

эквивалентных количеств первичного амина, гуанидина **8** с двумя эквимольями формальдегида в течение 1-3 ч. Целевые триазины **50a-e** образуются с выходами 53-71 %.

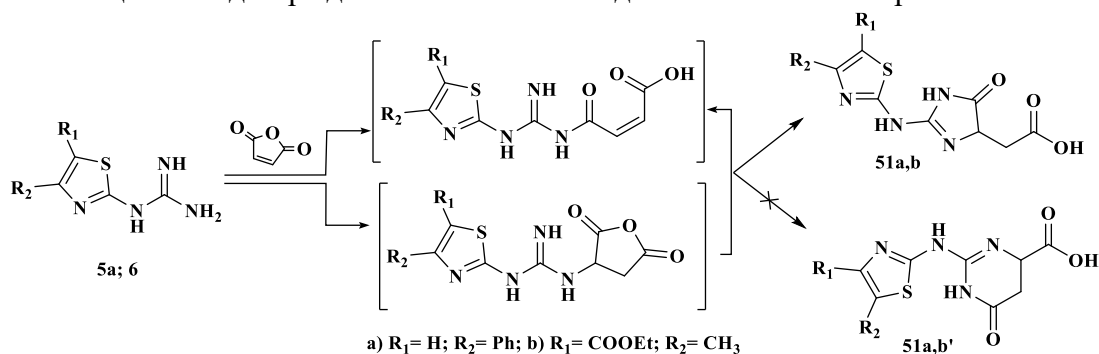


a) R=i-Pr; b) R=Bu; c) R=3-methyl-1H-indole; d) R=1-methoxy-2-methyl-benzene(m); e) R=1-methoxy-2-methyl-benzene (p)

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют дублет протонов метильных групп изопропильного заместителя в области 1,08-1,10 м.д., мультиплет СН-протона изопропильного заместителя при 2,89 м.д. Синглет протонов метильной группы сложноэфирного фрагмента находится в области 3,81 м.д., дублет четырех протонов метиновых групп триазинового цикла присутствует в области 4,40-4,42 м.д., синглет метиленового протона присутствует при 6,59 м.д., а также обнаружены синглеты двух NH-протонов шестичленного цикла при 9,06-9,68 м.д., что свидетельствует о существовании полученных соединений в растворе ДМФА в таутомерной форме с экзоциклической иминогруппой.

Было исследовано взаимодействие тиазолгуанидинов **5a** и **6** с малеиновым ангидридом. Продукты **51a,b** были получены при кипячении исходных соединений в диоксане в течение 6-8 ч. Взаимодействие может протекать по двум альтернативным направлениям приводящим к одному и тому же продукту. В первом случае реакция начинается с ацилирования концевой аминогруппы гуанидина малеиновым ангидридом, соответственно дальнейшая циклизация протекает за счет присоединения иминогруппы интермедиата к активированной двойной связи. Во втором случае изменяется последовательность стадий. Образовавшийся за счет присоединения аминогруппы гуанидина к двойной связи малеинового ангидрида замещенный ангидрид янтарной кислоты претерпевает внутримолекулярную рециклизацию с образованием имидазолонов **51a,b** или пиримидинонов **51'a,b**.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **51a,b** сигнал СН-протона расположен при 4,60-4,65 м.д., что свидетельствует об образовании пятичленного имидазолонового цикла. В спектрах так же присутствуют сигналы протонов  $\text{CH}_2$  группы в области 2,95-3,00 м.д., уширенные синглеты двух NH-групп и протонов карбонильной группы, а так же сигналы протонов заместителей тиазольного цикла соответствующие мультиплетности в заданных областях. Образование имидазольного цикла подтверждается в том числе и данными масс-спектропии.

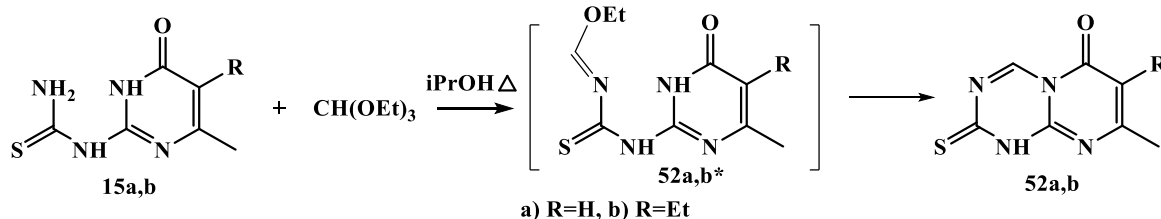


### 3. Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе производных амидинотиомочевины

Наряду с линейными гетероциклическими системами внимание химиков привлекает получение все более сложно построенных конденсированных гетероциклов. Все большее количество как синтезированных, так и природных соединений данного типа находят применение в различных областях, начиная от фармацевтической промышленности и заканчивая сельским хозяйством и металлургией. В связи с этим поиск эффективных способов синтеза конденсированных азатетрациклов на основе производных амидинотиомочевины является важным направлением исследований.

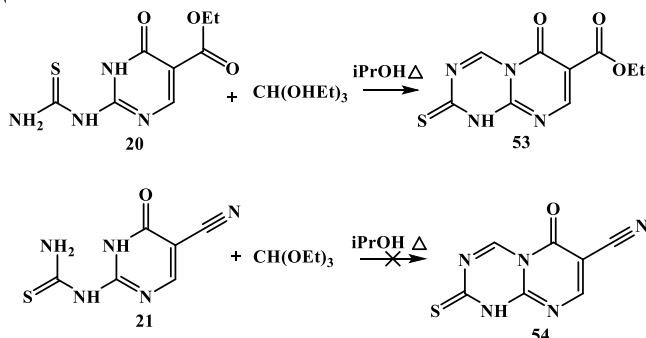
Исследованы реакции пиримидин-2-илтиомочевин **15a,b**, **20**, **21** с ортоэфиром. В результате со средними выходами получены пиримидо 2-тиоксо-1,2-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-

a)[1,3,5]триазин-6-онов **52a,b**. Вероятно, процесс протекает через образование интермедиата **52\***.



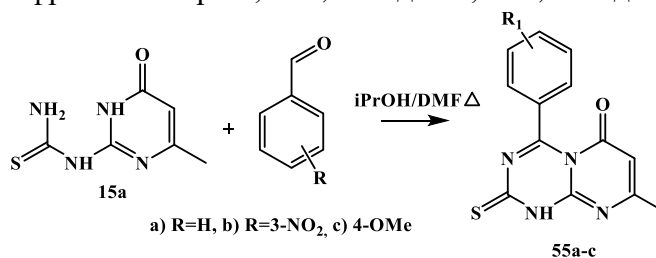
Использование в качестве субстрата 6-оксопиримидин-2-илтиомочевин **20**, **21**, содержащих акцепторные заместители в пятом положении пиримидинового цикла, затрудняло течение данного превращения. В случае соединения **53** продукт взаимодействия содержал значительное количество примесей, требующие длительной очистки, в результате выход составил около 32%. Выделить 7-цианопиримидотриазин **54** в результате циклизации тиомочевин **21** и вовсе не удалось.

Установлено, что оптимальными условиями синтеза пиримидотриазинов **52a,b** является кипячение исходных тиомочевин и 3-4-кратного избытка ортоэфира **15a,b** в изопропиловом спирте в течение 10-12 ч. В результате получены кристаллические вещества светло-серого цвета, нерастворимые в большинстве органических растворителей, за исключением высокополярных ДМФА, ДМСО.



В продолжение начатых экспериментов были исследованы синтез 4-арилпиримидо[1,2-a][1,3,5]триазинов. Для этого исходные 6-оксопиримидин-2-илтиомочевин ввели в реакцию с ариальдегидами. Установлено, что оптимальными условиями протекания данной реакции является кипячение исходных веществ в системе изопропиловый спирт/ДМФА в течение 10-12 ч, при этом применялся 10-15%-ый избыток ариальдегида, благодаря чему с высокими выходами были выделены 4-арил-8-метилпиримидо[1,2-a][1,3,5]триазины **55a-c**.

Структура данных соединений охарактеризована с применением ВЭЖХ/МС- и ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии. В спектрах соединений данной группы присутствуют сигналы СН-протонов сим-триазинового цикла в области 8,00-8,10 м.д. Наблюдаются уширенные синглеты NH-протонов при 10,9-11,1 м.д. В спектре соединения **53** найдены соответствующие сигналы протонов карбэтоксильного фрагмента при 1,00-1,15 м.д. и 2,00-2,10 м.д.

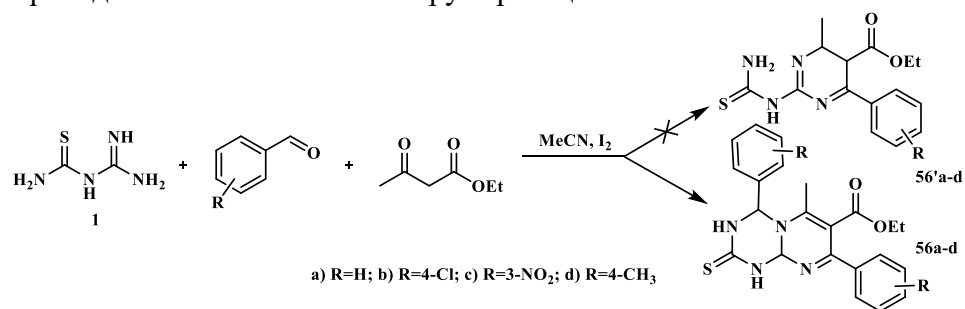


На сегодняшний день одним из основных способов получения тетрагидропиримидин-2-тионов является трёхкомпонентная конденсация Биджинелли. В качестве исходных реагентов используют β-дикарбонильное соединение, альдегид и мочевины (или тиомочевину). Более века данная реакция не была востребована, но в связи с обнаружением полезных свойств производных 1,2,3,4-тетрагидропиримидина появилось большое количество работ по данной теме. При этом подобное превращение с участием амидинотиомочевин по-прежнему не было



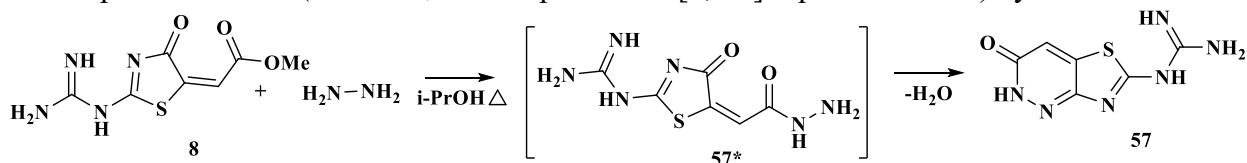
изучено, в связи с чем наш интерес привлекло данное взаимодействие. Найдено, что оптимальными условиями данного процесса является кипячение эквимольных количеств амидинотиомочевины, альдегида и дикарбонильного соединения (использовались различные арилальдегиды и ацетоуксусный эфир) в ацетонитриле с добавлением каталитических количеств йода. Найдено, что без использования катализатора данное взаимодействие не протекает – образуются смеси большого количества побочных соединений с исходными.

Наиболее вероятным механизмом протекания реакции представляется вариант, заключающийся в нуклеофильном присоединении аминогруппы амидинотиомочевины к альдегиду с образованием N1-бензилиденамидинотиомочевины. В дальнейшем происходит реакция с ацетоуксусным эфиром с образованием конечного продукта реакции. Молекулярный йод, по-видимому, катализирует дегидратацию после замыкания гексагидропиримидинового цикла, а также йодирует небольшую часть ацетоуксусного эфира с выделением йодистого водорода, который дополнительно катализирует реакцию.



Однако, анализ данных ВЭЖХ/МС- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии показал, что 4,5-дигидропиримидин-2-илтиомочевины в реакционной массе присутствуют лишь в небольших количествах. Спектры ЯМР<sup>1</sup>H содержали сигналы протонов двух ароматических систем, а также двух СН-протонов триазинового цикла и два уширенных синглета NH-протонов. В связи с этим нами предположено, что в системе протекает параллельное взаимодействие исходной амидинотиомочевины и образующихся в реакционной массе нециклических интермедиатов с арилальдегидом по N2,N4-реакционному бинуклеофильному центру. Выделить и охарактеризовать продукты такого взаимодействия не представлялось возможным в виду одновременного протекания большого числа параллельных процессов. Однако, мониторинг ВЭЖХ/МС показал, что спустя 6-7 часов реакции большая часть интермедиатов в системе расходуется с образованием в качестве мажорного продукта реакции веществ, которым в последствии были присвоены структуры **56a-d**.

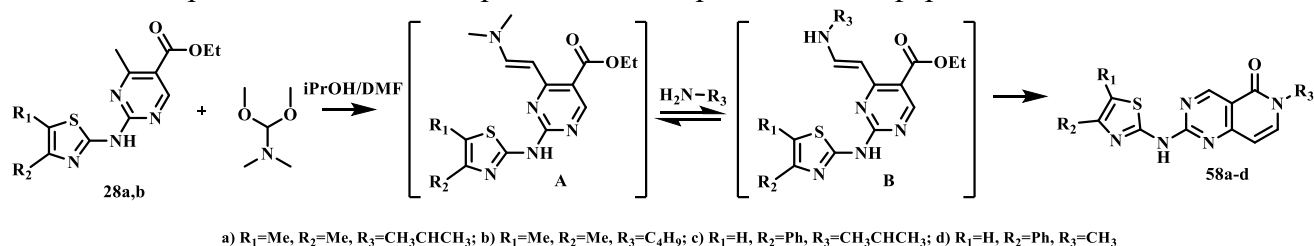
С целью поиска эффективных методов построения конденсированных азаетероциклических ансамблей исследована реакция метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты **8** с гидразин гидратом. Оптимальными условиями данного процесса являются кипячение исходных реагентов в среде изопропилового спирта. Вероятно, реакция начинается с отщепления метанола и образования промежуточного гидразида, который претерпевает внутримолекулярную конденсацию с отщеплением молекулы воды и образованием N-(3-оксо-2,3-дигидротиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-гуанидина **57**.



Структура соединения **57** охарактеризована данными ИК-спектроскопии. При сравнении спектра продукта со спектром исходного гуанидина видно, что полоса поглощения карбонильной группы при  $\nu_{\max} = 1680 \text{ см}^{-1}$ , характеристическая для спектра гуанидина **8**, отсутствует в ИК-спектре гуанидина **57**, как и полоса поглощения сложноэфирной группы при  $\nu_{\max} \approx 1720 \text{ см}^{-1}$ . Однако в спектре соединения **57** обнаружены характеристические полосы поглощения амидной группы при  $\nu_{\max} = 3400 \text{ см}^{-1}$ ,  $1670 \text{ см}^{-1}$  (полоса амид I),  $1560 \text{ см}^{-1}$  (полоса амид II).

Построение конденсированных гетероциклических систем возможно в том числе на основе полигетероциклических соединений, содержащих реакционноспособные функциональные группы в своей структуре. Так ранее полученные *N,N*-(пиримидин-2-ил)(тиазол-2-ил)амины **28**, содержащие экзоциклические метильную и карбэтоксильную группы в 4 и 5 положениях пиримидинового цикла, перспективны для получения конденсированных систем путем каскадного превращения с участием диметилацетата диметилформамида и последующей циклизации с алифатическими аминами.

На первой стадии происходит формирование *in situ* енаминопроизводного **A**, протекающие по метильной группе исходных аминов. По достижении полной конверсии исходных реагентов (контролируется ТСХ) вводили в реакционную массу эквимольное количество алифатического амина, приводящее к замещению *N,N*-диметиламиногруппы и последующему аннелированию пиридинового цикла с участием карбэтоксильного фрагмента интермедиата **B**. Оптимальными условиями проведения данной реакции является кипячение компонентов реакции в смеси изопропилового спирта и диметилформамида в соотношении 5:1.



Структура данных соединений подтверждена методами ВЭЖХ/МС и ЯМР<sup>1</sup>Н-спектроскопии. В спектрах ЯМР<sup>1</sup>Н присутствуют характеристические дублеты двух СН-протонов пиридинового цикла при 5,80-6,00 м.д. При этом в области 8,30-8,50 м.д. присутствует синглет, соответствующий СН-протону пиримидинового цикла. Наборы сигналов протонов алифатических заместителей присутствуют в соответствующих областях. Отсутствие сигналов протонов карбэтоксильного фрагмента дополнительно свидетельствуют о циклизации пиридиновых циклов с отщеплением молекулы этанола.

#### 4. Направления практического использования линейносвязанных и конденсированных систем, полученных в ходе исследований

##### 4.1. Исследование биологической активности полученных соединений

В целях поиска возможностей практического использования полученных соединений осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS. Компьютерное прогнозирование было осуществлено для всех полученных соединений. Таким образом, была рассчитана вероятная физиологическая активность для всех полученных соединений. В результате выявлено, что возможную высокую биологическую активность с вероятностью более 75 % могут проявлять 30 соединений.

Тиомочевины **19**, **20** и синтезированные на их основе аминотиазолильные производные **28b**, **29b** были исследованы на ингибирование киназ анапластической лимфомы (ALK, NPM1-ALK), мутантных форм эпидермального фактора роста (EGFR [L858R], EGFR T790M/L858R), сигнальных трансдьюсеров и активаторов белков транскрипции (Янус-киназы JAK2, JAK3). Выбор данной панели тирозинных протеинкиназ был обусловлен наличием в структуре многих их ингибиторов аминопиримидинового фрагмента. Иммуноферментный анализ (ELISA) проводился в два этапа: предварительный скрининг в одном повторе и перепроверка его результатов в двух повторах (если ингибирование в предварительном скрининге составляло более 50%) с определением концентрации полуингибирования IC<sub>50</sub> в двух повторах.

В отношении выбранной панели протеинкиназ ингибирующая активность соединения **29b** отсутствовала или оказалась незначительной. Наибольшее ингибирующее действие было отмечено для тиомочевины **19** против тирозинкиназы EGFR [L858R] (IC<sub>50</sub> 1.52 мкМ).

Структура	Тирозиновая протеинкиназа, степень ингибирования, %			
	NPM1-ALK	ALK	EGFR [L858R] [T790]	EGFR [L858R]
 19	35%	70%	62%	89%
 20	36%	70%	76%	86%
 29b	-	-	11%	10%

#### 4.2. Исследование антикоррозионной способности полученных соединений

В данной работе для оценки защитной способности полученных веществ, использовался натуральный гравиметрический метод анализа. Сущность метода заключалась в определении потери массы металлических образцов за время их пребывания в среде с ингибитором и без него, и последующей оценкой защитной способности ингибитора по изменению скорости коррозии.

В результате установлено, что лучшими ингибирующими свойствами среди синтезированных соединений обладает 1-пропил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион **48d**, 1-(4-пропил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион **49d**, 4-амино-6-меркаптооктил-1,3,5-триазин **13c** со степенями защиты 92,6%, 90,1% и 71,6% соответственно. В результате найдено, что при увеличении концентрации практически всех ингибиторов степень защиты стали в кислой среде растет. При этом прослеживается закономерность – с ростом длины и объемов заместителей в триазиновом цикле возрастает и степень защиты. Подобные закономерности влияния длины алифатического заместителя боковой цепи, а также концентрации ингибитора на степень защиты были выявлены в рамках ранних исследований кафедры органической химии ВГУ для производных аминотриазола.

#### ВЫВОДЫ

1. Доказано, что взаимодействие незамещенной амидинтиомочевины с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты идет по тиоамидному фрагменту с образованием метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты.

2. Найдено, что взаимодействие амидинтиомочевины с β-дикетонами, β-кетоефирами и этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира протекает с участием амидинового фрагмента субстрата с образованием различных пиримидин-2-илтиомочевин.

3. Найдено, что использование микроволнового инициирования реакций амидинтиомочевины и ее производных с α-галогенкарбонильными соединениями приводит к сокращению времени протекания процесса более, чем в 50 раз.

4. Установлено, что в результате реакции 1,3-тиазол-2-илгуанидинов с малеиновым ангидридом замыкается пятичленный цикл и образуются 2-(2-(1,3-тиазол-2-иламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил) уксусные кислоты

5. Найдено, что трехкомпонентное взаимодействие амидинтиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов приводит к неожиданному образованию этиловых эфиров 6-метил-4,8-диарил-2-тиоксо-1,3,4,9a-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-7-овых кислот вместо ожидаемых производных 4,5-дигидропиримидин-2-илтиомочевин, доказан предполагаемый маршрут данной реакции с помощью ВЭЖХ/МС-анализа.

6. Доказано, что реакции 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевин с электрофильными одноатомными циклизующими агентами протекает с образованием 2-тиоксо-1,2-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-онов

7. Впервые обнаружено ингибирующее действие этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-

дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты в отношении различных протеинкиназ. Выявлена антикоррозионная активность при кислотной коррозии для некоторых полученных соединений.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Синтез новых тиазолов на основе реакции N-арил-N'-хиназолин-2-иламидинотиомочевин с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями / Х. С. Шихалиев, А.А. Кружилин [и др.] // Бутлеровские сообщения .— Казань, 2017 .— Т. 49, № 1. - С. 64-70
2. Взаимодействие тиазол-2-илгуанидина с 3,3-диметиламино-1-фенилпропенами / А. А. Кружилин [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. — Воронеж, 2018 .— № 2. - С. 14-18
3. Каскадная рециклизация n-арилмалеимидов при взаимодействии с бинуклеофилами как общий метод построения гидрированных гетероциклических систем / Ю. А. Ковыгин, А.А. Кружилин [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. — Воронеж, 2018 .— № 4. - С. 15-24
4. Corrosion of  $\alpha$ -Brass in Solutions Containing Chloride Ions and 3-Mercaptoalkyl-5-amino-1H-1,2,4-triazoles / О. А. Козадеров, А.А. Кружилин [и др.] // Applied Sciences — Bucharest, 2019.
5. Синтез замещенных аминопиримидинов – новых перспективных ингибиторов тирозиновых киназ / Н. В. Столповская, А.А. Кружилин [и др.] // Журнал органической химии. – 2019. – Vol. 55. – № 9. – P. 1406-1414.
6. Ингибиторы коррозии меди и медьсодержащих сплавов на основе 5-алкилсульфинил-3-амино-1,2,4-триазолов: пат. 2690124 Рос. Федерация: МПК С23F11/16 / Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Д.С. Шевцов, А.А. Кружилин, Е.С. Комарова, И.Д. Зарцын; заявитель и патентообладатель Воронежский государственный университет. – № 2018129531; заявл. 13.08.2018; опубл. 30.05.2019 – Москва, 2019.
7. Ингибиторы коррозии меди и медьсодержащих сплавов на основе 5-алкилсульфонил-3-амино-1,2,4-триазолов: пат. 2689831 Рос. Федерация: МПК С23F11/16 / Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Д.С. Шевцов, А.А. Кружилин, Е.С. Комарова, Д.Ю. Вандышев, И.Д. Зарцын; заявитель и патентообладатель Воронежский государственный университет. – № 2018129530; заявл. 13.08.2018; опубл. 29.05.2019. – Москва, 2019.
8. Взаимодействие 1-арил-3-N-хиназолин-2-иламидинотиомочевин с некоторыми галогенкарбонильными соединениями / Х.С. Шихалиев, Н.В. Столповская, А.А. Кружилин // IV Всероссийская конференция по органической химии, 22-27 нояб. 2015 г., Москва : сборник тезисов .— Москва, 2015 .— С. 171
9. Особенности реакции N-арил-N'-хиназолин-2-иламидинотиомочевин с 1,3-дикарбонильными соединениями / А. В. Зорина, А.А. Кружилин [и др.] // МОБИ-ХимФарма2017: сборник тезисов докладов 3-го Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017 .— Москва, 2017 .— С. 92
10. Новые перспективные ингибиторы тирозинкиназы EGFR в ряду замещенных пиримидинов / Н. В. Столповская, А.А. Кружилин [и др.] // МОБИ-ХимФарма2017 : сборник тезисов докладов 3-го Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017 .— Москва, 2017 .— С. 119
11. Синтез и исследование ингибирующих свойств замещенных аминопиримидинов на основе амидинотиомочевины / А. А. Кружилин [и др.] // Современные векторы устойчивого развития общества: роль химической науки и образования: материалы 1-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым. — Астрахань, 2019 .— С. 36-37.
12. Кружилин А. А. Based on certain amidinothioureas method of obtaining 4-heteryl-1-phenyl-1,3,5-triazine-2 (1h)-thiones / А. А. Кружилин, Н. В. Столповская, Х. С. Шихалиев // Markovnikov Congress on Organic Chemistry : book of abstracts : poster presentations .— Москва, 2019 .— P. 122.

В изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования научных результатов, представлены работы №№ 1-5.