

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.789.1 + 547.859 + 547.789.6 + 543.632.569

СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА¹

© 2023 г. А. С. Агарков^{a,*}, А. К. Ширяев^b, С. Е. Соловьева^a, И. С. Антипин^c

^a Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук, Россия, 420088 Казань, ул. Академика Арбузова, 8

^b ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

^c ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
*e-mail: artem.agarkov.95.chem@mail.ru

Поступила в редакцию 04.12.2022 г.

После доработки 10.12.2022 г.

Принята к публикации 13.12.2022 г.

В обзоре подробно рассмотрены методы получения тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, синтез и химические свойства 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, анализ кристаллических структур 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и продемонстрирована их высокая противоопухолевая, антибактериальная и противовоспалительная активность.

Ключевые слова: тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, 2-арилметилидентиазоло[3,2-*a*]пиримидины, 2-замещенные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, химические свойства 2-арилметилидентиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, биологическая активность тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, гетероциклические соединения

DOI: 10.31857/S0514749223030011, **EDN:** SLWZHN

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ТИОНОВ С ОБРАЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА
2. СПОСОБЫ СИНТЕЗА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИН-3-ОНА
3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-АРИЛМЕТИЛИДЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА
4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

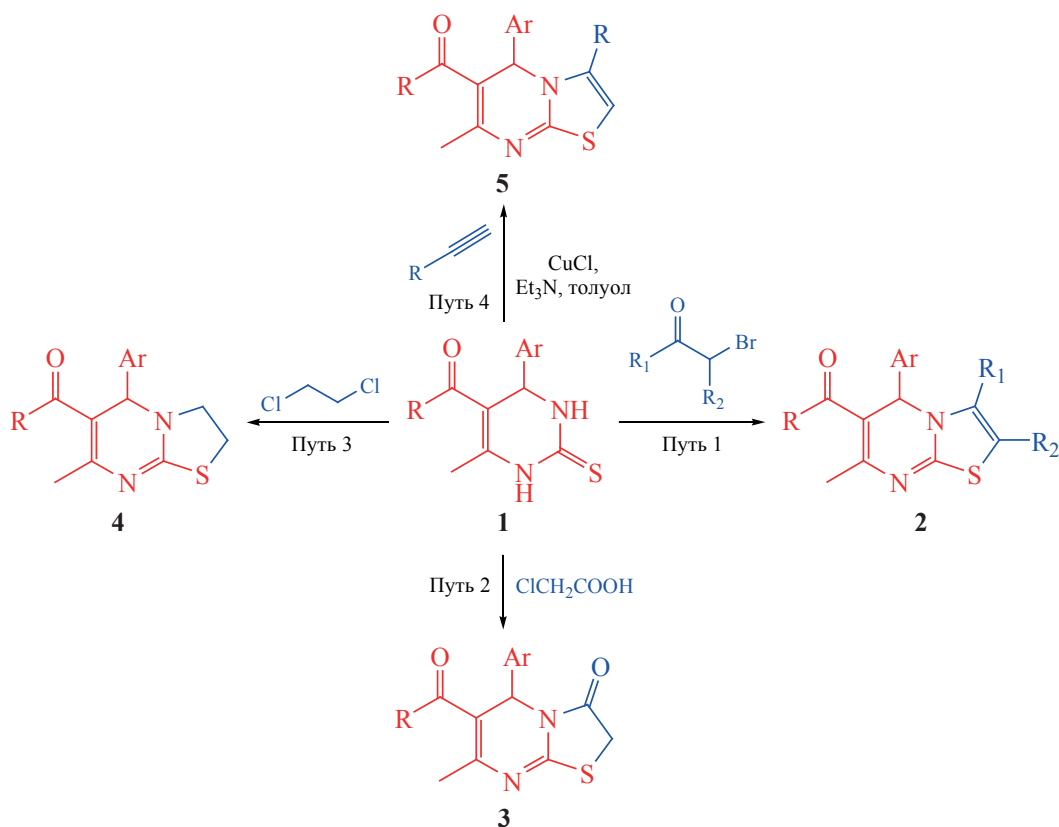
ВВЕДЕНИЕ

Производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, особенно 2-замещенные, помимо огромного синтетического потенциала являются перспективными

структурными фрагментами для разработки лекарственных веществ, в том числе и противораковых препаратов [1, 2]. Кроме того, структура тиазоло[3,2-*a*]пиримидина достаточно легко модифицируется введением новых центров связывания, что крайне необходимо для оптимизации взаимодей-

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1



ствия лиганда с активным центром биомитина [3]. Строение этих гетероциклов напоминает пурин, что может быть использовано в конструировании структур, активно связывающихся с биологическими мишенями. Производные 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-3(2*H*)-она содержат активную метиленовую группу, расположенную во втором положении тиазолидинового фрагмента, которую можно рассматривать как одну из наиболее привлекательных для функционализации из-за ее высокой активности в реакциях с электрофильными реагентами различной природы.

1. ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1*H*)-ТИОНОВ С ОБРАЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА

Существуют различные синтетические подходы для получения производных тиазола[3,2-*a*]-пиримидина (схема 1). Самым распространенным является циклизация 3,4-дигидропиримидин-2-тионов **1** при помощи бисэлектрофильных строительных блоков, чаще всего галогенсодержащих:

α-бромкетоны (путь 1), хлоруксусная кислота (путь 2), 1,2-дихлорэтан (путь 3), а также терминальные алкины (путь 4) [4–12].

Немецкими учеными [13] разработан эффективный способ получения тиазола[3,2-*a*]пиримидинов **2**, заключающийся в реакции производных 5-этоксикарбонил-6-метил-4-арил-3,4-дигидро-2(1*H*)-пиримидин-2-тионов **1** с образующимися *in situ* α-бромкетонами (схема 2).

Аналогичная конденсация с предварительно полученными α-бромкетонами была осуществлена для ряда 4,6-диарил-3,4-дигидропиримидин-2-тионов **1a** в присутствии *n*-ТСК в кипящем ацетонитриле (схема 3) [14].

Подход, включающий использование в качестве бисэлектрофильного агента хлоруксусной кислоты (схема 1, путь 2), имеет много недостатков: образование большого количества побочных продуктов, низкие выходы целевых продуктов и сложность в выделении продукта. В связи с этим был предложен препаративно более простой способ получения производных тиазола[3,2-*a*]пиримидина

Схема 2

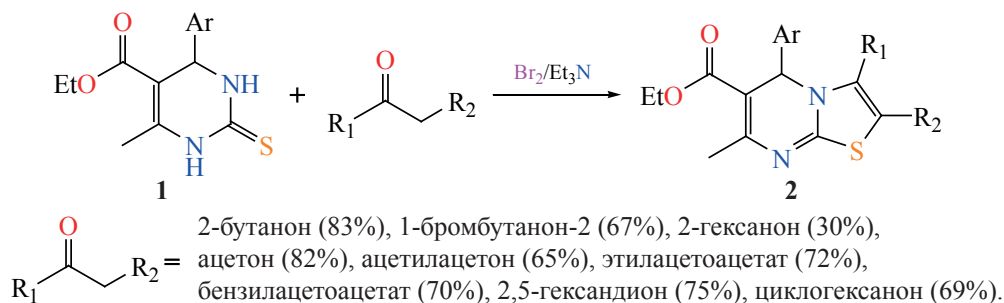
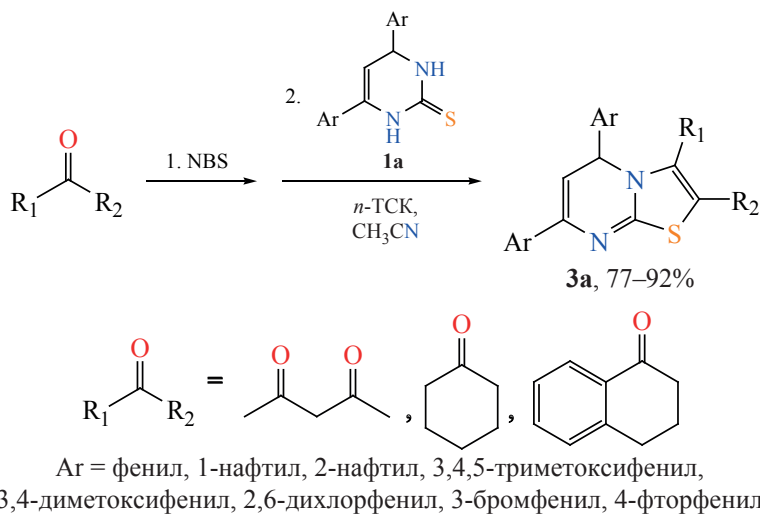


Схема 3



мидина **3**, заключающийся в кипячении производных 3,4-дигидропиримидин-2-тиона **1** в толуоле с небольшим избытком метилхлорацетата в присутствии триэтиламина (схема 4). Авторами [15] было предположено, что вначале происходит *S*-алкилирование с последующим элиминированием молекулы метанола, хотя сам промежуточный продукт **6** выделить не удалось.

Оптимальным условием алкилирования тетрагидропиримидин-2-тионов **1**, исключая дальнейшую циклизацию, оказалось проведе-

ние реакции при 60°C в отсутствие растворителя (схема 5). Образование производных тиазоло- [3,2-*a*]пиримидина **3** наблюдалось при действии на *S*-алкилированные производные **6** спиртового раствора аммиака [16].

Реакция пиримидин-2-тионов **1** с этилхлорацетатом (схема 6, путь 1), броммалонатом (схема 6, путь 2) и 3-бромпентан-2,4-дионом (схема 6, путь 3), с образованием циклических производных тиазопиримидина **5**, **7**, **8** проводилась без растворителя и основания при относительно умеренных

Схема 4

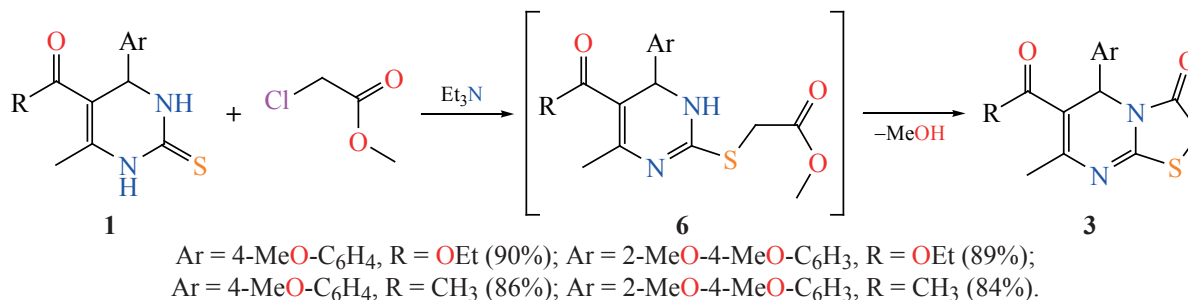
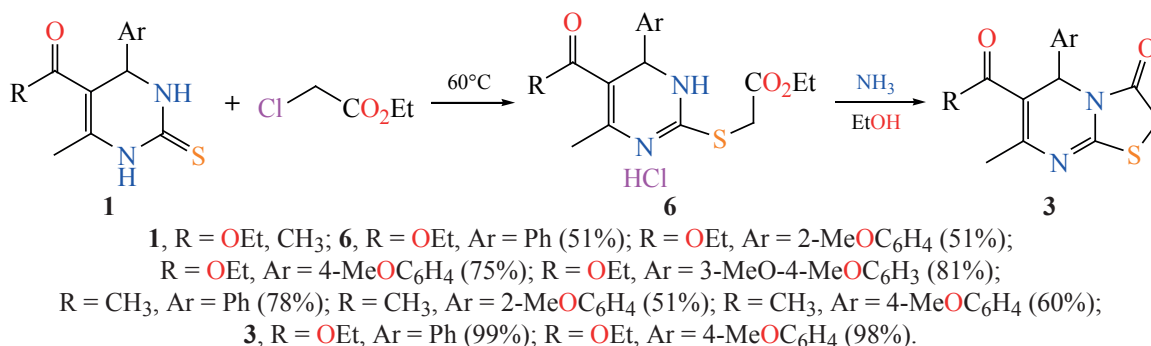


Схема 5



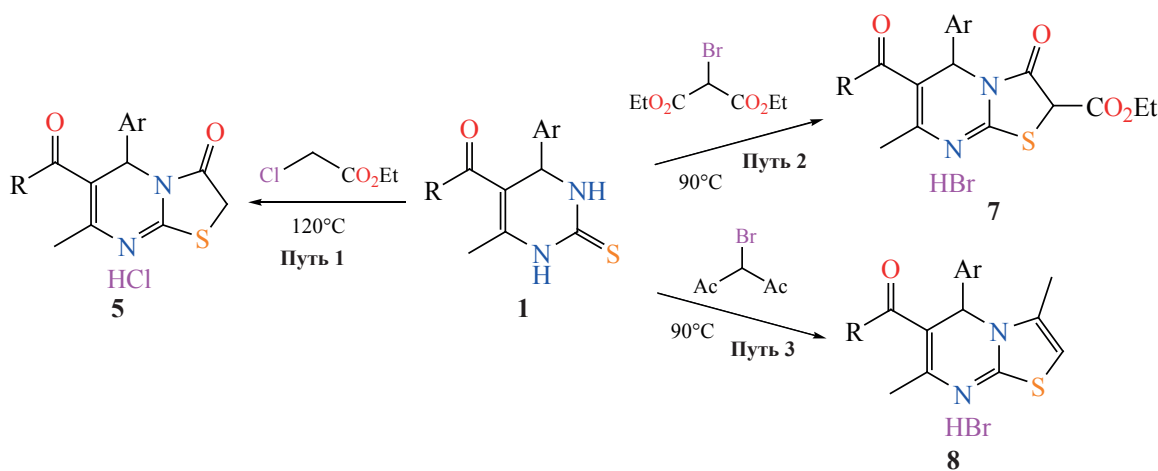
температурах (90–120°C). Продуктами реакции в случае проведения реакции по пути 1 и 2 оказались ожидаемые этил-5-арил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат **5** и диэтил-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-2,6-дикарбоксилат **7**, соответственно. В случае 3-бромпентан-2,4-диона (путь 3) был получен неожиданный результат: реакция сопровождается элиминированием ацетильной группы, катализируемым выделившимся в ходе реакции бромоводородом (схема 6) [17].

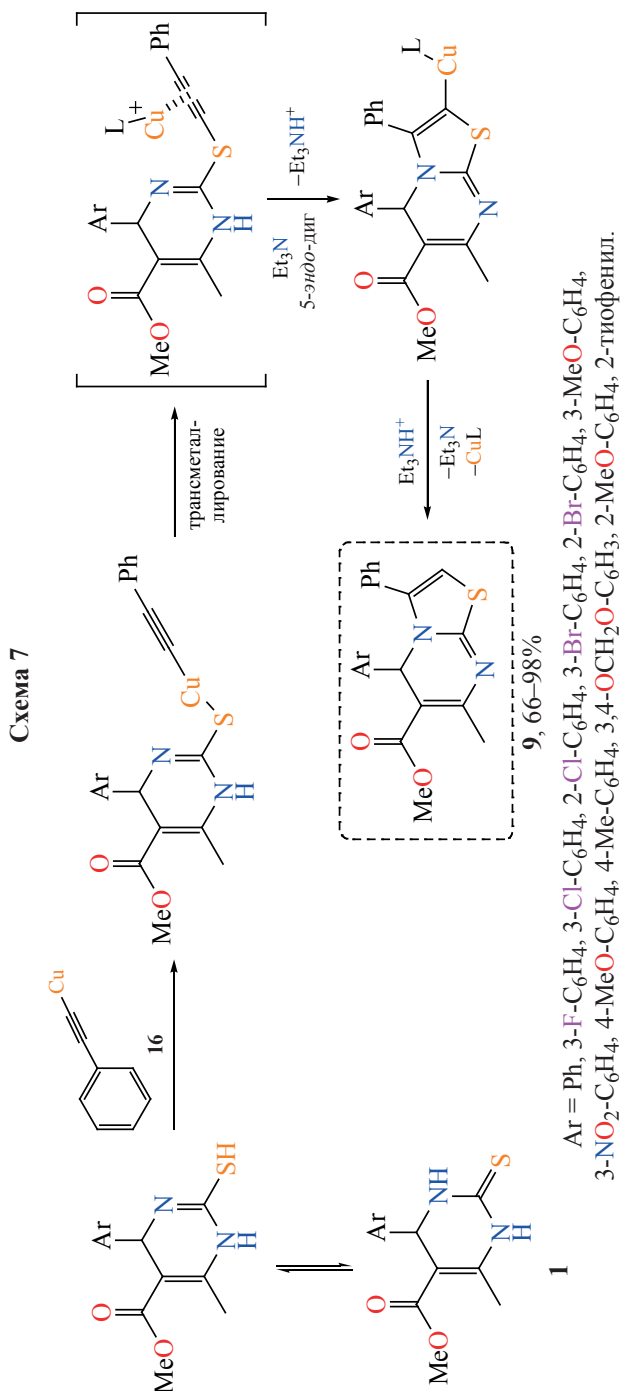
Альтернативным подходом к синтезу тиазо[3,2-a]пиримидинов является взаимодействие производных **1** с ароматическими или алифатическими терминальными алкинами в присутствии хлорида меди (I) и триэтиламина в роли основа-

ния (схема 1, путь 4). Предполагаемый механизм заключается в первоначальном окислительном сочетании дигидропиримидин-2-тиона **1** с фенилацетиленом меди с последующим трансметаллированием и 5-эндо-диг внутримолекулярной циклизацией с образованием соответствующего конденсированного гетероцикла **9** (схема 7) [18].

Соли алкинилийодония представляют собой один из практически полезных классов соединений с гипервалентным йодом, который представляет большой интерес в качестве источника электрофильных эквивалентов ацетилена. В литературе [19] описан способ получения тиазо[3,2-a]пиримидинов **9**, циклоконденсацией пиримидин-2-тионов **1** с прекурсором алкинильного катиона – алкинил(арил)иодонием (схема 8), не включающий использование переходных металлов.

Схема 6





Механизм образования производных **9** включает первоначальную нуклеофильную атаку атома серы по электрофильному центру с образованием соединения **10a**, которое подвергается [3,3]-перегруппировке Кляйзена, приводящей к илиду винилиодония **10b**. Возможное восстановительное элиминирование иодбензола ведет к промежуточному продукту – алкилиденкарбену **10c**, циклизация которого дает целевое соединение **9** (схема 9) [19].

В работе [20] был разработан метод синтеза 5H-тиазолопиримидинов **11** домино-реакцией, заключающейся в алкилировании пропаргилбромидом с последующей циклизацией (схема 10). Данная реакция эффективно активировалась микроволновым облучением, что значительно увеличивало выходы продуктов реакции и снижало время ее проведения.

Одним из способов получения 2,3-дигидро-2,3-дизамещенных производных тиазоло[3,2-a]пиримидина **12** является взаимодействие 1,2,3,4-тетрагидропиримидиновых производных **1** с этиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии токсичного *трет*-бутилизонитрила, являющегося сильнодействующим респираторным и кожным сенсibilизатором (схема 11) [21].

Авторами предложен механизм, который заключается в первоначальном депротонировании дигидропиримидин-2-тиона **1** под действием цвиттер-ионного интермедиата **13a**, образованного присоединением *трет*-бутилизонитрида к диалкилацетилендикарбоксилату. Тиоенольное производное **1a** атакует по Михаэлю катион **13b** с образованием внутренней соли **13c**. Далее происходит 1,2-гидридный сдвиг, приводящий к интермедиату **13d**, с последующим элиминированием изоцианида. Финальная внутримолекулярная циклизация, сопровождающаяся миграцией протона, приводит к целевому продукту с тремя сложноэфирными заместителями **12** (схема 12) [21].

Возможным объяснением высокой селективности внутримолекулярного ацилирования S-замещенных 3,4-дигидропиримидинов **1** по третьему атому азота является стабилизация продукта за счет сопряжения двух двойных связей гетероцикла, что было подтверждено расчетами методом B3LYP/6-31G(d) двух изомерных 5H- и

Схема 8

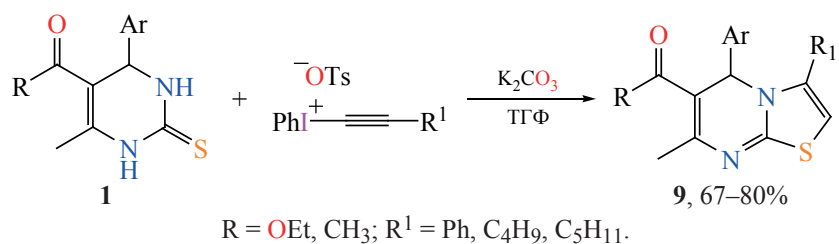


Схема 9

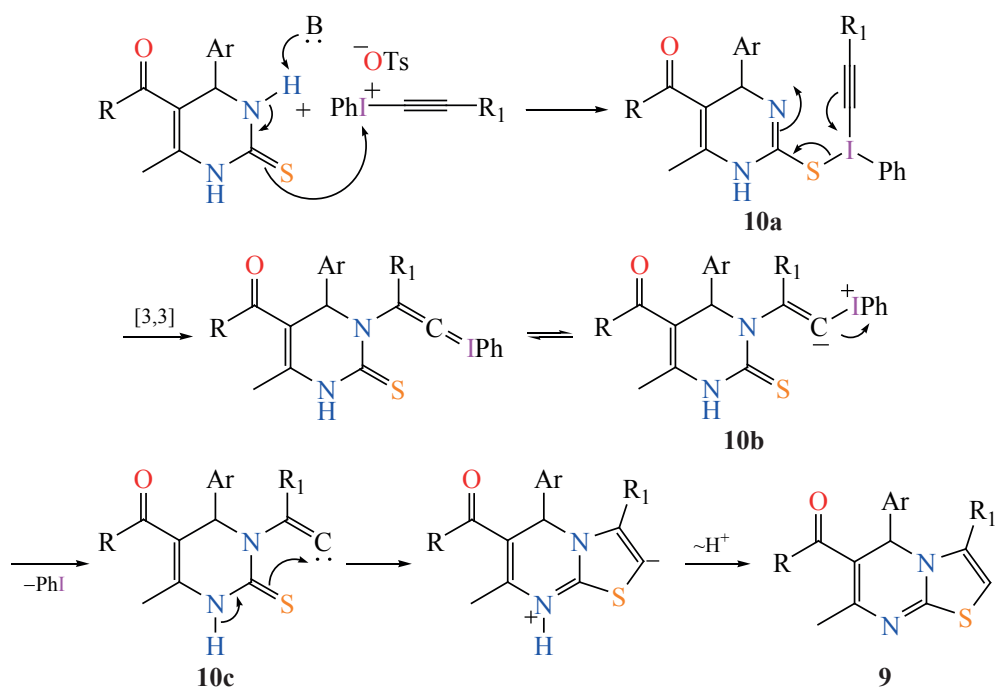


Схема 10

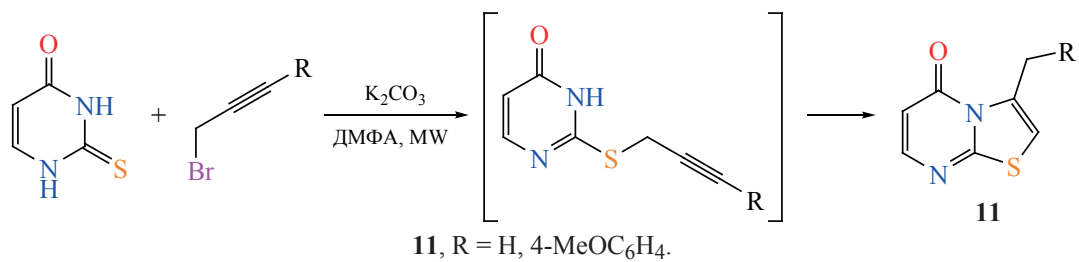


Схема 11

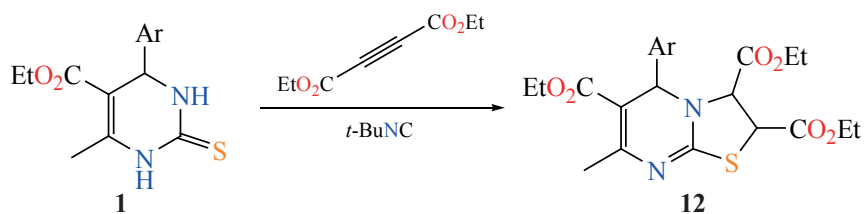


Схема 12

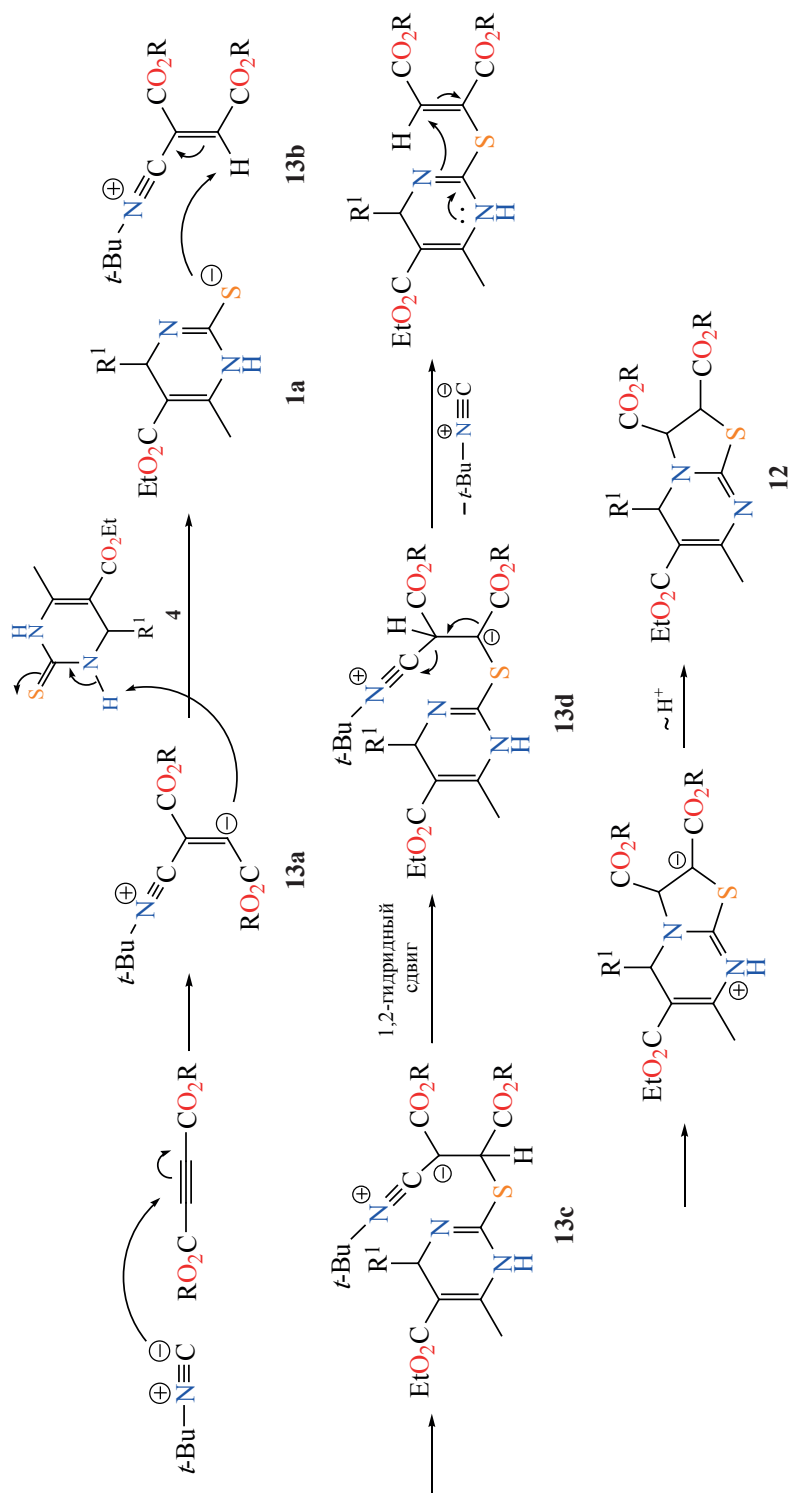
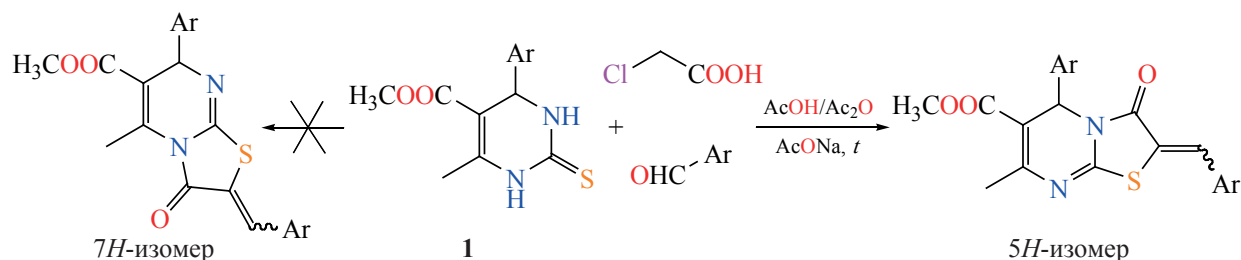


Схема 13



7H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Теоретически могут образовываться два изомера, но большой массив экспериментальных данных показывает, что изомер 7H-тиазолопиримидина не образуется (схема 13) [22].

Синтетически привлекательными производными, содержащими тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновый каркас, являются тиазопиримидин-3-оны **5** (схема 6). Данные производные проявляют СН-кислотные свойства, что открывает новые возможности для их дальнейшей модификации электрофильными реагентами.

2. СПОСОБЫ СИНТЕЗА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]-ПИРИМИДИН-3-ОНА

Основным реакционным центром в молекуле тиазоло[3,2-*a*]пиримидина является активная ме-

тиленовая группа тиазолидинового фрагмента, которая при депротонировании образует стабилизированный карбанион (схема 14).

В связи с этим для данных производных характерны реакции с окислителями и электрофильными реагентами. Известен один пример реакции окислительной сшивки тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового каркаса, заключающийся во взаимодействии 5,6-дизамещенных 7-метил-5H-[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-онов **3** с ДМСО и реагентом Лоуссона при комнатной температуре (схема 15). Образующиеся 2,2'-димеры **13** представляют собой аналоги производных тиюиндиги, используемые в качестве сенсibilizаторов в солнечных элементах, для получения изображений, хранения данных и в качестве молекулярных переключателей [23].

Схема 14

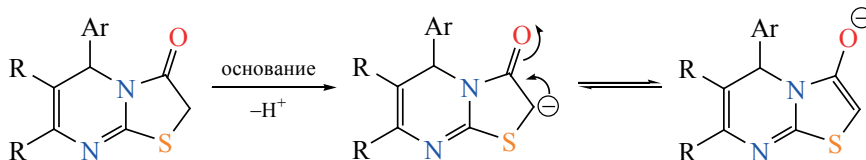
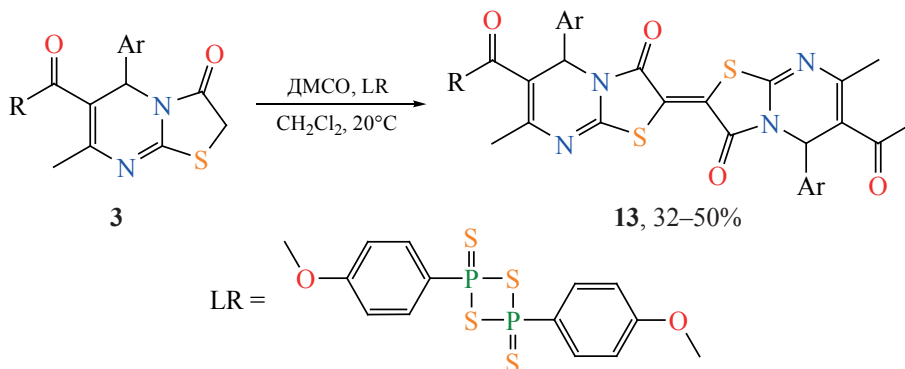
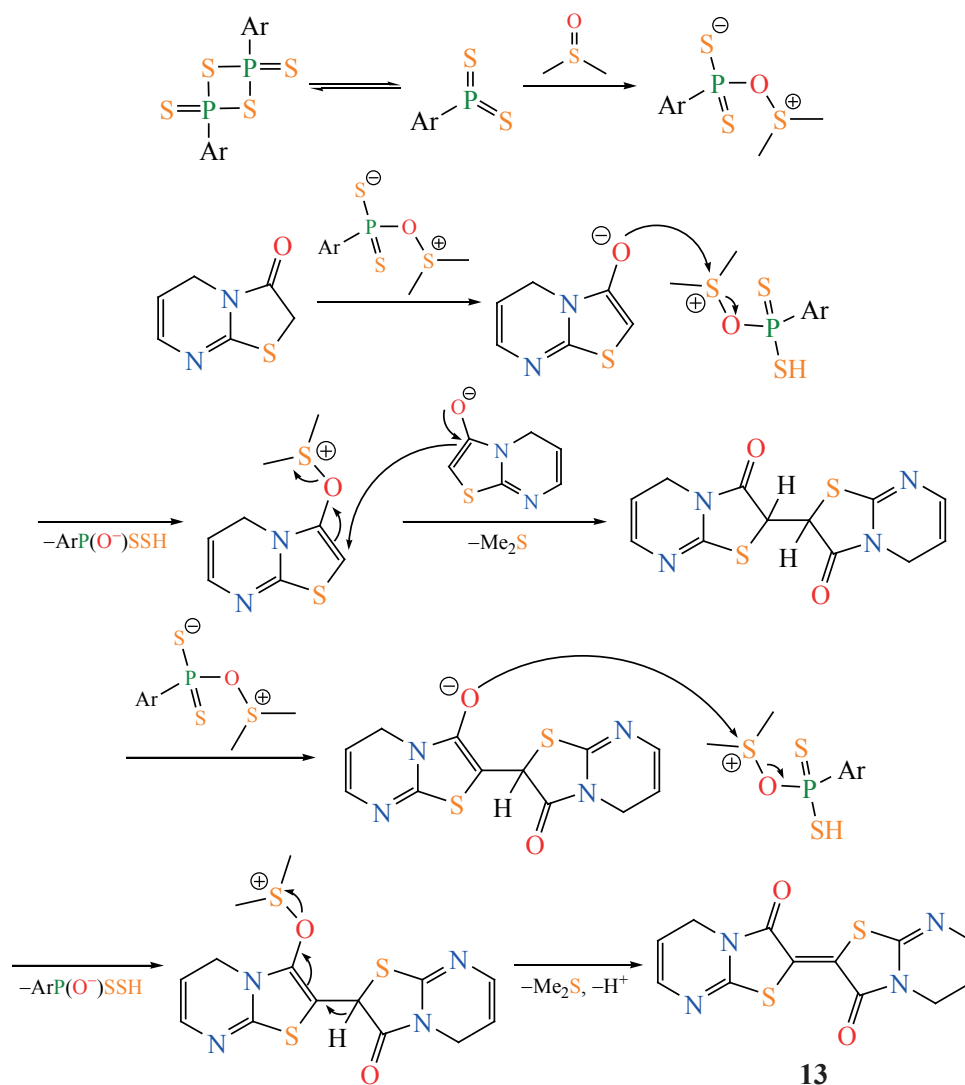


Схема 15



R = OEt, Me, Ph, Ad; Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 4-(HO)-3-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄.

Схема 16



В исследуемой реакции ДМСО является окислителем. Предполагаемый механизм образования димерных структур **13** заключается в нуклеофильном замещении при атоме серы в качестве ключевого этапа (схема 16). Методом РСА показано, что в кристаллической фазе продукты окисления образуются в виде рацемической (*R,R/S,S*-изомеры) и мезоформы (*R,S*-изомер) [33].

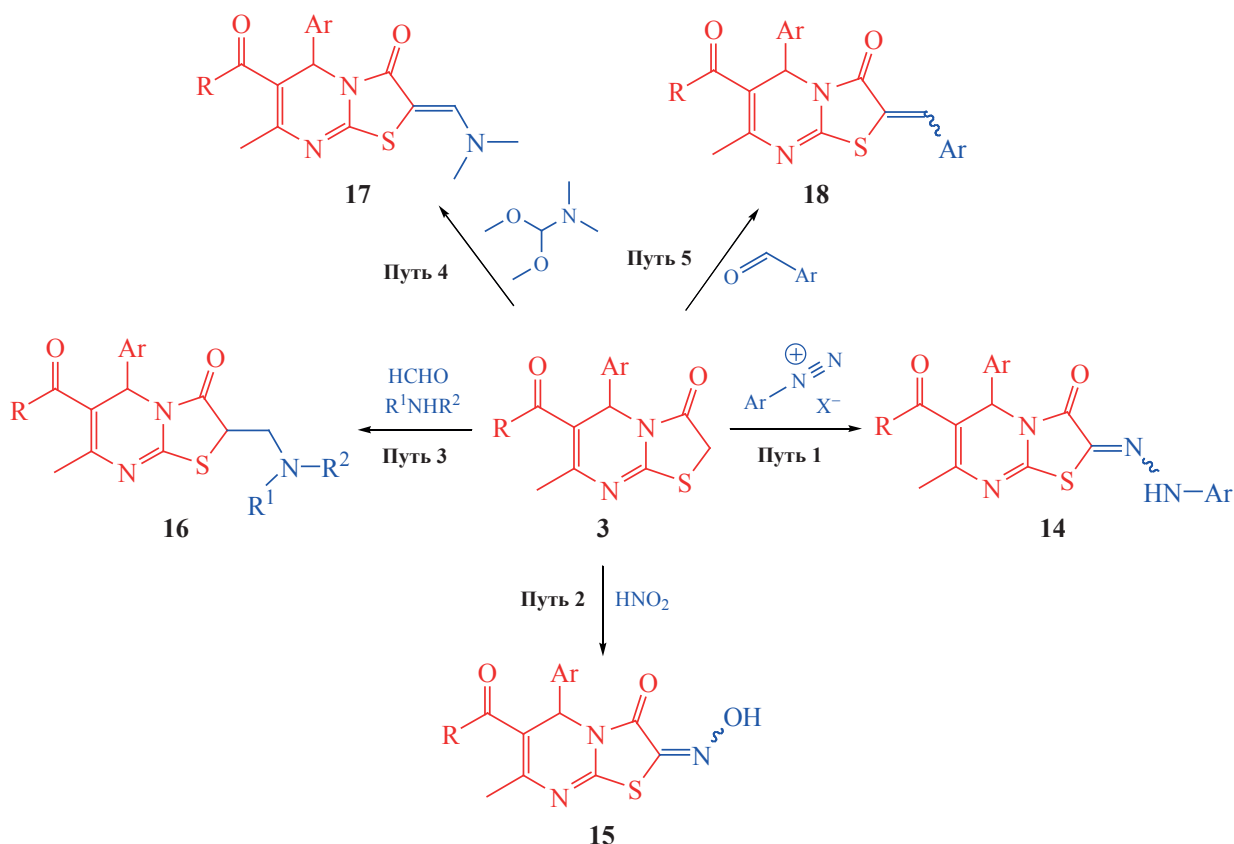
Более подробно изучены реакции с участием электрофильных реагентов (схема 17): *N*-соли арилдiazония (путь 1), азотистой кислоты (путь 2) и *C*-электрофилов, таких как диметилацеталь ДМФА (путь 3), формальдегид/вторичный амин (путь 4), ароматические и гетероароматические альдегиды (путь 5).

В литературе описан только один метод синтеза 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]-пиримидина с использованием солей diaзония (схема 18). Реакцию проводят в этаноле в присутствии каталитических количеств ацетата натрия (рН 8) при комнатной температуре [24–26].

Однако ряд важных вопросов структуры данных соединений, обусловленных возможностью существования как двух таутомеров (схема 19), так и двух геометрических изомеров (*Z* и *E*) относительно *C=N* или *N=N* связей, оставались открытыми.

В работе [27] впервые было установлено, что производные **14** находятся в гидразонной форме с *Z*-конфигурацией относительно *C=N*-связи как в

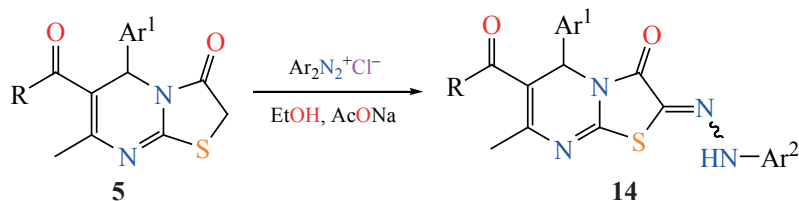
Схема 17



растворе, так и в кристаллической фазе. Во всех спектрах ЯМР ^1H синтезированных соединений наблюдается один набор сигналов, что свидетельствует о существовании в растворе одного таутомера. Однако в слабополярной части спектра присутствует синглет, который можно приписать как к CH , так и к NH протону. Наблюдаемая величина химического сдвига указывает на наличие в данных соединениях скорее гидразонной, чем азо-группы.

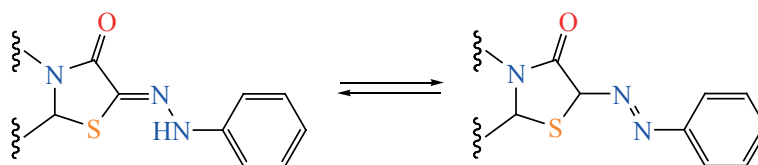
Стоит отметить, что химический сдвиг данного протона сильно зависит от протоноакцепторности используемого растворителя: 7–9 м.д. в CDCl_3 и 11–12 м.д. в $\text{DMSO}-d_6$, что также свидетельствует об образовании гидразона. Дополнительным аргументом в пользу гидразонного фрагмента являются спектры ЯМР ^{13}C DEPT, в которых не наблюдалось положительного сигнала метинового атома углерода.

Схема 18



$\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (70%); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (68%);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (72%); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (65%);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (58%); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (58%);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (73%); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (65%);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (48%); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{Ar}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (67%);
 $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{Ar}^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (65%);

Схема 19



Кристаллографические данные позволили объяснить предпочтительное образование *Z*-изомера участием N–H-связи во внутримолекулярном водородном связывании не с более жестким атомом кислорода, а с мягким атомом серы. Это достаточно редкий супрамолекулярный мотив формирования внутримолекулярных водородных связей в кристаллической фазе. Дополнительным стабилизирующим фактором является мостиковая водородная связь N–H с сольватной молекулой этанола (рис. 1).

Интересно отметить, что 2-арилгидразоновые производные тиазола[3,2-*a*]пиримидина являются прекурсорами для получения 1,5-дигидротриазоло[4,3-*a*]пиримидинов (схема 20). Реакция проводится при использовании новой восстановительной системы – оксида ванадия(V) и четырехкратного избытка боргидрида натрия – в этиловом спирте при комнатной температуре [25, 26]. Данный подход является перспективным и уникальным методом синтеза тиазолопиримидиновых производных, содержащих гидроксиметиловый заместитель.

Судя по всему, при взаимодействии V_2O_5 и $NaBH_4$ образуются соли ванадия(III), которые являются хорошими восстанавливающими реагентами. Предположительный механизм реакции заключается в последовательном гидрировании, обессеривании и внутримолекулярной циклизации (схема 21) [25].

Взаимодействие серии соединений **5** с нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте протекает селективно по метиленовой группе и приводит к 2-гидроксииминным производным **15** (схема 22). Авторами, используя расчетный метод DFT с базисным набором B3LYP/6-311++G(d,p), было показано, что *E*-изомер является энергетически более выгодным, видимо, вследствие образования водородной связи с карбонильной группой тиазolidинового фрагмента [28].

Возможности использования тиазолопиримидинов **3** в реакции Манниха были продемонстрированы лишь на одном примере, где в качестве вторичного амина использовали морфолин (схема 23) [29].

При использовании в качестве электрофильного реагента диметилацетала ДМФА образуются *N,N*-дизамещенные амино-метиленовые производные тиазола[3,2-*a*]пиримидина **17** с лабильной диметиламино-группой. Данный факт предоставляет возможность удобного подхода к синтезу новых енаминовых производных (схема 24) [29].

Наиболее интересным с точки зрения дальнейшей функционализации являются 2-арилметиленовые производные тиазола[3,2-*a*]пиримидина **18**. Классическим методом их получения является взаимодействие тиазолопиримидина **3** с ароматическим альдегидом в кипящей уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида и ацетата аммония или натрия (схема 25). Те же продукты конденсации образуются и при каскадной реакции 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов **1** с хлоруксусной кислотой и альдегидом [29–34].

Присутствие ассиметрического атома углерода в пятом положении 2-арилметиленовых производных тиазола[3,2-*a*]пиримидина обуславливает наличие рацемической смеси этих производных как в растворе, так и в кристаллической фазе (рис. 2).

Сообщалось только об одной успешной попытке разделения энантиомеров данного класса

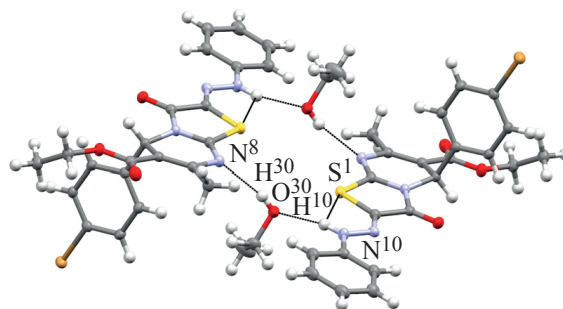
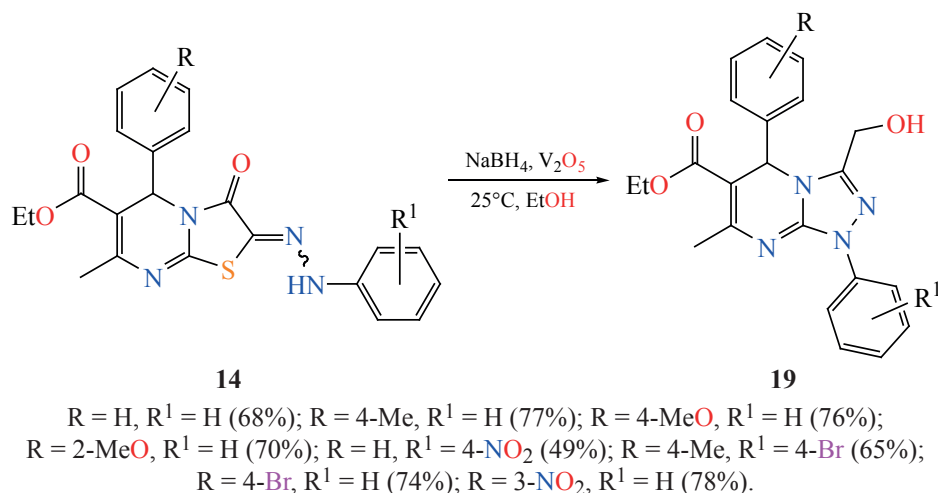


Рис. 1. Система водородных связей в кристалле

Схема 20



соединений [35]. Энантиомерно чистые изомеры этил (Z)-2-(4-метоксибензилиден)-7-метил-3-оксо-5-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]-пиримидин-6-карбоксилата **18a** (рис. 3) были выделены методом хиральной ВЭЖХ с использованием WHELK-O колонки. Было установлено, что полученные оптически чистые соединения были стабильны и не подвергались рацемизации в течение более одной недели при комнатной температуре.

Рентгеноструктурный анализ соединений, известных в литературе [35, 36] и содержащих сложноэфирную группировку при шестом атоме углерода тиазопиримидинового каркаса, показал, что все полученные структуры представляют собой рацемические смеси (центросимметричные кристаллы), которым свойственна триклинная (пространственная группа P-1) или моноклинная (пространственные группы P₂₁/n и P₂₁/c), реже кубическая (Pca₂) сингонии.

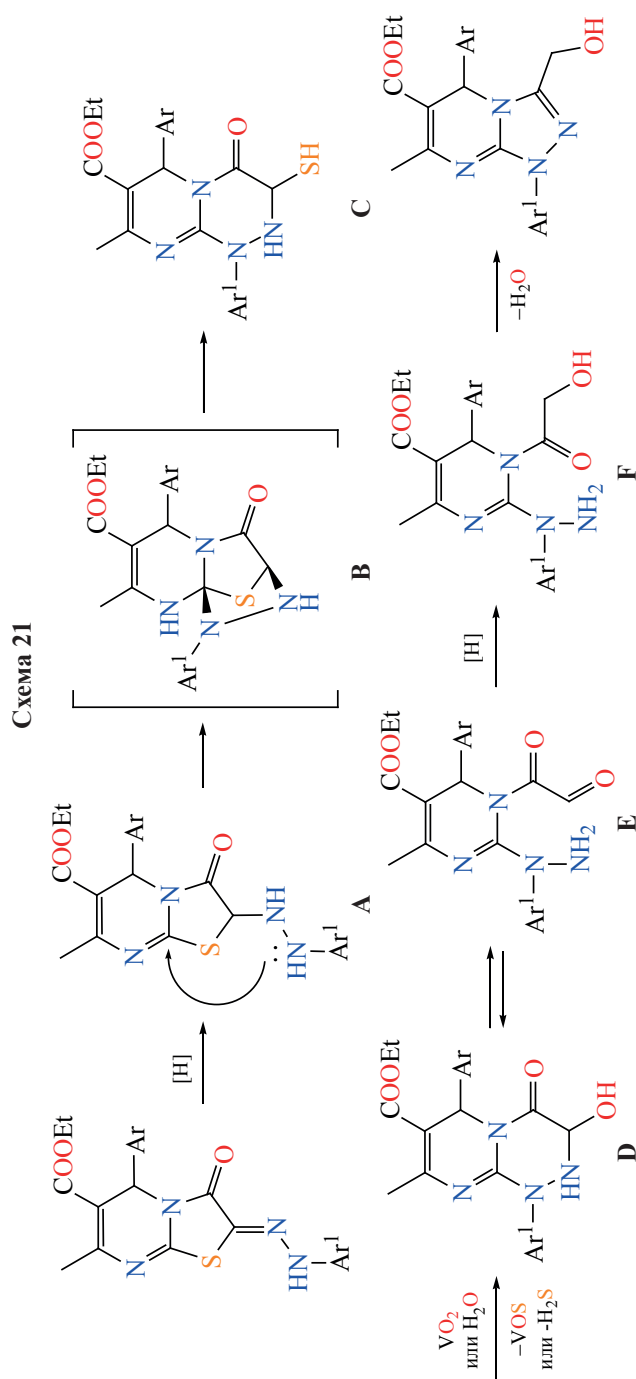
Анализ закономерностей влияния растворителя на кристаллическую упаковку 2-гидроксibenзилиденовых производных тиазоло[3,2-a]пиримидина **18b** и **c** (рис. 3) был проведен в [56]. Установлено, что при кристаллизации подобных производных из протонно-акцепторного ДМСО образуются центросимметричные кристаллы с пространственной группой P-1. В то же время кристаллизация из протонодонорных растворителей (этанола и метанола) приводит к образованию хиральных супрамолекулярных ансамблей, в частности, гомохираль-

ных цепей, состоящих из молекул только одного изомера (соединение **18b**, рис. 4, а), или кристаллов с пространственной группой Зонке (соединения **18c**, рис. 4, б).

Как в случае образования гомохиральных цепей, так и при образовании конгломератного кристалла, движущей силой хирального распознавания стало межмолекулярное водородное связывание: в случае производного **18b** – мостиковая водородная связь между молекулами сольвата и гидроксильной группой бензилиденового фрагмента, приводящее к образованию двух параллельных гомохиральных цепей, а для производного **18c** – водородная связь O–H...N типа, обуславливающая образование одномерной зигзагообразной цепочки, состоящей из конкретного энантиомера.

3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-АРИЛМЕТИЛИДЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-a]ПИРИМИДИНА

Химические свойства 2-арилметиленовых производных **18** многообразны и в литературе приведены примеры взаимодействия с реагентами различной природы по α,β-ненасыщенному карбонильному фрагменту тиазолидинового фрагмента. Данные реакции можно разделить на три типа формирования новых гетероциклических структур, а именно: реакции с СН-кислотами, содержащими нитрильные группы (пути 1 и 2) и тиомочевинной (путь 3), приводящие к образованию конденсированных шестичленных гетероциклов; бинуклеофилами (гидразин, фенилгидразин, гидрокси-



ламин), ведущими к пятичленным гетероциклам (пути 4–6); и, наконец, реакцию с циклическими дисульфидами (1,4-дитиан-2,5-дитиолом), приводящую к спирогетероциклическим соединениям (схема 26).

Первым примером нуклеофильного присоединения по Михаэлю для 2-арилметиленовых производных была реакция с малонитрилом в кипящем этаноле в присутствии пиперидина с образованием пиранотиазолопиримидина **19** (схема 27) [12].

Было установлено влияние растворителя и основания на протекание такого рода конденсации. Так при взаимодействии тиазолохиназолинов **26** с малонитрилом в присутствии пиперидина получены пиранотиазолохиналины **26a**, при замене основания на метилат натрия (CH₃OH/NaOH) продуктами реакции оказались пиридо-тиазолохиналины **26b** с метоксильной группой во втором положении. В случае использования ацетата аммония в качестве основания были выделены продукты **26c** с амино-группой при втором атоме углерода (схема 28) [12].

Участие α,β-ненасыщенного кетонного фрагмента гетероцикла **26** для создания конденсированных тиазолохиназолинов продемонстрировано в реакциях 2-арилметиленовых производных **26** с цианотиоацетамидом, тиомочевинной и фенилгидразином в присутствии основания, приводящих к 2-тиоксопиридо-тиазолохиназолинам **26d**, 2-иминотиазинотиазолохиназолинам **26e** и пиразолотиазолохиназолинам **26f**, соответственно (схема 29) [57].

Одним из перспективных направлений модификации 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина является образование спирогетероциклов. Так, при взаимодействии производных **18** с 1,4-дитиано-2,5-дитиолом образуются этил 2',5-диарил-4'-гидрокси-7-метил-3-оксо-4',5'-дигидро-2'*H*,3*H*,5*H*-спиро-(тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3'-тиофен)-6-карбоксилаты **25** (схема 30), проявляющие высокую ингибирующую активность в отношении опухолевых клеток [58].

При попытке синтеза спиропроизводного **27** взаимодействием с нитрилоксидом, оказалось, что продуктами реакциями оказались 1,2,3,4-тетрагидропиримидиноны-2 **28** (схема 31).

Схема 22

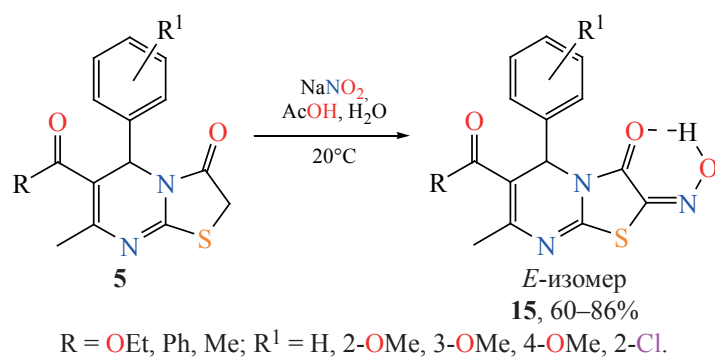


Схема 23

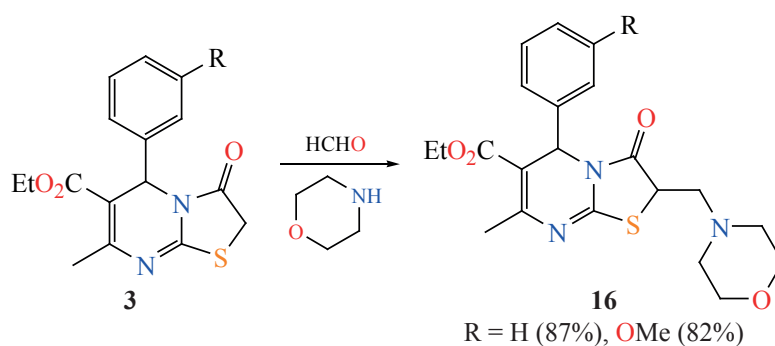


Схема 24

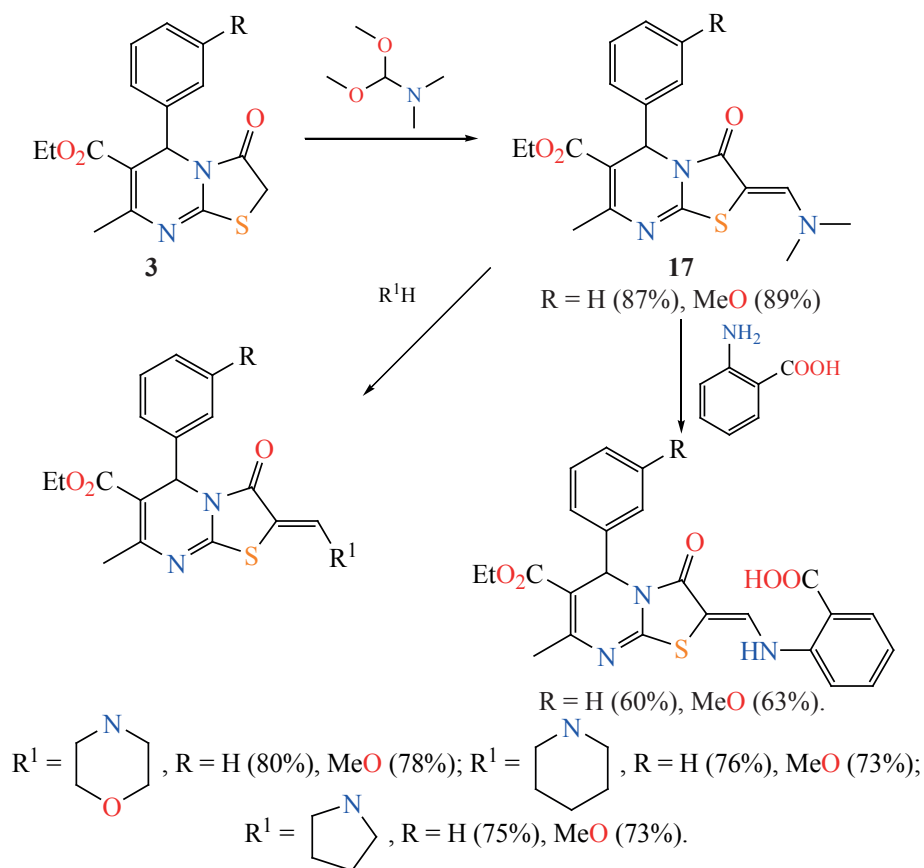
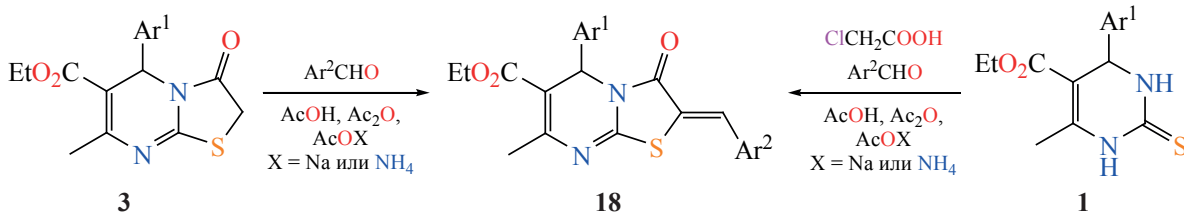


Схема 25



Авторы предполагают, что после раскрытия тиазолидинового фрагмента первоначально образующегося продукта 1,3-диполярного циклоприсоединения, происходит обессеривание промежуточного ацилированного по третьему атому углерода производного тетрагидропиримидин-2-тиона **28** под действием нитрилоксида (схема 32) [59].

При длительном кипячении в водной уксусной кислоте 2-арилметиленовые производные **18** подвергаются гидролизу, приводящему к 5-арилдентиазолидин-2,4-дионам **29** (схема 33) [30].

Единственным примером реакции, включающей атаку по амидному фрагменту тиазолидинового фрагмента, является взаимодействие 2-арилметиленовых производных **18** с метанолом в присутствии основания в условиях микроволнового синтеза, приводящая к 3,5-диарил-2,3-дигидротиазола[3,2-*a*]пиримидин-2,6-дикарбоксилатам **30** (схема 34) [60].

В качестве основания авторами был выбран пиридин. Учитывая тот факт, что данная реакция идет только в присутствии основания (пиридина) в условиях микроволнового синтеза, предложен механизм, представленный на схеме 35. Роль пи-

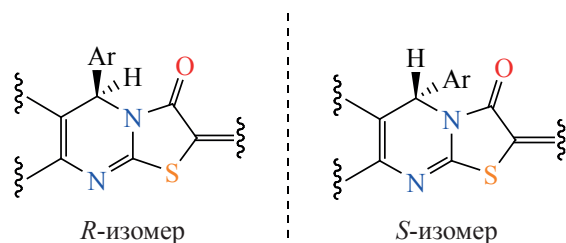


Рис. 2. *R*- и *S*-энантиомерные формы производных тиазола[3,2-*a*]пиримидина

ридина (Py) может заключаться в увеличении нуклеофильности атома кислорода за счет образования водородно-связанного комплекса с пиридином (MeOH...Py). Атом кислорода комплекса атакует карбонильный атом углерода (C³) 2-арилметиленового производного тиазола[3,2-*a*]пиримидина с образованием *S*-алкилированного производного А. Далее происходит 1,4-нуклеофильная внутримолекулярная атака по Михаэлю неподеленной пары электронов атома азота с образованием енола В, миграция протона в котором приводит к целевым бициклическим производным [60].

Таким образом, данный способ получения 2,3-дизамещенных-2,3-дигидротиазола[3,2-*a*]пиримидинов является более простым, универсаль-

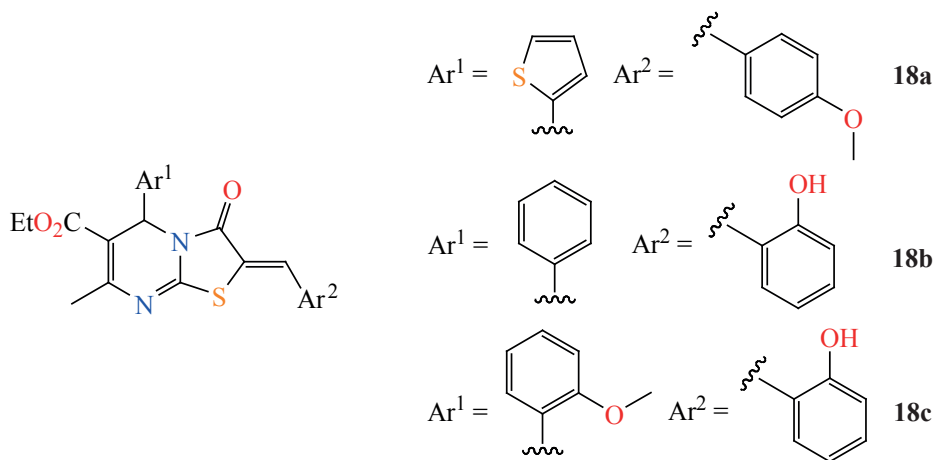


Рис. 3. Соединения **18a–c**

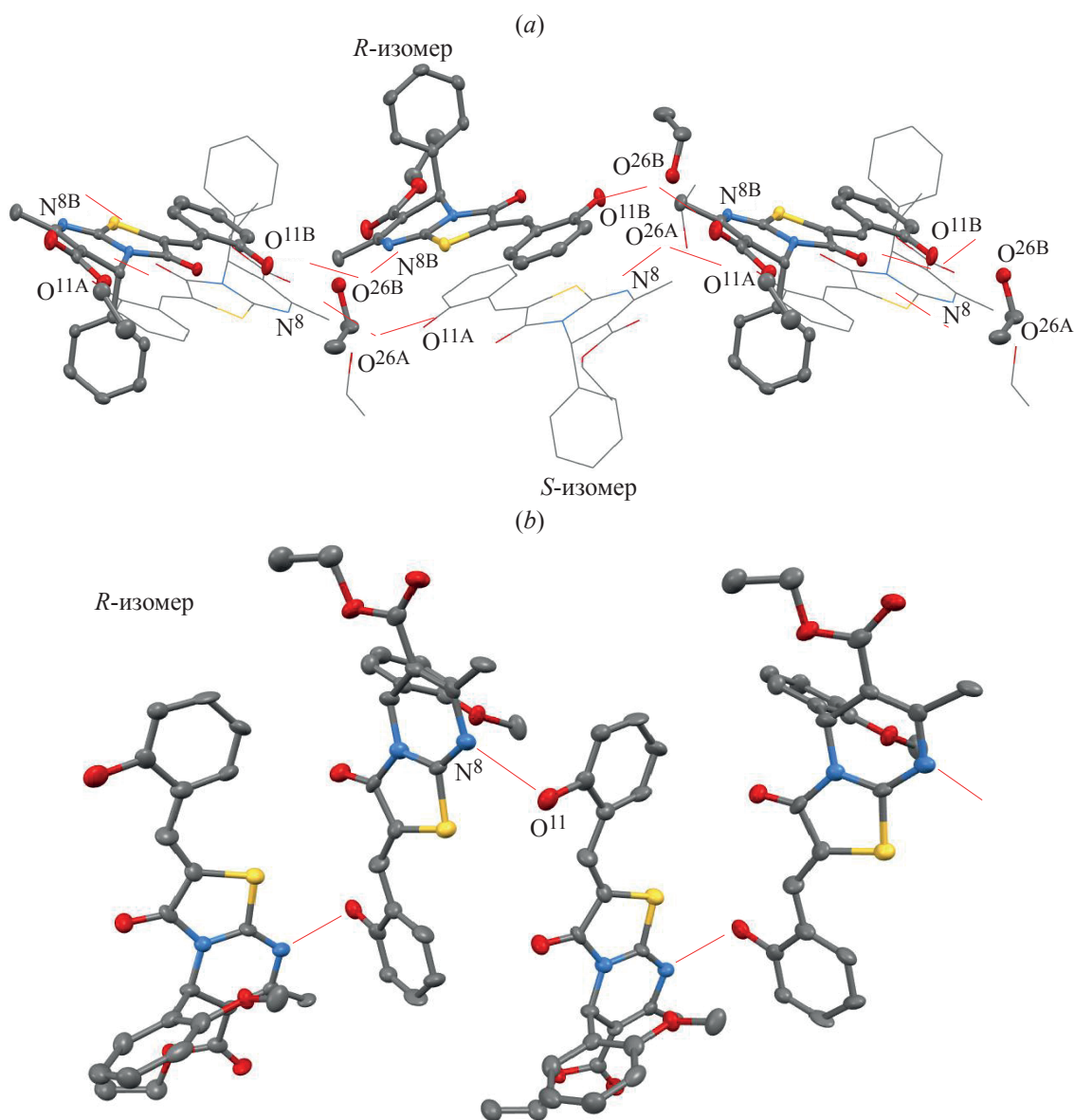


Рис. 4. Часть кристаллической структуры водородно-связанных зигзагообразных гомохиральной цепи, упаковывающихся благодаря π -стэкингу, соединения **18b** (a); часть гомохиральной кристаллической структуры **18c**, показывающая образование водородно-связанной зигзагообразной цепи, состоящей только из *R*-изомера (b)

ным и безопасным в связи с легкостью варьирования заместителей в тиазолопиримидиновом каркасе, безопасностью реагентов и высокой скоростью протекания реакции.

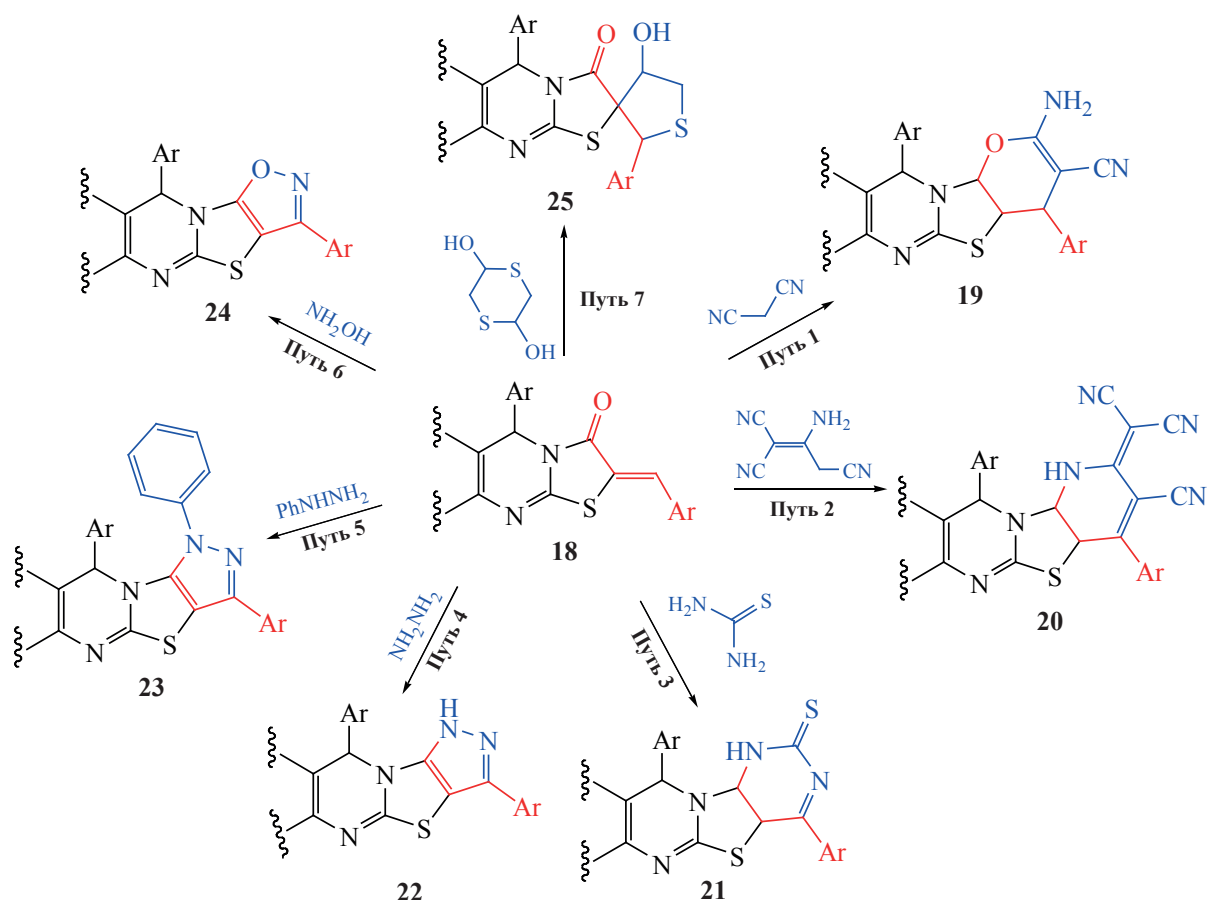
4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]- ПИРИМИДИНА

Тиазоло[3,2-*a*]пиримидины являются перспективными структурными блоками для разработки лекарственных веществ, в том числе и противора-

ковых препаратов [61]. Строение этих гетероциклов напоминает пурин, что может быть использовано в конструировании структур, активно связывающихся с биологическими мишенями.

Например, индолильное производное тиазолопиримидина **31** (рис. 5, a) превосходит активность препарата Доксорубицин в отношении линии клеток рака молочной железы MCF-7. Кроме того, данное соединение обладает оптимальным соотношением гидрофильности-липофильности для эффективного всасывания через желудочно-ки-

Схема 26



шечный тракт [74, 75]. Родственное производное **32** (рис. 5, *b*) является ингибитором роста белков Bcl-2, контролирующих апоптоз опухолевых клеток многих типов [70].

Производное **33** (рис. 6, *a*) так же является эффективным ингибитором антиапоптотического белка Bcl со значением IC_{50} равным 3.4 мкМ, что сравнимо со значением для препарата Обатоклакс. Показано, что связывание происходит гидрофобной канавкой Bcl-xL с *R*-изомером соединения **33** (рис. 6, *b*) [71].

Три близкие по строению соединения **34–36** являются перспективными ингибиторами ферментов. Производное **34** – ингибитор фосфатазы CDC25, которая играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла и чрезмерно экспрессируется при многих видах рака, производное **35** – селективный ингибитор казеинкиназы. Повышение уровня и активности казеинкиназы характерно для опухолевых клеток. А производное **36** является перспективным кандидатом в качестве ингибитора протеинкиназы CK2 (PKCK2) и демонстрирует

Схема 27

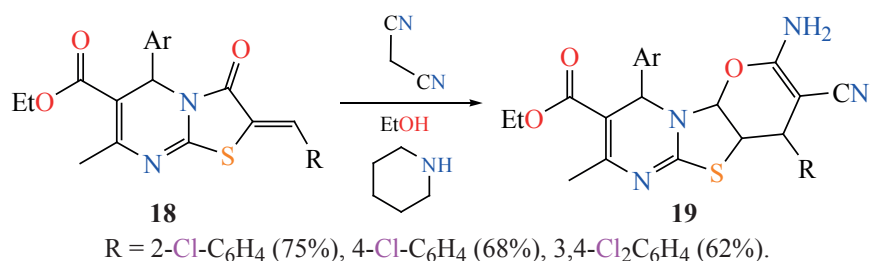


Схема 27

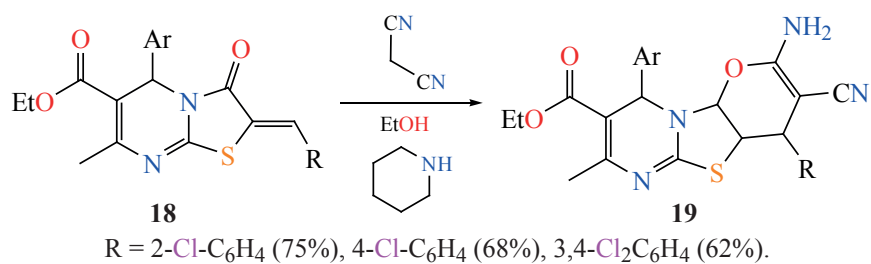
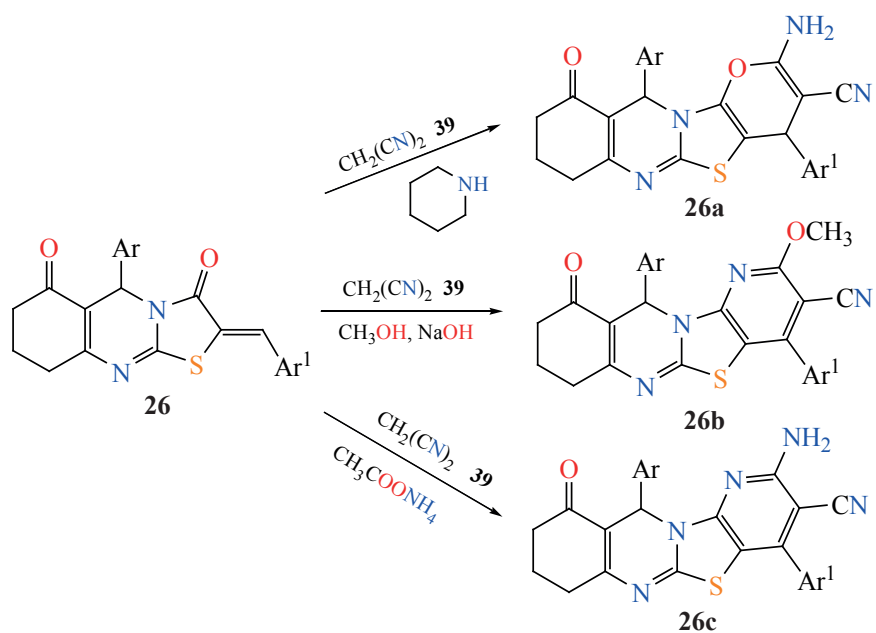


Схема 28



26a, Ar = Ar¹ = 4-F-C₆H₄ (60%); Ar = 4-F-C₆H₄, Ar¹ = 4-Cl-C₆H₄ (64%);
26b, Ar = Ar¹ = 4-F-C₆H₄ (53%); **26c**, Ar = Ar¹ = 4-F-C₆H₄ (80%).

Схема 29

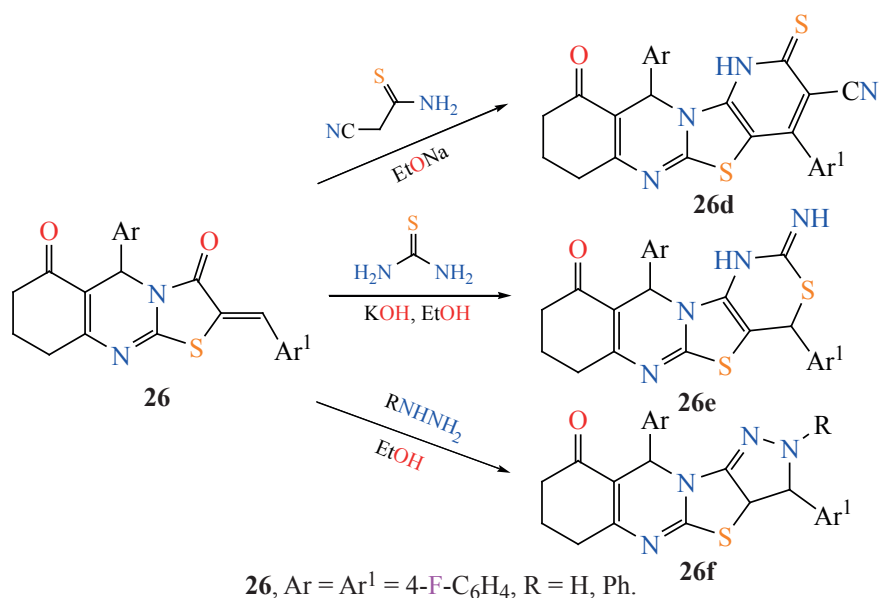


Схема 30

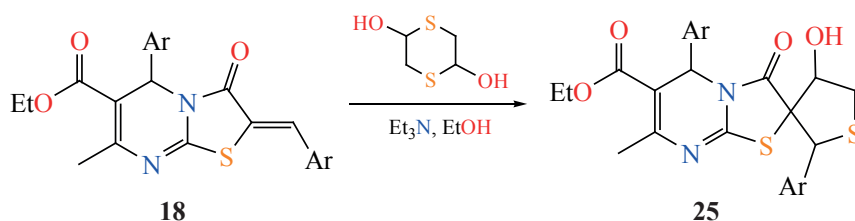
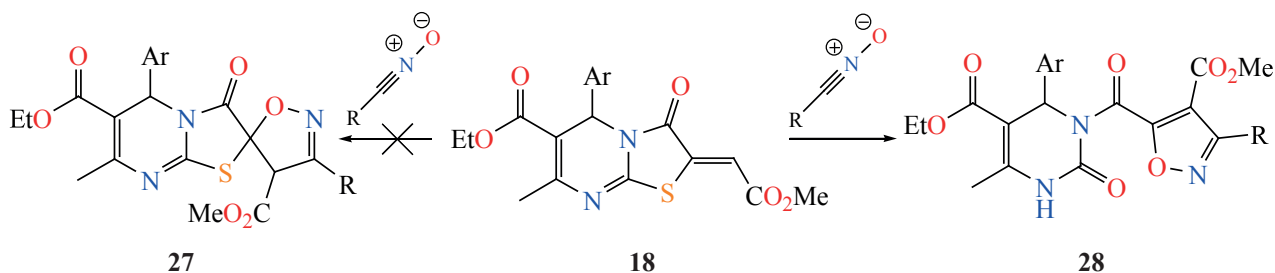
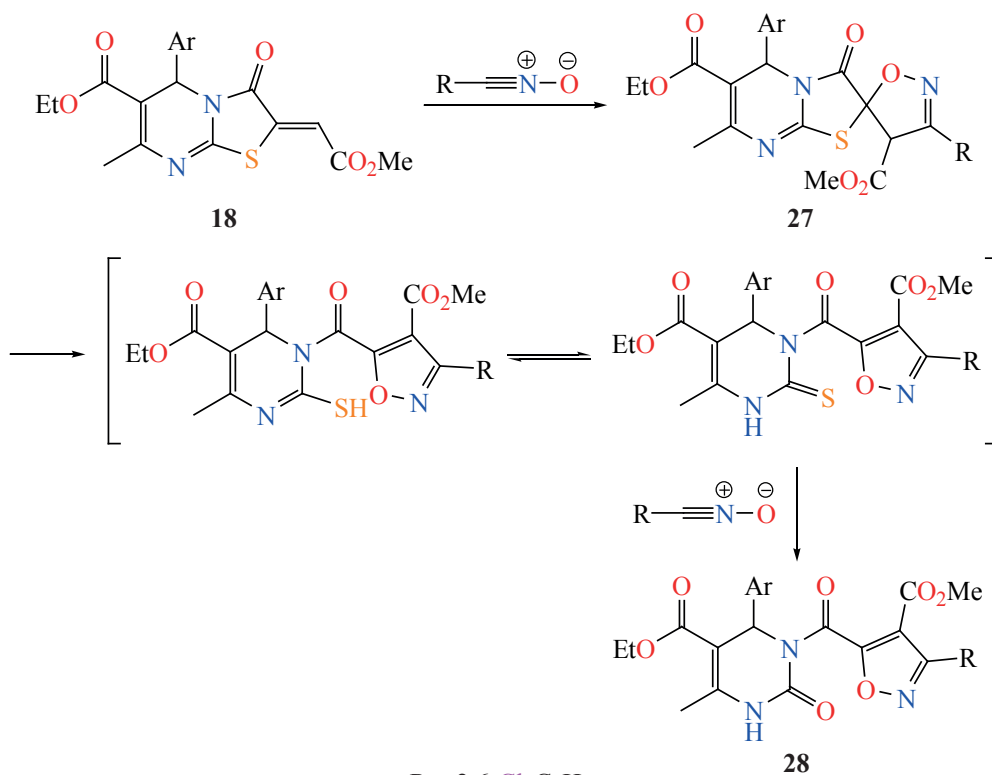


Схема 31



28, $\text{R} = 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$.

Схема 32



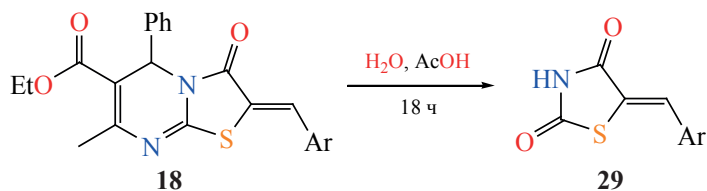
$\text{R} = 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$

проапоптотическую активность, что делает возможным его применение в качестве противоракового препарата [11, 72].

Методами молекулярного моделирования были рассмотрены возможные способы связывания ингибитора **34** (рис. 8, а) с каталитическим центром

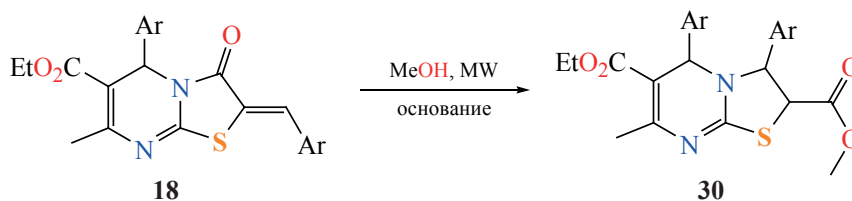
CDC25 [11]. Одним из вариантов координации стало связывание фенилдиксалановой части с каталитическим центром (рис. 6, а) за счет образования четырех водородных связей с молекулой белка и значительных гидрофобных взаимодействий. Альтернативно, 3,5-дибром-4-гидроксибензиловый

Схема 33



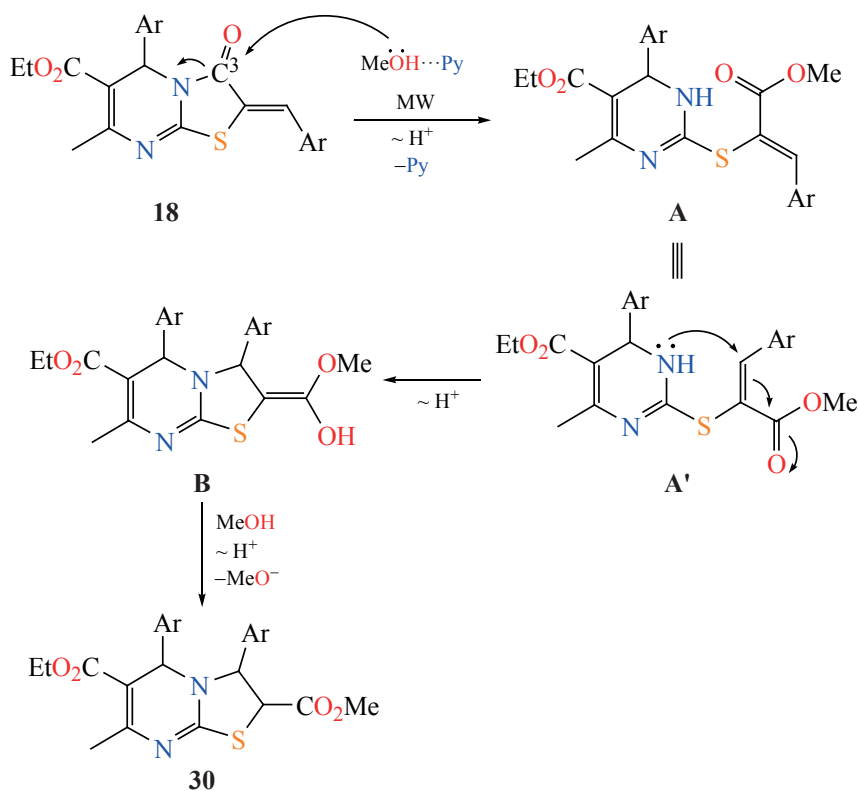
Ar = Ph (76%), 4-CH₃-C₆H₄ (21%), 4-CH₃O-C₆H₄ (12%),
4-HO-C₆H₄ (49%), 4-Br-C₆H₄ (24%), 3-NO₂-C₆H₄ (53%), 2-фурфурил (23%).

Схема 34



30, Ar = Ph (97%); Ar = 4-Br-C₆H₄ (96%); Ar = 3-NO₂-C₆H₄ (98%).

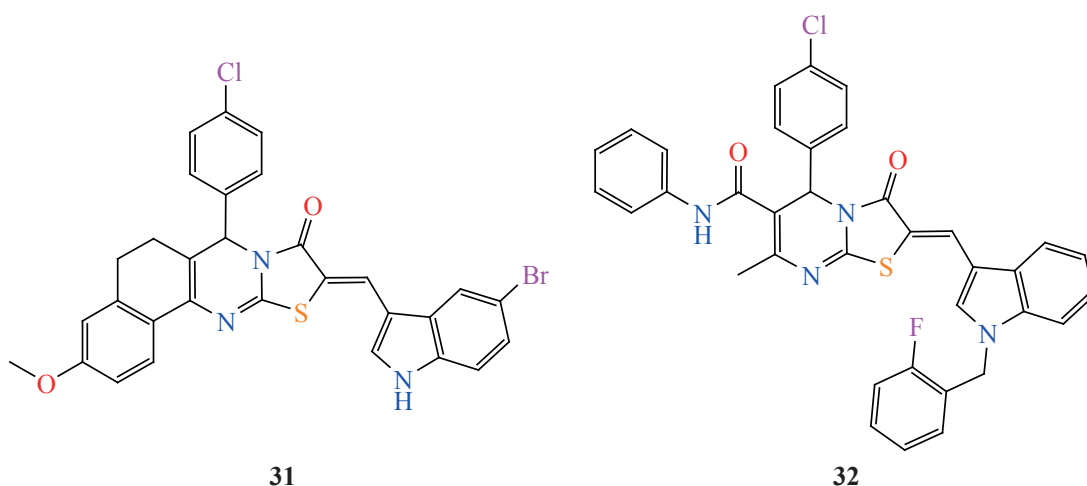
Схема 35



Ar = Ph; Ar = 4-Br-C₆H₄; Ar = 3-NO₂-C₆H₄.

часть может ориентироваться в противоположном направлении, то есть не способна координироваться с полостью связывания (рис. 6, *b*). А в этом случае может образоваться пять водородных связей, а также слабые гидрофобные и стэкинг-взаимодействия.

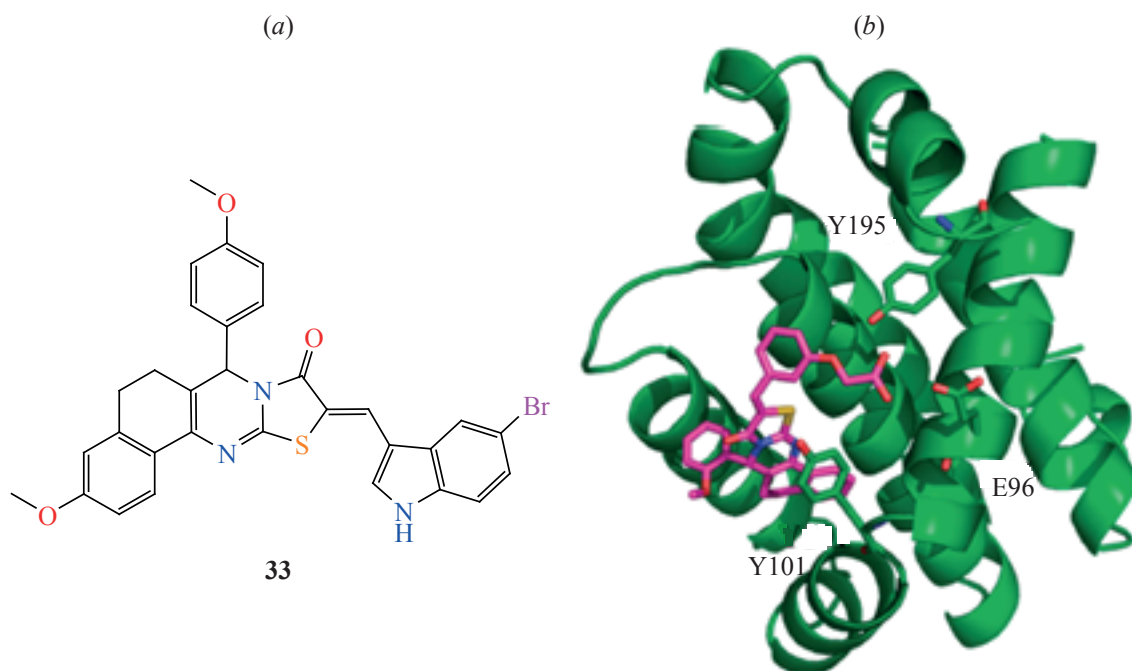
Производное **35** (рис. 9, *b*) является кандидатом для разработки противоракового препарата, нацеленного на РКСК2 (протеинкиназа казеинкиназа 2). Комплексы данного производного с сайтом связывания АТФ принципиально отличаются от ранее известных, поскольку ориентация хлорфенильно-


 Рис. 5. Формулы соединений **31** и **32**

го кольца, которое почти перпендикулярно тиазопиримидиновому фрагменту, приводит к иному мотиву связывания по отношению к адениновому кольцу АТФ (рис. 9), то есть геометрия молекулы **35** оказалась комплементарной к активному сайту связывания СК2а [72].

Рецептор *N*-метил-D-аспартата (NMDAR) представляет собой натриевый и кальциевый проницаемый ионотропный глутаматный рецептор, который активируется коагонистами глицином и глутаматом. NMDAR имеет решающее значе-

ние для синаптической передачи сигналов, и их дисфункция обуславливает ряд неврологических расстройств, включая шизофрению, депрессию и болезнь Альцгеймера. Производное **37** (рис. 10, *a*) является эффективным и селективным NMDAR-положительным аллостерическим модулятором в отношении к GluN2A (субъединицы, отвечающей за расположение и функционирование рецептора в мозге). Уникальная конформация *транс*-циклопропильного заместителя позволяет нитрилу **37** проникать в дистальный, заполненный водой, карман дочернего узла (рис. 10, *b*) [73].


 Рис. 6. Формула соединения **33** (*a*); модель связывания соединения **33** в комплексе с Bcl-xL (*b*)

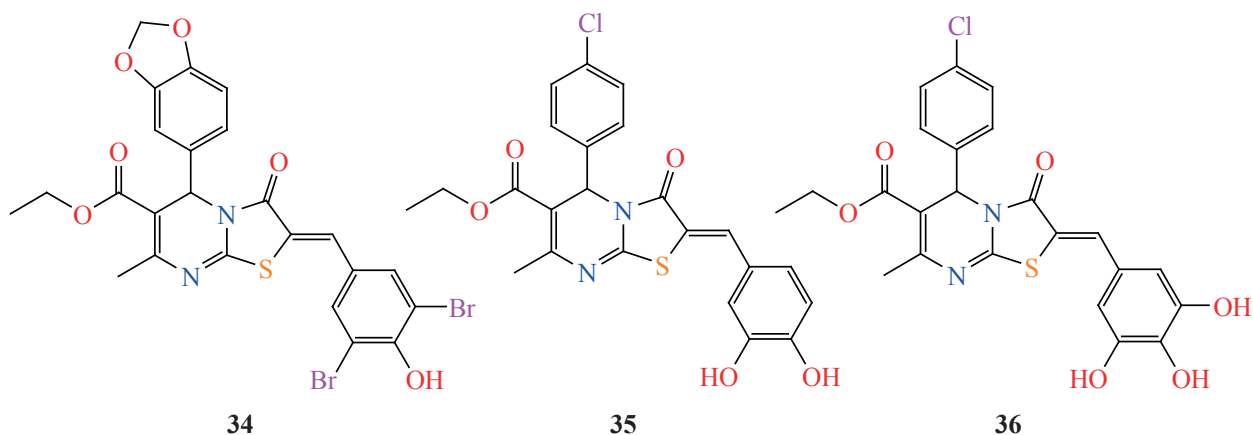


Рис. 7. Соединения 34, 35 и 36

Одно из перспективных направлений использования тиазолопиримидинов – объединение различных фармакофорных каркасов в новую гибридную структуру для создания высокоэффективных лекарств. Ряд таких соединений включает тиазолопиримидиновую систему, арильную часть и ациклический моносахарид, которые представляют собой модифицированные ациклические аналоги *C*-нуклеозидов. Так, например, соединение **38** (рис. 11) обладает высокой цитотоксичностью в отношении раковых клеток MCF7 (инвазивная аденокарцинома протоков молочной железы человека) и клеточной линии Сасо-2 (иммortalизованная клеточная линия колоректальной аденокарциномы человека) [74].

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративной патологией, развивающейся преимущественно у людей пожилого и старческого возраста. В современном мире эта патология занимает 6-е место по причине смертности. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, статистика частоты встречаемости БА в ближайшем будущем неутешительна. По разным данным, БА диагностирована у 14–26 миллионов человек, ежегодно выявляется 4,6 миллиона новых случаев деменции. Распространенная стратегия улучшения самочувствия пациентов с БА заключается в ингибировании ацетилхолинэстеразы (AChE) с сопутствующим повышением уровня нейромедиатора ацетилхолина в холинергических синапсах.

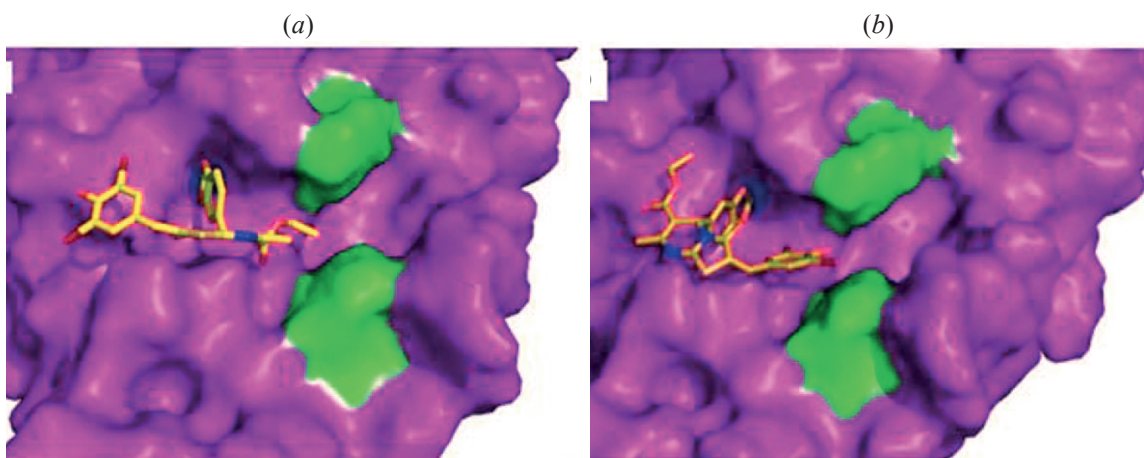


Рис. 8. Предполагаемые способы связывания соединения **34** и каталитического центра CDC25. Каталитический центр CDC25 и остатки R482 и R544 изображены сплошными поверхностями фиолетового и зеленого цвета, соответственно. Дибромгидроксифенильный фрагмент укладывается против F475 с фенилдиоксолановым фрагментом, расположенным в каталитическом центре (a); альтернативный вариант, в котором фенилдиоксолановый фрагмент расположен в каталитическом центре (b)

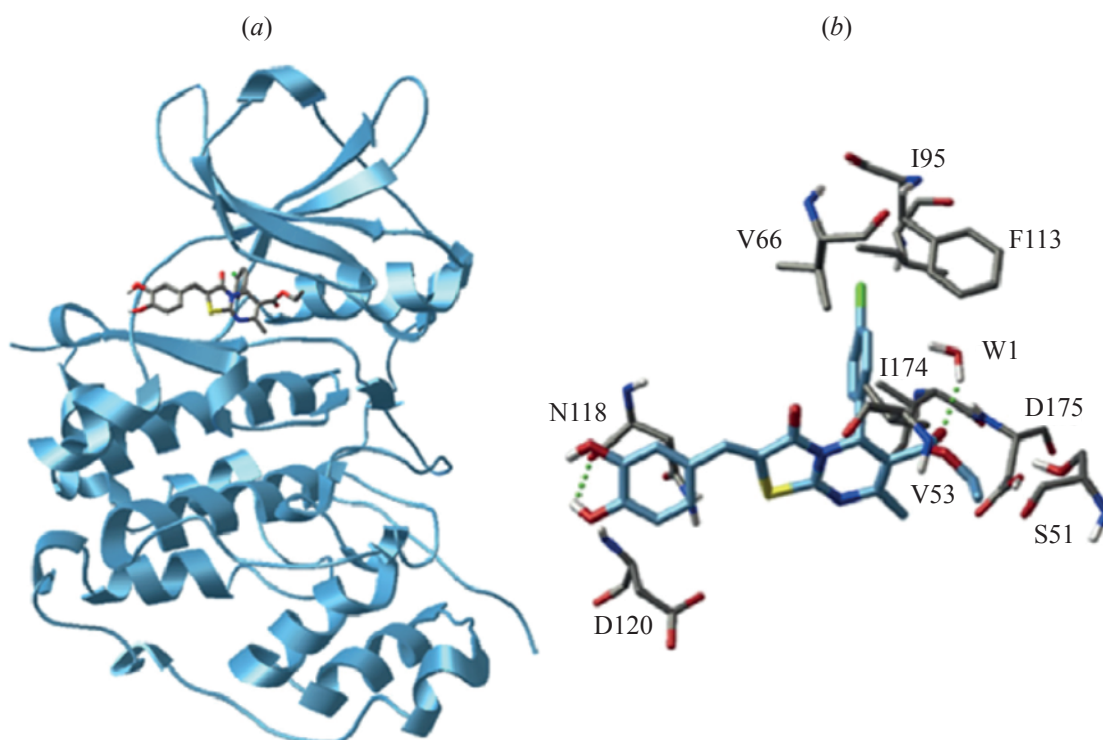


Рис. 9. Молекулярный докинг соединения **35**. Графическое представление соединения **35**, пришитого к активному сайту СК2а (a); вид комплекса крупным планом. Пунктирные зеленые линии – водородные связи (b)

Показано, что производное тиазолопиримидина с объемными ароматическими заместителями **39** (рис. 12, a) проявил более высокую ингибирующую активность в отношении фермента ацетилхолинэстеразы (IC_{50} 0.73 μ M), чем стандартный препарат *Галантамин*. Молекулярное моделирование показало решающую роль π , π -стекинга в связывающем взаимодействии с активным сайтом фермента AChE (рис. 12, b) [75].

Ряд имидазольных производных тиазоло-[3,2-*a*]пиримидина **40a–d** (рис. 13) ингибировали *ee*AChE (ацетилхолинэстеразу) в диапазоне от микромолярной до субмикромолярной, в то время как производные **41a–d** проявили ингибирующий потенциал при наномолярной концентрации. Присутствие бензилоксибензилиденовых фрагментов (соединения **41a–d**) усиливает ингибирование холинэстераз по сравнению с производными **40a–d**, не имеющих линкерного спейсера [76].

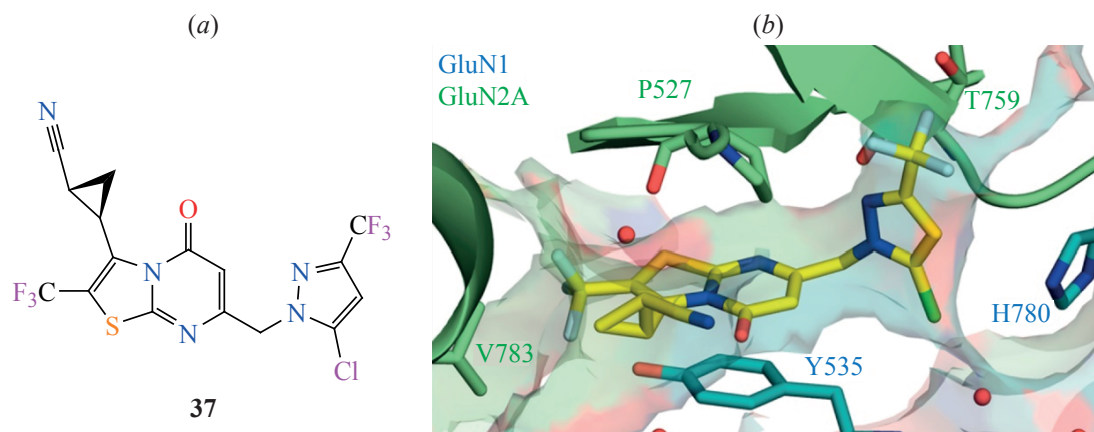


Рис. 10. Формула соединения **37**(a), кристаллическая структура соединения **37**, скоординированная с лигандсвязывающим доменом GluN1/GluN2A (b)

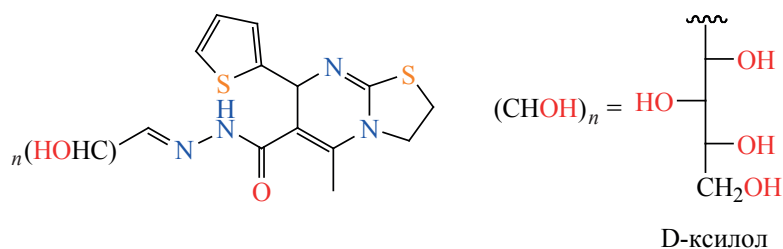


Рис. 11. Схематическое изображение соединения 38

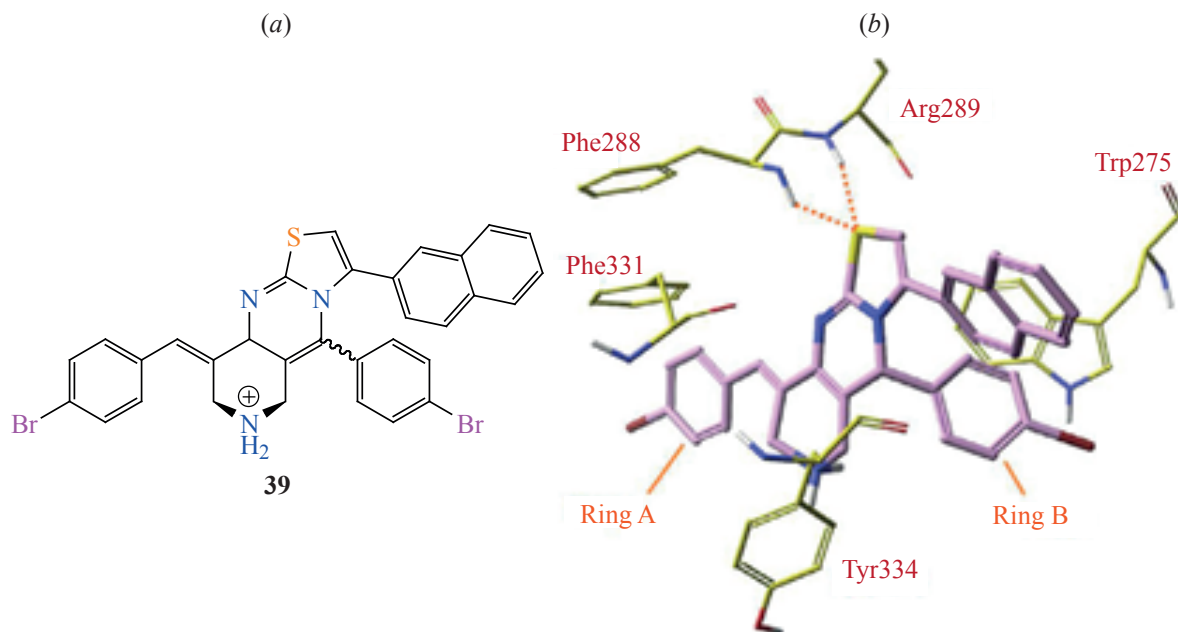


Рис. 12. Соединение 39(a); связывающее взаимодействие соединения 39 с основными остатками активного центра фермента AChE (b)

Также был проведен молекулярный докинг для интерпретации полученных экспериментальных результатов. Моделирование связывания в активном центре AChE показало возможность взаимо-

действия с аминокислотными остатками, присутствующими в периферических и каталитических активных центрах за счет π, π -стекинга и водородного связывания (рис. 14) [76].

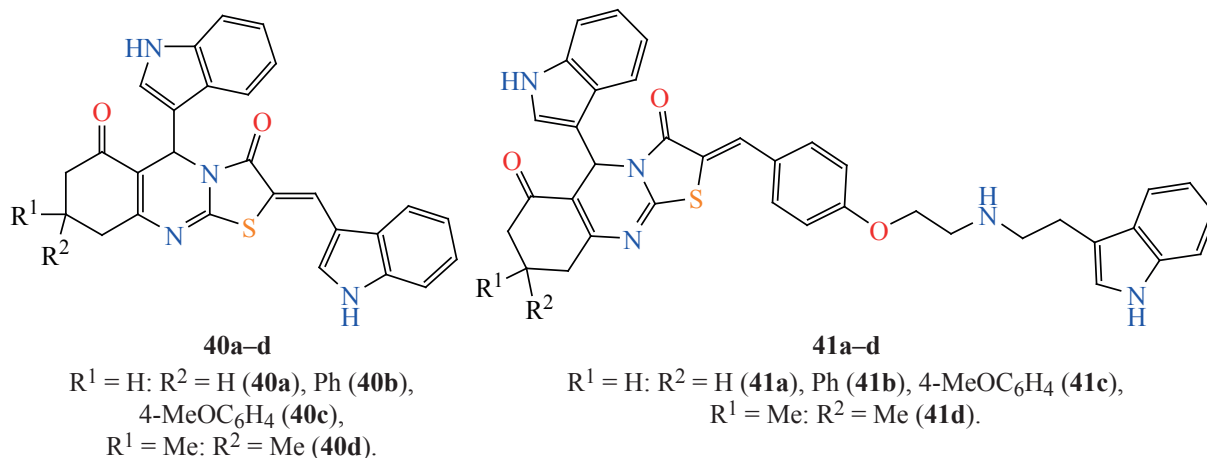


Рис. 13. Соединения 40a-d и 41a-d

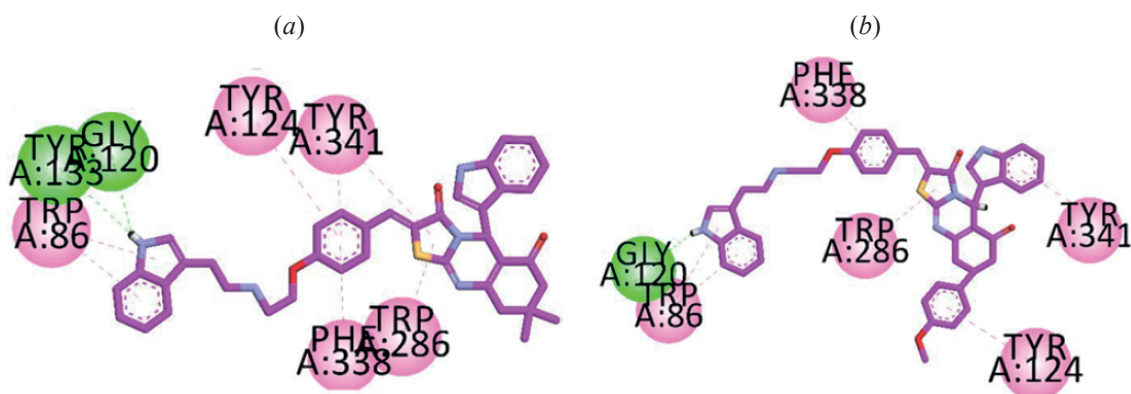
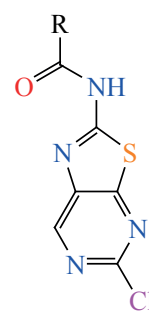


Рис. 14. 2-D график взаимодействия соединений **41c** (a) и **41d** (b) с сайтом связывания AChE человека

Серия производных тиазолопиримидина **42a–d** (рис. 15) была синтезирована в качестве ингибитора основного фермента птеридинредуктазы, вызывающего лейшманиоз (LmPTR1) (табл. 1). Было показано, все соединения проявляли не только мощное антилейшманиальное действие (*in vitro*) в отношении форм промастигота, но также низкую цитотоксичность в отношении мышинной клеточной линии макрофагов RAW 264.7 [77].

Цитотоксичность производных **43a–g** (рис. 16, a) оценивали *in vitro* в отношении клеточной линии MCF-7 (рак молочной железы). Результаты показали, что тестируемые соединения обладают очень хорошей селективностью в отношении клеточной линии MCF-7 по сравнению со стандартом (Паклитакселом) (рис. 16, b–d). Предполагается, что присутствие электроноакцепторных заместителей является основной причиной увеличения активности соединений **43f** и **g** [63].

Быстро растущая резистентность к противомикробным препаратам представляет серьезную проблему во всем мире. Поэтому разработка новых, различных по своему строению и свойствам,



42a–d

Рис. 15. Соединения **42a–d**

антибактериальных препаратов является важной задачей. Одним из синтетических каркасов для такого синтеза являются тиазоло[3,2-*a*]пиримидины [78–81].

4-Хлорфенильное производное тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбонитрила **44** (рис. 17) показало мощный ингибирующий эффект в отношении клеточных линий HePG-2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) и MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы человека). Показано, что данное производное **44** образует три водород-

Таблица 1. Ингибирующая активность в отношении фермента LmPTR1 и антилейшманиальная активность *in vitro* в отношении промастигот *Leishmania tropica* **42a–d**

R	LmPTR1 IC ₅₀ (μM±SD)	<i>L. tropica</i> IC ₅₀ (μM±SD)
4-Cl-C ₆ H ₄ 42a	74.8±1.2	7.5±1.2
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ 42b	77.2±2.8	10.1±6.2
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄ 42c	H/A ^a	0.5±0.4
стирил 42d	H/A	8.4±2.8

^a H/A – активность не была обнаружена из-за проблем с растворимостью соединения

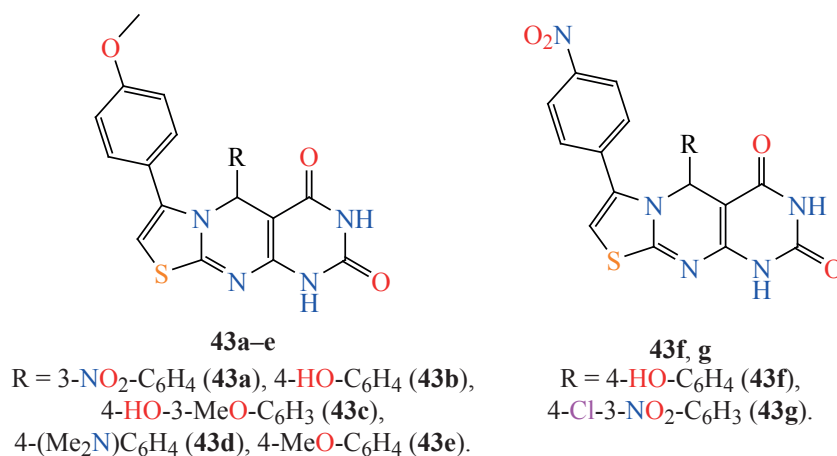


Рис. 16. Соединения 43a–g

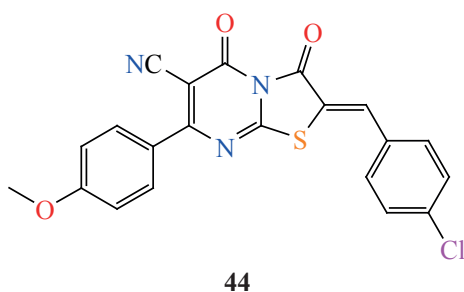


Рис. 17. Соединение 44

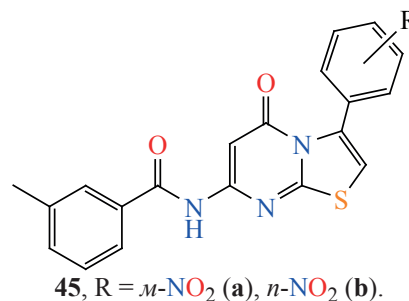


Рис. 18. Соединения 45a, b

ные связи в активном центре тимидилатсинтазы TS: между атомом серы и аминокислотой Ser216, карбонильным атомом кислорода тиазолидинового фрагмента с аминокислотой Apr50 и метоксильным кислородом и Ans226 [82].

Помимо противоопухолевой активности производные тиазолопиримидина, модифицированные акцепторными группировками, проявляют высокую антибактериальную. Установлена значительная эффективность в отношении грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*) соединений **45a, b** (рис. 18), содержащих нитрофенильный и замещенный ацетанилидный фрагменты (табл. 2) [83].

Потенциальную химиотерапевтическую ценность соединений, содержащих тиазолопиримидиновый фрагмент как основного биоактивного гетероциклического каркаса, продемонстрировали производные **46a** и **b** (рис. 19) в качестве противодиабетических и антибактериальных препаратов. Анализ данных активностей, подтвержденных методами молекулярного моделирования (рис. 19), показал, что **46a** и **b** могут действовать как потенциальные ингибиторы диабетической и бактериальной трансляции за счет большого числа водородных связей и π - π -взаимодействий [84].

Конденсированные производные бензо[7,8]-хромено[2,3-*d*]тиазолопиримидина проявили по-

Таблица 2. Антибактериальная активность *in vitro* (МИК, мкг/мл) **45a, b**

Соединение	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
45a	200	200	50	50
45b	200	200	50	100
ципрофлоксацин	25	100	25	50

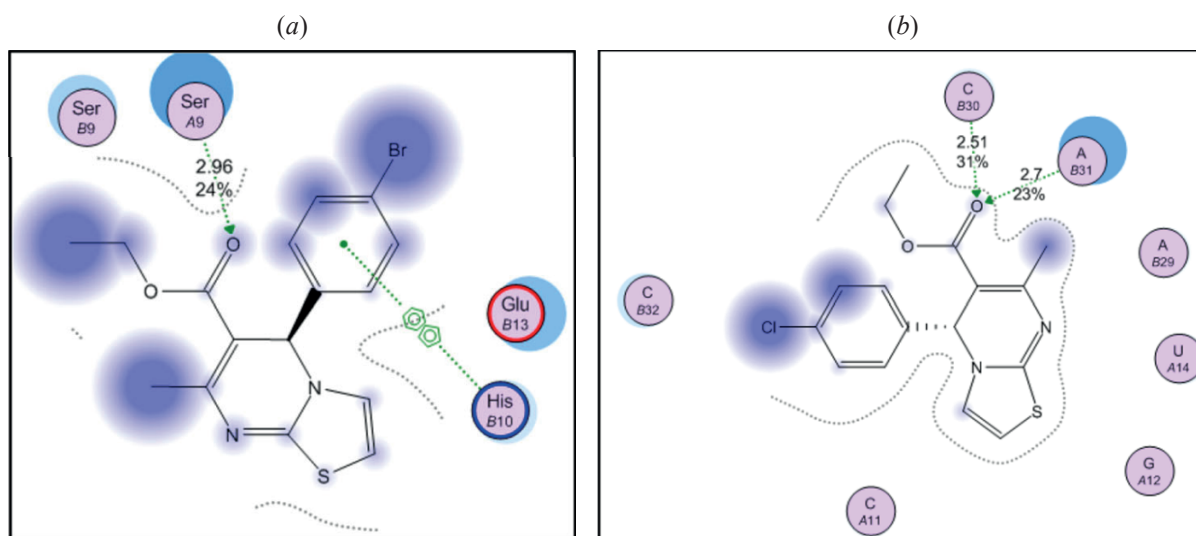


Рис. 19. Геометрические особенности лиганд-ферментных комплексов для соединения **46a** – (a) и **46b** – (b) в активном центре 3Q6E. Водородное связывание выделено фиолетовым цветом

мимо высокой антибактериальной и хорошую противогрибковую активность. Интересно отметить, что результаты исследований методом молекулярного докинга показали, что для соединений **47a–c** *S*-изомер демонстрирует более сильное связывание с активным центром ДНК-гиразы (топоизомеразы II) – бактериальным ферментом, способным вносить отрицательные супервитки в замкнутые кольцевые ДНК, используя энергию АТФ – благодаря их особому контакту с мишенью (рис. 20) [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре продемонстрирован широкий синтетический потенциал тиазолопиримидиновых

структур, а благодаря присутствию серы и азота в скелете данного гетероциклического соединения они проявляют разнообразную биологическую активность. Пиримидин и конденсированный тиазолопиримидин являются важными гетероциклическими соединениями, которые проявляют многообещающую фармакологическую активность, то есть противоопухолевую, антиоксидантную, противомикробную, противотуберкулезную и т.д. Комбинация тиазольного и пиримидинового ядра может быть потенциальной терапией для лечения большого числа заболеваний, поскольку данные производные проявляли различную биологическую активность, такую как гипотензивное, про-

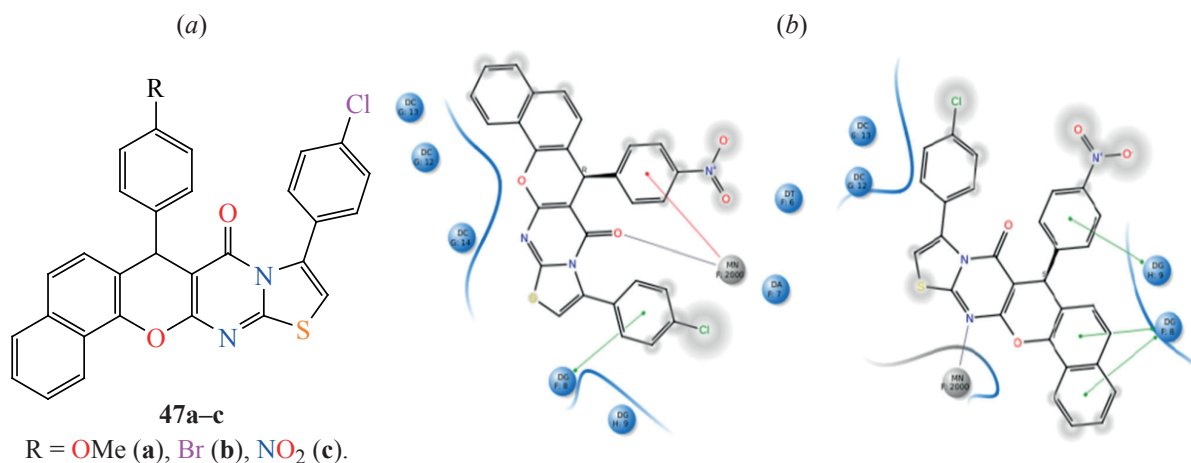


Рис. 20. Соединения **47a–c** (a); диаграмма взаимодействия *R*-изомеров (b) и *S*-изомеров (c) соединения **47c** в активном центре топоизомеразы II

тивовоспалительное, антибактериальное, сплотивное и т.д.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФИЦ КазНЦ РАН для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агарков Артем Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5844-6193>

Ширияев Андрей Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-869X>

Соловьева Светлана Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7106-6777>

Антипин Игорь Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-7035>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Keshari A.K., Singh A.K., Saha S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2017**, *17*, 1488–1499. doi 10.2174/1389557517666170216142113
- Kashyap S.J., Sharma P.K., Garg V.K., Dudhe R., Kumar N. *J. Adv. Sci. Res.* **2011**, *2*, 18–24. doi 10.1002/chin.201209270
- Chen L., Jin Y., Fu W., Xiao S., Feng C., Fang B., Gu Y., Li C., Zhao Y., Liu Z., Liang G. *ChemMedChem.* **2017**, *12*, 1022–1032 doi 10.1002/cmdc.201700175
- Zhi H., Chen L.M., Zhang L.L., Liu S.J., Wan D.C.C., Lin H.Q., Hu C. *Arkivoc.* **2008**, *13*, 266. doi 10.3998/ark.5550190.0009.d29
- Quan Z.J., Zhang Z., Wang J.K., Wang X.C., Liu Y.J., Ji P.Y. *Heteroat. Chem.* **2008**, *2*, 149. doi 10.1002/hc.20386
- Wichmann J., Adam G., Kolczewski S., Mutel V., Woltering T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1573. doi 10.1016/S0960-894X(99)00227-9
- Danel K., Pedersen E.B., Nielsen C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 191. doi 10.1021/jm970443m
- Pan B., Huang R., Zheng L., Chen C., Han S., Qub D., Zhu M., Wei P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 819–824. doi 10.1016/j.ejmech.2010.12.014
- Mohamed S.F., Flefel E.M., Amra A.E., Abd El-Shafy D.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *45*, 1494–1501. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.057
- Rashad A.E., Sayed H.H., Shamroukh A.H., Awad H.M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 2767. doi 10.1080/104265090968118
- Kolb S., Mondesert O., Goddard M.-L., Jullien D., Villoutreix B.O., Ducommun B., Garbay C., Braud E. *Chem. Med. Chem.* **2009**, *4*, 633. doi 10.1002/cmdc.200800415
- Ghorab M.M., Mohamad Y.A., Mohamed S.A., Ammar Y.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, *108*, 249–256. doi 10.1080/10426509608029657
- Singh S., Schober A., Gebinoga M., Groß G.A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3814. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.067
- Sekhar T., Thriveni P., Venkateswarlu A., Daveedu T., Peddanna K., Sainath S.B. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2020**, *231*, 118056. doi 10.1016/j.saa.2020.118056
- Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Issabaeva G.M., Mahmutova A.S., Turdybekov K.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 856–859. doi 10.1007/s10593-009-0346-z
- Ширияев А.К., Колесникова Н.Г., Кузнецова Н.М., Лашманова Е.А. *ХГС.* **2013**, *49*, 1812–1817. doi 10.1007/s10593-014-1420-8
- Shiryaev A.K., Baranovskaya N.S., Eremin M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1550–1554. doi 10.1007/s10593-013-1172-x
- Xiao D., Han L., Sun Q., Chen Q., Gong N., Lv Y., Suzenet F., Guillaumet G., Cheng T., Li R. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5054–5057. doi 10.1039/C2RA20254A
- Shelke A.V., Bhong B.Y., Karade N.N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 600–603. doi 10.1016/j.tetlet.2012.11.098
- Castagnolo D., Pagano M., Bernardini M., Botta M. *Synlett.* **2009**, *2009*, 2093–2096. doi 10.1055/s-0029-1217700
- Khalilpour A., Asghari S., Pourshab M. *Chem. Biodivers.* **2019**, *16*, e1800563. doi 10.1002/cbdv.201800563
- Tozkoparan B., Ertan M., Krebs B., Läge M., Kelicen P., Demirdamar R. *Arch. Pharm.* **1998**, *331*, 201–206. doi 10.1002/(SICI)1521-4184(199806)331:6<201::AID-ARDP201>3.0.CO;2-T
- Lashmanova E.A., Kirdyashkina A.I., Slepukhin P.A., Shiryaev A.K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1099–1103. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.014
- Sherif S.M., Youssef M.M., Mobarak K.M., Abdel-Fattah A.S.M. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 9561–9572. doi 10.1016/S0040-4020(01)80225-8

25. Lashmanova E.A., Agarkov A.S., Rybakov V.B., Shiryayev A.K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1217–1221. doi 10.1007/s10593-019-02604-4
26. Агарков А.С., Коноров Г.В., Нефедова А.А., Габитова Э.Р., Исламов Д.Р., Овсянников А.С., Ширяев А.К., Соловьева С.Е., Антипин И.С. *Бутлеров. Сообщ.* **2021**, *68*, 122–128. doi 10.37952/ROI-jbc-01/21-68-10-122
27. Agarkov A.S., Gabitova E.R., Galieva F.B., Ovsyannikov A.S., Voloshina A.D., Shiryayev A.K., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Dokl. Chem.* **2022**, *503*, 45–50. doi 10.1134/S0012500822030016
28. Лашманова Е.А., Ширяев А.К. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 377–380. doi 10.1007/s10593-015-1710-9
29. Nagarajaiah H., Khazi I.A.M., Begum N.S. *J. Chem. Sci.* **2015**, *127*, 467–479. doi 10.1007/s12039-015-0797-y
30. Lebedyeva I.O., Povstyanoy M.V., Ryabitskii A.B., Povstyanova V.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 368–372. doi 10.1002/jhet.323
31. Alam O., Khan S.A., Siddiqui N., Ahsan W. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 1245–1258. doi 10.1007/s00044-009-9267-8
32. Hu J., Wang Y., Wei X., Wu X., Chen G., Cao G., Li X. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 292–301. doi 10.1016/j.ejmech.2013.04.010
33. Kotaiah Y., Krishna N.H., Raju K.N., Rao C.V., Jonnalagadda S.B., Maddila S. *J. Korean Chem. Soc.* **2012**, *56*, 68–73. doi 10.5012/jkcs.2012.56.1.068
34. Alzahrani H.E., Fouda A.M., Youssef A.M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2020**, *67*, 838–855. doi 10.1002/jccs.201900199
35. Liu X.G., Feng Y.Q., Li X.F., Liang Z.P. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2004**, *60*, 344–345. doi 10.1107/S1600536804002740
36. Jotani M.M., Baldaniya B.B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2006**, *62*, 5871–5873. doi 10.1107/S1600536806050379
37. Jotani M.M., Baldaniya B.B., Jasinski J.P. *J. Chem. Crystallogr.* **2009**, *39*, 898–901. doi 10.1007/s10870-009-9587-z
38. Jotani M.M., Baldaniya B.B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2008**, *64*, 739. doi 10.1107/S1600536808007356
39. Liu X.G., Feng Y.Q., Li X.F., Gao B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2004**, *60*, 464–465. doi 10.1107/S1600536804004143
40. Banu N.A., Raju V.B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2012**, *68*, 441. doi 10.1107/S1600536812000050
41. Hou Z.H., Zhou N.B., He B.H., Li X.F. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2009**, *65*, 375. doi 10.1107/S1600536809002451
42. Jotani M.M., Baldaniya B.B., Tiekink E.R. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2010**, *66*, 762–763. doi 10.1107/S1600536810007853
43. Baldaniya B.B., Jotani M.M. *Anal. Sci. X-ray Struct. Anal. Online.* **2008**, *24*, 217–218. doi 10.2116/analscix.24.x217
44. Hou Z.H. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2009**, *65*, 235. doi 10.1107/S1600536808041019
45. Krishnamurthy M.S., Nagarajaiah H., Begum N.S. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2014**, *70*, 1187–1188. doi 10.1107/S1600536814023010
46. Jotani M.M., Baldaniya B.B., Jasinski J.P. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2010**, *66*, 599–600. doi 10.1107/S1600536810004812
47. Nagarajaiah H., Begum N.S. *J. Chem. Sci.* **2014**, *126*, 1347–1356. doi 10.1007/s12039-014-0694-9
48. Chen X.Y., Wang H.C., Zhang Q., Song Z.J., Zheng F.Y. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2012**, *68*, 127. doi 10.1107/S1600536811052925
49. Hu J., Wu X.X., Shen X.Q., Tang L.G., Li X.K. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2012**, *68*, 3099. doi 10.1107/S1600536812041748
50. Fischer A., Yathirajan H.S., Mithun A., Bindya S., Narayana B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2007**, *63*, 1224–1225. doi 10.2174/1389557517666170216142113
51. Jotani M.M., Baldaniya B.B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2007**, *63*, 1937–1939. doi 10.1107/S1600536807012731
52. Zhao C.G., Hu J., Zhang Y.L., Zhang J., Yang S.L. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2011**, *67*, 3009. doi 10.1107/S1600536811042899
53. Banu N.A., Bheema Raju V. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2012**, *68*, 1213. doi 10.1107/S1600536812012354
54. Krishnamurthy M.S., Begum N.S. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2014**, *70*, 1270–1271. doi 10.1107/S1600536814025008
55. Geist J.G., Lauw S., Illarionova V., Illarionov B., Fischer M., Gräwert T., Diederich F. *ChemMedChem.* **2010**, *5*, 1092–1101. doi 10.1002/cmdc.201000083
56. Agarkov A.S., Litvinov I.A., Gabitova E.R., Ovsyannikov A.S., Dorovatovskii P.V., Shiryayev A.K., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Crystals.* **2022**, *12*, 494. doi 10.3390/cryst12040494
57. Abdel-Gawad S.M., El-Gaby M.S., Ghorab M.M. *Farmaco.* **2000**, *55*, 287–292. doi 10.1016/S0014-827X(00)00042-2

58. Wenlin X., Liangkun J., Yiqiang W., Yanfang. Y. Пат. CN110041349A (**2019**). Китай.
59. Li X., Yi P., Yu X. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 97–101. doi 10.1002/CHIN.201020136
60. Agarkov A.S., Kozhikhov A.A., Nefedova A.A., Ovsyannikov A.S., Islamov D.R., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Dokl. Chem.* **2022**, 505, 177–183. doi 10.1134/S0012500822700070
61. Nagaraju P., Reddy P.N., Padmaja P., Ugale V.G. *Lett. Org. Chem.* **2021**, 18, 49–57. doi 10.2174/1570178617999200517130138
62. El-Shahat M., Salama M., El-Farargy A.F., Ali M.M., Ahmed D.M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2021**, 21, 118–131. doi 10.2174/1389557520666200619182519
63. Sukanya S.H., Venkatesh T., Rao S.A., Joy M.N. *J Mol. Struct.* **2022**, 1247, 131324. doi 10.1016/j.molstruc.2021.131324
64. Nagaraju P., Reddy P.N., Padmaja P., Ugale V.G. *Lett. Org. Chem.* **2020**, 17, 951–958. doi 10.2174/1570178617666200319114611
65. Mohamed S.F., Abbas E.M., Khalaf H.S., Farghaly T.A., Abd El-Shafy D.N. *Mini Rev. Med. Chem.* **2018**, 18, 794–802. doi 10.2174/1389557518666171207161542
66. Abdel-Hafez N.A., Mohamed S.F., El-Hag F.A., Hawas U.W., Awad H.M. *Der Pharma Chem.* **2016**, 8, 1–10. doi 10.1134/S1070363217100218
67. Kajal A., Bala S., Sharma N., Kamboj S., Saini V. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 2014, 69–75. doi 10.1155/2014/191072
68. Studzińska R., Kołodziejska R., Redka M., Modzelewska-Banachiewicz B., Augustyńska B. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 1587–1593. doi 10.5935/0103-5053.20160038
69. Gali R., Banothu J., Porika M., Velpula R., Hnamte S., Bavantula R., Busi S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 4239–4242. doi 10.1016/j.bmcl.2014.07.030
70. Zhou B., Li X., Li Y., Xu Y., Zhang Z., Zhou M., Wang R. *ChemMedChem.* **2011**, 6, 904–921. doi 10.1002/cmdc.201000484
71. Feng Y., Ding X., Chen T., Chen L., Liu F., Jia X., Wang H. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3465–3479. doi 10.1021/jm901004c
72. Jin C.H., Jun K.Y., Lee E., Kim S., Kwon Y., Kim K., Na Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 4553–4565. doi 10.1016/j.bmc.2014.07.037
73. Volgraf M., Sellers B.D., Jiang Y., Wu G., Ly C.Q., Villemure E., Schwarz J.B. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 2760–2779. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b02010
74. Basiony E.A., Hassan A.A. *Molecules.* **2020**, 25, 399. doi 10.3390/molecules25020399
75. Basiri A., Xiao M., McCarthy A., Dutta D., Byraredy S.N., Conda-Sheridan M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 228–231. doi 10.1016/j.bmcl.2016.11.065
76. Shahid Nadeem M., Azam Khan J., Kazmi I., Rashid U. *ACS Omega.* **2022**, 7, 9369–9379. doi 10.1021/acsomega.1c06344
77. Istanbulu H., Bayraktar G., Akbaba H., Cavus I., Coban G., Debelec Butuner B., Erciyas E. *Arch. Pharm.* **2020**, 353, 1900325. doi 10.1002/ardp.201900325
78. Afradi M., Foroughifar N., Pasdar H., Moghanian H., Foroughifar N. *Appl Organomet Chem.* **2017**, 31, e3683. doi 10.1002/aoc.3683
79. Moty S.G.A., Hussein M.A., Aziz S.A.A., Abou-Salim M.A. *Saudi Pharm. J.* **2016**, 24, 119–132. doi 10.1016/j.jsps.2013.12.016
80. Abdelghani E., Said S.A., Assy M.G., Abdel Hamid A.M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2015**, 12, 1809–1817. doi 10.1007/s13738-015-0656-2
81. Hamouda A.M. *Der Pharma Chem.* **2014**, 6, 346–357.
82. Mohamed M.M., Khalil A.K., Abbass E.M., El-Naggar A.M. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 1441–1457. doi 10.1080/00397911.2017.1332223
83. Cai D., Zhang Z.H., Chen Y., Yan X.J., Zhang S.T., Zou L.J., Fu B. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 292–302. doi 10.1007/s00044-015-1481-y
84. Batool I., Saeed A., Qureshi I.Z., Kalsoom S., Razzaq A. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 1139–1163. doi 10.1007/s11164-015-2078-2
85. Banoth S., Boda S., Perugu S., Balabadra S., Manga V. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, 44, 1833–1846. doi 10.1007/s11164-015-2078-2

Synthesis, Chemical Properties and Application of 2-Substituted Derivatives of Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine

A. S. Agarkov^{a, *}, A. K. Shiryayev^b, S. E. Solovieva^a, and I. S. Antipin^c

^a *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Centre, Russian Academy of Sciences,*

ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

^b *Samara State Technical University, ul. Molodogvardeyskaya, 244, Samara, 443100 Russia*

^c *Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia*

**e-mail: artem.agarkov.95.chem@mail.ru*

Received December 4, 2022; revised December 10, 2022; accepted December 13, 2022

The review describes in detail the methods of obtaining thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, synthesis and chemical properties of 2-substituted derivatives of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, analysis of crystal structures of 2-aryl-methylidene derivatives of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines and demonstrates their high antitumor, antibacterial and anti-inflammatory activity.

Keywords: thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, 2-arylmethylidentiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, 2-substituted derivatives of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, chemical properties of 2-arylmethylidentiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, biological activity of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, heterocyclic compounds