

Синтез и применение производных 2-аминопиримидина в качестве ключевых интермедиатов химического синтеза биомолекул

Е.В.Королева, К.Н.Гусак, Ж.В.Игнатович

*Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси
220141 Минск, ул. Ф.Скорины, 36, Республика Беларусь, факс + 374 (17) 285 – 9299*

В обзоре систематизированы литературные данные по основным подходам к формированию гетероциклической системы 2-аминопиримидина — одного из важнейших фармакофоров, определяющего биологические свойства его производных. Рассмотрены основные химические превращения функционализированных 2-аминопиримидинов и их применение в синтезе современных лекарственных средств.

Библиография — 147 ссылок.

Оглавление

I. Введение	720
II. Современная методология синтеза 2-аминопиримидинов	721
III. Химические свойства производных 2-аминопиримидина	730
IV. Лекарственные препараты на основе производных 2-аминопиримидина и примеры их синтеза	735

I. Введение

Пиримидиновый цикл определяет свойства многих природных и синтетических биомолекул. Он является ключевым структурным фрагментом жизнеобеспечивающих веществ — витаминов, коферментов, мочевой кислоты — и лекарственных препаратов, таких как Веронал, Сульфадiazин, Фторурацил, Гливек, Розувастатин. С учетом того что аминопиримидиновый цикл входит в состав нуклеиновых оснований ДНК и РНК — наиболее значимых составляющих живой клетки, — значение этих соединений в природе трудно переоценить.

На основе 2-аминопиримидина получены производные, широкий спектр биологической активности которых делает их привлекательными объектами для органического синтеза

Е.В.Королева. Доктор химических наук, главный научный сотрудник Института химии новых материалов НАН Беларуси. Телефон: + 375(17)237 – 6798, e-mail: evk@ichnm.basnet.by
Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, органический синтез биомолекул.

К.Н.Гусак. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник того же института. Телефон: + 375(17)237 – 6798, e-mail: evk@ichnm.basnet.by

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, мультикомпонентные реакции в органическом синтезе.

Ж.И.Игнатович. Младший научный сотрудник того же института. Телефон: + 375(17)237 – 6798, e-mail: evk@ichnm.basnet.by
Область научных интересов: синтез гетероциклических соединений.

Дата поступления 22 октября 2009 г.

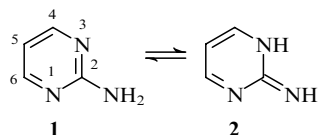
на протяжении многих десятилетий и обуславливает интерес к разработке новых методов их получения. Поиск в ряду 2-аминопиримидинов специфических ингибиторов киназ, увенчавшийся в 1995 г. открытием препарата Гливек, вновь привлек внимание к направленному синтезу таких производных как потенциальных противоопухолевых препаратов.

В опубликованном ранее обзоре¹ по пиримидинам, включающем литературные данные до 1960 г., обобщены сведения о различных производных, в том числе об изомерных моно-, ди- и триаминопиримидинах. С этого времени исчерпывающего обзора по данной тематике не было, несмотря на множество появившихся с тех пор оригинальных работ по синтезу и применению 2-аминопиримидинов. В монографиях^{2,3}, вышедших в 1987 и 1994 гг., 2-аминопиримидины выделены в отдельный раздел, однако в первой описаны лишь методы получения таких соединений, основанные на реакции внутримолекулярной циклизации с участием нитрильной и аминогрупп; а во второй даны краткие сведения информационно-библиографического характера. В настоящей работе рассмотрены публикации двух последних десятилетий по получению и химическим свойствам производных 2-аминопиримидина, а также по их применению в синтезе биологически активных соединений.

2-Аминопиримидин благодаря подвижности протонов аминогруппы может существовать в двух таутомерных формах. В данном обзоре 2-аминопиримидины рассматриваются в соответствии с номенклатурой ИЮПАК как производные ароматического пиримидинового цикла с расположением двойных связей и нумерацией атомов, соответствующими структуре **1**. В ряде случаев в литературе для дигидропроизводных 2-аминопиримидина указываются различные номера гидрированных атомов и/или заместители

лей, что связано с равнозначностью симметрично расположенных положений 4 и 6 молекулы.

Изомерный 2-аминогидроксипиримидин (**2**) и его производные рассматриваются в случаях, когда они образуются в ходе реакции и в такой форме представлены в оригинальной работе.



II. Современная методология синтеза 2-аминопиримидинов

Методология получения замещенных пиримидинов основана на двух общих подходах. Первый подход заключается в построении гетероцикла с использованием реакций конденсации из фрагментов, содержащих необходимые заместители. Во втором — введение аминогруппы в сформированный пиримидиновый цикл осуществляется обменом заместителя в положении 2. Второй подход менее эффективен и дает целевые продукты с невысоким выходом, особенно в случае реакций с ариламинами, требующих использования большого избытка нуклеофила.

1. Реакции конденсации

Пиримидиновый цикл можно сформировать реакциями конденсации, которые различаются сочетающимися фрагментами (варианты *a–e* на рис. 1).

Для получения 2-аминопиримидинов наиболее широко используется конвергентный синтез (вариант *a*), который часто называют «обычным синтезом». В основе метода *a* (см. рис. 1) лежит конденсация диэлектрофилов, содержащих цепочку из трех атомов углерода и карбонильную, сложноэфирную или нитрильную функцию, с динуклеофилами, содержащим фрагмент N—C—N. Если динуклеофильной компонентой является гуанидин, то одновременно с формированием пиримидинового цикла в положение 2 вводится аминогруппа. Замещенные по аминогруппе 2-аминопиримидины образуются в реакциях с алкил-, арил- и арилсульфонилгуанидинами, а также с дициандиамидом.

В качестве диэлектрофильной компоненты используются β-дикарбонильные соединения и их производные — β-кетоспирты, β-кетонитрилы, хлорангидриды кислот, концевые функциональные фрагменты которых способны реагировать с динуклеофилами. Конденсацию проводят в полярном рас-

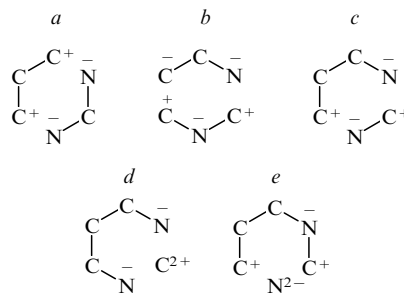


Рис. 1. Варианты конденсации реагентов при образовании пиримидинового цикла.

творителе при нагревании в присутствии конденсирующего агента, в ряде случаев — при сплавлении реагентов. Выходы 2-аминопиримидинов, содержащих различные заместители в цикле (Alk, Ar, Het, CF₃, CHF₂, OH, CO₂Et, CN, NHCOAr), обычно составляют 60–95%.^{2,3}

При исследовании реакций ацетилацетона и диметилмалоната с гуанидином (**3**) установлено, что скоростью определяющей стадией является 1,2-присоединение амина к наиболее реакционноспособной карбонильной группе. Образование производных 2-аминопиримидина **4**, **5** происходит в результате отщепления воды или метилового спирта (схема 1).⁵ По-видимому, аналогично протекает реакция гуанидина с метилацетоацетатом и 4,4,4-триметоксибутан-2-оном, в результате которой образуются соединения **6**, **7** (схема 2). В литературе описаны экспериментальные детали десятков примеров таких реакций с участием различных амидинов, которые суммированы в обзоре³.

На основе фторированных β-дикетонатов осуществлен препаративный синтез фторзамещенных 2-аминопиримидинов — аналогов известных противоопухолевых препаратов Фторурацила и Фторафура.^{6–11}

В качестве диэлектрофилов часто используются синтетические эквиваленты β-дикарбонильных соединений — α,β-непредельные альдегиды, кетоны, нитрилы, карбоновые кислоты и/или их латентные формы (алкоголяты гидроксикетонов, ацетали, β-сульфанил- и β-диметиламинопроизводные α,β-ненасыщенных кетонов).^{7,12–16}

Реакция гуанидина с α,β-непредельными кетонами, альдегидами или нитрилами начинается с нуклеофильной атаки NH₂-группой активированной двойной связи (присоединение по Михаэлю) с последующим замыканием цикла и дегидратацией. На последней стадии должно происходить окисление образовавшегося дигидропиримидина. Для облегчения процесса дегидрирования дигидро-2-аминопиримидинов кон-

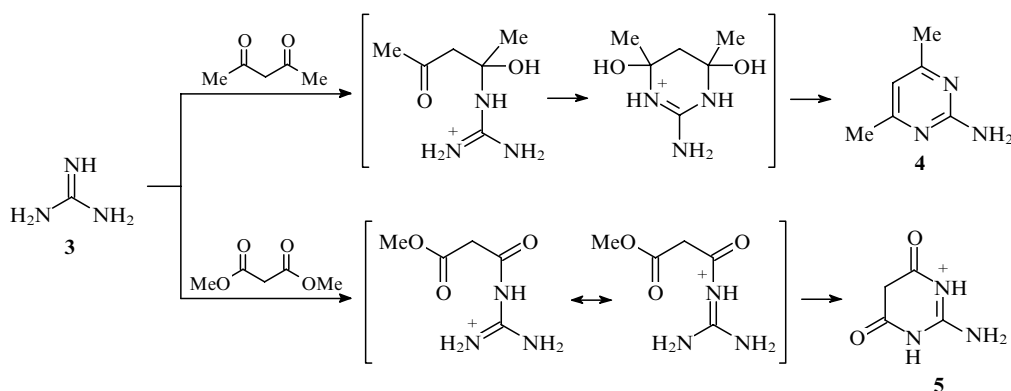
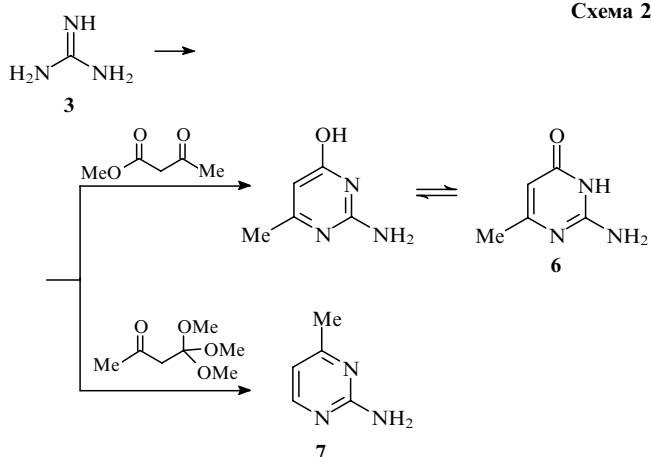
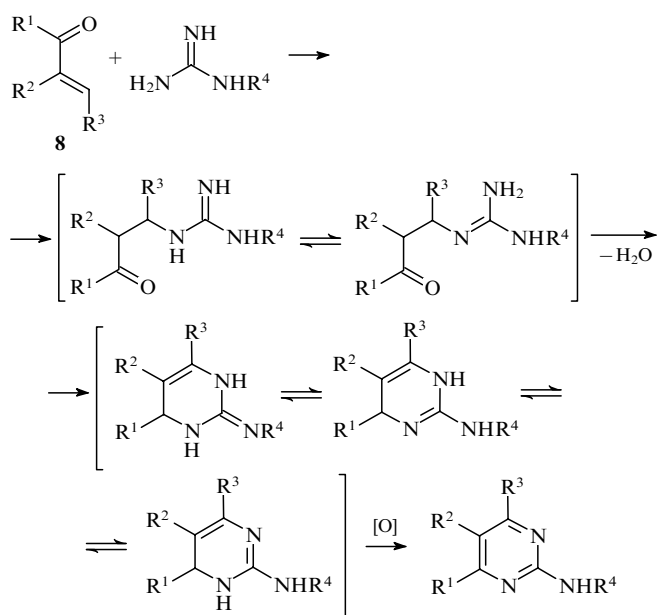


Схема 1



денсацию α,β -непредельных карбонильных соединений **8** с гуанидинами или их солями (гидрохлоридом, карбонатом) проводят в токе сухого воздуха в диметилсульфоксиде, обладающем окислительными свойствами, с использованием цеолитов в качестве катализаторов и дегидратирующих средств.¹⁵

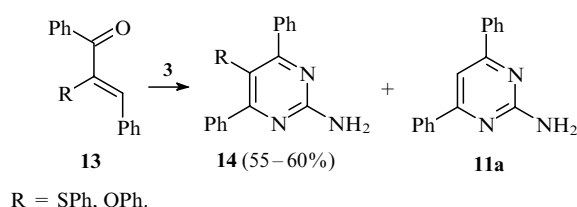


$R^1 = \text{Me, Ph}; R^2, R^3 = \text{H, Me, Ph}; R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_4; R^4 = \text{H, Ac.}$

Халконы **9** реагируют с карбонатом гуанидиния аналогично, — путем 1,2- или 1,4-присоединения гуанидина (**3**) к халкону с последующими циклизацией и дегидратацией интермедиатов в дигидропиримидины **10**. Последние претерпевают гидридный сдвиг и превращаются в ароматические 2-амино-4,6-диарилпиримидины **11**.^{13, 17, 18} Следует отметить, что в препаративных синтезах при конденсации гуанидина (**3**) с халконами и/или их гетероциклическими (тиенильными, фурильными) аналогами обычно образуются дигидропиримидины **10**, а ароматические продукты получают только при использовании микроколичеств реагентов за счет окисления интермедиатов кислородом воздуха. Поэтому синтез (гет)арилзамещенных 2-аминопиримидинов обычно проводят с использованием окислителя — пероксида водорода, — при этом соединения **11** образуются с выходом 60% (схема 3).^{12, 14, 17, 19–21}

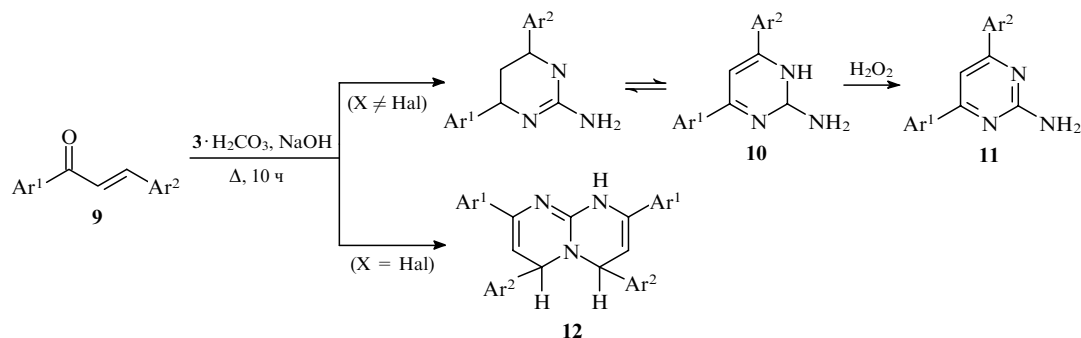
Реакции 4-метокси-, 4- и 2-гидроксиалконов **9** ($X = 4\text{-MeO, 4-OH, 2-OH}$) с гуанидином (**3**) сразу приводят к 4,6-диарилзамещенным 2-аминопиримидинам **11** ($X = 4\text{-MeO, 4-OH, 2-OH}$). 4-Галогензамещенные халконы **9** ($X = \text{Cl, Br}$) в этих условиях образуют только соответствующие дигидропроизводные **10**, которые стабилизируются в виде солей. При нагревании в диметилформамиде происходит их ароматизация с образованием 2-амино-4,6-диарилпиримидинов в результате окисления атмосферным кислородом. Кроме дигидропиримидинов 4-хлор- и 4-бромхалконы образуют 2,4,6,8-тетраарил-1,6-дигидро-4*H*-пиридино[1,2-*a*]пиридин-5(1*H*)-дин-12.¹² Соотношение продуктов **11**:**12** в случае $X = \text{Cl}$ составляет 3:2, а в случае $X = \text{Br}$ — 25:1.

В реакциях 2-замещенных халконов **13** с гуанидином (**3**) получают как 5-замещенные пиримидины **14**, так и незамещенный в положении 5 2-амино-4,6-дифенилпиридин (**11**, $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$).¹⁴



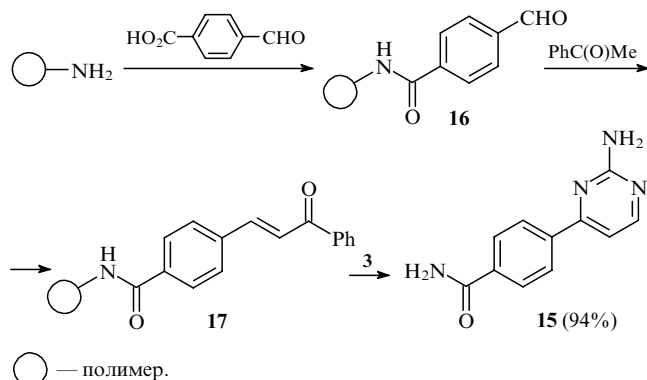
При проведении конденсации гуанидина с α,β -непредельными кетонами (или их предшественниками) практически количественные выходы 2-аминопиримидинов достигаются при использовании реагентов, иммобилизованных на твердофазных подложках из различных полимеров и смол. Так, в синтезе 4-(2-аминопиридин-4-ил)бензамида (**15**) ключевой формилбензамид **16** образуется

Схема 3



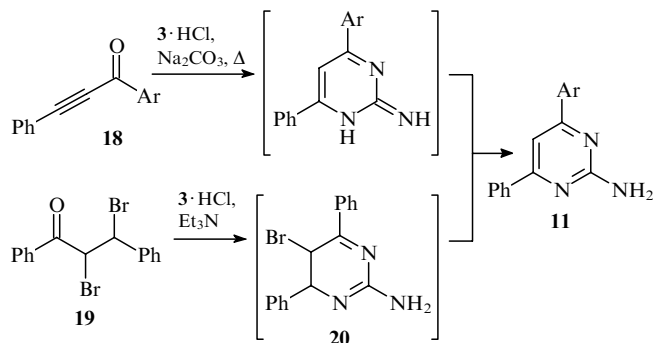
$\text{Ar}^1, \text{Ar}^2 = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H, 2-OH, 4-OH, 4-Cl, 4-Br, 4-OMe}$), 2-тиенил (Th), 2-фурил (Fu).

при аминоллизе 4-формилбензойной кислоты под действием аминогруппы носителя. Взаимодействие формилбензамида **16** с ацетофеноном приводит к α,β -ненасыщенному кетону **17**, который конденсируется с гуанидином в аминопиримидин **15**.^{22, 23}

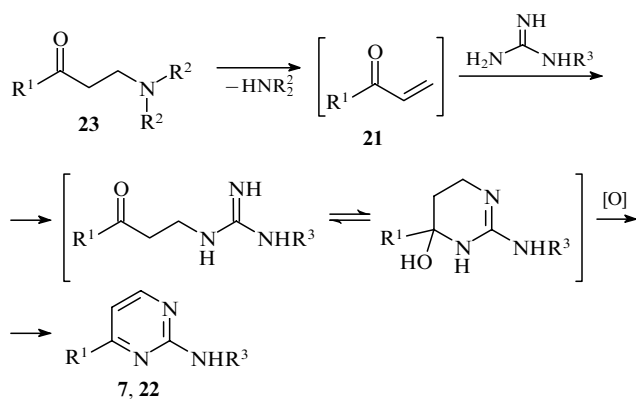


Несмотря на высокий выход и чистоту образующихся продуктов, твердофазные синтезы в настоящее время мало применяются для получения 2-аминопиримидинов из-за трудоемкости и сложности аппаратного оформления процессов, а также из-за высокой стоимости носителей.

При нагревании ароилфенилацетиленов **18** с гуанидином образуются 2-амино-4-арил-6-фенилпиримидины **11**. 2-Амино-4,6-дифенилпиримидин (**11a**) получен также конденсацией гуанидина с дибромидом халкона **19** в присутствии Et_3N , причем первоначально образующийся 2-амино-5-бром-4,6-дифенил-5,6-дигидропиримидин **20** в условиях реакции неустойчив и стабилизируется путем отщепления HBr .²⁴

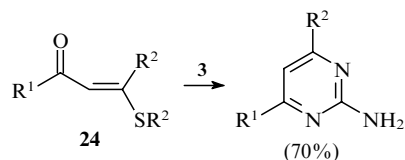


Поскольку метил- и фенилвинилкетоны **21** не удалось ввести в конденсацию с гуанидином из-за их полимеризации в ходе реакции, для получения аминопиримидинов **7** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$) и **22** использовали предшественники винилкетонов — кетооснования Манниха **23**.²⁵



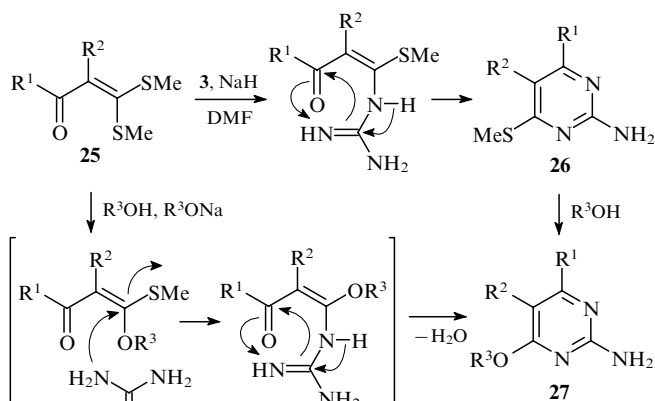
$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Ac}.$

В 80-х годах прошлого столетия в качестве эффективных синтонов для синтеза 2-аминопиримидинов были предложены моно- и ди- β -сульфанилпроизводные α,β -ненасыщенных кетонов. Эти соединения содержат два реакционных центра для нуклеофильной атаки (атомы C(1) и C(3)) и обладают минимальной склонностью к полимеризации. При взаимодействии с гуанидином сульфанил- α,β -еноны **24** образуют соответствующие 2-аминопиримидины.²⁶



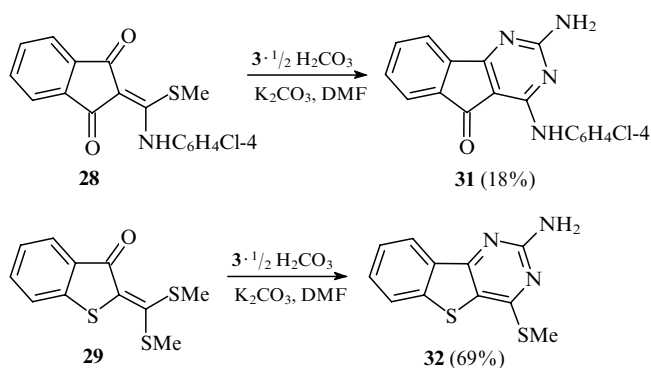
$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Ph}.$

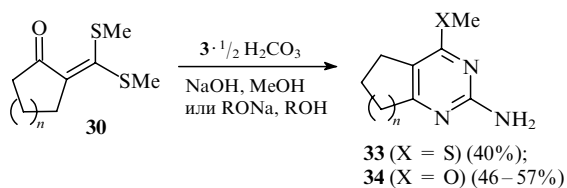
Аналогично конденсируются с гуанидином и *S,S*-ацетали ацилкетена **25**, причем в зависимости от применяемого основания и растворителя (система NaH –ДМФА или RONa – ROH) получают 4-метилтио- (**26**) или 4-алкокси-2-аминопиримидины (**27**) с выходами 35–50%.²⁶



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i.$

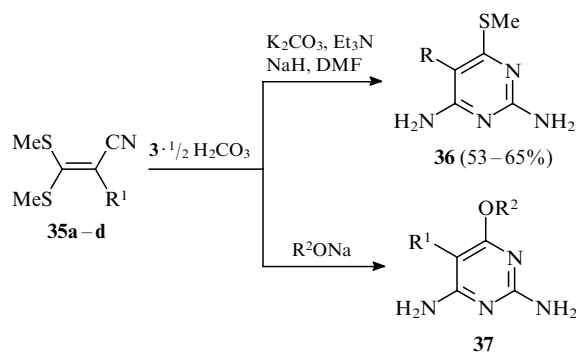
Конденсация моно- и дитиоацеталей циклических кетонов (например, соединений **28–30**) с гуанидином в присутствии поташа приводит к 2-аминопиримидинам **31–34**, аннелированным инденоновым, тиюфеновым или алифатическим циклом. В метанольном растворе NaOH при комнатной температуре *S,S*-ацетали циклоалкандионов **30** дают 4-метилтиопиримидины **33**, а при нагревании в алифатическом спирте в присутствии алколята натрия — 4-алкокси-2-аминопиримидины **34**.^{26, 27}



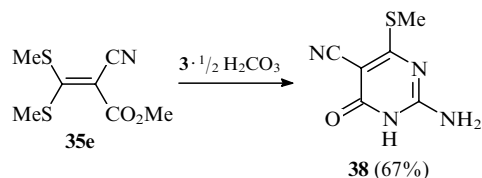


$n = 1-3$; R = Me, Et.

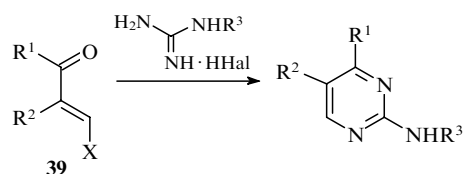
Конденсацией α -цианокетен-*S,S*-ацеталей **35a–d** с гуанидином в присутствии поташа получены 2,4-диаминопиримидины **36** с серосодержащим заместителем в цикле. При использовании в качестве оснований алкоколятов натрия в этой реакции образуются 6-алкокси-2,4-диаминопиримидины **37**, поскольку нуклеофильное замещение метилтиогруппы алкоксид-ионом может происходить как в исходном тиоацетале, так и в образовавшемся пиримидине. Конденсация гидрохлорида гуанидина с дитиоацеталем кетена **35e** дает полифункциональный 2-амино-5-оксопиримидин **38** в результате участия сложнэфирной группы исходного соединения в процессе формирования гетероцикла.^{26–28}



R¹ = CN (a), Ph (b), 4-ClC₆H₄ (c), 4-MeOC₆H₄ (d); R² = Et, Prⁱ.



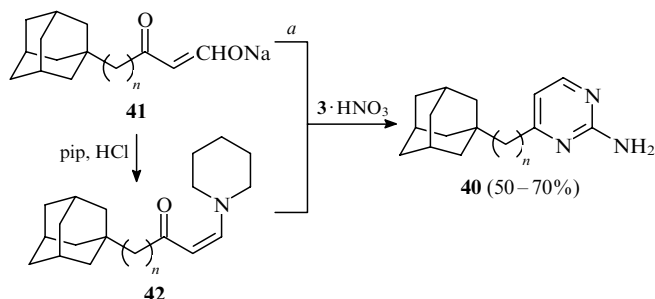
Эффективными диэлектрофилами в синтезе 2-аминопиримидинов являются также диметиламино- и алкоксипроизводные α,β -ненасыщенных кетонов **39** — винилоли амидов (X = NMe₂) и енольные эфиры (X = OAlk). Производные **39** при конденсации с алкил(арил)гуанидинами при кипячении в этаноле превращаются в соответствующие алкил-, арил- или гетарилзамещенные 2-аминопиримидины.²⁹ Циклические кетоны в этой конденсации дают 2-аминопиримидины, аннелированные карбо- (C₅–C₁₂) или гетероциклами, с выходами 35–75%.



X = NMe₂, OAlk; R¹, R² = Alk, Ar, SO₂Ph, Het; R³ = Alk, Ar.

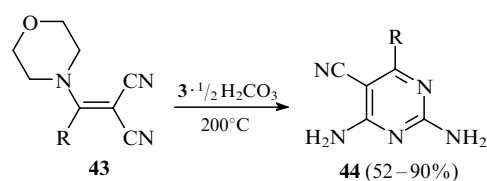
На основе реакции производных арилгуанидина с диметиламинопропенами, содержащими гетарильный заместитель, разработан универсальный метод синтеза широкого круга 2-ариламинопиримидинов.^{30–33}

Примером использования стабилизированных в виде солей енольных производных является синтез адамантильных производных 2-аминопиримидина **40**. Реакция гуанидина с эквимольным количеством натриевой соли 3-(1-адамантил)-1-гидроксипроп-1-ен-3-она **41** ($n = 1$) протекает при кипячении смеси реагентов в 50%-ном водном этаноле.³⁴ Аналогичный продукт можно получить через образование пиперидинового производного **42**.



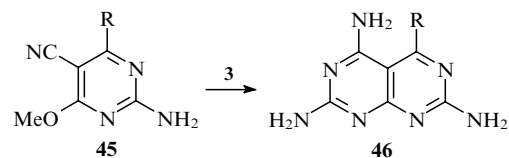
a — EtOH, Δ ; $n = 0, 1$; pip — пиперидин.

В качестве диэлектрофилов можно использовать динитрилы, активированные енольными или енаминовыми производными кетонов. Так, енаминодинитрилы **43** реагируют с карбонатом гуанидина при 200°C с образованием 2,4-диаминопиримидин-5-карбонитрилов **44**.²⁷



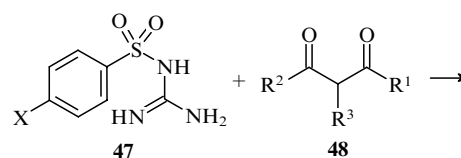
R = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 2-Th, Bn.

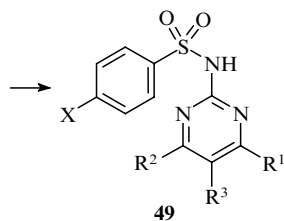
Полученные аналогичным образом 4-алкоксизамещенные пиримидинкарбонитрилы способны выступать в качестве диэлектрофилов, образуя с гуанидином производные пиримидо[4,5-*d*]пиримидина. Например, конденсация 2-амино-4-арил(алкил)-6-метоксипиримидин-5-карбонитрила **45** с соединением **3** приводит к 2,5,7-триамино-4-*R*-пиримидо[4,5-*d*]пиримидину **46** с хорошим выходом. Эта реакция лежит в основе эффективного метода синтеза ряда лекарственных препаратов, содержащих пиримидо[4,5-*d*]пиримидиновый цикл.³⁵



R = Alk, Ar.

Арилсульфонилгуанидины **47** реагируют с фторсодержащими дикарбонильными производными **48** с образованием 2-арилсульфониламинопиримидинов **49** с препаративными выходами.

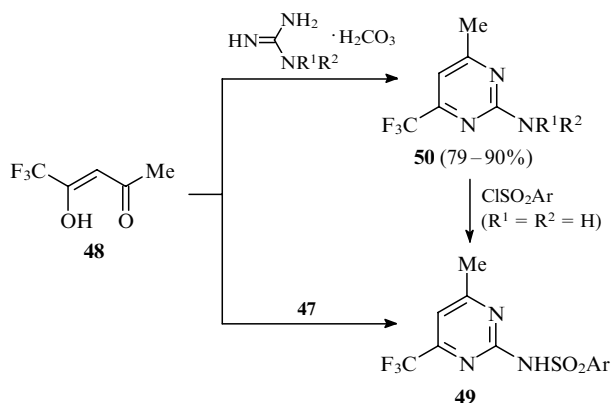




$R^1 = \text{CF}_3, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{Me, Et, Pr}^i, \text{Bu}^t, \text{iso-C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_m\text{F}_{2m+1}$ ($m = 1-7$); $R^3 = \text{H, Alk}$; $X = \text{H, Me}$.

Этим способом из трифторацетилацетона **48** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CF}_3$, $R^3 = \text{H}$) и арилсульфонилгуанидинов **47** были получены соединения **49** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CF}_3$, $R^3 = \text{H}$) — биологически активные фторированные аналоги известного лекарственного препарата Сульфаметазина.⁷

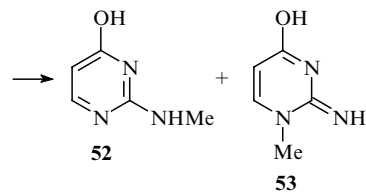
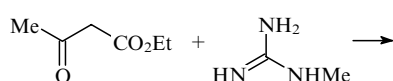
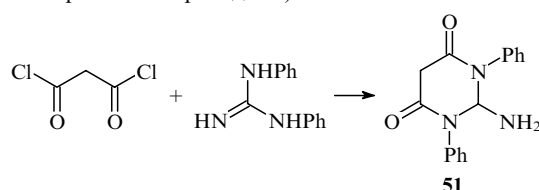
Сплавлением трифторацетилацетона с карбонатами гуанидиния и 4-толилгуанидиния, с сульфатом *N*-(2-гидрокси-этил)-*N*-метилгуанидиния или нагреванием спиртовых растворов данных реагентов синтезированы 2-амино-4-трифторметилпиримидины **50**.^{8,9,11} Соединение **50a** ($R^1 = R^2 = \text{H}$) при взаимодействии с арилсульфонилхлоридом превращается в пиримидин **49** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CF}_3$, $R^3 = \text{H}$).



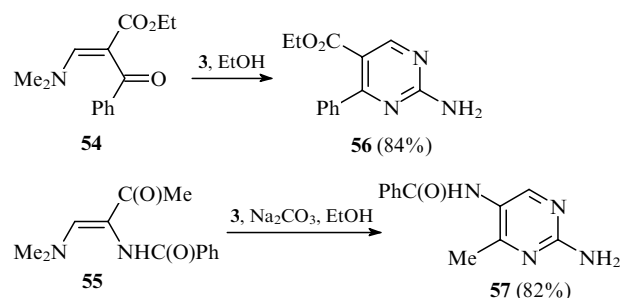
$R^1 = \text{H}; R^2 = \text{H, 4-MeC}_6\text{H}_4$; $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{HO(CH}_2)_2$.

α, β -Непредельные кетоны и/или кетооснования Манниха реагируют с натриевыми солями сульфонилгуанидинов, образуя соответствующие 2-сульфониламинопиримидины с небольшими выходами (12–17%).³⁶

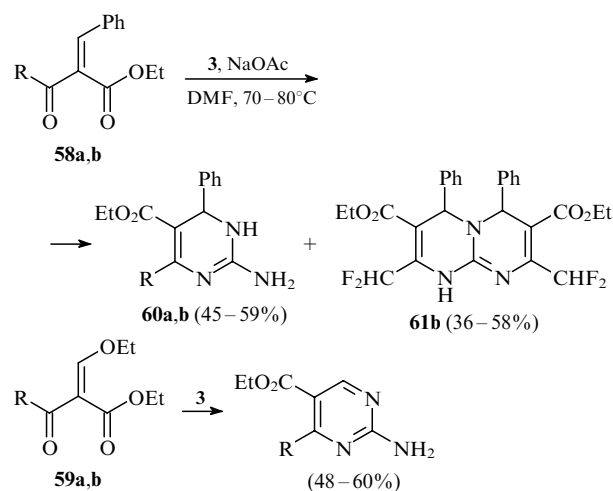
Конденсация *N,N'*-дифенилгуанидина с дихлорангидридом малоновой кислоты приводит к 2-амино-1,3-дифенилгексагидропиримидин-4,6-диону (**51**), а в реакции метилгуанидина с ацетоуксусным эфиром наряду с 2-метиламинопиримидином **52** получено изомерное *N*-метилированное соединение **53** (выходы и соотношение продуктов в оригинальной работе не приведены).¹



При взаимодействии гуанидина с этил-2-бензоил-3-(диметиламино)акрилатом (**54**) и (*Z*)-3-бензоиламино-4-диметиламинобут-3-ен-2-оном (**55**) образуются соответственно этоксикарбонил- (**56**) и бензоиламидо-2-аминопиримидины (**57**). В молекуле бензоилакрилата **54** сложноэфирная группа, как менее реакционноспособная по сравнению с карбонильной группой кетона, не участвует в формировании пиримидинового цикла, а вводится в него в качестве заместителя при атоме C(5).³⁷

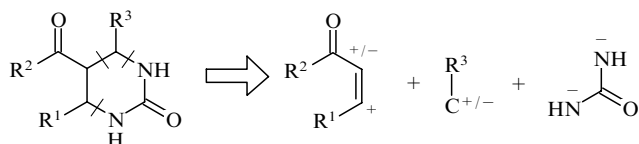


Реакция гуанидина с 2-бензилиден- (**58a,b**) и 2-этоксиметилиден-3-оксо-3-(фторалкил)пропионатами (**59a,b**) открывает путь к синтезу 2-аминопиримидинов, содержащих в молекуле фторалкильный заместитель наряду со сложноэфирной группой. В случае бензилиденовых производных **58a,b** реакция останавливается на стадии образования этил-2-амино-6-фенил-4-фторалкил-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилатов **60a,b**. По-видимому, фенильный заместитель в образующемся дигидропиримидиновом цикле препятствует его окислению. В реакции эфира **58b** с диформетильным заместителем в качестве побочного продукта образуется диэтил-4,6-дифенил-2,8-бис(диформетил)-1,6-дигидро-4*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидин-3,7-дикарбоксилат (**61b**) — продукт взаимодействия первичного продукта конденсации **60b** с находящимся в реакционной смеси исходным кето-эфиром **58b**.³⁸

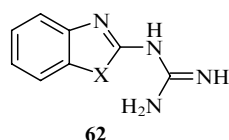


$R = \text{CF}_3$ (**a**), HCF_2 (**b**).

В синтезе 2-аминопиримидинов используют также трехкомпонентную конденсацию аминов, альдегидов и СН-кислот, получившую развитие в последние годы.^{39,40} Данный метод построения пиримидинового цикла, основанный на использовании β-дикарбонильных соединений в качестве поставщиков двухуглеродного фрагмента (см. приведенную ниже ретросинтетическую схему, в которой одна из карбонильных групп остается незатронутой, известен под названием реакции Биджинелли.⁴



В этой реакции с СН-кислотами и ортоэфирами были изучены бензоксазолил- и бензотиазолилгуанидины **62** (схемы 4, 5).⁴¹



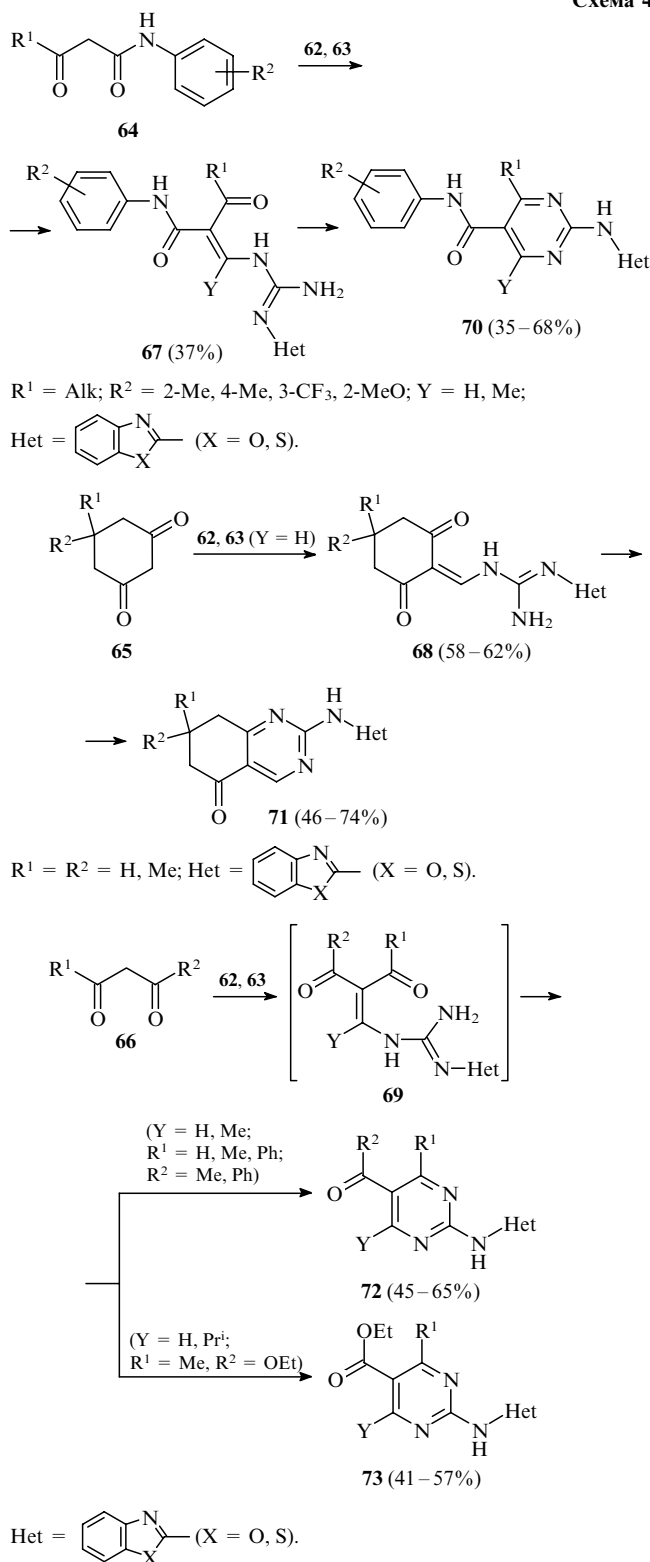
X = O, S.

Ортоэфиры YC(OEt)₃ (**63**) взаимодействуют с СН-кислотами **64–66**, затем к двойной связи образующегося енона (ендиона, непредельного кетоэфира) присоединяется гуанидин **62**, давая промежуточные линейные продукты присоединения **67–69** (см. схему 4). Последние с участием карбонильной группы СН-кислотной компоненты и второй аминогруппы динуклеофила циклизуются в гетарилзамещенные 2-аминопиримидины **70–73**. Конденсация линейных β-дикетонов **66** (R = Me, Ph) с гетарилгуанидинами **62** и ортоэфирами протекает при кипячении смеси реагентов в избытке ортоэфира в течение 20–40 мин. В случае циклических дикетонов **65** стадия конденсации сопряжена с большими стерическими препятствиями. По этой причине для менее реакционноспособного бензоксазолилгуанидина **62** (X = O) промежуточные соединения **68** (X = O) были выделены в индивидуальном виде, а их циклизацию проводили путем нагревания в уксусной кислоте с ацетатом натрия. Более реакционноспособный бензотиазолилгуанидин **62** (X = S) сразу образовывал циклические продукты **71** (см. схему 4).⁴¹

Реакция гетарилгуанидинов **62** и ортоэфиров **63** с β-кетоэфирами **66** (R² = OEt), при которой возможно образование двух интермедиатов, приводит к единственному продукту циклизации — 5-этоксикарбонилпиримидину **73**. Очевидно, внутримолекулярной циклизации подвергается интермедиат **69** с пространственно сближенными амино- и карбонильной (а не сложноэфирной!) группами.^{41–43} Следует отметить, что в отличие от классической реакции Биджинелли, проводимой с использованием (тио)мочевин и завершающейся образованием 3,4-дигидро(тио)оксопиримидинов, конденсация гетарилгуанидинов с ортоэфирами и СН-кислотами сопровождается ароматизацией дигидропиримидинового цикла.

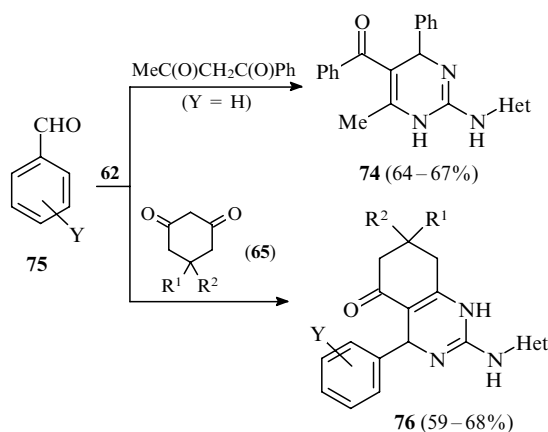
Производные 1,4-дигидропиримидина **74** образуются также в результате трехкомпонентной конденсации гетарилгуанидинов **62** с бензоилацетоном и бензальдегидами **75** (схема 5). Трехкомпонентная конденсация гетарилгуанидинов **62**, циклических β-дикетонов **65** и ароматических альдегидов **75** приводит к анелированным циклогексаном 2-гетариламино-1,4-дигидропиримидинам **76** — арилгет-

Схема 4

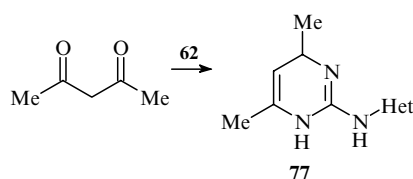


арилзамещенным гексагидрохиназолином.⁴² В случае более реакционноспособного ацетилацетона, легко вступающего в двухкомпонентную конденсацию с гуанидином **62** в отсутствие третьего компонента (альдегида), получают 2-бензокса(тиа)золиламино-4,6-диметилпиримидины **77** (см. схему 5).⁴³

Схема 5

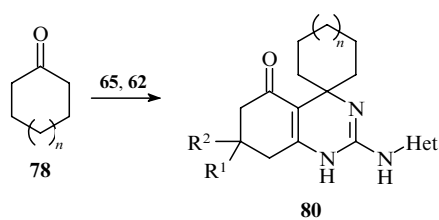
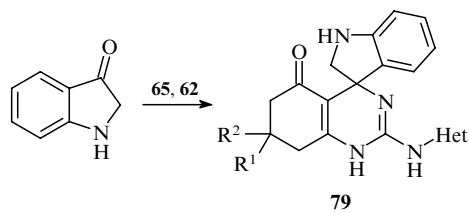


Y = H, Cl; R¹ = H, Me; R² = H, Me, 4-FC₆H₄.



Het = (X = O, S);

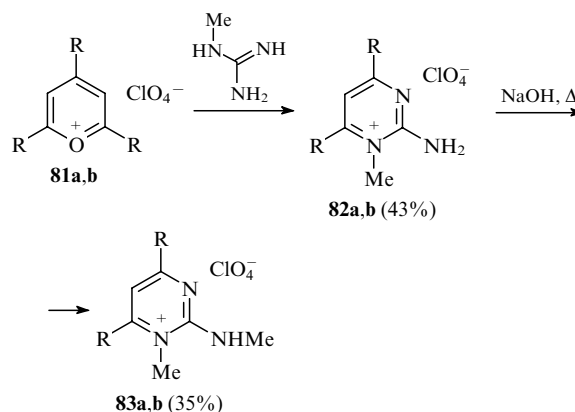
При использовании в реакции с гетарилгуанидинами **62** и циклическими β-дикетонами **65** вместо бензальдегидов циклических кетонов **78** или изатина образуются соответствующие спироcondensированные соединения **79**, **80**, содержащие фрагменты 2-амино-1,4-дигидропиримидина.⁴³



Het = (X = O, S);

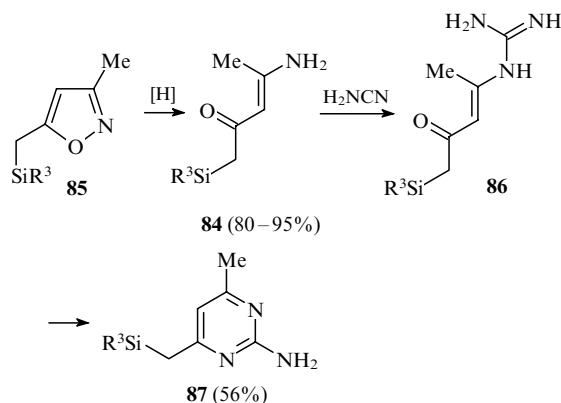
R¹ = H, Me; R² = H, Me, 4-FC₆H₄; n = 0, 1.

Известно несколько примеров синтеза 2-аминопиримидинов, основанных на рециклизации латентных форм α,β-непредельных карбонильных соединений — пирилевых солей и 5-(силилметил)изоксазолов. Например, при кипячении перхлоратов 2,4,6-триарилпирилия (**81a,b**) с метилгуанидином в этаноле образуются перхлораты 2-амино-4,6-диарил-1-метилпиримидиния (**82a,b**). Перегруппировка по Димроту полученных солей приводит к перхлоратам 4,6-диарил-2-метилиминопиримидина (**83a,b**).⁴⁴



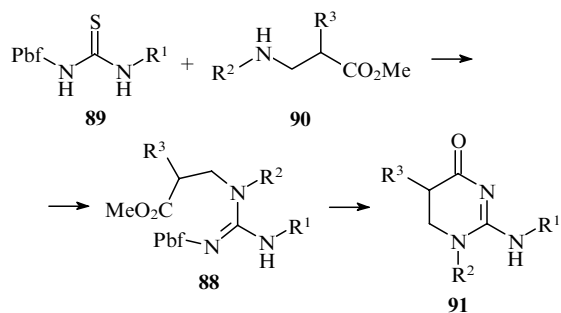
R = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**).

Силилзамещенные β-аминоеноны **84**, полученные каталитическим гидрогенолизом 3-метил-5-(силилметил)изоксазолов **85**, характеризуются различной устойчивостью, зависящей от природы силильной группы. Соединения **84**, содержащие нуклеофугную⁴⁵ группу, например диметилфенил-, метилдифенил- или *tert*-бутилдифенилсилильную, при обработке цианамидом образуют гуанидины **86**, которые циклизируются в пиримидины **87** с сохранением силильной группы.⁴⁶



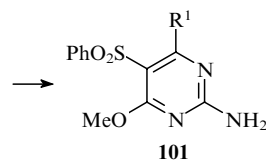
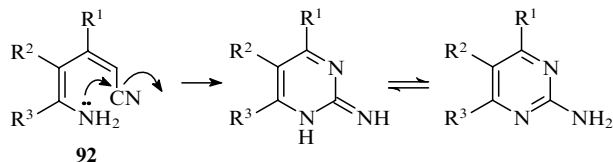
R₃ = Me₃, PhMe₂, MePh₂, Bu^tPh₂.

Аналогичная циклизация гуанидинов **88**, синтезированных из замещенных тиомочевин **89** и N-алкилированных аминокислот **90**, стимулируется отщеплением легкоудаляемой 2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфанильной группы (Pbf) под действием трифторуксусной кислоты. Доступность исходных аминокислот и мягкие условия реакции обеспечивают эффективность синтеза этим способом широкого круга 1,5-диалкил-2-(N-алкиламино)тетрагидропиримидин-4-онов **91**.⁴⁷



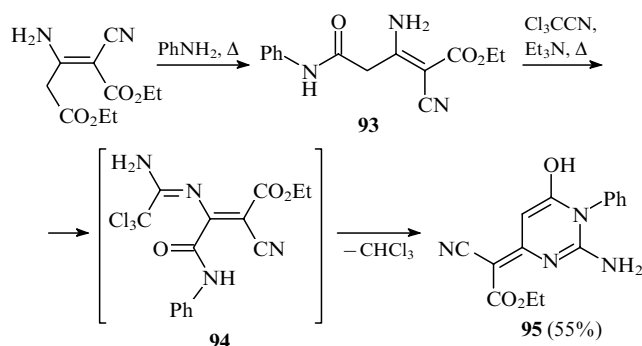
R¹ = Buⁿ, Bn, Ph; R² = Buⁿ, Buⁱ, Bn; R³ = H, Me, Ph.

В особую группу можно выделить методы получения 2-аминопиримидинов, основанные на внутримолекулярной циклизации диенов типа **92**, содержащих трехуглеродный фрагмент с концевыми amino- и нитрильной группировками. При нагревании и/или под действием оснований такие соединения циклизуются в соответствующие 2-иминопиримидины и затем изомеризуются в 2-аминопиримидины.²

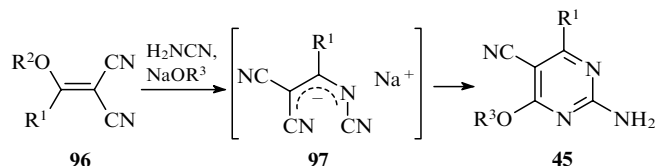
**101**

$R^1 = \text{H, Me, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{Me, Et}$.

В реакции конденсации трихлорацетонитрила и енамина **93** (тип *c*, см. рис. 1) образуется промежуточное соединение **94**, внутримолекулярная циклизация которого с элиминированием трихлорметиленовой группы приводит к 2-аминопиримидину **95**.⁴⁸

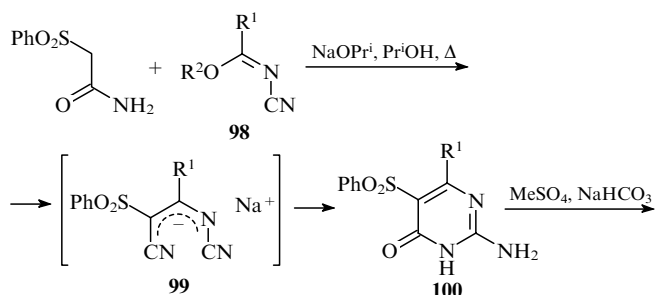


Циклизацией соли **97**, промежуточно образующейся из цианамидов и алкоксиалкилиденмалонитрила **96**, в присутствии алкоксидов натрия получены 6-алкокси-2-амино-4-арил(алкил)пиримидин-5-карбонитрилы **45**.³⁵



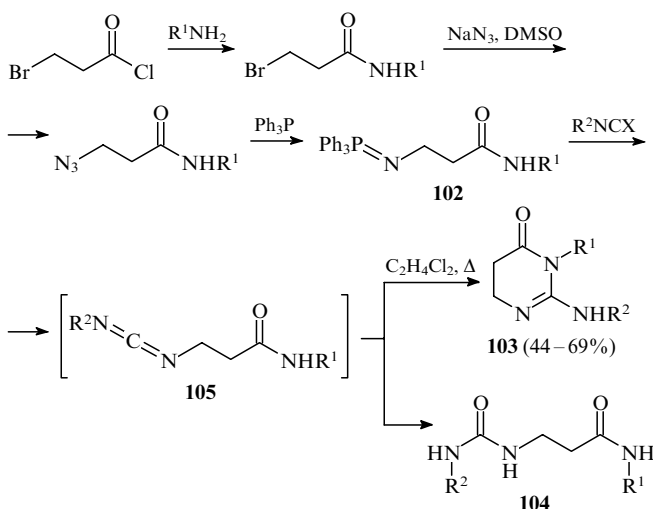
$R^1 = \text{Alk, Ar}$; $R^2, R^3 = \text{Me, Et}$.

Взаимодействие алкил-*N*-цианоимидатов **98** с 2-(фенилсульфонил)ацетамидом через промежуточную циклизацию соли цианаминосульфонилнитрила **99** с элиминированием алкоксигруппы приводит к замещенным 2-амино-5-фенилсульфонилпиримидин-4-онам **100**. Последние при метилировании образуют серосодержащие 2-амино-4-метоксипиримидины **101**.⁴⁹ Данный метод является примером конденсации по типу *b* (см. рис. 1); в качестве динуклеофила выступает сульфониламид.



Если циклизацию 3-цианоиминопропионитрилов проводить в присутствии галогеноводорода, то образуются изомерные 2- и 4-аминопиримидины. Варьирование условий позволило осуществить реакцию в другом направлении. Циклизация *N*-цианоцианамидинов под действием иодистого водорода в уксусной кислоте даже в отсутствие кислот Льюиса приводит в основном к 6-амино-4-иодпиримидину.⁵⁰

В последние десятилетия все большее значение для конструирования гетероциклических систем приобретает реакция аза-Виттига с использованием иминофосфоранов. На основе конденсации [2-(*N*- R^1 -карбамоил)этил]трифенилиминофосфоранов **102** с гетерокумуленами — изоцианатами и изотиоцианатами — разработан препаративный метод синтеза 3-замещенных 2-алкиламино-5,6-дигидропиримидин-4(3*H*)-онов **103**. Схема синтеза включает аминирование хлорангидрида бромпропионовой кислоты, нуклеофильное замещение атома брома в соответствующем амиде азидом и превращение образующихся азидов в иминофосфораны **102** под действием трифенилфосфина по Штаудингеру. На последней стадии проводят конденсацию соединений **102** с изоцианатами и изотиоцианатами по варианту *c* (см. рис. 1) с одновременным участием амидной группы:

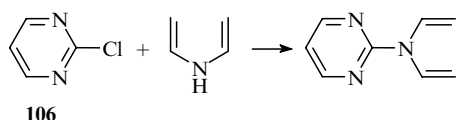


$R^1, R^2 = \text{Alk, Ar}$; $X = \text{O, S}$.

Следует отметить, что преимущественное образование дигидропиримидинов **103** происходит при использовании ароматических гетерокумуленов ($R^2 = \text{Ar}$), а в случае алифатических производных ($R^2 = \text{Alk}$) продуктами являются несимметричные мочевины **104** — продукты гидролиза промежуточных карбодиимидов **105**.⁵¹

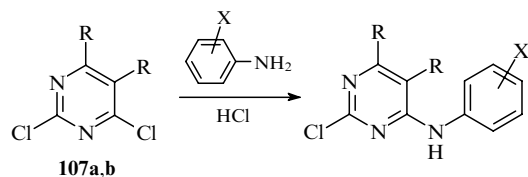
2. Реакции замещения

Для получения 2-аминопиримидинов замещением атома галогена в моно- (**106**) и дихлорпиримидина (**107**) наиболее часто используют аммиак, первичные алифатические и ароматические амины, а также вторичные ациклические и циклические амины, например:



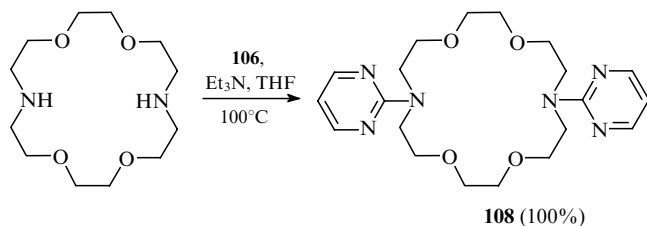
Данный метод, усовершенствованный путем применения современных реагентов — оснований и катализаторов, — широко используется в синтезе биологически активных арил-аминопириимидинов, обеспечивая разнообразие структур для скрининга.

Однако дихлориды **107a,b** аминируются ароматическими аминами преимущественно по положению 4, а не по положению 2.^{52–56}

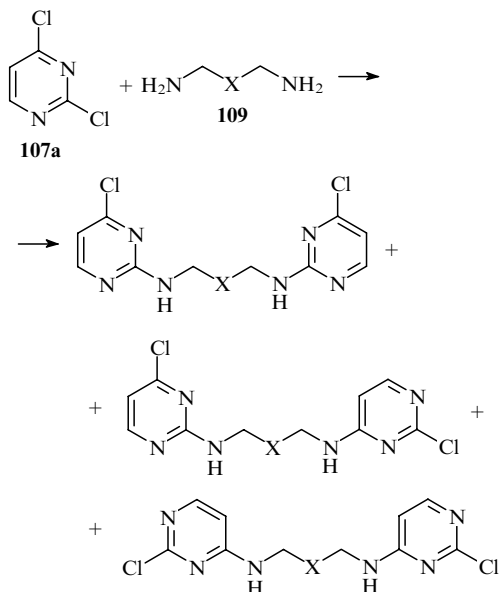


R = H (a), Me (b); X = H, 4-NO₂, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 4-NH₂SO₂, 4-Me, 4-MeO, 4-Ac, 4-OH.

Аминирование 2-хлорпириимидинов часто проводят в присутствии палладиевого катализатора,⁵³ применяют также микроволновое излучение и повышенное давление.^{57–59} Недавно был предложен эффективный метод получения пириимидинзамещенного диазакраунэфира **108** нагреванием 2-хлорпириимидина (**106**) с диаза-18-краун-6-эфиром при 100°C под давлением в присутствии триэтиламина.⁵⁸

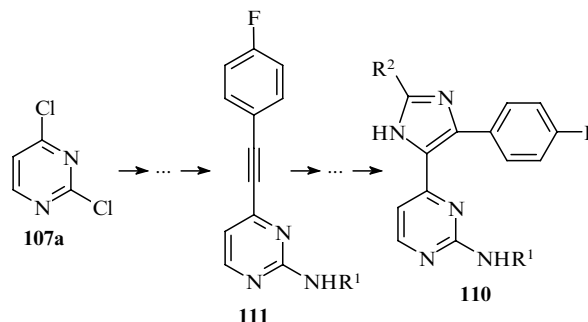


Взаимодействие 2,4-дихлорпириимидина **107a** с ди-, три- и тетраминами **109** приводит к смеси трех возможных диарил-ированных производных.⁵⁸



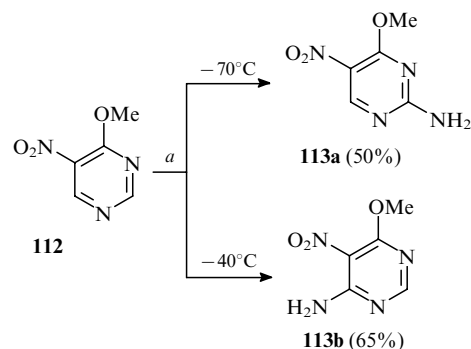
X = CH₂, (CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)₂NH(CH₂)₂NH(CH₂)₂.

Описан⁵⁹ эффективный путь синтеза биологически активных 4-арил-5-(2-аминопириимидин-4-ил)имидазолов **110** исходя из 2,4-дихлорпириимидина **107a**. После последовательного региоселективного замещения атомов хлора в положениях 4 и 2 получают 2-алкиламино-4-алкилпириимидины **111**. Соединения **111** окисляют до соответствующего 1,2-дикетона, который конденсируют с ацетатом аммония и альдегидом.



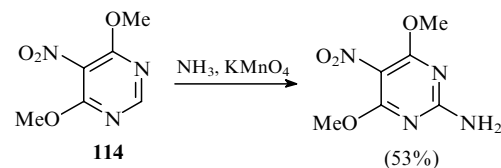
Пониженная электронная плотность в положениях 2, 4 и 6 молекулы пириимидина позволяет замещать атомы водорода в этих положениях на аминогруппы (аминирование по Чичи-бабину) под действием нуклеофильных реагентов, таких как амид натрия или калия в жидком аммиаке.

При прямом аминировании незамещенного пириимидина (**1**) в системе MNH₂–NH₃ (M = K, Na) образуется сложная смесь продуктов.⁶⁰ Аминирование 4-фенилпириимидина системой KNH₂–NH₃ приводит к смеси 2-амино- и 6-амино-4-фенилпириимидинов. В случае замещенных пириимидинов реакцию проводят в присутствии перманганата калия. Например, 5-нитропириимидин можно успешно аминировать действием смеси NH₃–KMnO₄ при низкой температуре; выход 2-амино-5-нитропириимидина составляет 45%. В аналогичной реакции из 4-метокси-5-нитропириимидина **112** в зависимости от температуры образуется 2-амино- (**113a**) или 6-амино-4-метокси-5-нитропириимидин (**113b**).



a — NH₃, KMnO₄.

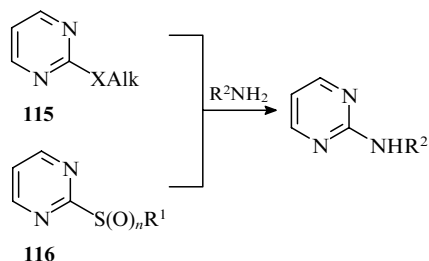
Аминирование 2,4-диметокси-5-нитропириимидина (**114**) приводит к соответствующему 2-аминопириимидину с умеренным выходом.^{60, 61}



Замещение атома водорода в положении 2 пириимидинового цикла на аминогруппу идет через стадии присоединения нуклеофила, раскрытия цикла и повторной рециклизации по ANRORC-механизму (Addition of Nucleophile, Ring Opening,

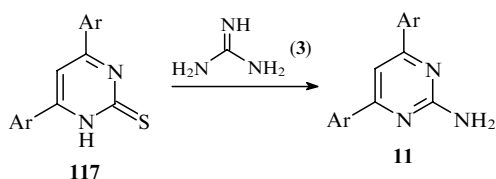
Ring Closure), в то время как аминирование положения 4 происходит без рециклизации пиримидинового цикла. Замещение атома хлора в молекуле 2-хлор-4-фенилпиримидина в системе $\text{KNH}_2\text{--NH}_3$ при -33°C также протекает по ANRORC-механизму.⁶²

2-Алкиламинопиримидины получают аминоллизом (амиаком, бутил-, пентил- и циклогексиламинами) 2-алкокси-, 2-алкилтио- (**115**), метил(фенил)сульфинил- или -сульфонил-пиримидинов (**116**).



$\text{X} = \text{O}, \text{S}; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}; n = 1, 2; \text{R}^2 = \text{Bu}^n, n\text{-C}_5\text{H}_{11}, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$.

Сульфоксиды и сульфоны оказались немного более, а алкокси- и алкилтиопроизводные — значительно менее реакционноспособными в реакциях аминирования по сравнению с соответствующими хлорпиримидинами. Однако их использование в качестве исходных соединений целесообразно в тех случаях, когда галогенпроизводные недоступны или неустойчивы при хранении.⁶³ 4,6-Диарилпиримидин-2-тионы **117** в реакции с гуанидином образуют 2-аминопиримидины **11**.¹⁸



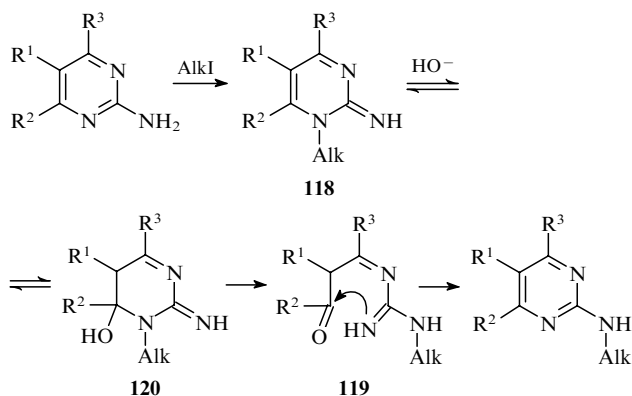
Метод получения аминопиримидинов, замещенных по экзоциклическому атому азота, из доступных 2-(или 4-, 6-)-аминопиримидинов нагреванием соли исходного субстрата с амином не получил распространения, поскольку по положению 2 цикла переаминирование практически не идет.³ 2-R-Замещенные аминопиримидины образуются при прямом алкилировании 2-аминопиримидина при длительном нагревании.

III. Химические свойства производных 2-аминопиримидина

Химические свойства производных 2-аминопиримидина определяются наличием аминогруппы, амидинового фрагмента и ароматическим характером пиримидинового цикла. Формально пиримидин является циклическим амидином, что и определяет поведение некоторых его функциональных производных в химических реакциях. Реакционная способность атомов углерода в положениях 2, 4 и 6 сходная, но отличается от реакционной способности атома С в положении 5.

Реакция 2-аминопиримидина (**1**) с алкилгалогенидами протекает через промежуточное образование имина **118**, его расщепление под действием оснований и рециклизацию (перегруппировка Димрота). В отсутствие основания прямое алкилирование 2-аминопиримидина длительным нагреванием реагентов приводит к продуктам с низким выходом. Механизм процесса был подтвержден выделением оксима,

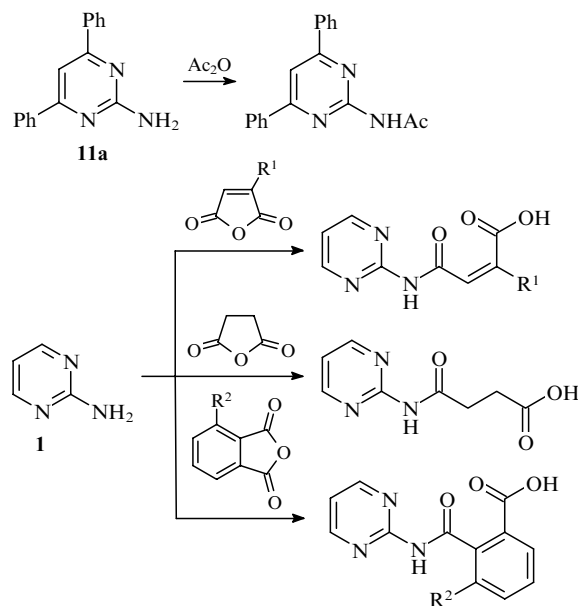
образующегося из альдегида **119** ($\text{Alk} = \text{Me}, \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$) продукта раскрытия цикла в соединении **120**.⁶⁴



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{OMe}, \text{Ph}, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{Hal};$
 $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}.$

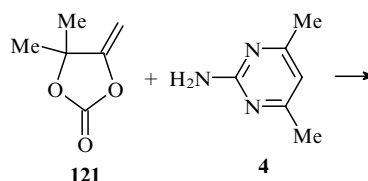
Арилирование 2-аминопиримидина фениллитием при кипячении в толуоле приводит к 2-амино-4-фенилпиримидину.⁶²

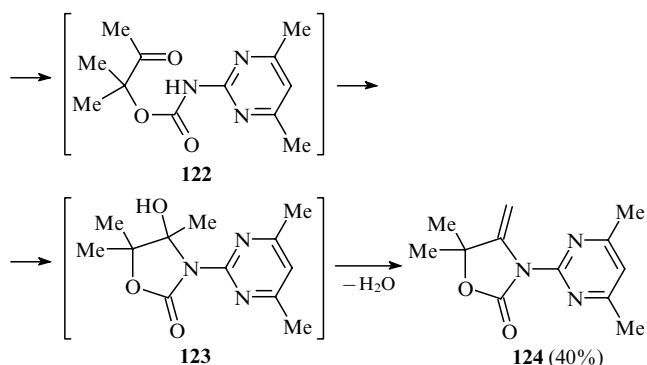
2-Амино-4,6-дифенилпиримидин (**11a**) и 2-аминопиримидин (**1**) ацилируются по экзоциклическому атому азота уксусным ангидридом, ангидридами дикарбоновых кислот — малеиновой, янтарной, фталевой, нитрофталевой и цитраконовой — при комнатной температуре с образованием соответствующих *N*-ацильных производных.⁶⁵



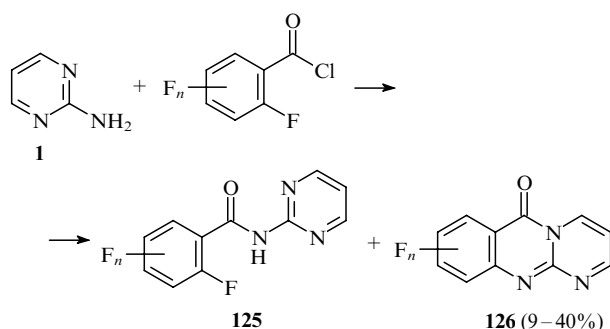
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{NO}_2.$

2-Амино-4,6-диметилпиримидин (**4**) реагирует с 4,4-диметил-5-метилен-1,3-диоксолан-2-оном (**121**) как обычный первичный амин. Реакция протекает при 150°C за 46 ч и приводит через стадии образования линейного карбамата **122** и циклического гидроксиказолидинона **123** к пиримидинилказолидину **124**.⁶⁶





Ацилированию пиримидинов часто сопутствует циклизация образующегося ацильного производного за счет взаимодействия периферийной группы с одним из атомов азота цикла. Например, 2-аминопиримидин (**1**) при взаимодействии с фторзамещенными бензоилхлоридами наряду с амидами **125** образует в качестве побочных продуктов 4(3*H*)-хиназолиноны **126**.⁶⁷

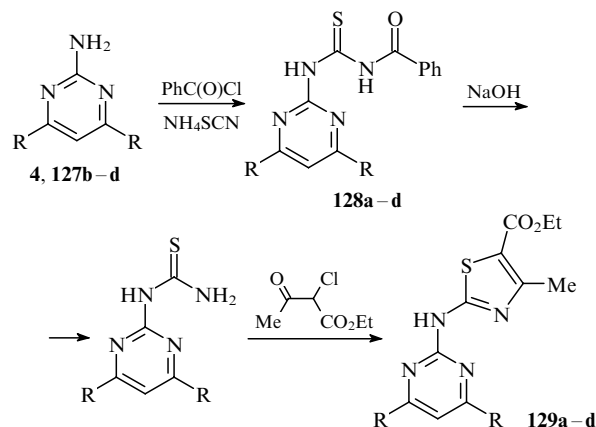


$n = 0-4$.

Отметим, что полифторзамещенные хиназолиноны **126** показали *in vitro* широкий спектр активности в отношении ряда опухолей.⁶⁷

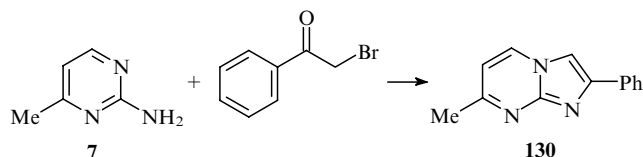
Эта реакция 2-аминопиримидинов с галогенангидридами бензойных кислот, содержащими атом галогена в *орто*-положении к карбонильной группе, является общей для 2-аминоазагетероциклов (2-аминопиримидина, 2-аминопиридина, 2-аминотиазола) и представляет собой подход к синтезу азагетероциклов с мостиковым атомом азота.⁶⁷

Обработка 2-аминопиримидинов **4**, **127b–d** смесью бензоилхлорида и тиоцианата аммония приводит к *N*-бензоил-*N*-(пиримидин-2-ил)тиомочевинам **128a–d**. После дебензоилирования в присутствии основания соединения **128** циклизуются с α -хлорацетоксусным эфиром в пиримидиниламинозамещенные тиазолкарбоксилаты **129a–d**.⁶⁸



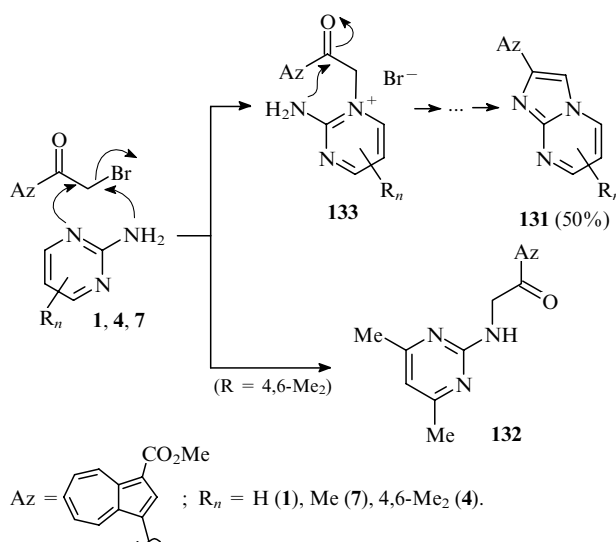
R = Me (**4**, **a**), OMe (**b**), NHEt (**c**), NHPri (**d**).

Взаимодействие 2-аминопиримидинов с фенацилгалогенидами приводит к образованию бициклических 2(гет)-арилимидазо[1,2-*a*]пиримидинов. Впервые эта реакция была описана как метод синтеза 7-метил-2-фенилимидазо[1,2-*a*]пиримидина (**130**) из 2-амино-4-метилпиримидина (**7**) и фенацилбромидом.⁶⁹

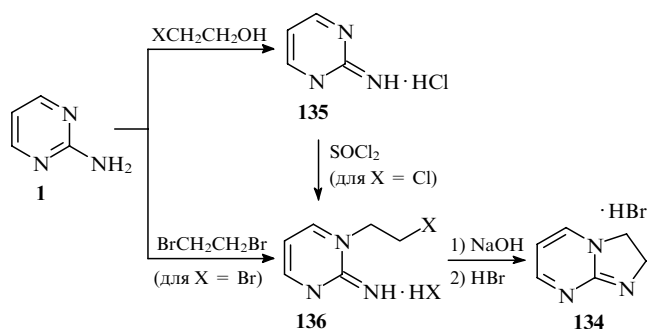


В настоящее время она широко используется для получения имидазопиримидинов. Конденсированные имидазопиримидины с мостиковым атомом азота являются важным структурным фрагментом многих природных и синтетических соединений с высокой противовирусной, антибактериальной, противогрибковой и другими видами активности.^{70–73}

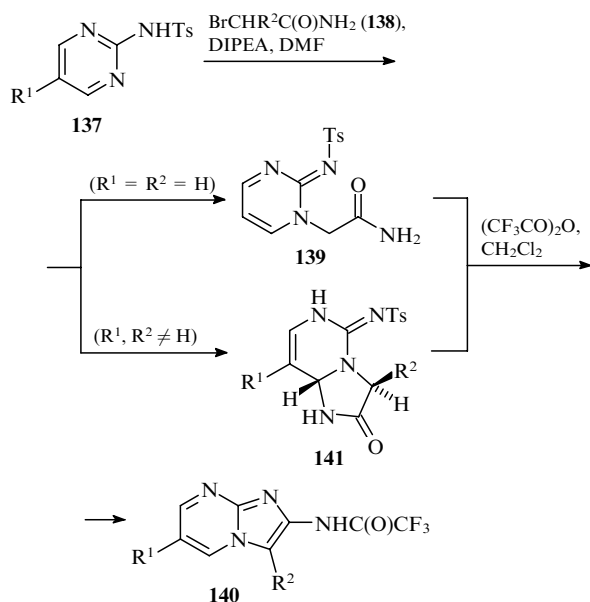
При кипячении незамещенного 2-аминопиримидина (**1**) и его метилпроизводных **4**, **7** с метил-3-(2-бромацетил)азулен-1-карбоксилатом в этаноле в течение 4–26 ч образуются 3-(имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-ил)азуленкарбоксилаты **131**.⁷¹ В случае 2-амино-4,6-диметилпиримидина (**4**) было выделено также производное **132**. Механизм образования имидазопиримидинов **131** включает нуклеофильную атаку циклическим атомом азота пиримидина атома углерода бромзамещенной метиленовой группы. Последующая внутримолекулярная циклизация иминиевого интермедиата **133** происходит благодаря взаимодействию amino- и карбонильной групп. Выход продуктов реакции уменьшается в ряду соединений $1 > 7 > 4$, очевидно, из-за ингибирования метильными группами нуклеофильной атаки как циклического атома азота, так и атома азота аминогруппы.



Из 2-аминопиримидина (**1**) двумя способами был получен 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин (**134**).⁷⁴ В соответствии с первым, взаимодействие соединения **1** и этиленхлор(бром)гидрина приводит к 1-(β -гидроксипропил)-2-имино-1,2-дигидропиримидину **135**, при обработке которого тионилхлоридом образуется 1-(β -хлорэтил)-2-имино-1,2-дигидропиримидин (**136**, X = Cl). Аналогичное соединение **136** (X = Br) может быть получено реакцией 2-аминопиримидина (**1**) с 1,2-дибромэтаном. Циклизация интермедиатов **136** происходит под действием едкого натра.



Недавно была обнаружена новая перегруппировка имидазо[1,2-*c*]пиримидинов в имидазо[1,2-*a*]пиримидины.⁷⁵ Алкилирование 2-тозиламинопиримидина **137** ($R^1 = H$) бром-ацетамидом **138** ($R^1 = H$) приводит к *N*-тозилиминодигидропиримидину **139**, который при нагревании в трифторуксусном ангидриде превращается в имидазо[1,2-*a*]пиримидин **140**. Однако при наличии заместителя в положении 5 пиримидинового цикла и при использовании замещенных бром-ацетамидов **138** ($R^2 \neq H$) на первой стадии получается имидазо[1,2-*c*]пиримидин **141**. По-видимому, циклизация тозилиминопиримидина типа **139** происходит путем внутримолекулярного присоединения аминогруппы к α,β -ненасыщенному иминному фрагменту цикла по Михаэлю. При этом амидная группировка является нуклеофилом, а в качестве электрофила выступает экзоциклическая связь $C=N$. Кипячение имидазо[1,2-*c*]пиримидинов **141** с трифторуксусным ангидридом в дихлорметане в присутствии каталитического количества TsOH приводит к имидазо[1,2-*a*]пиримидинам **140** (механизм перегруппировки см. в работе⁷⁵).



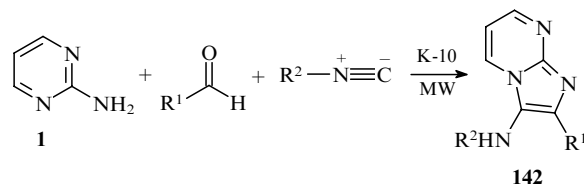
$R^1 = H, Br, \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, \text{4-BrC}_6\text{H}_4, \text{2-ClC}_6\text{H}_4,$

$4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$; Ts — *n*-толуолсульфонил (тозил); DIPEA — диизопропилэтиламин.

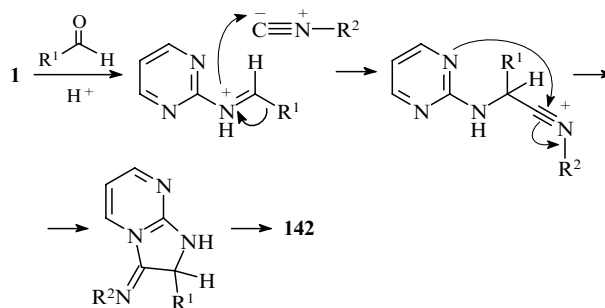
Такой подход к синтезу конденсированных бициклических структур на основе 2-аминопиримидина, когда в качестве исходного соединения выступает продукт *N*-ацилирования (алкилирования), широко используется в настоящее

время. Альтернативный путь включает реакцию производных типа **45**, которые вследствие наличия в структуре реакционноспособных функциональных заместителей являются диэлектрофилами и в циклоконденсации с гуанидином дают пиримидо[4,5-*d*]пиримидины **46**.³⁵ Кроме того, 2-аминодигидропиримидин может служить динуклеофильным субстратом в реакции конденсации с дикарбонильными соединениями. При этом образуются пиримидо[1,2-*a*]пиримидины, например дикарбоксилат **61b**. Последний получен из кетозфира **58b** и дигидропиримидина **60b**, поставляющего гуанидиновый фрагмент (см. выше).³⁸

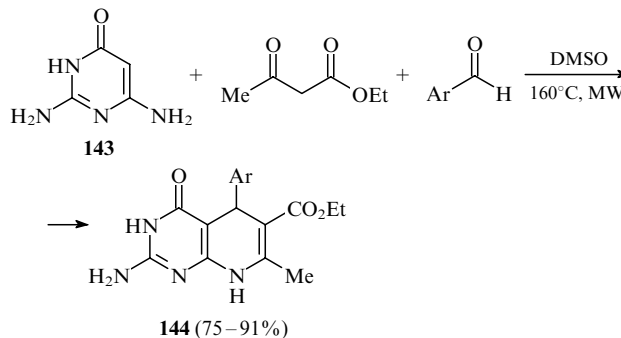
В основе современной методологии синтеза би- и полиядерных гетероциклов, содержащих 2-аминопиримидиновый фрагмент, лежит трехкомпонентная конденсация, в которой 2-аминопиримидин выступает в качестве аминной компоненты. Так, реакция 2-аминопиримидина (**1**) с альдегидами и изонитрилами в условиях кислотного катализа или при микроволновом облучении реагентов, адсорбированных на монтмориллоните K-10, приводит к биядерным гетероциклам — 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидинам **142**.^{76–78}



Механизм этой реакции можно представить следующей схемой:

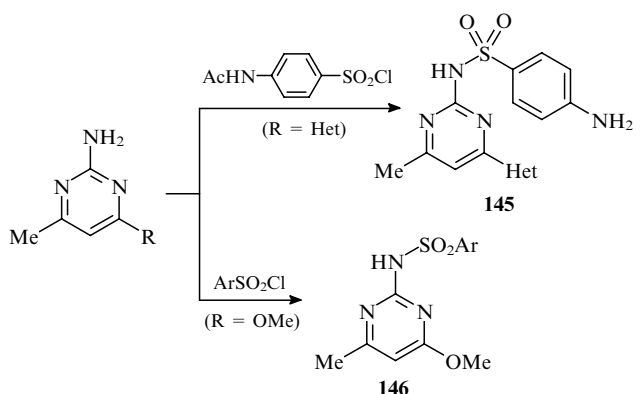


При взаимодействии 2,6-диаминопиримидинона **143** с ароматическими альдегидами и ацетоуксусным эфиром образуются деазадигидроптеридины **144**.⁷⁹



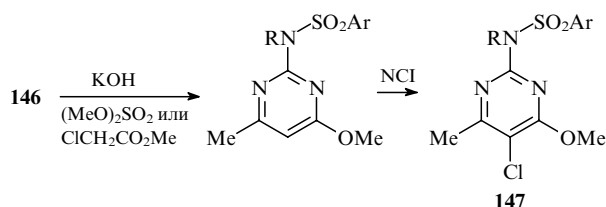
В синтезе сульфаниламидных лекарственных препаратов и их биологически активных аналогов широко используется реакция сульфонилирования 2-аминопиримидинов производными бензолсульфокислот. Из полученных таким путем функциональнорзамещенных пиримидинов **145**, **146**

алкилированием с последующим галогенированием могут быть синтезированы полизамещенные пиридинсульфамиды, например соединения **147**.^{3, 80, 81}



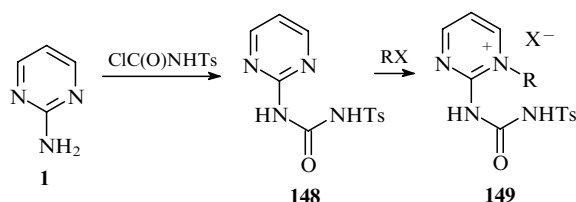
Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄;

Het = 2-Fu, 2-Th, 2-Py, 3-Py, 4-Py.



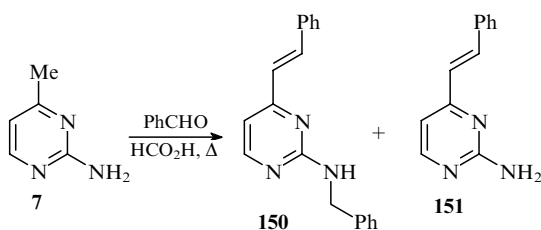
R = Me, CH₂CO₂Me; NCI — *N*-хлорсукцинимид.

Моноалкилирование метилиодидом или *n*-нитробензилбромидом 2-(*N*-тозилуреидо)пиридина **148**, полученного ацилированием 2-аминопиридина, протекает по атому азота пиридинового цикла с образованием четвертичных солей пиридиния **149**.⁸²

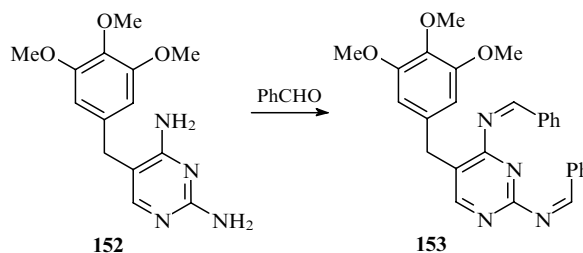


R = CH₂C₆H₄NO₂-4, X = Br; R = Me, X = I.

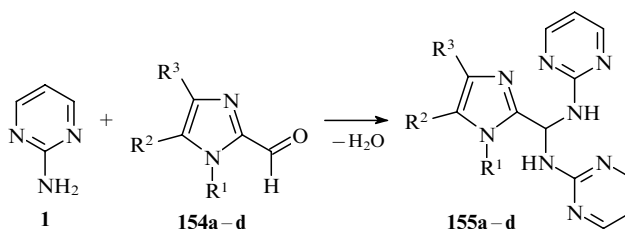
В литературе имеются примеры реакций 2-аминопиридинов с участием заместителей. Так, при взаимодействии 2-амино-4-метилпиридина (**7**) с бензальдегидом в кипящей муравьиной кислоте происходит два типа процессов. В результате прямого восстановления алкилируются первичная аминогруппа превращается во вторичную — бензильную.⁸³ Кроме того, метильная группа, обладающая СН-кислотностью за счет влияния атома азота пиридинового цикла, конденсируется с альдегидом с образованием 4-стирпиридинов **150**, **151** в соотношении 1 : 5.⁸⁴



2,4-Диамино-5-(3,4,5-триметоксibenзил)пиридин (**152**) (активное вещество препарата Триметоприм) при взаимодействии с бензальдегидом дает бисазометин **153**.⁸⁵



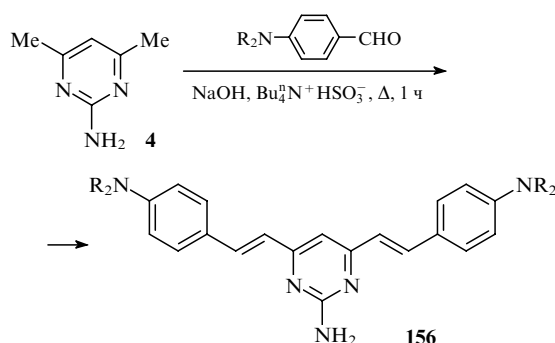
Реакция 2-аминопиридина (**1**) с производными 2-формилимидазола **154a–d** приводит к аминалям гетероальдегидов **155a–d**.⁸⁶



R² = R³ = H; R¹ = CH=CH₂ (**a**), Et (**b**);

R²-R³ = бензо; R¹ = CH=CH₂ (**c**), Et (**d**).

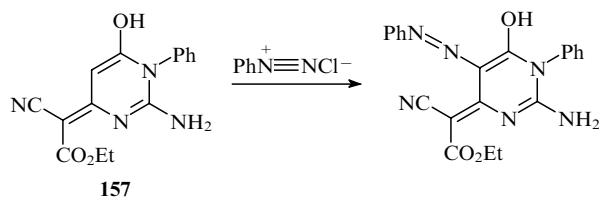
В условиях межфазного катализа взаимодействие *n*-(*N*-диалкил)аминобензальдегидов с 2-амино-4,6-диметилпиридином (**4**) идет селективно как альдольно-кетоновая конденсация: в присутствии щелочи и тетрабутиламмонийгидросульфата образуются бисстирильные производные **156**.⁸⁷



R = Alk.

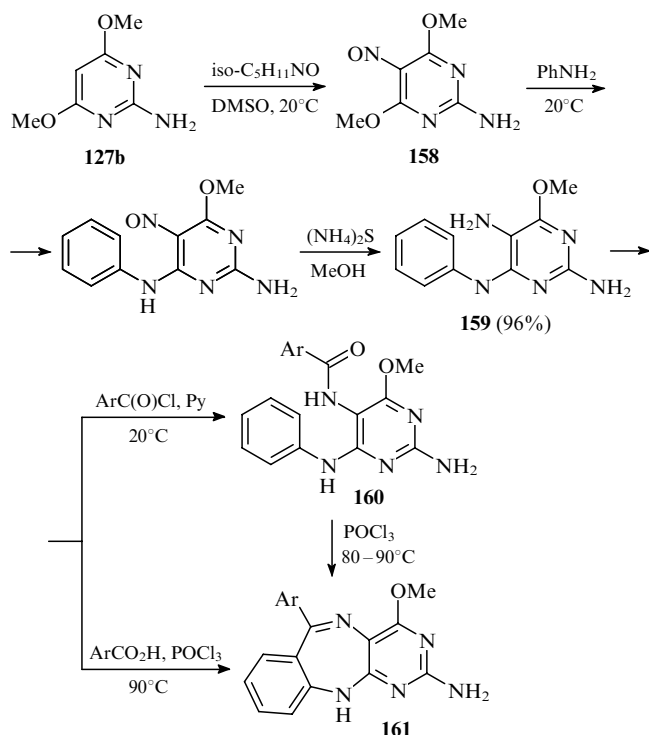
Реакции электрофильного замещения нехарактерны для пиридинов из-за наличия в пиридиновом цикле двух электроноакцепторных атомов азота. Сведения о таких процессах ограничены отдельными примерами.^{80, 88, 89} Однако присутствие аминогруппы и активирующих заместителей в молекуле (например, метильных или аминогрупп в положениях 4 и 6) позволяет осуществлять галогенирование, нитрование, нитрозирование по наименее дезактивированному положению 5 пиридина.

Азосочетание соединения **157** с солью фенилдиазония проходит в положение 5 гетероцикла.⁴⁸

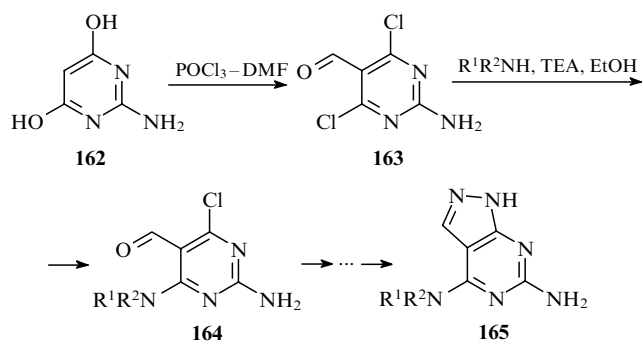


Нитрозирование 2-амино-4,6-диметоксипиридина **127b** изомилнитритом при комнатной температуре приво-

дит к 5-нитрозопроизводному **158**, которое избирательным аминолизом одной из метоксигрупп и последующим восстановлением нитрозогруппы превращают в 2,5-диамино-6-анилино-4-метоксипиримидин (**159**).⁸⁸ Циклизацией его бензоильного производного **160** по Бишлеру–Напиральскому или прямой циклоконденсацией с арилбензойными кислотами получены новые представители ряда арилпиримидо[4,5-*b*][1,4]бензазепинов **161**. Эти соединения проявляют анальгетическую, иммуностимулирующую, противовоспалительную и другие виды активности. Аналогичная стратегия синтеза пиримидобензазепинов применима к 4-хлорпиримидинам.

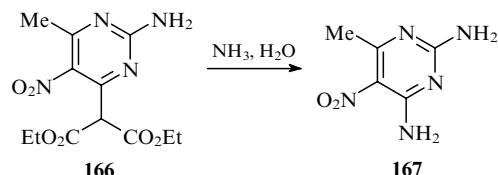


При действии на 2-амино-4,6-дигидрокси-пиримидин **162** хлороксида фосфора и ДМФА в условиях реакции Вильсмейера наряду с замещением гидроксильных групп атомами хлора идет формилирование по положению 5 пиримидинового цикла. Образующийся в результате реакции 2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (**163**) является ключевым соединением в синтезе *N*-замещенных 2,4-диамино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегидов **164** и бициклических пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **165**, родственных пуринам.⁸⁹

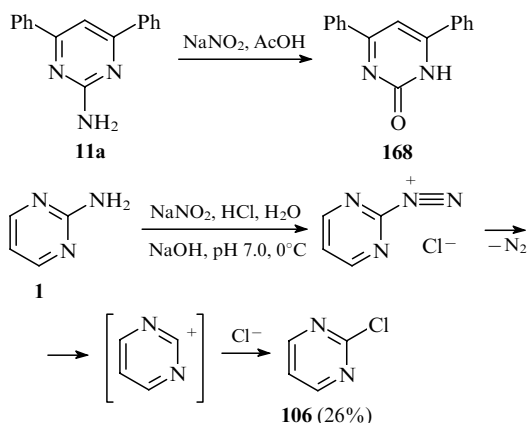


$R^1, R^2 = \text{H, Me, Et, 4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4$;
TEA — триэтиламин.

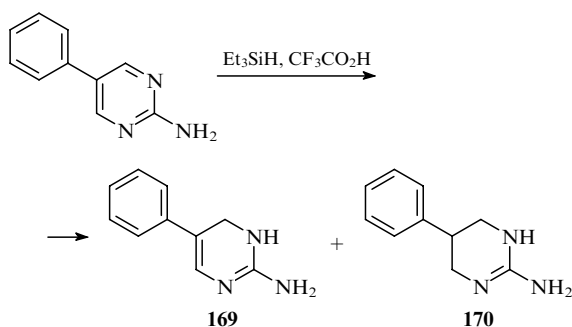
Нуклеофильное замещение в 2-аминопиримидинах происходит по положениям 4 и 6 цикла и осуществляется при наличии в этих положениях легко уходящих групп (атомов галогена, алкоксильных, алкилтиольных, метилсульфо- и др.).^{53, 54, 58, 76} Например, при нагревании замещенного (2-аминопиримидин-4-ил)малонового эфира **166** с водным аммиаком уходящей группой является фрагмент малоната и заместительное аминирование происходит с образованием соединения **167**.⁹⁰



2-Амино-4,6-дифенилпиримидин (**11a**) окисляется нитритом натрия в уксусной кислоте в 4,6-дифенилпиримидин-2-он (**168**).⁹¹ Взаимодействие 2-аминопиримидина (**1**) с концентрированной HCl и нитритом натрия, протекающее через стадию образования соответствующего диазонию иона, отщепление азота и стабилизацию карбокатиона приводит к 2-хлорпиримидину (**106**). Эта реакция имеет практическое значение для получения 2-хлорпиримидина.⁹²



Несмотря на то что 2-амино-3,4-дигидро- и -3,4,5,6-тетрагидропиримидины часто образуются в виде устойчивых первичных продуктов в реакциях циклизации, заслуживают внимания реакции гидрирования 2-аминопиримидинов. Они позволяют получать соединения, близкие по структуре к природным физиологически активным веществам. Например, фрагмент полностью гидрированного 2-аминопиримидина входит в полициклическую систему морского гепатотоксина *Cylindrospermopsin*.⁹³ При восстановлении 2-амино-5-фенилпиримидина триэтилсилианом в трифторуксусной кислоте образуются 2-аминодигидро- (**169**) и 2-аминотетрагидропиримидины (**170**) (выходы 60–90%).⁹⁴ Селективность восстановления достигается контролем количества восстановителя и температуры.



IV. Лекарственные препараты на основе производных 2-аминопириимидина и примеры их синтеза

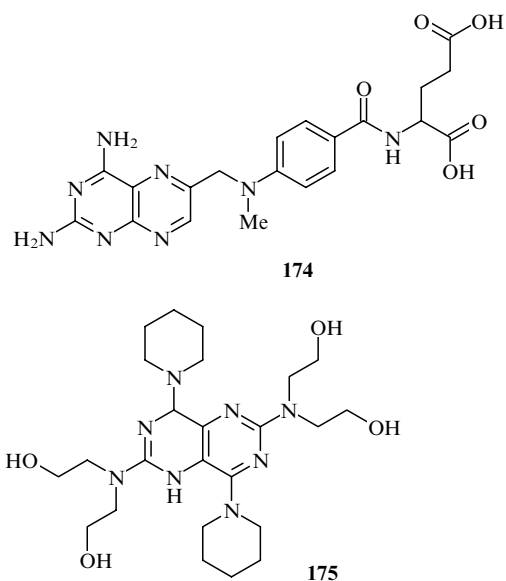
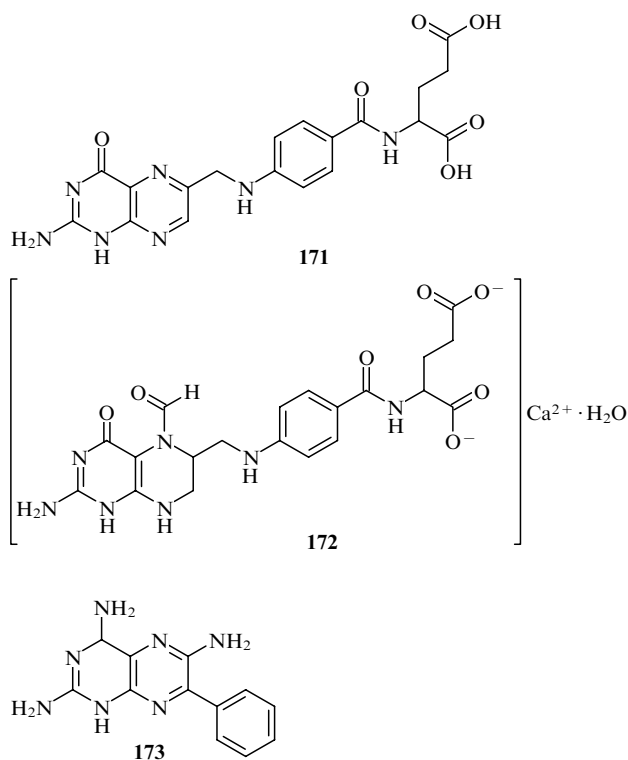
Участие пиримидинов в процессах жизнедеятельности обусловило возможность применения синтетических производных этого гетероциклического соединения в качестве лекарственных средств в медицине и ветеринарии. Высокая и разнообразная биологическая активность природных и синтетических производных 2-аминопириимидина определяет перспективность их использования в качестве потенциальных фармацевтических препаратов широкого спектра терапевтического действия.

2-Аминопириимидин (**1**) в чистом виде в природе не встречается. Его производное — 4-(2-амино-2-карбоксиэтил)-2-аминопириимидин — было выделено из семян танганьикского гороха *Lathyrus tingitanus* в 1961 г., а затем синтезировано несколькими способами исходя из 2-амино-4-метилпиримидина и 2-амино-4-хлорметилпиримидина.³

2-Амино-4-гидроксипиримидин, аннелированный пиразинным циклом (аминогидроксиптеридин), является основным структурным фрагментом фолиевой, или птероил-глутаровой (*N*-{4-[(2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]амино}бензоил-*L*-(+)-глутаминовой) кислоты (**171**). Эта кислота относится к группе витаминов В, ее выделяют из листьев шпината и некоторых других растений и применяют при анемиях.⁹⁵

По физиологической активности фолиевой кислоте близок фолиат **172**.^{96,97} Свободная фолиновая кислота, или цитворум-фактор, была выделена из печени.

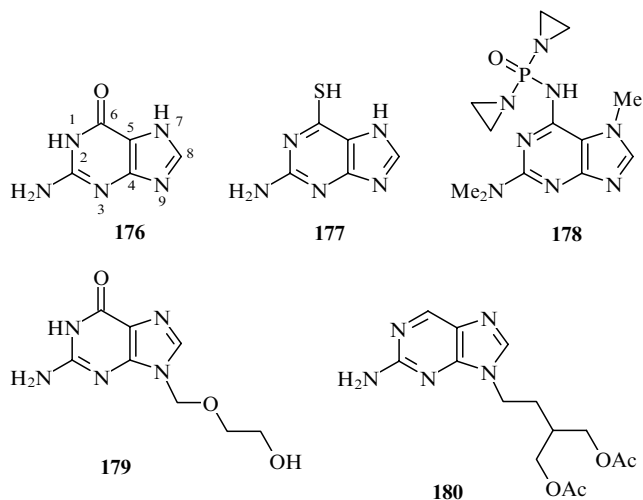
Среди синтетических лекарственных препаратов — аналогов фолиевой кислоты — наиболее известны 2,4,7-триамино-6-фенилптеридин **173** (Триамтерен, Триампур-комполитум — калийсберегающий диуретик) и 4-амино-*N*¹⁰-метилптероилглутаминовая кислота, или дезокси-4-амино-*N*¹⁰-метилфолиевая кислота, **174** (Метотрексат — препарат, подавляющий рост злокачественных новообразований).^{96,97}



Эти бициклические соединения относятся к классу птеридинов, структурной основой которых является пиримидино[4,5-*b*]пиазиновая (тетраазанафталиновая) система. Изомерный тетраазанафталиновый фрагмент входит в состав соединения **175** — широко известного антитромботического, сосудорасширяющего средства Дипиридамол (Курантил).⁹⁸

Для получения лекарственных препаратов этого ряда используют методологию синтеза птеридинов, пиримидинов и пиазинов. В частности, построение тетраазанафталинового скелета пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов **46** с хорошим выходом осуществляется конденсацией функционализированных 2-аминопириимидинов **45** с гуанидином (см. выше).³⁵

Другая группа лекарственных средств бициклической структуры с фрагментом 2-амино-6-гидроксипиримидина (изоцитозина), аннелированным имидазольным циклом, относится к классу пуринов — аналогов гуанина (2-амино-6-гидроксипурина (**176**)), входящего в состав ДНК и РНК.⁹⁵



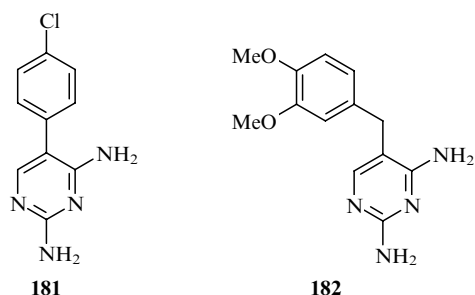
Применяемые при хронических миелолейкозах Тиогуанин (2-амино-6-меркаптопурин) (**177**) и Фопурин (2-диметиламино-6-диэтиламинофосфамидо-7-метилпурин) (**178**) проявляют цитостатическое действие и подавляют рост пролиферирующих тканей.^{96,97}

Ацикловир (Зовиракс, Виролекс, 9-(2-гидрокс)этоксиметилгуанин (**179**)) и его аналоги — Ганцикловир (натриевая соль 9-(1,3-дигидрокси-2-пропокси)гуанина) и Фамцикловир

(диацетат 2-[2-(2-амино-9H-пурин-9-ил)этил]пропан-1,1-диола (**180**)) — широко известные противовирусные препараты, особенно эффективные в отношении вирусов простого и опоясывающего герпеса.^{96,97} Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанидина, компонента ДНК. Сходство структур ацикловира и дезоксигуанидина позволяет ацикловиру взаимодействовать с ферментами вирусов, что приводит к прерыванию размножения вируса.

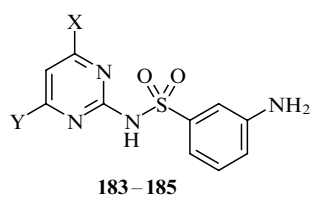
В настоящее время как минимум три соединения аминопиримидинового ряда широко используются в качестве антимикробных агентов: 2,4-диамино-5-(*n*-хлорфенил)-6-этилпиримидин (Пириметамин, Дараприм, Хлоридин; **181**), 2,4-диамино-5-(3,4,5-триметоксибензил)пиримидин (Триметоприм, **152**) и 2,4-диамино-5-(3,4-диметоксибензил)пиримидин (Диаверидин, **182**).⁹⁹ Дораприм (**181**) — мощный ингибитор дигидрофолатредуктазы, оказывает антипротозойное действие, в соответствующих дозах полезен как профилактическое средство против малярийных паразитов *Plasmodium falciparum* и *P. vivax*.^{96,97}

Триметоприм (**152**) первоначально рассматривался как противомаларийное лекарство. Впоследствии оказалось, что препарат высокоактивен против бактериальных инфекций, особенно в синергической комбинации с антибактериальным 5-метил-3-сульфаниламидоизоксазолом (Сульфаметоксазолом). Он выпускается различными фармацевтическими фирмами под названиями Бактрим, Септрин, Бисептол, Ориприм и др.^{96,97}



Успех Триметоприма (**152**) как антибактериального агента стимулировал многочисленные исследования по оптимизации методов получения и синтезу его аналогов, в ряду которых выявлены соединения, обладающие антимикробной активностью.⁵⁵ Ближайший аналог Триметоприма Диаверидин (**182**) оказался эффективным синергистом сульфонамидов в отношении инфекций у птиц, вызванных кокцидиями (паразитическими простейшими).

Из ~5000 сульфонамидов, полученных и протестированных на антибактериальную активность, более десятка сульфаниламидопиримидинов были внедрены в клиническую практику. Большинство из них впоследствии перестали использовать в связи с большей доступностью антибиотиков. В настоящее время единственным из пиримидинов, применяемым в большинстве стран при инфекциях, вызванных гемолитическим стрептококком, пневмококком, кишечной палочкой, являются 2-сульфаниламидопиримидин (**183**)



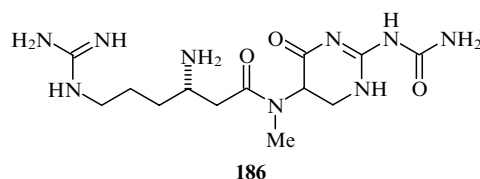
X = Y = H (**183**); X = Me; Y = H (**184**), Me (**185**).

(Сульфадиазин, Сульфазин). Кроме того, используют смеси, содержащие это соединение, а также 4-метил-2-сульфаниламидопиримидин (**184**) (Сульфамеразин) и 4,6-диметил-2-сульфаниламидопиримидин (**185**) (Сульфаметазин). Благодаря высокой растворимости ацетилированных метаболитов этих препаратов в моче были минимизированы степень осаждения препаратов в органах и тканях и риск почечной блокады.^{96,97}

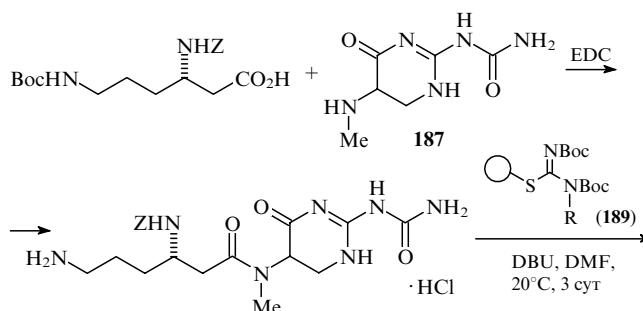
Общие синтетические подходы к получению сульфаниламидопиримидинов основаны на реакции конденсации β-дикарбонильных соединений с *n*-аминобензолсульфоуганидином или ацилировании 2-аминопиримидина *n*-ацетамидобензолсульфонилхлоридом с последующим дезацетилированием.^{3,7,80,81}

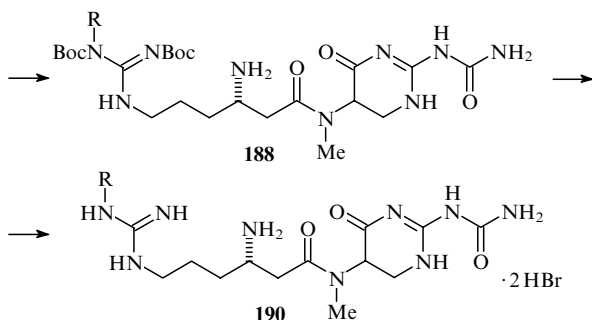
В ряду производных 2-аминопиримидина найдены сосудорасширяющие препараты и модуляторы калиевых каналов клетки. Так, 2,6-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид (Миноксидил) расширяет резистентные сосуды, снижает артериальное давление, является агонистом калиевых каналов в гладких мышцах сосудов.^{96,97} В последнее время этот препарат привлекает внимание в качестве средства для роста волос. Для коррекции токов ионов калия в клетках при сердечной недостаточности были синтезированы ингибиторы калиевых каналов — *N*-тозилкарбамидные производные 2-пиримидиния **149**.⁸²

Дипептидный антибиотик TAN-1057 A,B (**186**) — природное соединение, которое было выделено из фильтрата грам-отрицательных морских бактерий *Flexibacter sp.* PK-74 (известного патогена рыб). Его структура была установлена в 1993 г.¹⁰⁰



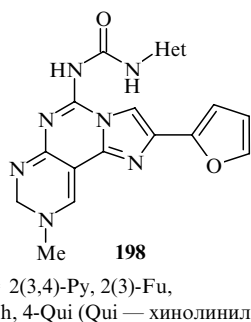
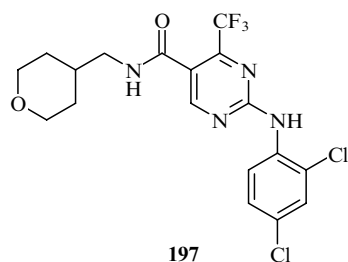
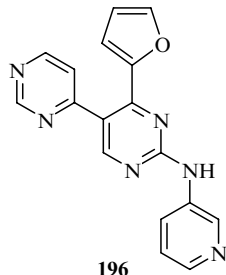
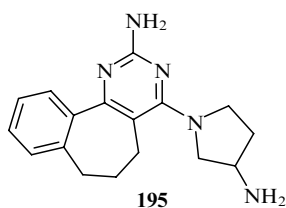
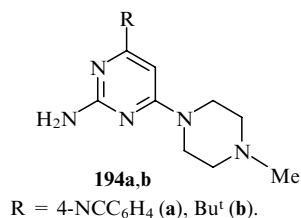
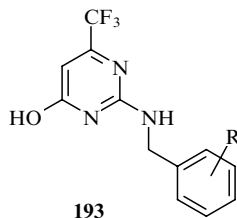
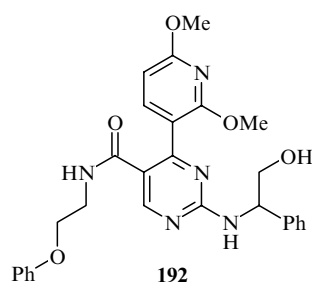
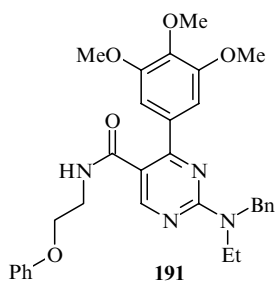
Впоследствии соединение **186** синтезировали из 5-метил-аминодигидропиримидин-4-она **187**.¹⁰¹ Данный антибиотик проявляет высокую активность *in vivo* и *in vitro* против стафилококковых инфекций, однако обладает высокой токсичностью ($LD_{50} = 50 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$), что ограничивает его применение в терапии. По этой причине была разработана стратегия синтезов аналогов TAN-1057 A,B (**186**), содержащих модифицированную аргининовую боковую цепь и различные заместители в гуанидиновом фрагменте. В конвергентном синтезе амина **188** ключевой стадией является амидирование производного дигидропиримидинона **187** Вос-защищенным лизином. Гуанидиновый фрагмент вводили твердофазным методом с использованием иммобилизованных замещенных изотиомочевин **189**. После снятия защитных групп в производных **188** получены целевые соединения **190** с выходами 20–32%.¹⁰¹





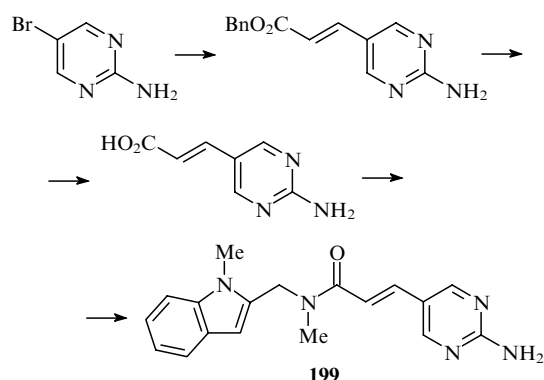
R = Ph, 2-Py, AcOCH₂CH₂, MeOCH₂CH₂, BocHNCH₂CH₂, cyclo-C₃H₅; Boc — *tert*-бутилоксикарбонил, Z — бензилоксикарбонил, EDC — *N*-этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, DBU — 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен.

В последние годы синтезировано и протестировано в качестве антагонистов различных рецепторов большое число производных 2-аминопиридина. Так, 2,4,5-тризамещенные 2-аминопиридины **191**, **192** оказались селективными антагонистами кальций-чувствительных рецепторов (CaSR);¹⁰² 2-(*N*-бензиламино)-6-трифторметилпиридин **193** — рецепторов участка связывания антигена;¹⁰³ 4-[2-амино-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил]бензонитрил (**194a**), 2-амино-4-*tert*-бутил-6-(4-метилпиперазин-1-

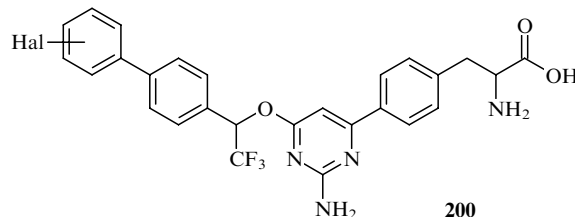


ил)пиридин (**194b**) и трициклический аминопиридин **195** — гистаминовых рецепторов H₄;¹⁰⁴ гетарилзамещенный бипиридинамин (LAS 38069) **196** — аденозиновых рецепторов A_{2B};¹⁰⁵ [(2,4-дихлорфенил)амино]пиридин-5-карбоксамид **197** — каннабиноидных рецепторов CB₂ (см.¹⁰⁶) и гистаминовых рецепторов;¹⁰⁷ полизагетероцикл **198** — аденозиновых рецепторов A₃.^{108–110}

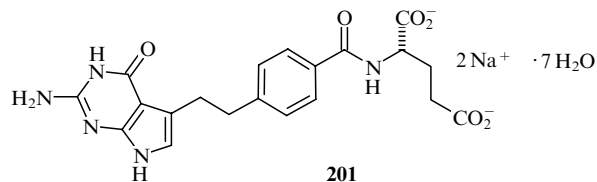
Среди производных аминопиридина обнаружен синтетический ингибитор бактериальной ацетилпереносимой (АСР) редуктазы — фермента бактериального биосинтеза жирных кислот — 3-(2-аминопиридин-5-ил)-*N*-метил-*N*-(1-метилиндол-2-илметил)акриламид (**199**). Это соединение было получено в несколько стадий исходя из 5-бром-2-аминопиридина.¹¹¹



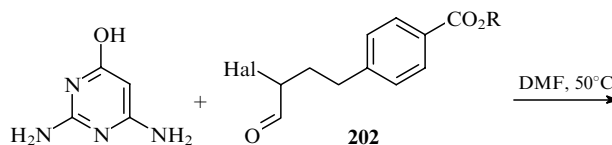
Недавно синтезированы новые потенциальные ингибиторы триптофангидроксилазы — 4,6-дизамещенные 2-аминопиридины **200**.¹¹²

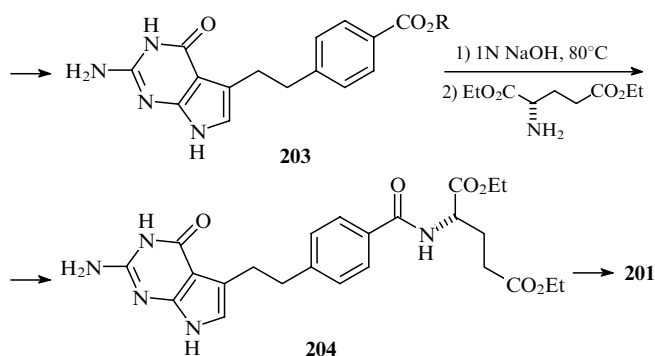


Соединения, проявляющие антифолатную активность, являются эффективными противоопухолевыми агентами. Новейшим антифолатным препаратом, действующим на разные виды опухолей, является Пеметрексед (препарат Alimta производства компании EliLilly). Его активный компонент — соль пирроло[2,3-*d*]пиридинзамещенной L-глутаминовой кислоты **201**.



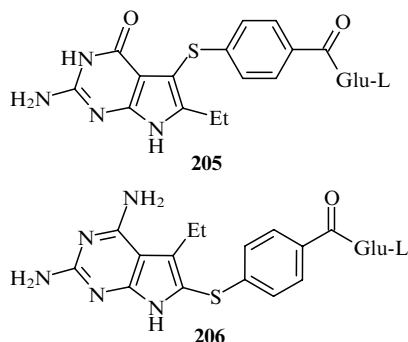
Синтез соединения **201** включает стадии конденсации 2,4-диамино-6-гидроксипиридина с производным бензойной кислоты **202**, аминотриазолизации образующегося пирролопиридина **203** эфиром L-глутаминовой кислоты и последующего омыления продукта.^{113, 114}



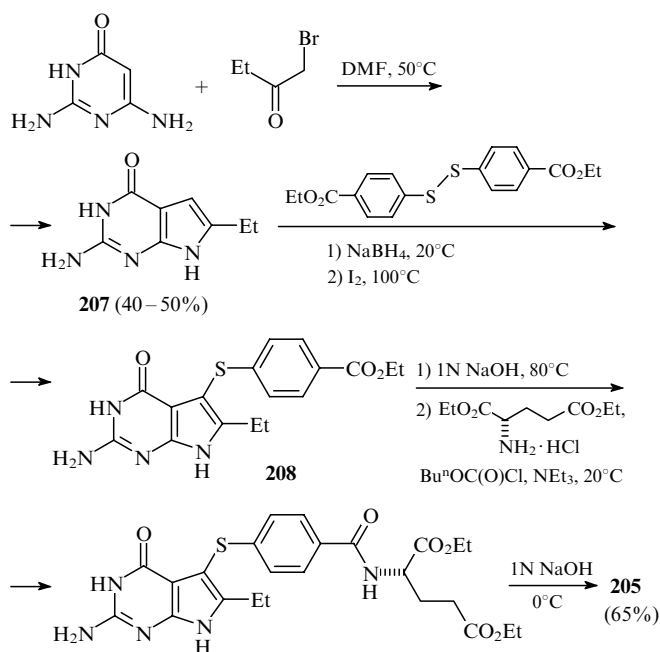


R = H, Me.

Среди аналогов Пеметрекседа (**201**) найдены ингибиторы дигидрофолатредуктазы (DHFR) — пирролопиримидины **205**, **206**.^{115, 116}

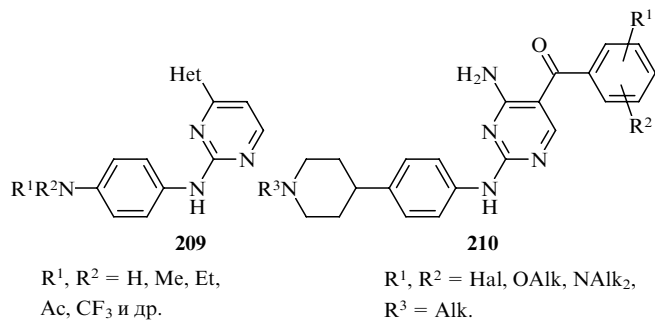


Соединение **205** синтезировано из 2-аминопирролопиримидина **207**, полученного циклизацией 2,4-диамино-6-гидрокси-пиримидина и 1-бромбутан-2-она. При присоединении к соединению **207** диэтилового эфира 2,2'-дитиодибензойной кислоты образуется соединение **208**. Сложноэфирную функцию превращали в амидную с использованием метода смешанных ангидридов — взаимодействием с диэтиловым эфиром L-глутаминовой кислоты в присутствии изобутилхлорформата и триэтиламина.

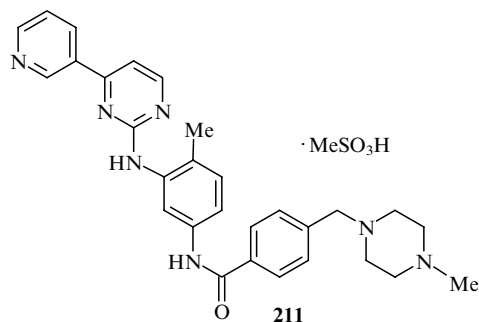


Возросший в последнее время интерес к синтезу 2-аминопиримидинов обусловлен обнаружением в этом ряду соеди-

нений специфических ингибиторов киназ. Фундаментальные исследования фармакологического действия производных 2-аминопиримидина сформировали новое направление разработки противоопухолевых препаратов на основе синтетических блокаторов тирозинкиназной активности рецепторов факторов роста. Начиная с 90-х годов прошлого века, в качестве потенциальных ингибиторов киназ были испытаны на противоопухолевую активность десятки производных 2-ариламинопиримидина — соединений **209**, **210** и их аналогов. В результате был найден новый класс препаратов, блокирующих патогенетические механизмы опухолевого роста.^{30, 117}



В 1995 г. на ежегодном заседании общества Американских гематологов был сделан доклад о первых результатах исследования активности соединения **211** — активного компонента препарата Гливек, разработанного фирмой Новартис.



После доклада интерес к этому препарату нарастал лавинообразно. Действие Гливек на больных Ph-положительными (Ph — филадельфийская хромосома) лейкозами было столь впечатляющим, что препарат был зарегистрирован в США в кратчайшие сроки. Клиническая практика подтвердила, что Гливек превосходит по эффективности все средства, когда-либо применявшиеся для лекарственной терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Первоначально открытый как ингибитор Abl-тирозинкиназы, Гливек оказался активным блокатором по крайней мере еще двух видов рецепторов тирозинкиназы: c-kit и PDGF-R. Это обусловило эффективность его применения при стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта, при раке предстательной железы и высокодифференцированной глиоме.

Однако есть причина, заставляющая фармацевтические компании вкладывать немалые средства в разработку аналогов Гливек: у пациентов, принимающих Гливек в течение нескольких лет, развивается резистентность к лечению. Для решения проблемы были синтезированы аналоги Гливек, среди которых — Нилотиниб **212** (препарат Тасigna производства компании Новартис), — способный повысить эффективность длительной терапии ХМЛ.

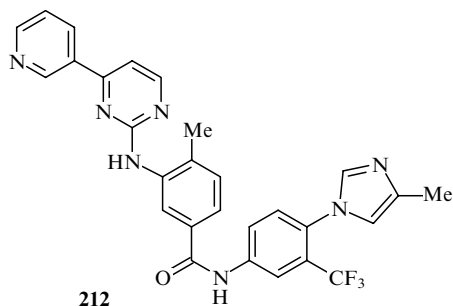
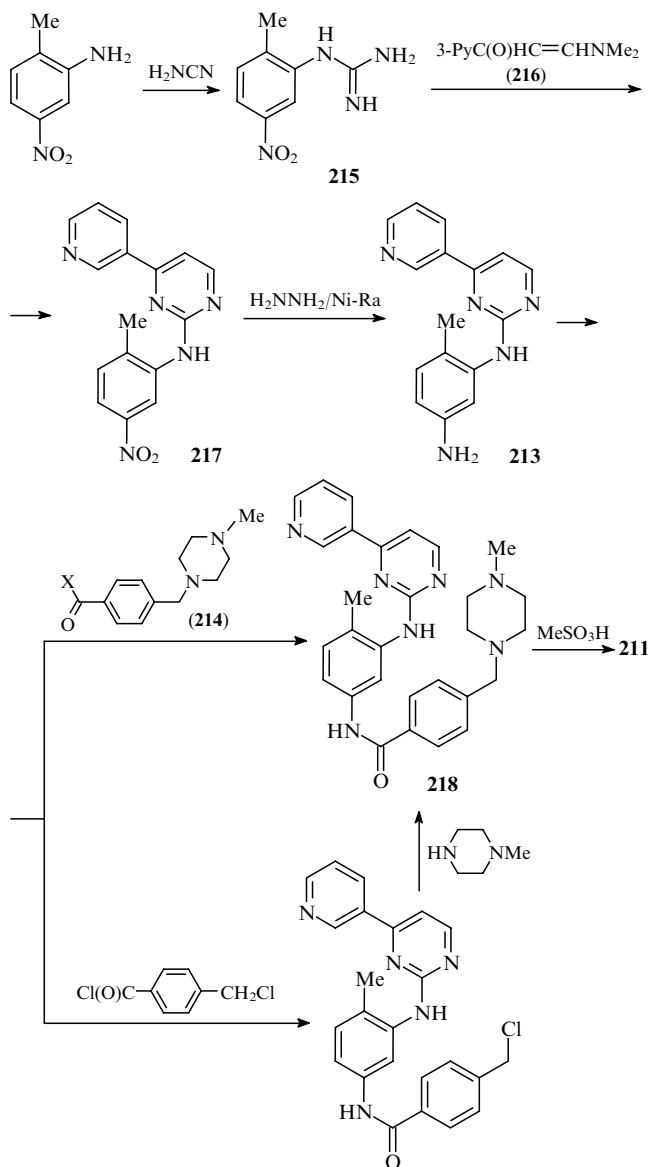


Схема получения действующего вещества Гливек — соединения **211** — представляет собой многостадийный конвергентный синтез (схема 6). Ключевыми исходными соединениями служат 2-аминопиридин **213** и производное 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензойной кислоты **214**. Для получения соединения **213** вначале проводят реакцию 2-метил-5-нитроанилина и цианамиды, затем конденсируют производное **215** с неопределённым кетоном **216** и восстанавливают нитрогруппу в интермедиате **217**. Аминопиридин **213**

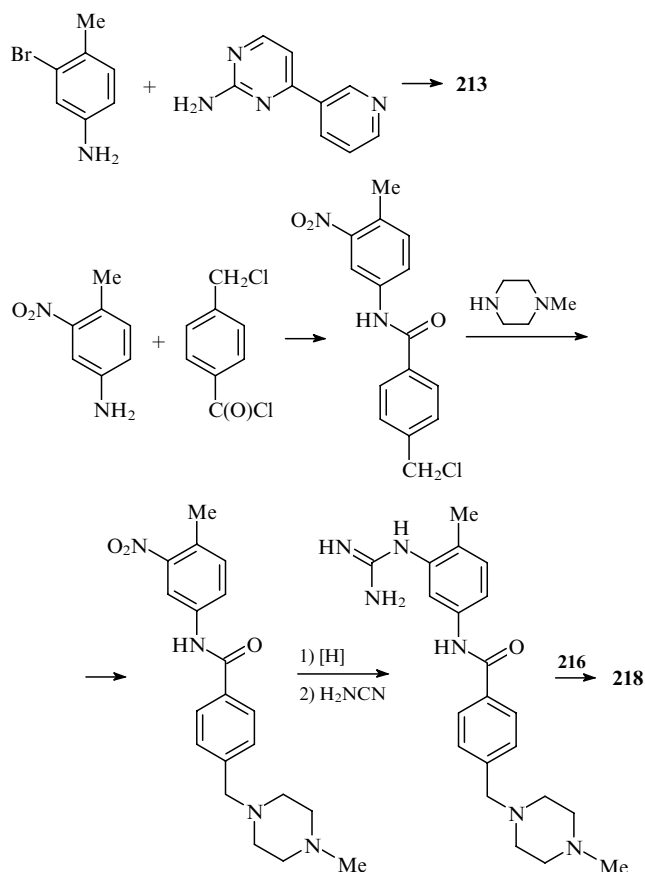
Схема 6



X = Cl, NO₂.

ацилируют кислотой или ее хлорангидридом (**214**, X = Cl), получая основную форму — соединение **218** (препарат Иматиинб).^{118–120} Другой путь, в котором сначала аминопиридин **213** ацилируют 4-(хлорметил)бензоилхлоридом, а затем полученный хлорид вводят в реакцию с 1-метилпиперазином или другими аминами, позволяет получать не только целевой продукт **218**, но и его аналоги (см. схему 6).^{121, 122}

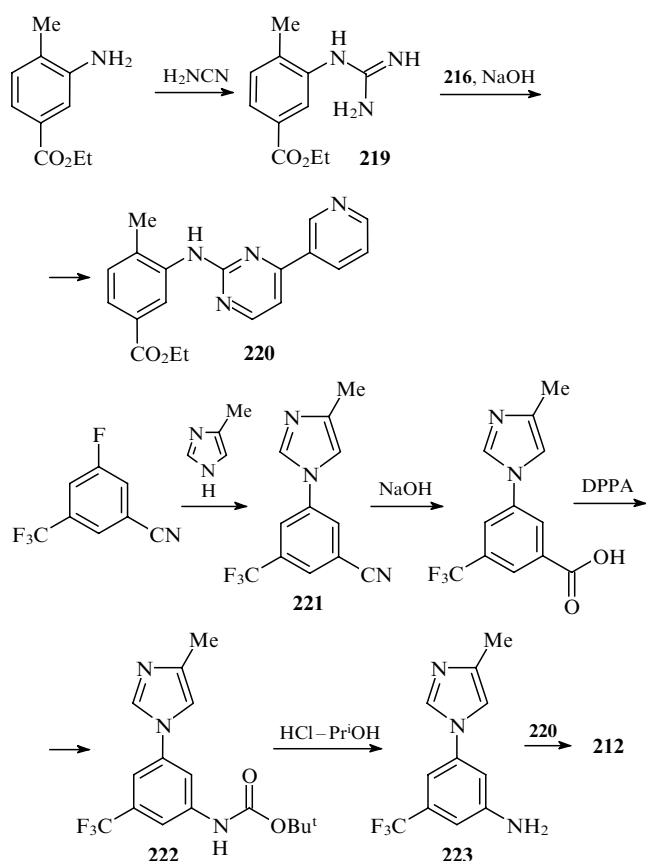
Альтернативный подход к синтезу соединения **211** включает последовательное присоединение ароматических и гетероциклических фрагментов к бром- или нитротолуидинам.^{123, 124}



В качестве ключевых соединений в синтезе аналогов Гливек можно использовать и другие функционализированные производные 2-аминопиридина (см., например, работу¹²⁵).

Для синтеза Нилотиниба (**212**) предложены два альтернативных способа.^{32, 126} Восьмистадийная схема (схема 7), запатентованная фирмой Новартис, включает конденсацию гуанидина **219** с соединением **216**, в результате которой получается 2-аминопиридин **220**. Затем проводят реакцию 4-метилимидазола с 3-фтор-5-трифторметилбензонитрилом и превращение нитрильной функции в соединении **221** в аминогруппу через образование защищенного карбамата **222**. На завершающей стадии происходит образование амидной связи между соединениями **223** и **220** с формированием целевого продукта **212**.¹²⁶

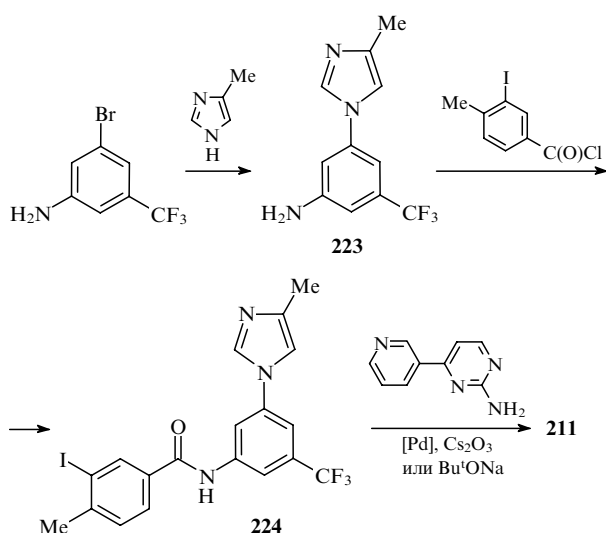
Четырехстадийная схема синтеза Нилотиниба (схема 8) описана недавно в работе³². 4-Метилимидазол арилируют 3-бром-5-трифторметиланилином; полученный продукт **223** ацилируют 3-иод-4-метилбензоилхлоридом, после чего образующийся амид **224** вводят в реакцию с 2-амино-4-(3-



DPPA — дифенилфосфорилазид.

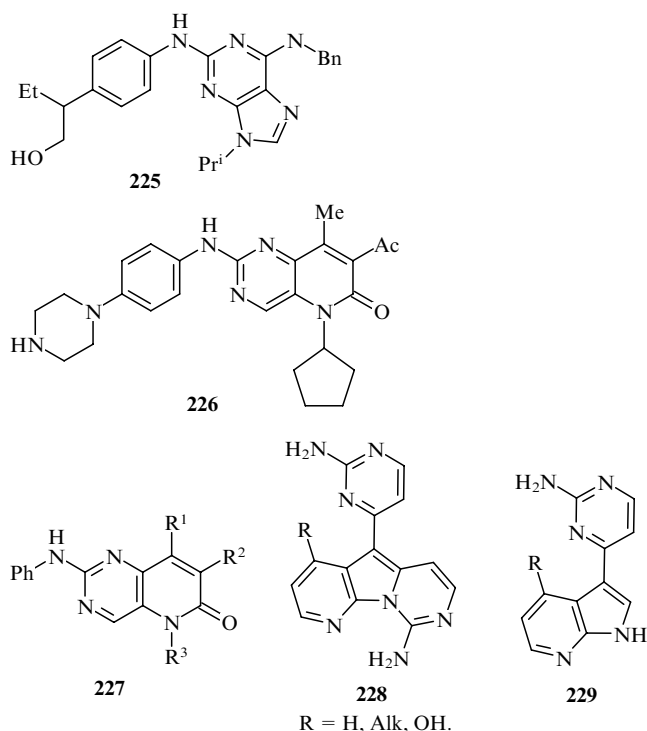
пиридил)пиримидином (нагревание в смеси диоксан–бутанол при 100°C в присутствии катализаторов).

Схема 8



Среди синтезированных 2-аминопиримидинов найдены эффективные ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK) — ключевых регуляторов клеточного цикла, — такие как Росковитин (CYC202, **225**) и PD0332991 (**226**).^{127, 128} В настоящее время эти соединения проходят клинические испытания. Аналогичную ингибирующую активность проявили 2-анилино-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-оны **227**,¹²⁹ выделенный из морских организмов вариолин (**228**) и его структурный

аналог мериолин (**229**), полученный синтетическим путем.^{130, 131}



Синтез биологически активных 2,4-диамино-5-бензоилпиримидинов **230** осуществлен исходя из 4-амино-2-этилсульфанилпиримидин-5-карбоновой кислоты (схема 9).¹³² За стадией амидирования исходного сульфанилпиримидина *N,O*-диметилгидроксиламином следовало его превращение в кетон **231** обработкой соответствующим литиевым производным или реактивом Гриньяра. После окисления сульфанильного заместителя в соединении **231** *m*-хлорпероксибензойной кислотой замещали сульфоновую или сульфоксидную группу на аминную функцию. Среди синтезированных соединений наиболее активным оказалось производное **230** ($\text{R}_1 = 2\text{-OMe-5,6-F}_2$, R_2 — *N*-метилсульфанилпиперидин-4-ил) — потенциальный селективный ингибитор циклинзависимых киназ. Это соединение ингибировало рост опухолевых клеток в экспериментах *in vivo*.¹³²

Исходя из трицикла **232**, активного, но малоселективного ингибитора CDK, синтезирован 4,5-дигидро-1H-пиразоло-

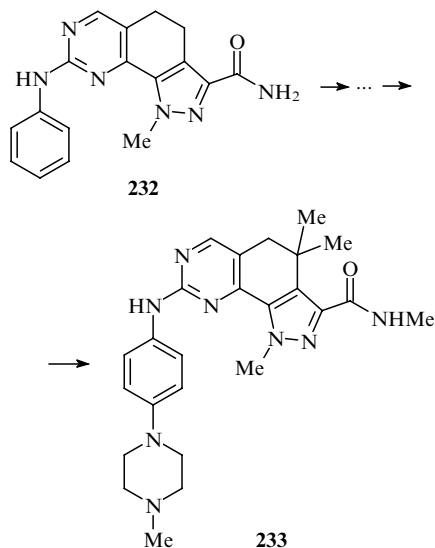
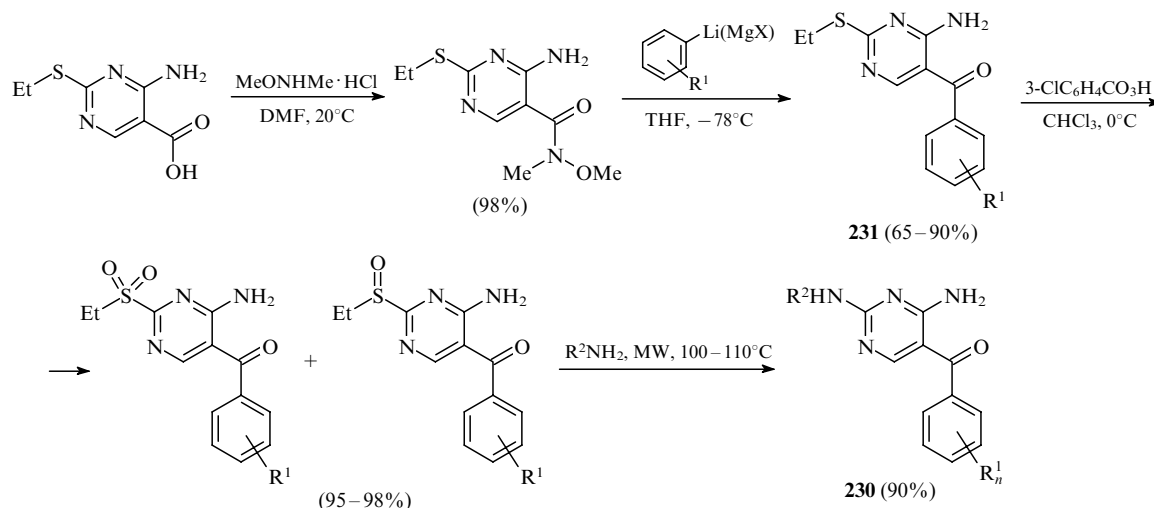


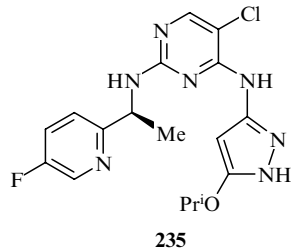
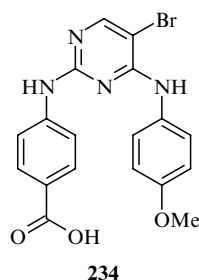
Схема 9



$\text{R}_n^1 = \text{H, Hal, Hal}_2, \text{OAlk}$ и др.; $\text{R}^2 = \text{Alk}$.

[4,3-*h*]хиназолин-3-карбоксамид **233** (PHA-848125). Соединение **233** в доклинических исследованиях показало активность на модели карциномы яичника и в настоящее время проходит клинические испытания в качестве нового противоопухолевого препарата.¹³³

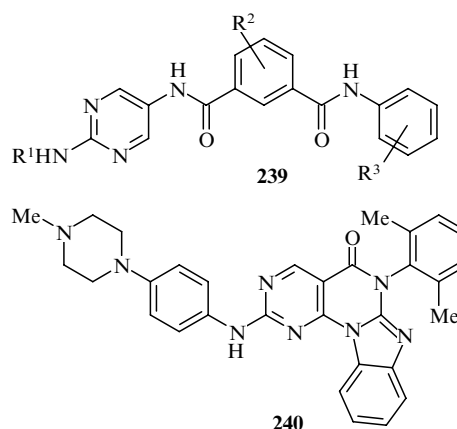
Более сотни синтетических производных 2,4-диаминопиримидина типа **234**, **235** коллекции фирмы Astra Zeneca были подвергнуты скринингу с целью выявления эффективного ингибитора циклинзависимых киназ Chk-1 и Trk.^{134, 135}



2-Ариламинопиримидин-5-карбонитрил **236** (JNS-17029259), ингибитор тирозинкиназы VEGFR2, получали конденсацией гуанидина **237** с энаминокетонитрилом **238**

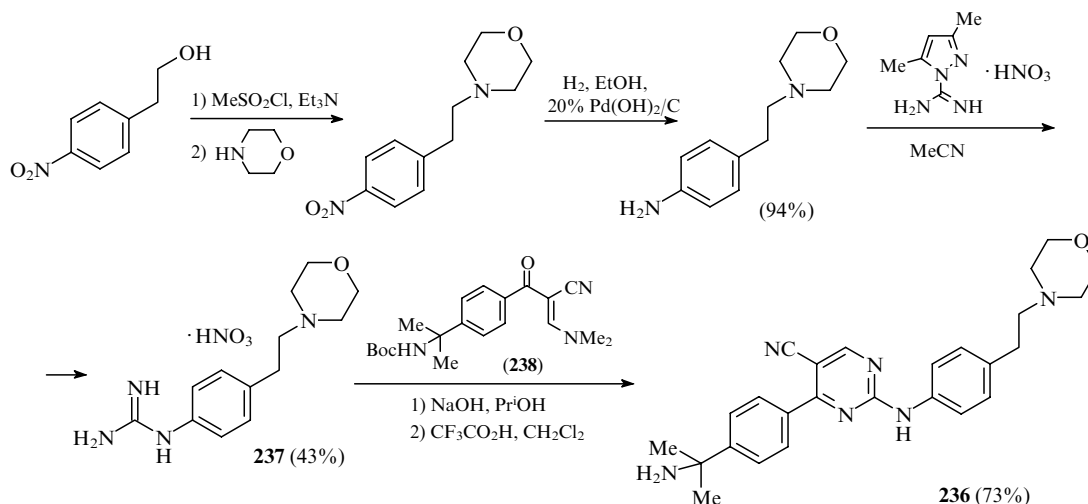
при нагревании в изопропиловом спирте в присутствии гидроксида натрия (схема 10).¹³⁶

Новые синтетические производные 2-аминопиримидинаминов — соединения **239–241** — исследованы *in vivo* в качестве ингибиторов лимфоцитспецифической киназы Lcl семейства цитоплазмических тирозинкиназ Src.^{137–139}

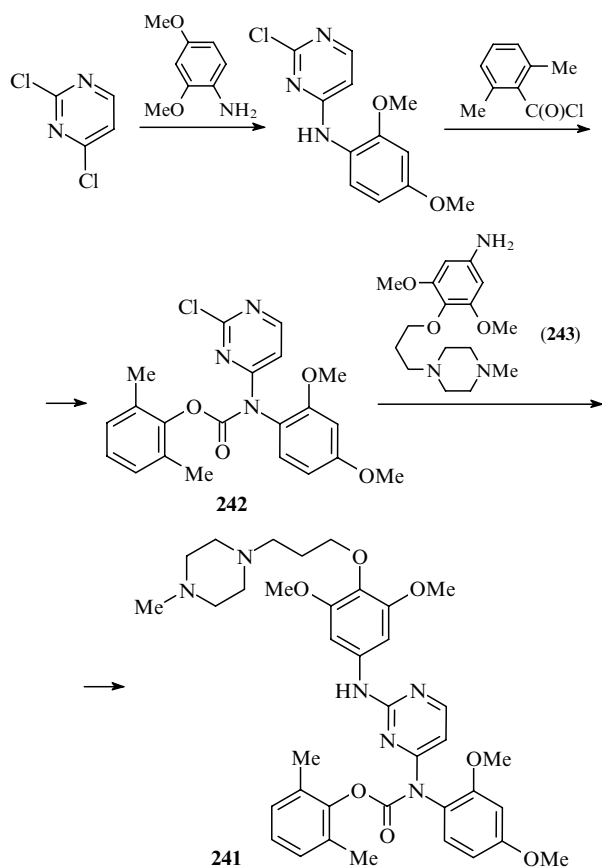


Соединение **241** получали путем нуклеофильного замещения атома хлора в производном **242** под действием арил-

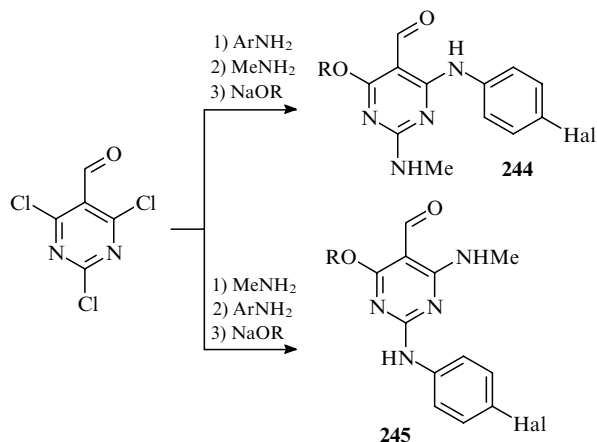
Схема 10



амин **243**. Пиримидин **242**, в свою очередь, синтезировали алкилированием 2,4-диметоксанилина 2,4-дихлорпиримидином с последующим ацилированием соответствующего интермедиата хлорангидридом 2,6-диметилбензойной кислоты.¹³⁹



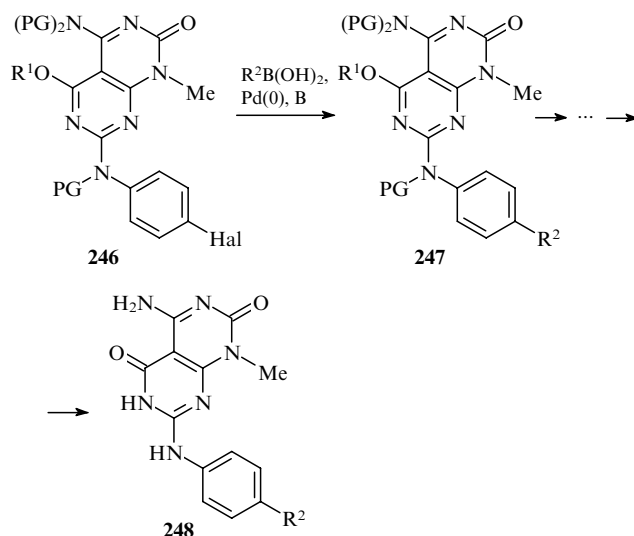
Разработан метод региоселективного синтеза тризамещенных 2(или 6)-ариламинопиримидин-5-карбальдегидов **244**, **245** исходя из 2,4,6-трихлорпиримидин-5-карбальдегида. Нуклеофильное замещение атома хлора на остаток анилина или метиламина проводили как в традиционных условиях, так и с использованием катализатора межфазного переноса.



R = Me, Et; Ar = C₆H₄Hal-4.

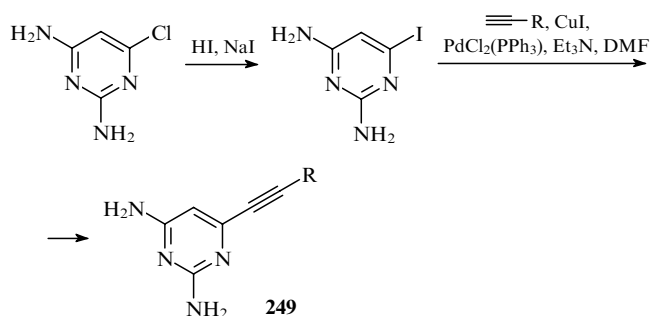
На основе функционализированных производных 2-арил-аминопиримидин-5-карбальдегида **245** синтезированы со-

единения **246**, **247** — структурные предшественники гуанин-цитозинового основания **248**.¹⁴⁰



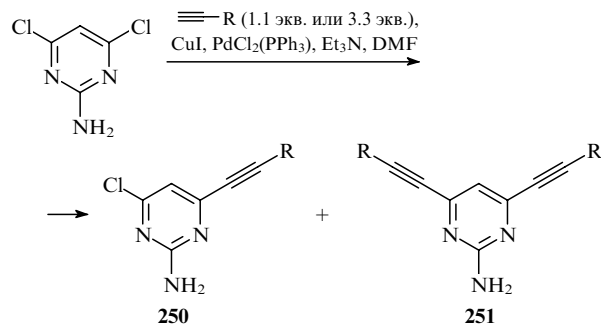
B — основание, PG — защитная группа.

Серия производных 6-алкинил-2,4-диаминопиримидина **249** с различными заместителями в алкинильном фрагменте получена по реакции кросс-сочетания Соногаширы из 2,4-диамино-6-иодпиримидина.



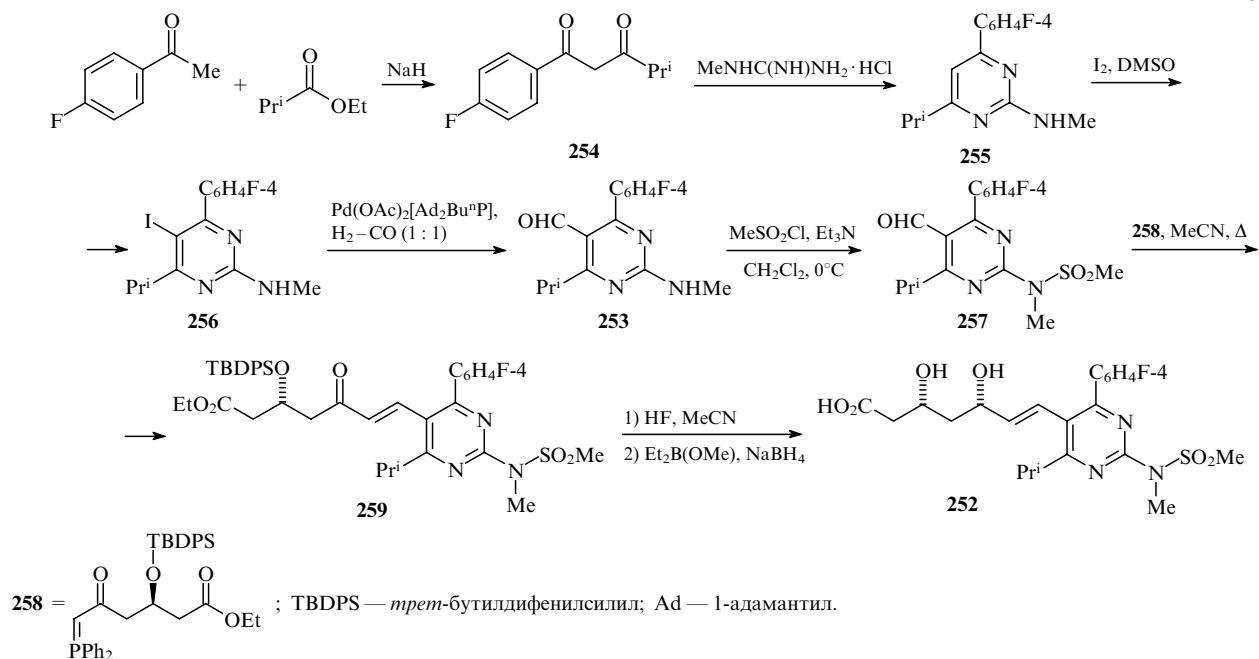
R = H, Ph, Buⁿ, SiMe₃, CH₂OH, CH(Ph)OH, CH(Me)OH, (CH₂)₂OH.

Эта реакция с участием 2-амино-4,6-дихлорпиримидина и 1 экв. алкина приводит к 6-алкинил-2-амино-4-хлорпиримидину **250** в качестве основного продукта. При использовании 3 экв. алкина образуется также 4,6-бис(алкинил)-2-аминопиримидин **251**.¹⁴¹ Последующее окисление алкинилпиримидинов **250**, **251** в соответствующие 1,2-дикетоны открывает путь к широкому кругу гетарилпиримидинов.^{59, 141}



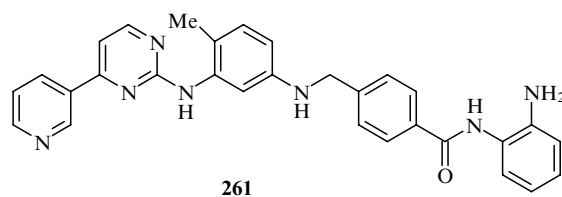
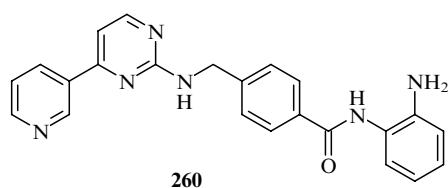
R = H, Ph, SiMe₃, CH₂OH.

Схема 11



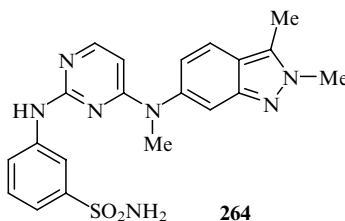
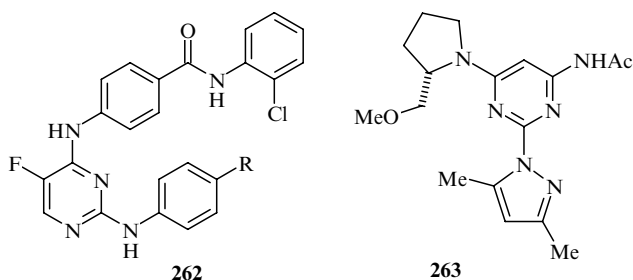
Кальциевая соль кислоты **252** (действующее вещество препарата Розувастатин) — эффективный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А редуктазы (HMG-CoA). Это соединение является одним из мощных фармацевтических средств для снижения уровня холестерина. Недавно предложена рациональная схема синтеза соединения **252** (схема 11).¹⁴² В качестве ключевого интермедиата используют 6-изопропил-2-метиламино-4-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбальдегид (**253**). Альдегид **253** синтезируют в несколько стадий. При конденсации фторацетофенона с изопропилацетатом образуется продукт **254**, который вводят в реакцию с метилгуанидином. Полученное производное 2-метиламинопиримидина **255** иодируют и далее каталитическим формилированием соединения **256** получают производное **253**. Последующие стадии олефинирования по Виттигу альдегида **257** илидом **258** и стереоспецифического восстановления второй карбонильной группы в соединении **259** приводят к активному веществу препарата Розувастатин.

Синтезировано и протестировано на биологическую активность соединение **260** (MGCD0103), которое селективно ингибирует гистондеацетилазу HDAC *in vitro* в субмикромольной концентрации, блокирует пролиферацию опухолевых клеток, индуцирует ацетилирование гистона и апоптоз опухолевых клеток. Установленная активность *in vivo* обусловила разработку на его основе нового противоопухолевого препарата.¹⁴³ Следует отметить, что близкое по структуре соединение **261**, которое является также аналогом Гливек, сконструировано как химерный гибрид ингибитора гистондеацетилазы PDGT-Rβ и тирозинкиназы BCR-ABL. Предполагают, что соединение **261** будет ингибитором этих ферментов с аддитивным синергическим эффектом.¹⁴⁴



2,4-Диариламинопиримидины **262** проявляют высокую активность в ингибировании киназы Auroга В и в настоящее время проходят клинические испытания.¹⁴⁵

Отмечено, что эффективность биологического действия производных 2-аминопиримидина увеличивается при замещении атомов водорода в положениях 4 и/или 6 гетероцикла на аминогруппу (соединения **263**, **264**).^{146, 147}



* * *

Рассмотрение и анализ структур биологически активных синтетических производных 2-аминопиримидина демонстрирует важность присутствия в их молекулах фрагментов анилина, амидной связи и атомов галогенов, а также гетероциклических заместителей — пиперазина, пиридина, имидазола. Очевидно, что сам 2-аминопиримидин является наиболее значимым фрагментом для проявления его производными биологической активности. Это относится не только к замещенным 2-аминопиримидинам, но и к производным с аннелированными циклами, в том числе птеридинам, пиридопиримидинам, имидазопиримидинам, пуринам и др.

Литература

1. Г.Кеннер, А.Тодд. В кн. *Гетероциклические соединения*. Т. 6. (Под ред. Р.Эльдерфилда). Изд-во иностр. лит-ры, Москва, 1960. С. 195
2. Ф.С.Бабичев, Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов, Ю.М.Воловченко. В кн. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп*. (Под ред. Ф.С.Бабичева). Наукова думка, Киев, 1987. С. 127
3. D.J.Brown. In *Chemistry of Heterocyclic Compound. Pyrimidines*. Vol. 52. (Eds D.J.Brown, R.F.Evans, W.B.Cowden, M.D.Fenn). Wiley, New York, 1994. P. 611
4. С.В.Вдовина, В.А.Мамедов. *Успехи химии*, **77**, 1092 (2008)
5. A.R.Katritzky, T.I.Yosaf. *Can. J. Chem.*, **64**, 2087 (1986)
6. Л.М.Попова, А.И.Гинак. *Журн. орг. химии*, **44**, 494 (2008)
7. К.И.Пашкевич, В.И.Салоутин, И.Я.Постовский. *Успехи химии*, **50**, 325 (1981)
8. A.Kreutsberger, J.Gillesen. *J. Fluorine Chem.*, **29**, 385 (1985)
9. A.Kreutsberger, A.Burger. *J. Fluorine Chem.*, **60**, 257 (1993)
10. V.N.Pathak, V.Sareen, K.S.Joshi. *J. Fluorine Chem.*, **29**, 202 (1985)
11. V.Sareen, S.Jain. *J. Fluorine Chem.*, **63**, 265 (1993)
12. W.Wendelin, H.Kerbl. *Monatsh. Chem.*, **115**, 309 (1984)
13. F.H.Al-Hajjar, S.S.Sabri. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1087 (1982)
14. O.Lafont, C.C.Farnoux, M.Miocque. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1551 (1985)
15. В.П.Мамаев, А.Л.Вайс. *Химия гетероцикл. соединений*, 1555 (1975)
16. J.Paasivirta, T.Asunta. *Fin. Chem. Lett.*, **3**, 90 (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 40882 (1979)
17. V.Kahluwalia, L.Nayal, S.Bala. *Indian J. Chem., Sect. B*, **27**, 193 (1988)
18. K.A.Thakar, C.H.Gill. *J. Indian Chem. Soc.*, **60**, 671 (1983)
19. L.Varga, T.Nagy, T.Kovesdi, J.Benet-Buchholz, G.Dorman, L.Urge, F.Darvas. *Tetrahedron*, **59**, 656 (2003)
20. А.Айтмамбетов, З.Менлимуратова. *Биоорг. химия*, **29**, 198 (2003)
21. J.O.Oluwadiya. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1111 (1983)
22. A.L.Marzinzik, E.R.Felder. *J. Org. Chem.*, **63**, 724 (1998)
23. S.Zhu, S.Shi, S.W.Gerritz, M.J. Sofia. *J. Comb. Chem.*, **63**, 205 (2003)
24. D.E.Khalli, D.Bhabagrahi, C.S.Panda. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 691 (1983)
25. А.Л.Вайс, В.П.Мамаев. *Изв. СО АН СССР*, **14**, 147 (1975)
26. S.M.S.Chauhan, A.H.Junappa. *Tetrahedron*, **32**, 1779 (1979)
27. Y.Tominaga, S.Kohra, H.Honkawa, A.Hosami. *Heterocycles*, **29**, 1409 (1989)
28. T.Nishio, T.Tokunada, Y.Omote. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 405 (1985)
29. G.B.Bennet, R.B.Mason, L.J.Alden, J.B.Roach. *J. Med. Chem.*, **21**, 623 (1978)
30. R.Paul, W.A.Halet, J.W.Hanifin, M.F.Reich, B.D.Johnson, R.H.Lenhard, J.P.Dusza, S.S.Kerwar, Y.-i.Lin, W.C.Pickett, C.M.Seifert, L.M.Torley, M.E.Tarrant, S.J.Wrenn. *J. Med. Chem.*, **36**, 2716 (1993)
31. Z.Szakacs, S.Beni, Z.Varga, L.Orfi, G.Keri, B.Noszal. *J. Med. Chem.*, **48**, 249 (2005)
32. W.-S.Huang, W.C.Shakespeare. *Synthesis*, 2121 (2007)
33. Е.В.Королева, Ж.В.Игнатович, К.Н.Гусак, В.В.Ковалев. *Изв. НАН Беларуси. Сер. хим. наук*, (2), 84 (2010)
34. Н.В.Макарова, М.Н.Зелидова, И.К.Моисеев. *Химия гетероцикл. соединений*, 912 (2001)
35. M.A.Perez, J.L.Soto. *Synthesis*, 955 (1981)
36. А.Л.Вайс, В.П.Мамаев. *Химия гетероцикл. соединений*, 14 (1976)
37. C.Stanovnik, V.J.Svete. *Chem. Rev.*, **104**, 2458 (2004)
38. М.В.Прядеина. Автореф. дис. канд. хим. наук. ИОС УрО РАН, Екатеринбург, 2007
39. Н.Г.Козлов, Е.В.Королева, Ж.В.Игнатович, К.Н.Гусак, А.П.Кадуцкий. *Журн. орг. химии*, **43**, 902 (2007)
40. Н.Г.Козлов, А.Б.Терешко, Е.В.Королева, Ж.В.Игнатович, К.Н.Гусак. *Журн. орг. химии*, **45**, 270 (2009)
41. Д.В.Крыльский, А.Ю.Потапов, М.Ю.Крысин, И.Н.Трефилова, Х.С.Шихалиев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1080 (2006)
42. А.Ю.Потапов, Х.С.Шихалиев, Д.В.Крыльский, М.Ю.Крысин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1549 (2006)
43. Д.В.Крыльский, Х.С.Шихалиев, А.Ю.Потапов. В кн. *Новые достижения в химии карбонильных гетероциклических соединений (сборник научных трудов)*. (Под ред. А.П.Кривенько). Изд-во Сарат. ун-та, Саратов, 2000. С. 85
44. Э.А.Звездина, М.П.Жданова, Г.Н.Дорофеев. *Химия гетероцикл. соединений*, 748 (1980)
45. Г.Беккер, В.Бергер, Г.Домшке, Э.Фангенель, Ю.Фауст, М.Фишен, Ф.Гентц, К.Гевальд, Р.Глух, Р.Майер, Л.Мюллер, Д.Павель, Г.Шмидт, К.Шольберг, К.Шветлик, Э.Зейлер, Г.Цеппелельд. В кн. *Органикум. Т. 1*. (Под ред. К.Шветлика). Мир, Москва, 1979. С. 246
46. A.M.Gonzalez-Nogal, A.Gonzalez-Ortega, M.C.Sanudo. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8981 (2001)
47. J.Li, J.Kou, X.Luo, E.Fan. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 2761 (2008)
48. R.M.Mohareb, S.M.Fahmy. *Z. Naturforsch. B*, **40**, 664 (1985)
49. M.A.Perez, J.L.Soto, F.J.Guzman, H.Alkala. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 87 (1985)
50. T.Hirayama, M.Kamada, H.Tsurumi, M.Mimura. *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 26 (1976)
51. В.С.Кочубей, Я.С.Блохин, О.Г.Родин, В.П.Перевалов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1037 (2006)
52. О.А.Загуляева, Н.В.Бухаткина, В.П.Мамаев. *Журн. орг. химии*, **14**, 409 (1978)
53. S.Jaime-Figueroa, Y.Liu, J.M.Muchowski, D.G.Putman. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1313 (1998)
54. S.Narayan, T.Seelhammer, R.E.Gawley. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 757 (2004)
55. D.Ghosh. *J. Indian Chem. Soc.*, **58**, 512 (1981)
56. J.Collins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2845 (2000)
57. K.Matsumoto, H.Minatogawa, M.Munakata, M.Toda, H.Tsukube. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3923 (1990)
58. А.Д.Аверин, О.А.Улановская, И.П.Белецкая. *Химия гетероцикл. соединений*, 1418 (2008)
59. X.Deng, N.S.Mani. *Org. Lett.*, **8**, 269 (2006)
60. Х.Ван дер Плас. *Химия гетероцикл. соединений*, 1011 (1987)
61. H.Van der Plas, V.N.Charushin, B.Van Veldhuizen. *J. Org. Chem.*, **48**, 1355 (1983)
62. K.Breuer, H.Van der Plas. *J. Org. Chem.*, **44**, 4677 (1979)
63. D.J.Brown, P.W.Ford. *J. Chem. Soc., C*, 569 (1967)
64. D.J.Brown, B.T.England. *J. Chem. Soc., C*, 425 (1971)

65. Н.В.Колотова, В.О.Козьминых, А.В.Долженко, Е.Н.Козьминых, В.П.Котегов, А.Т.Година, Б.Я.Сыропятов, Г.Н.Новоселова. *Хим.-фарм. журн.*, **35** (3), 26 (2001)
66. А.А.Боголюбов, Н.Б.Чернышева, В.В.Нестеров, М.Ю.Антипин, В.В.Семенов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1152 (2004)
67. M.J.Deez, J.P.Malerich, A.M.Beatty, B.D.Smith. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1851 (2001)
68. В.В.Довлатян, К.А.Элиазян, Э.А.Казарян, А.П.Енгоян. *Химия гетероцикл. соединений*, 437 (2006)
69. E.Otiai, M.Karii. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **59**, 18 (1939); *Chem. Abstr.*, **33**, 3791 (1939)
70. A.Acero-Alarson, T.Armero-Alarte, J.M.Iorda-Gregori, C.Rojas-Argudo, E.Zaballos-Garsia, J.Server-Carrio, F.Z.Ahjaaji, J.Sepulveda-Arques. *Synthesis*, 2124 (1999)
71. Y.Miyashita, S.Kikuchi, K.Imafuku. *Heterocycles*, **59**, 359 (2003).
72. Г.Г.Данагулян, Л.Г.Саакян, Д.А.Тадевосян. *Химия гетероцикл. соединений*, 565 (2004)
73. S.Kumar, D.P.Sahu. *Arkivoc*, (xv), 88 (2008)
74. П.М.Кочергин, И.А.Мазур, Г.К.Рогульченко, Е.В.Александрова, Б.Е.Мандриченко. *Химия гетероцикл. соединений*, 251 (2001)
75. J.Sepulveda-Arques, M.E.Gonzales-Rozende. *Arkivoc*, (vii), 5 (2006)
76. J.Collins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2845 (2000)
77. V.Z.Parchinsky, O.Shuvalova, O.Ushakova, D.V.Kravchenko, M.Krasavin. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 947 (2006)
78. G.S.Mandair, M.Light, A.Russell, M.Hursthouse, M.Bradley. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4267 (2002)
79. C.Simon, T.Constantieux, J.Rodrigues. *Eur. J. Org. Chem.*, 4957 (2004)
80. В.В.Довлатян, М.Г.Оганисян. *Химия гетероцикл. соединений*, 1518 (2000)
81. Пат. 372226 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 212021 (1991)
82. А.П.Станкявичюс, Л.Н.Янушене, В.И.Гендвилене, Г.А.Гурскайте, Д.П.Заблоцкайте. *Химия гетероцикл. соединений*, 611 (2007)
83. J.Ignatovich, K.Gusak, N.Kozlov, V.Kovalev, E.Koroleva. *Arkivoc*, (ix), 51 (2008)
84. T.Matsukawa, K.Shirakawa. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **72**, 909 (1952); *Chem. Abstr.*, **47**, 6425 (1953)
85. Н.Т.Заку. *Bulg. Chem. Commun.*, **39**, 134 (2007)
86. Л.В.Байкалова, И.А.Зырянова, А.В.Афонин, Б.А.Трофимов. *Журн. орг. химии*, **38**, 1731 (2002)
87. B.Liu, X.-L.Hu, J.Liu, Y.-D.Zhao, Z.-L.Huang. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 5958 (2007)
88. J.Cobo, M.Nogueras, J.N.Low, R.Rodriguez. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 7271 (2008)
89. J.Quiroga, J.Trilleras, B.Insuasty, R.Abonia, M.Nogueras, A.Marshall, J.M.Cobo. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3257 (2008)
90. В.П.Мамаев, О.А.Загуляева, С.М.Шейн. *Химия гетероцикл. соединений*, 723 (1973)
91. F.G.Boddar, F.N.Al-Hajjar, N.R.El-Rayyes. *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 257 (1976)
92. Пат. 2477409 США; *Chem. Abstr.*, **43**, 8105 (1949)
93. C.Albrecht, S.Barnes, H.Bockemeier, D.Davies, M.Dennis, D.M.Evans, M.D.Fletcher, I.Jones, V.Leitmann, P.J.Murphy, R.Rowles, R.Nash, R.A.Stephenson, P.A.Horton, M.B.Hursthouse. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 185 (2008)
94. S.Baskaran, E. Hanan, D.Byun, W.A.Shen. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2107 (2004)
95. A.T.Balaban, D.C.Oniciu, A.Katritzky. *Chem. Rev.*, **104**, 2777 (2004)
96. М.Д.Машковский. *Лекарственные средства. Т. 1.* Торсинг, Харьков, 1998
97. М.Д.Машковский. *Лекарственные средства. Т. 2.* Торсинг, Харьков, 1998
98. А.Л.Иорданский, А.П.Бонарцев, А.А.Мандругин, Е.Л.Иванцова, Г.А.Бонарцева. В кн. *Новые направления в химии гетероциклических соединений. (Тез. докл. Междунар. конф.).* Кисловодск, 2009. С. 59
99. Н.И.Хромов-Борисов, И.И.Тикодеева. *Хим.-фарм. журн.*, **4** (6), 18 (1970)
100. Y.Funabashi, S.Tsubotani, K.Kojima, N.Katayama, S.Harada. *Tetrahedron*, **49**, 13 (1993)
101. N.Aguilar, J.Kruger. *Molecules*, **7**, 479 (2002)
102. W.Yang, Z.Ruan, Y.Wang, K.Kirk, Z.Ma, B.J.Arey, C.B.Cooper, R.Seethala, J.H.M.Feyen, J.K.Dickson Jr. *J. Med. Chem.*, **52**, 1204 (2009)
103. R.Ringom, E.Axen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 4449 (2004)
104. R.J.Altenbach, R.M.Adair, B.M.Bettencourt, L.A.Black, Sh.R.Fix-Stenzel, S.M.Gopalakrishnan, G.C.Hsieh, H.Liu, K.C.Marsh, M.J.McPherson, I.Milicic, T.R.Miller, T.A.Vortherms, U.Warrior, J.M.Wetter, N.Wishart, D.G.Witte, P.Honore, T.A.Esbenshade, A.A.Hancock, J.D.Brioni, M.D.Cowart. *J. Med. Chem.*, **51**, 6571 (2008)
105. B.Vidal, A.Nueda, C.Esteve, T.Domenech, S.Benito, R.F.Reinoso, M.Pont, M.Calbet, R.López, M.I.Cadavid, M.I.Loza, Á.Cárdenas, N.Godessart, J.Beleta, G.Warrellow, H.Ryder. *J. Med. Chem.*, **50**, 2732 (2007)
106. G.M.P.Giblin, C.T.O'Shaughnessy, A.Naylor, W.L.Mitchell, A.J.Eatherton, B.P.Slingsby, D.A.Rawlings, P.Goldsmith, A.J.Brown, C.P.Haslam, N.M.Clayton, A.Wilson, I.P.Chessell, A.R.Wittington, R.Green. *J. Med. Chem.*, **50**, 2597 (2007)
107. M.D.Covart, R.J.Altenbach, H.Liu, G.C.Hsieh, I.Drizin, I.Milicic, T.R.Miller, D.G.Witte, N.Wishart, S.R.Fix-Stenzel, M.J.McPherson, R.M.Adair, J.M.Wetter, B.M.Bettencourt, K.C.Marsh, J.P.Sullivan, P.Honore, T.A.Esbenshade, J.D.Brioni. *J. Med. Chem.*, **51**, 6547 (2008)
108. G.Pastorin, T.Da Ross, C.Bolcato, C.Montopoli, S.Moro, B.Cacciari, G.P.Baraldi, K.Varani, P.A.Borea, G.Spalluto. *J. Med. Chem.*, **49**, 1720 (2006)
109. G.P.Baraldi, B.Cacciari, S.Moro, G.Pastorin, T.Da Ross, C.Bolcato, C.Montopoli, K.Varani, P.A.Borea, G.Spalluto. *J. Med. Chem.*, **43**, 4768 (2000)
110. G.P.Baraldi, B.Cacciari, R.Romagnoli, G.Spalluto, K.-N.Klotz, E.Leung, K.Varani, S.Gessi, S.Merighi, P.A.Borea. *J. Med. Chem.*, **42**, 4473 (1999)
111. W.H.Miller, M.A.Seefeld, K.A.Newlander, I.N.Uzinkas, W.J.Burgess, D.A.Heerding, C.C.K.Yuan, M.S.Head, D.J.Payne, S.F.Rittenhouse, T.D.Moore, S.C.Pearson, V.Berry, W.E.De Wolf, P.M.Keller, B.J.Polizzi, X.Qui, C.A.Janson, W.F.Huffman. *J. Med. Chem.*, **45**, 3246 (2002)
112. Z.-C.Shi, A.Devasagayaraj, K.Gu, H.Jin, B.Marinelli, L.Samala, S.Scott, T.Stouch, A.Tunoori, Y.Wang, Y.Zang, C.Zhang, S.D.Kimball, A.J.Main, W.Sun, Q.Yang, A.Nouraldeem, X.-Q.Yu, E.Buxton, S.Patel, N.Nguyen, J.Swaffield, D.R.Powell, A.Wilson, Q.Liu. *J. Med. Chem.*, **51**, 3684 (2008)
113. Пат. 20080146799 A1 США (2008)
114. Пат. 6262262 B1 США (2001)
115. A.Gangjee, H.D.Jain, J.Phan, X.Lin, X.Song, J.J.McGuire, R.L.Kisliuk. *J. Med. Chem.*, **49**, 1055 (2006)
116. A.Gangjee, Y.Zeng, T.Talreja, J.J.McGuire, R.L.Kisliuk, S.F.Queener. *J. Med. Chem.*, **50**, 3046 (2007)
117. S.Frantz. *Nature (London)*, **437**, 942 (2005)
118. Пат. 0564409 B1 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 107056 (1994)
119. WO 2004/074502; *Chem. Abstr.*, **141**, 207230 (2004)
120. WO 2006/071130; *Chem. Abstr.*, **145**, 103728 (2007)
121. WO 2004/099186; *Chem. Abstr.*, **141**, 424204 (2004)
122. WO 2004/108699; *Chem. Abstr.*, **142**, 56339 (2005)
123. WO 2003/066613; *Chem. Abstr.*, **139**, 180080 (2003)
124. WO 1999/003854; *Chem. Abstr.*, **131**, 56339 (2000)
125. Ж.В.Игнатович, А.П.Кадуцкий, Е.В.Королева, А.В.Барановский, К.Н.Гусак. *Журн. орг. химии*, **45**, 1083 (2009)

126. WO 2004/005281; *Chem. Abstr.*, **140**, 77161 (2004)
127. S.J.McClue, D.Blake, R.Clark, A.Cowan, I.Cummings, P.V.Fischer, M.MacKenzie, J.Melville, K.Stevard, S.Wang, N.Zelev, D.Zeleva, D.P.Lane. *Int. J. Cancer*, **102**, 463 (2002)
128. P.L.Toogood, P.J.Harvey, J.T.Rapine, D.J.Sheehan, S.N.Vanderwel, H.Zhou, P.R.Keller, C.J.McNamara, D.Cherry, T.Zhu, J.Brodfehrer, C.Choi, M.R.Barvian, D.W.Fray. *J. Med. Chem.*, **48**, 2388 (2005)
129. S.N.Van der Wel, P.J.Harvey, D.J.McNamara, J.T.Repine, P.R.Keller, J.Quin III, R.J.Booth, W.L.Elliott, E.M.Dobrusin, D.W.Fry, P.L.Toogood. *J. Med. Chem.*, **48**, 2371 (2005)
130. A.Echalier, K.Bettayeb, Y.Ferandin, O.Lozaich, M.Clement, A.Valette, F.Liger, B.Marquet, J.C.Morris, J.A.Endicott, B.Josephand, L.Meijer. *J. Med. Chem.*, **51**, 737 (2008)
131. K.Bettayeb, O.M.Tirado, S.Marionneau-Lambert, Y.Ferandin, O.Lozaich, J.J.Morris, S.Mateo-Lozano, P.Drücke, C.Schächtele, M.Kubbutat, F.Liger, B.Marquet, B.Joseph, A.Echalier, J.Endicott, V.Notario, L.Meijer. *Cancer Res.*, **67**, 8325 (2007)
132. X.-J.Chu, W.Depinto, D.Bartkovitz, S.-S.So, B.T.Vu, K.Packman, C.Lukacs, Q.Ding, N.Jiang, K.Wang, P.Goelzer, X.Yin, M.A.Smith, B.X.Higgins, Y.Chen, Q.Xiang, J.Moliteri, G.Kaplan, B.Graves, A.Lovey, N.Fotouhi. *J. Med. Chem.*, **49**, 6549 (2006)
133. M.G.Brasca, N.Amboldi, D.Ballinari, A.Cameron, E.Casale, G.Cervi, M.Colombo, F.Colotta, V.Croci, R.D'Alessio, F.Fiorentini, A.Isacchi, C.Mercurio, W.Moretti, A.Panzeri, W.Pastori, P.Pevarello, F.Quartieri, F.Roletto, G.Traquandi, P.Vianello, A.Vulpetti, M.Ciomei. *J. Med. Chem.*, **52**, 5152 (2009)
134. P.Lyne, P.W.Kenny, D.A.Cosgrove, C.Deng, S.Zabludoff, J.Wendoloski, S.Ashwell. *J. Med. Chem.*, **47**, 1962 (2004)
135. T.Wang, M.L.Lamb, D.A.Scott, H.Wang, M.H.Block, P.D.Lyne, J.W.Lee, A.M.Davies, H.-J.Zhang, Y.Zhu, F.Gu, Y.Han, B.Wang, P.J.Mohr, R.J.Kaus, J.A.Josey, E.Hoffmann, K.Thress, T.McIntyre, H.Wang, C.A.Omer, D.Yu. *J. Med. Chem.*, **51**, 4672
136. M.Reuman, S.Beish, J.Davis, M.J.Batchelor, M.C.Hutchings, D.F.C.Moffat, P.J.Connolly, R.K.Russell. *J. Org. Chem.*, **73**, 1121 (2008)
137. E.F.DiMauro, J.Newcomb, J.J.Nunes, J.E.Bemis, C.Boucher, L.Chai, S.Chaffee, H.L.Deak, L.F.Epstein, T.Faust, P.Gallant, A.Gore, Y.Gu, B.Henkle, F.Hsieh, X.Huang, J.L.Kim, J.H.Lee, M.W.Martin, D.C.McGowan, D.Metz, D.Mohn, K.A.Morgenstern, A.Oliveira-dos-Santos, V.F.Patel, D.Powers, P.E.Rose, S.Schneider, S.A.Tomlinson, Y.-Y.Tudor, S.M.Turci, A.A.Welcher, H.Zhao, L.Zhu, X.Zhu. *J. Med. Chem.*, **51**, 1681 (2008)
138. M.W.Martin, J.Newcomb, J.J.Nunes, C.Boucher, L.Chai, L.F.Epstein, T.Faust, S.Flores, P.Gallant, A.Gore, Y.Gu, F.Hsieh, X.Huang, J.L.Kim, S.Middleton, K.Morgenstern, A.Oliveira-dos-Santos, V.F.Patel, D.Powers, P.Rose, Y.Tudor, S.M.Turci, A.A.Welcher, D.Zack, H.Zhao, L.Zhu, X.Zhu, C.Ghiron, M.Ermann, D.Johnston, C.-G.P.Saluste. *J. Med. Chem.*, **51**, 1637 (2008)
139. M.W.Martin, J.Newcomb, J.J.Nunes, D.C.McGowan, D.M.Armistead, C.Boucher, J.L.Buchanan, W.Buckner, L.Chai, D.Elbaum, L.F.Epstein, T.Faust, S.Flynn, P.Gallant, A.Gore, Y.Gu, F.Hsieh, X.Huang, J.H.Lee, D.Metz, S.Middleton, D.Mohn, K.Morgenstern, M.J.Morrison, P.M.Novak, A.Oliveira-dos-Santos, D.Powers, P.Rose, S.Schneider, S.Sell, Y.Tudor, S.M.Turci, A.A.Welcher, R.D.White, D.Zack, H.Zhao, L.Zhu, X.Zhu, C.Ghiron, P.Amouzegh, M.Ermann, J.Jenkins, D.Johnston, S.Napier, E.Power. *J. Med. Chem.*, **49**, 4981 (2006)
140. R.L.Beingessner, B.-L.Deng, P.Fanwick, H.Fenniri. *J. Org. Chem.*, **73**, 931 (2008)
141. D.Hockova, A.Holy, T.Masojdkova, I.Votruba. *Tetrahedron*, **60**, 4983 (2004)
142. N.Andrushko, V.Andrushko, G.Konig, A.Spannenberg, A.Berner. *Eur. J. Org. Chem.*, 847 (2008)
143. N.Zhou, O.Moradei, S.Raepel, S.Leit, S.Frechette, F.Gaudette, I.Paquin, N.Bernstein, G.Bouchain, A.Vaisburg, Z.Jin, J.Gillespie, J.Wang, M.E.Fournel, P.T.Yan, M.-C.Trachy-Bourget, A.Kalita, A.Lu, J.L.Rahil, A.R.McLeod, A.Li, J.M.Besterman, D.Delorme. *J. Med. Chem.*, **51**, 4072 (2008)
144. S.Mahboobi, S.Dove, A.Sellmer, M.Winkler, E.Eichhorn, H.Pongratz, T.Ciossek, T.Baer, T.Maier, T.Beckers. *J. Med. Chem.*, **52**, 2265 (2009)
145. I.Aliagas-Martin, D.Burdick, L.Corson, J.Dotson, J.Drummond, C.Fields, O.W.Huang, T.Hunsaker, T.Kleinheinz, E.Krueger, J.Liang, J.Moffat, G.Phillips, R.Pulk, T.E.Rawson, M.Ultsch, L.Walker, C.Wiesmann, B.Zhang, B.-Y.Zhu, A.G.Cochran. *J. Med. Chem.*, **52**, 3300 (2009)
146. M.C.Lanier, M.Moorjani, Z.Luo, Y.Chen, E.Lin, J.E.Tellew, X.Zhang, J.P.Williams, R.S.Gross, S.M.Lechner, S.Markison, T.Joswig, W.Kargo, J.Piercey, M.Santos, S.Malany, M.Zhao, R.Petroski, M.I.Crespo, J.-L.Diaz, J.Saunders, J.Wen, Z.O'Brien, K.Jalali, A.Madan, D.H.Slee. *J. Med. Chem.*, **52**, 709 (2009)
147. P.A.Harris, A.Bolloor, M.Cheung, R.Kumar, R.M.Crosby, R.G.Davis-Ward, A.H.Epperly, K.W.Hinkle, R.N.Hunter, J.H.Johnson, V.B.Knick, C.P.Laudeman, D.K.Luttrell, R.A.Mook, R.T.Nolte, S.K.Rudolph, J.R.Szewczyk, A.T.Truesdale, J.M.Veal, L.Wang, J.A.Stafford. *J. Med. Chem.*, **51**, 4632 (2008)

SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF 2-AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS KEY INTERMEDIATES OF CHEMICAL SYNTHESIS OF BIOMOLECULES

E.V.Koroleva, K.N.Gusak, Zh.V.Ignatovich

*Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus
36, Ul. Fr.Skaryna, 220141 Minsk, Republic of Belarus, Fax + 374 (17) 285 – 9299*

Published data on the main approaches to the formation of the heterocyclic system of 2-aminopyrimidine, an important pharmacophore determining the biological properties of its derivatives are described systematically. The key chemical transformations of functionalized 2-aminopyrimidines and their use in the synthesis of modern pharmaceuticals are considered.

Bibliography — 147 references.

Received 22nd October 2009