

ОРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.831.3
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-38-166-180>

Поступила в редакцию 24.01.2020
Received 24.01.2020

Ж. В. Игнатович

Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

СИНТЕЗ ХИМЕРНЫХ АМИДОВ 2-АРИЛАМИНОПИРИМИДИНОВОГО РЯДА

Аннотация. Рассмотрены методические подходы к синтезу 2-арил-аминопиримидиновых амидов с прогнозируемой противоопухолевой активностью с использованием конструирования химерных молекул путем комбинирования фармакофорных фрагментов известных противоопухолевых лекарственных препаратов. Представлены результаты по синтезу химерных амидов, в которых наряду с 2-аминопиримидиновым фрагментом имеются фрагменты других азот- и кислородсодержащих гетероциклов (пиперазина, морфолина, изоксазола и др.), ароматических циклов (бензола, метилнитроанилина, фенилендиамин) и функциональные (метил-, amino-, карбокси- и др.) группы в различных положениях молекулы.

Ключевые слова: производные 2-ариламинопиримидина, синтез, хлорангидриды кислот, ингибиторы киназ, химерный

Для цитирования. Игнатович, Ж. В. Синтез химерных амидов 2-ариламинопиримидинового ряда / Ж. В. Игнатович // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2020. – Т. 56, № 2. – С. 166–180. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-166-180>

Zh. V. Ignatovich

Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

SYNTHESIS OF CHIMERIC AMIDES OF 2-ARILAMINOPYRIMIDINE SERIES

Abstract. Methodological approaches to the synthesis of 2-arylpyrimidine amides with predicted antitumor activity using the design of chimeric molecules by combining pharmacophore fragments of known antitumor drugs are considered. The results of the synthesis of chimeric amides containing, along with the 2-amino-pyrimidine fragment, fragments of other nitrogen and oxygen-containing heterocycles (piperazine, morpholine, isoxazole, etc.), aromatic cycles (benzene, methylnitroaniline, phenylenediamine) and functional (methyl-, amino-, carboxy-, etc.) groups in different positions of the molecule, are presented.

Keywords: 2-arylaminopyrimidine derivatives, synthesis, acid chlorides, kinase inhibitors, chimeric

For citation. Ignatovich Zh. V. Synthesis of chimeric amides of 2-arylaminopyrimidine series // *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 2, pp. 166–180 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-166-180>

Введение. Катализируя процесс фосфорилирования белков, протеинкиназы (фосфотрансферазы) играют важную роль в функционировании внутриклеточных сигнальных путей, включая контроль клеточного роста и деления. Непредвиденные мутации и/или активации киназ вызывают деструктивные процессы в нормальных клетках, их дерегуляцию и сверхэкспрессию и являются причиной заболеваний, связанных с патологией развития клетки – рака, диабета, нарушений метаболизма, аутоиммунных, воспалительных, нейровегетативных и др. заболеваний. Ингибирование киназ – цель лекарственной терапии этих заболеваний, поэтому исследования в области разработки противоопухолевых лекарств сегодня направлены на поиск ингибиторов активности белков-ферментов опухолевых процессов – органических соединений направленного патогенетического действия [1].

Начиная с 70-х годов прошлого века, десятки производных пиримидина были синтезированы и испытаны на противоопухолевую активность, и открытие в конце 90-х годов в ряду 2-ариламинопиримидиновых амидов специфического ингибитора Vcr-Abl тирозинкиназы Иматиниба явилось выдающимся результатом органической химии и фармакологии.

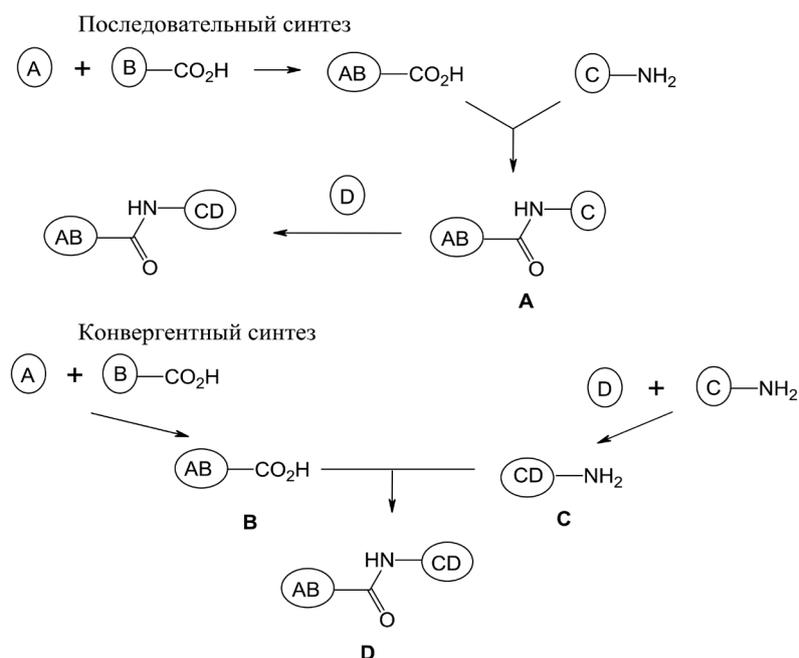
Синтетические ингибиторы киназ – чрезвычайно эффективные средства в лечении различных типов рака, однако возникающая на поздних стадиях химиотерапии устойчивость к лекарственной терапии, обусловленная мутацией киназ, стала причиной особого внимания к созданию противоопухолевых препаратов с мультикиназным профилем активности (MTDDa, *multitarget drug discovery*) [2–4]. Воздействуя на более чем одно звено цепи опухолевого процесса, в том числе на мутированные ферменты, такие препараты смогли обеспечить большую эффективность лечения. Стратегией направленного органического синтеза соединений с противоопухолевой активностью определенного терапевтического профиля является конструирование химерных молекул путем комбинирования фармакофорных фрагментов [5–7].

Анализ научной и патентной литературы показывает, что фрагменты азотсодержащих гетероциклических соединений (пиримидин, пиперазин, морфолин, имидазол) и функциональные азотсодержащие группы являются фармакофорными элементами структуры органических соединений, обладающих разнообразием фармакологических свойств, действующих веществ известных лекарственных препаратов, в том числе противоопухолевых [7]. В связи с этим актуальным является синтез новых производных 2-ариламинопиримидина с прогнозируемой противоопухолевой активностью.

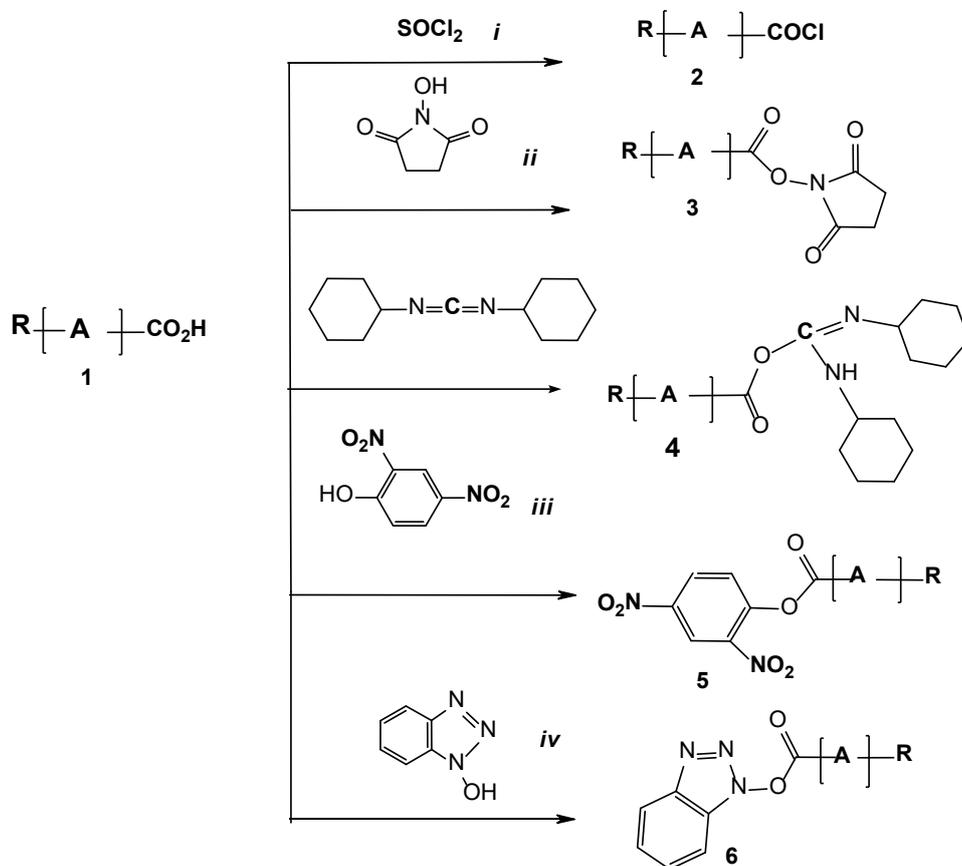
Примечательно, что органические соединения с амидным фрагментом – одни из самых востребованных в качестве действующих веществ фармацевтических препаратов и широко представлены в арсенале современных лекарственных средств [8]. Амидный фрагмент молекул соединений – ингибиторов киназ является ключевым фармакофором для проявления противоопухолевой активности, за счет которого в основном обеспечивается связывание ингибитора с ферментом.

Представлены результаты по синтезу химерных амидов 2-ариламинопиримидинового ряда, в которых кроме фармакофорного 2-аминопиримидинового фрагмента имеются фрагменты других гетероциклов (пиперазина, морфолина, изоксазола и др.), ароматических циклов (бензола, метилнитроанилина, фенилендиамина) и функциональные (метил-, amino-, карбокси- и др.) группы в различных положениях молекулы. Многие из них представляют собой аналоги по структуре известных противоопухолевых лекарственных препаратов и являются потенциальными ингибиторами киназ.

Для получения амидов с различным расположением гетероциклических и амидных фрагментов использовали последовательную и конвергентную схему образования амидной связи. При последовательном синтезе амидная связь формируется на одной из стадий синтеза (соединение **A**) с последующим превращением ключевого промежуточного соединения **A** за одну или несколько последующих стадий в целевую молекулу **D**. В конвергентной схеме формирование амидной связи происходит в заключительной стадии синтеза из предварительно полученных ключевых соединений – производных кислоты **B** и амина **C**:



Известными реакциями образования амидной связи являются ацилирование аминов хлорангидридами **2** кислот, либо аминолиз N-гидроксисукцинимидного **3**, карбодиимидного **4**, *para*-нитрофенилового **5**, N-гидроксисбензотриазолилового **6** активированных эфиров кислоты **1**:



i) $SOCl_2$, Et_3N или Py , Δ ; ii) DCC, THP, 60 °C; iii) THP, Δ ; iv) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 25 °C;

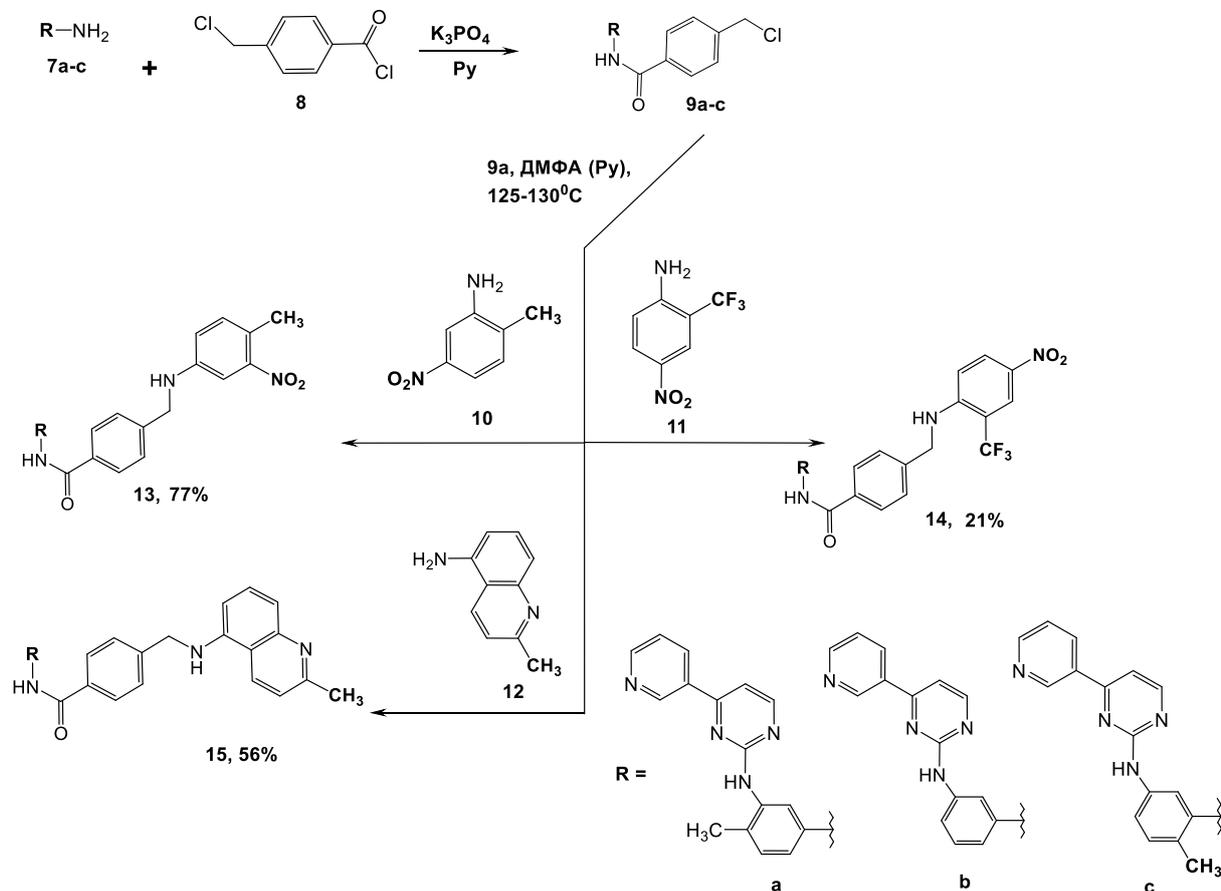
Методика исследований. Получение амидов с использованием карбодиимидного метода, как разновидности метода активированных эфиров, имеет преимущество в высокой скорости и возможности проведения синтеза в водной среде. Однако использование дициклогексилкарбодиимида DCC для получения активированного эфира кислоты **4** приводило к образованию значительного количества N-циклогексилмочевины, в результате чего затруднялось выделение целевого продукта и уменьшался его выход. В дальнейших синтезах для активирования кислоты использовали 2,4-динитрофенол или N-гидроксисбензотриазол, реакция которых с кислотой **1** дает соответствующие эфиры **5**, **6**, активно вступающие далее в реакцию аминолиза.

Синтез амидов с использованием хлорангидридов кислот – один из наиболее эффективных способов получения амидов, особенно в тех случаях, когда исходные соединения – амин и кислота не имеют лабильных функциональных заместителей и асимметрических центров. Так, 2-ариламинопиридинбензамиды были синтезированы по схеме последовательного синтеза, которая включает ацилирование пиридинаминоанилина **7** хлорметилбензоилхлоридом **8** и последующее алкилирование полученным ключевым 4-(хлорметил)-N-{4-метил-3-[4-(пиридин-3-ил)пиридин-2-иламино]-фенил}бензамидом **9** ароматических аминов **10–12**.

Соединения **9 а–с** получали с выходом до 94 % из 1 экв. амина и 1 экв. хлорангидрида 4-хлорметилбензойной кислоты **8** с 2,5 экв. основания K_3PO_4 с использованием методики [9].

Идентификация бензамидов **9 а–с** спектральными методами основана на наличии в ИК спектре полосы валентных колебаний карбонильной (1670 см^{-1}) и NH (1592 см^{-1}) групп амидного фраг-

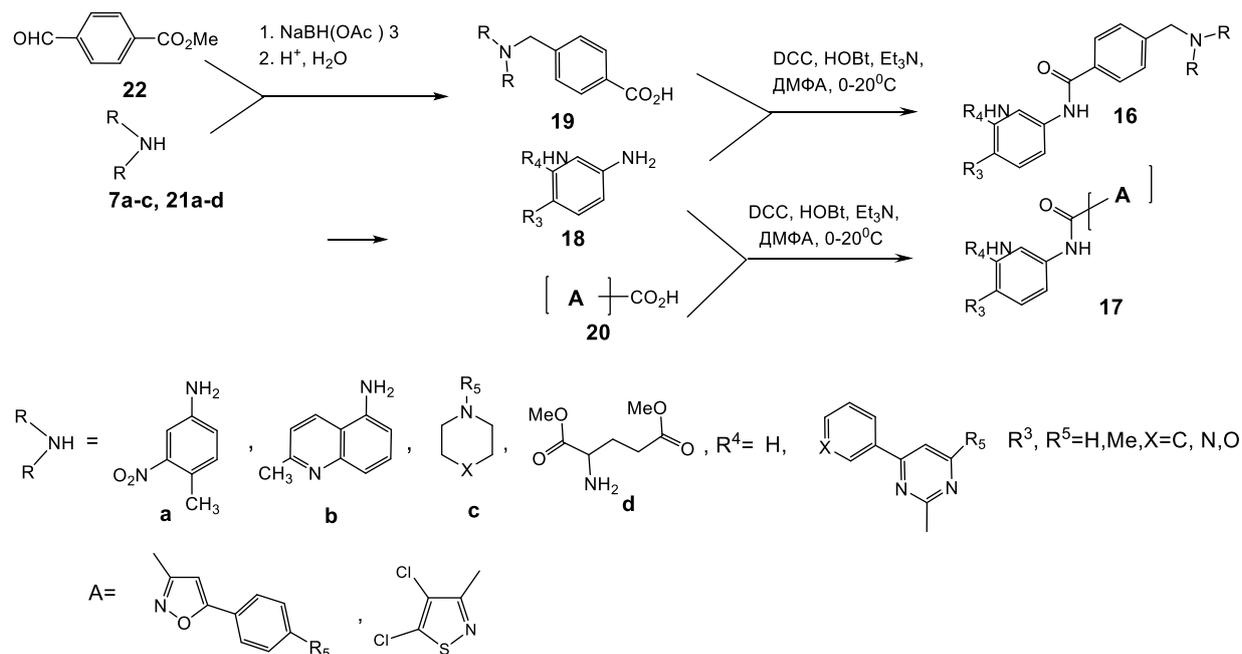
мента; в спектре ЯМР ^1H – сигналов амидного протона $\text{HN}-\text{C}=\text{O}$ (10,20 м.д. δ) и протонов хлорметилового группы (4,78 м.д.); в спектре ЯМР ^{13}C – сигналов атомов углерода четырех ароматических циклов и группы $\text{C}=\text{O}$ (107–164 м.д. δ), метиленового атома углерода (45,21 м.д.) и атома углерода метильного заместителя (17,44 м.д.).



На второй стадии амидом **9 a** при нагревании в диметилформамиде, пиридине либо без растворителя алкилировали амины **10–12**, получая амиды **13–15**, строение которых подтверждено данными ИК спектров и спектров ЯМР ^1H , ^{13}C . Путем варьирования строения амина предложенная схема синтеза обеспечивает широкий спектр амидов, однако невысокие выходы и трудоемкость выделения и очистки продуктов являются основной причиной, по которой в большинстве случаев использование этой схемы менее эффективно, чем конвергентной. По конвергентной схеме с использованием реакции ацилирования амина производным кислоты в заключительной стадии осуществлен синтез новых функционализированных амидов **16, 17** из аминов **18** и замещенных арилкарбоновых кислот **19, 20**, содержащих в качестве заместителя остаток ароматического либо гетероциклического амина. Предложенная схема обеспечивает возможность введения фармакофоров как в кислотный, так и основной фрагмент молекулы и является наиболее универсальной [10].

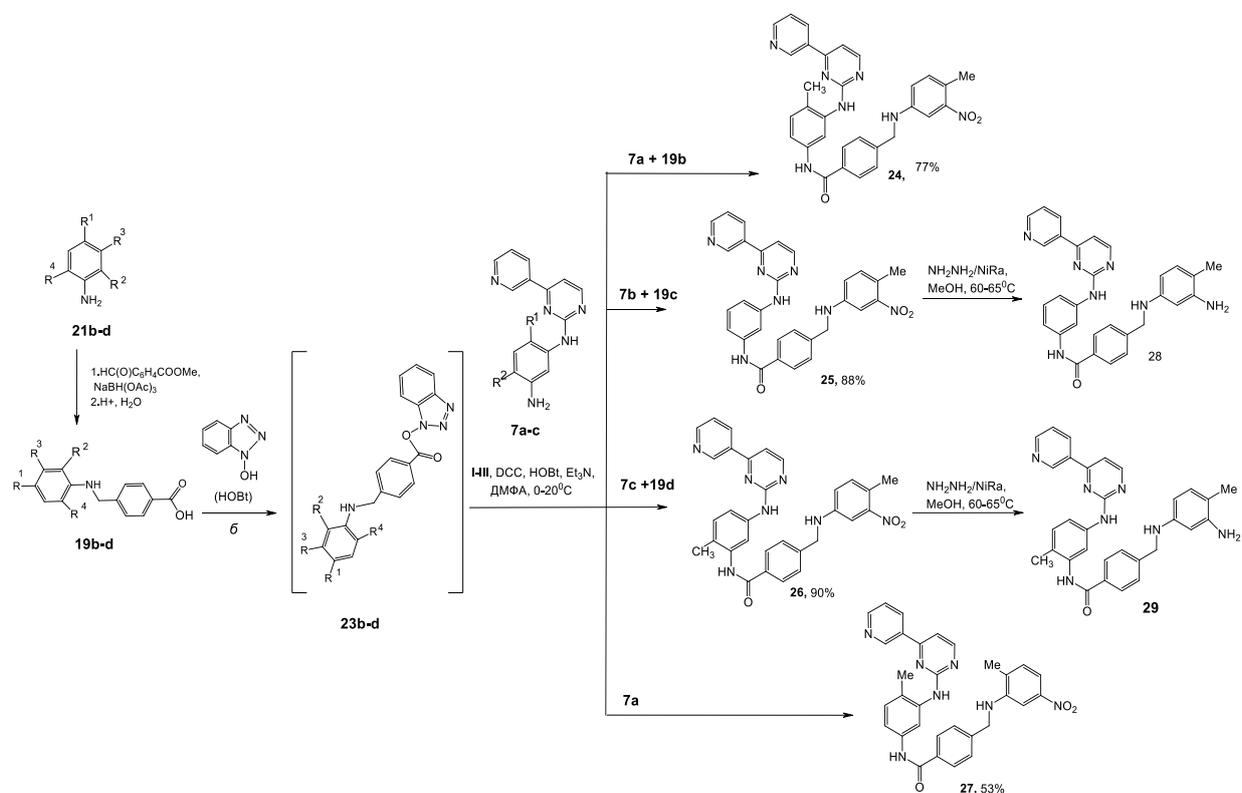
Исходные кислоты **19** были получены восстановительным алкилированием аминов **7 a–c**, **21 a–d** 4-карбметоксибензальдегидом **22** в присутствии триацетоксиборгидрида натрия по ранее разработанной нами методике с выходом 85–95 % [11,12].

Наиболее эффективным методом формирования амидной связи был аминолиз кислот через промежуточные активированные гидроксibenзотриазолильные эфиры типа **6** соответствующими аминами с использованием известных подходов, которые были нами модифицированы [13]. Разработанные методики описываются в экспериментальной части данной работы.



Амины вводили в реакцию в виде оснований, а кислоты – в виде гидрохлоридов. Синтез амидов осуществляли в растворе ДМФА в присутствии Et_3N , *N*-гидроксисбензотриазола и дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) по разработанной нами методике [10].

Синтез амидов путем ацилирования аминов активированным эфиром проводили в два этапа. Сначала раствор кислоты, избыток 1-гидроксисбензотриазола (НОВт) и дициклогексилкарбодиимида (DCC) в хлористом метиле перемешивали при 18–20 °С в течение 15–18 ч, затем (после отделения осадка образовавшейся дициклогексилмочевины) в полученный раствор гид-

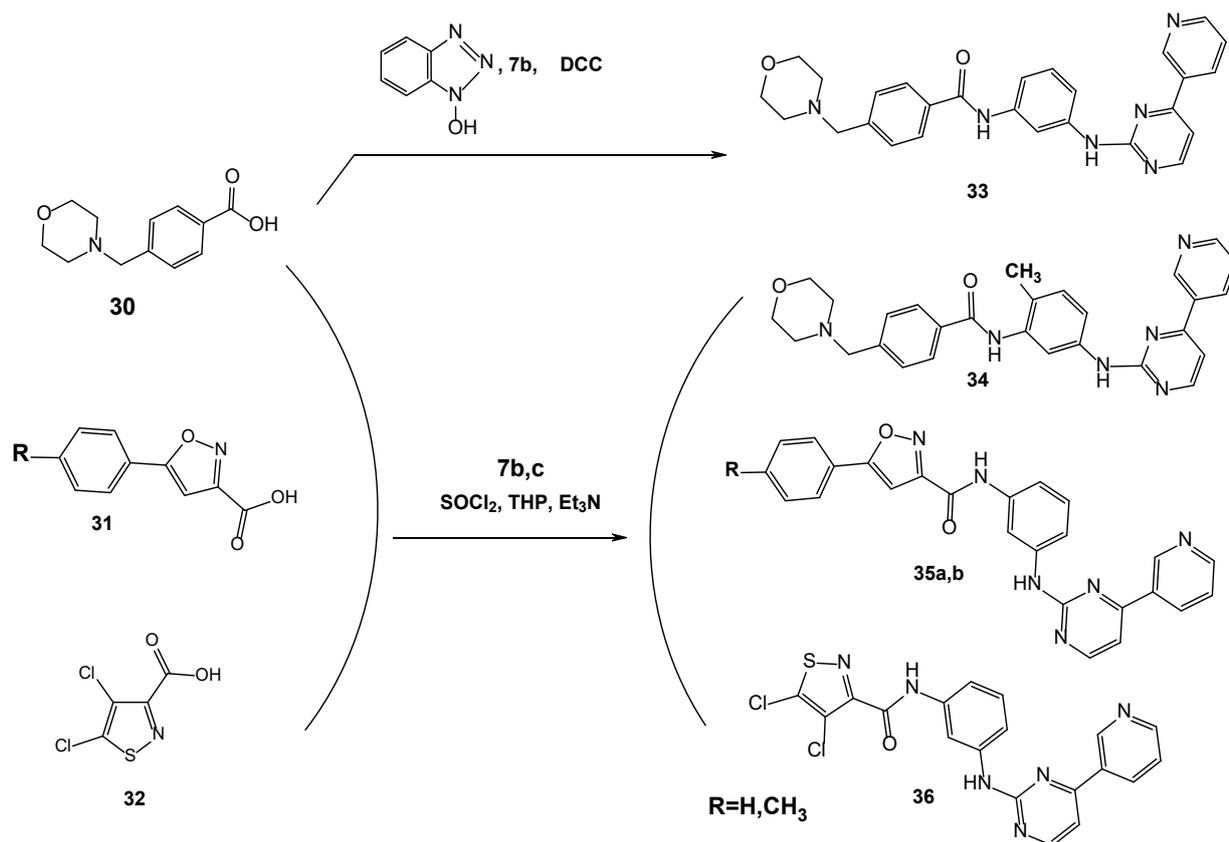


19b, 21b, 23b, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **19c, 21c, 23c**, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; **19d, 21d, 23d**, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$;
24, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{NO}_2$; **25, 28** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{NO}_2$; **26, 29** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{NO}_2$, $\text{R}^4 = \text{Me}$

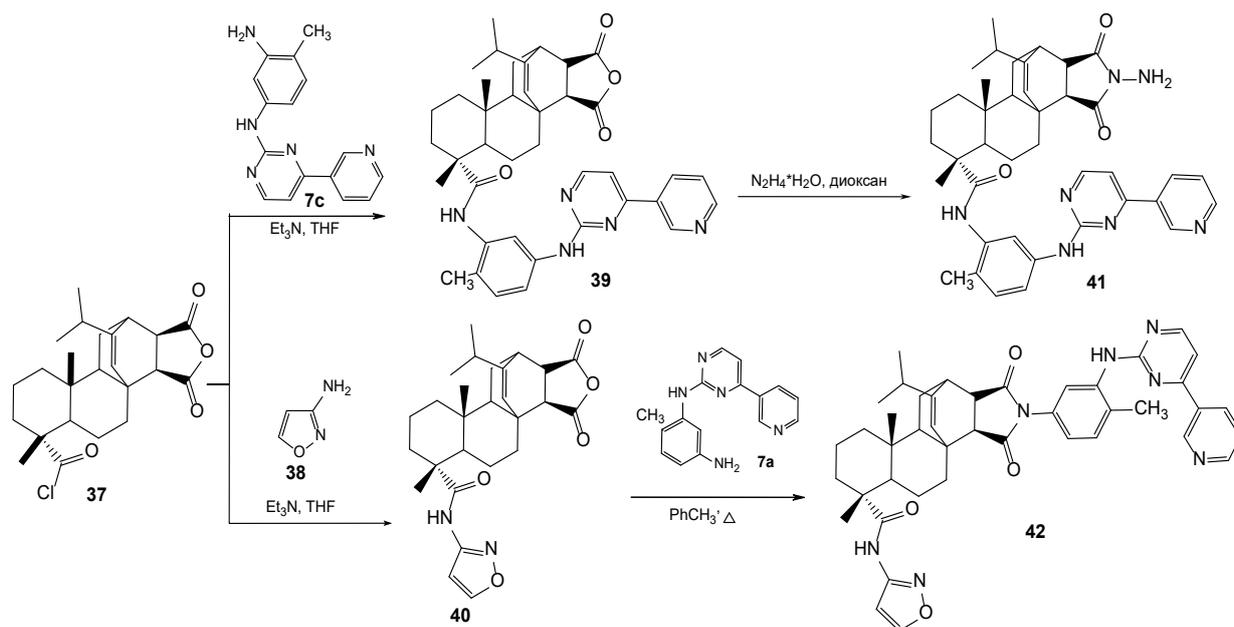
роксibenзотриазольнага эфира вводили амин и перемешивали в течение 36 ч при 18–20 °С в присутствии каталитических количеств 2-диметиламинопиридина (DMAP). Вследствие увеличения электрофильности карбонильного углерода эфиры легко подвергаются аминолитису при комнатной температуре. Применение данной методики позволяет проводить реакцию без нагревания, однако по сравнению с ацилированием хлорангидридом синтез является более продолжительным. С использованием конвергентной схемы амиды **24–27** получены с выходом 65–90 % [10].

Из нитрозамещенных амидов **25, 26** аминозамещенные амиды **28, 29** получены восстановлением гидразин гидратом в присутствии скелетного катализатора (Ni Ренея), применение которого позволяет проводить процесс восстановления ароматической нитрогруппы в достаточно мягких условиях при атмосферном давлении и невысоких температурах. Восстановление проводили путем прибавления последовательно к суспензии нитрозамещенного амида в метаноле никеля Ренея и 80 %-ного водного раствора гидразин гидрата по разработанному нами методу [14].

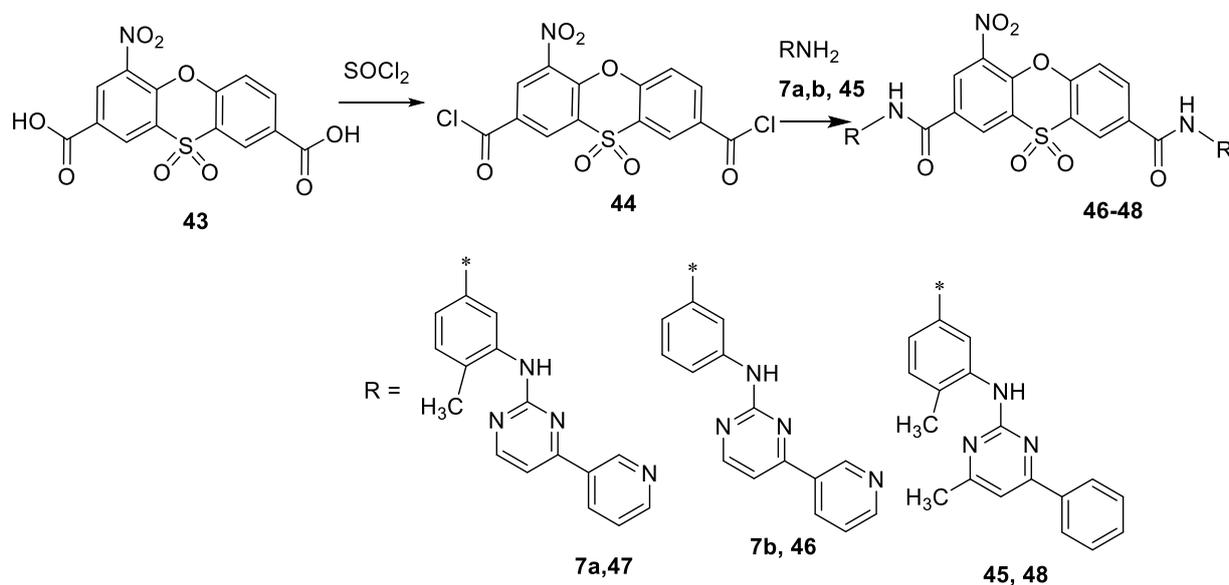
Синтез новых арил(гетарил)замещенных бензамидов, содержащих в структуре фармакофорные фрагменты 2-аминопиримидина, морфолина, изоксазола и изотиазола, осуществлен по конвергентной схеме ацилирования 2-арилпиримидиновых аминов хлорангидридами морфолинометилбензойной и 1,2-азолил-3-карбоновых кислот [15]. Амид **33** кислоты **30** синтезированы аминолитисом бензотриазолилового эфира кислоты ариламинопиримидином **7 b** либо ацилированием аминов хлорангидридом кислоты **30** в ДМФА. Ацилирование аминов **7 b, c** кислотами **31** и **32** проводили в растворе ТГФ с применением триэтиламина в качестве акцептора хлористого водорода, получая соответствующие амиды **35** и **36** с выходами 70–90 %:



Ранее нами был описан синтез амидов на основе производных малеопимаровой и цитраконопимаровой кислот [16]. Ацилированием 3-аминоизоксазола **38** и замещенного 2-ариламинопиримидина **7 c** хлорангидридом малеопимаровой кислоты **37** получены амиды **39** и **40**. Реакцией амида **40** с 2-ариламинопиримидином **7 a** синтезирован амидоимид **42**. N-{2-Метил-5-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]фенил}амид малеопимаровой кислоты **39**, содержащий фармакофорный фрагмент 2-ариламинопиримидина, взаимодействием с гидразин гидратом превращен в амидоимид **41**:

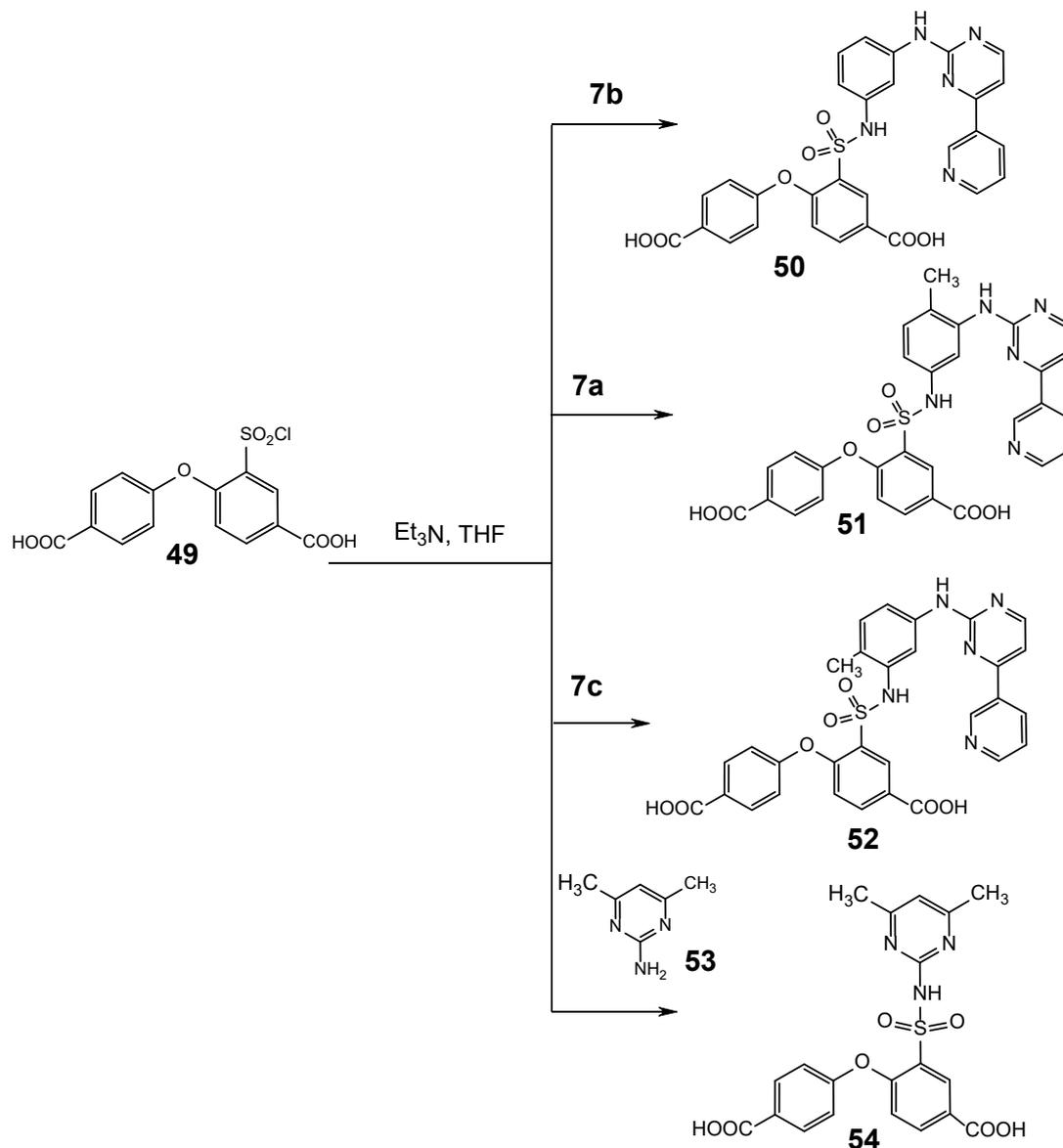


В ряду производных феноксатиина, так же как и в ряду 2-аминопиримидиновых сульфамидов найдены селективные ингибиторы ферментов, поэтому синтез новых производных феноксатиина, содержащих амидный фрагмент и остатки гетероциклических аминов, представляется актуальной и перспективной задачей [17–19]. Синтез новых арил(гетарил)замещенных амидов **46–48**, содержащих в структуре феноксатииновый фрагмент, осуществлен путем ацилирования арилпиримидиновых аминов **7 a**, **7 b**, **45** дихлорангидридом **44** 4-нитро-10,10-диоксо-10 λ^6 -феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты **43**. Соответствующие амиды **46–48** получены с выходами 45–50 %:



Синтезированы новые сульфамиды **50–54** 4-(4-карбоксифенил)-3-сульфобензойной кислоты, содержащие фрагменты гетероциклических аминов ряда 2-ариламинопиримидина **7 a-c** и **53** с препаративными выходами 45–70 %.

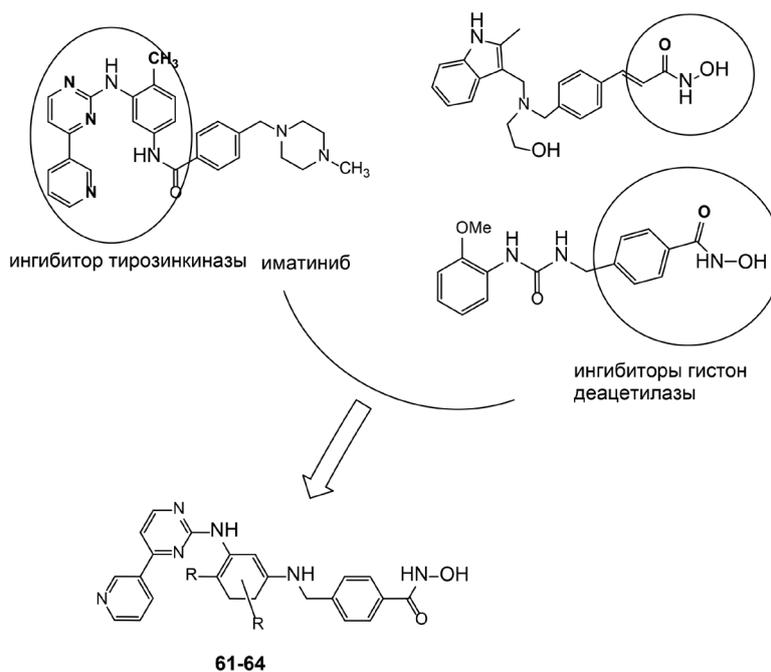
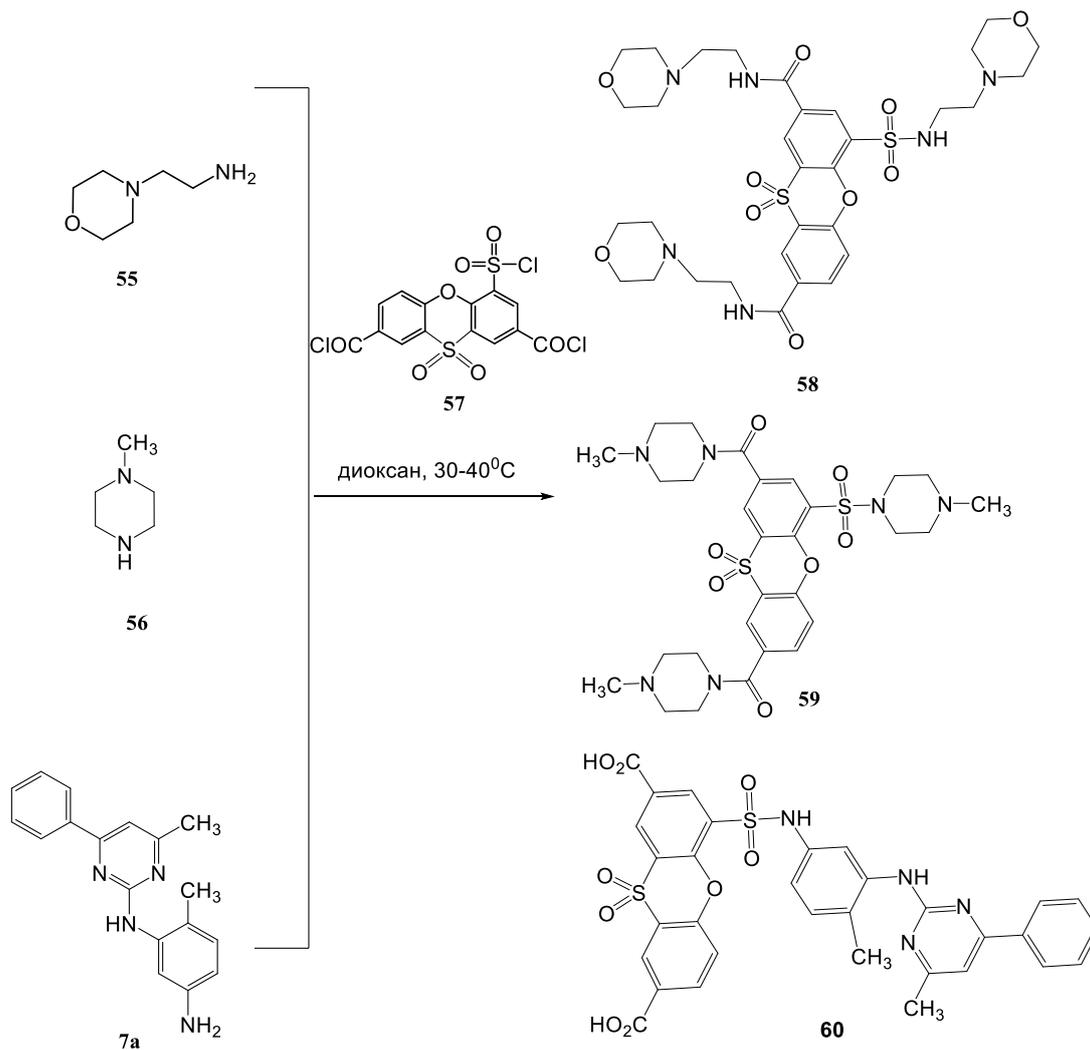
В отличие от аминов **55**, **56**, реакция ацилирования пиримидинзамещенного фенилендиаминна **7 a** трихлорангидридом **57** проходит избирательно по сульфохлоридной группе с образованием сульфонамида **60**.



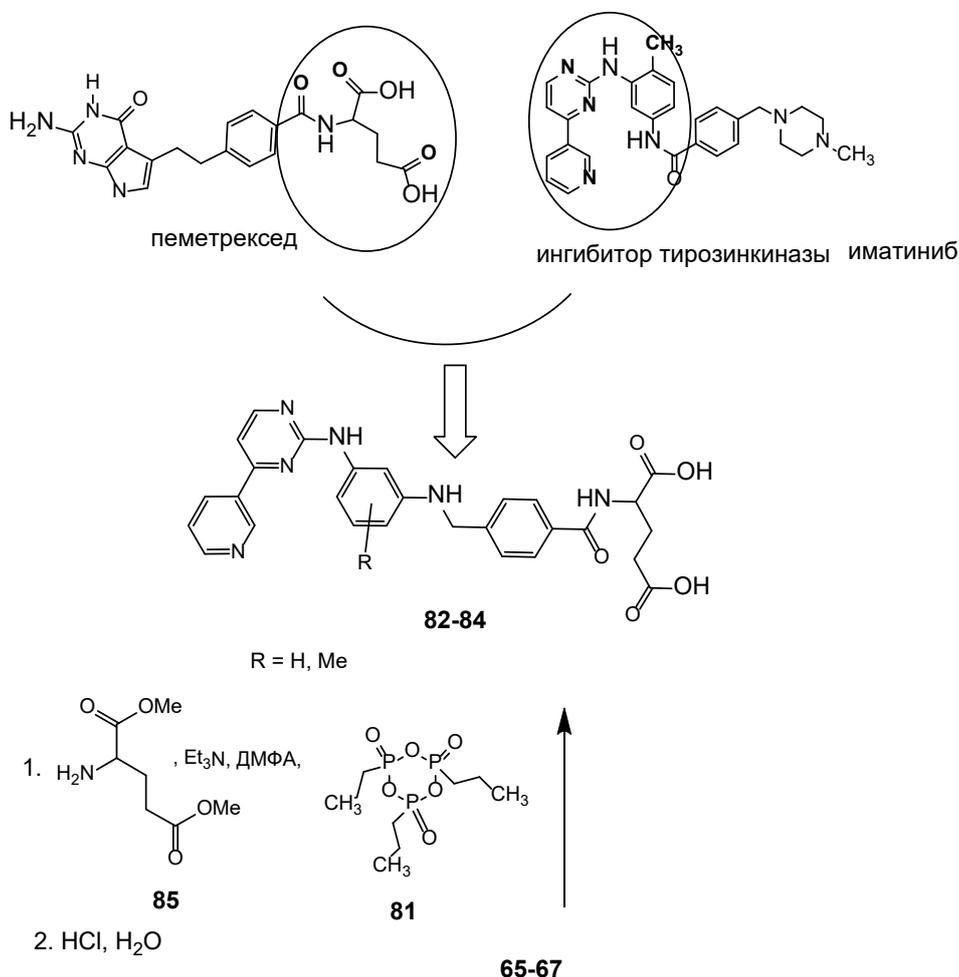
Конструирование химерных молекул арил(гетарил)замещенных бензамидов **61–64**, содержащих в структуре фармакофорные фрагменты ингибиторов тирозинкиназ и гистондеацетилаз, включает сочетание фармакофорного N-гидроксibenзамидного фрагмента низкомолекулярных ингибиторов гистон деацетилаз (HDAC) с 2-ариламинопиримидиновым фрагментом ингибитора Src-Abl киназы [20].

Амиды **70–74** 2-ариламинопиримидинфенилкарбоновых кислот **65–67**, в которых, в отличие от амидов **24–29**, пиримидиновый фрагмент находится в кислотной части амида, а амидная группировка расположена вблизи фрагментов анилина или пиперазина, получены аминолизом бензотриазолиловых эфиров 2-ариламинопиримидинзамещенных кислот **65–67** нитро- и аминозамещенными анилинами **10**, **71**, N-метилпиперазином **56**. Аминолиз бензотриазолиловых эфиров кислот **65–67** изомерными фенилендиаминами **10**, **72** во всех случаях идет селективно с преимущественным образованием моноамидов кислоты с выходом 53–75 % [21].

Гидроксамовые кислоты **75–77** получены ацилированием гидроксиламина метиловыми эфирами R-{3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]фениламино}бензойных кислот **65–67**. Эти амиды являются структурными аналогами соединений, проявляющих активность специфических ингибиторов гистон деацетилазы [22].



фрагмента $\text{ArCH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NMe}$ проявляются при 4,2–4,6 м.д δ и у большинства амидов имеют константу спин-спинового взаимодействия с протоном NH равную 5,5–6,8 Гц. В этом случае сигнал протона NH аминотиленового фрагмента $\text{CH}_2\text{-NH}$ находится в области 5,8–6,9 м.д., и проявляется в виде триплета. Сигнал протона группы NH, не связанной с C=O группой, находится при 4,26–4,55 м.д., протоны группы N-Me дают синглет при 2,24–2,35 м.д.



В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода ароматических циклов и группы C=O находятся в области 104–171 м.д. Сигнал в области 165,00–185,00 м.д., отсутствующий в dept-спектре, подтверждает наличие карбонильной группы. Сигналы атомов углерода циклов морфолина, пиперазина, а также метиленовых фрагментов амидов находятся в области 46–63 м.д. дифференцируются dept-спектром. В области 16,0–21,0 м.д. находятся сигналы атомов C метильных заместителей.

Амиды, синтезированные в данной работе, являются структурными аналогами соединений, проявляющих активность специфических ингибиторов киназ, и открывают перспективы для дальнейшей разработки новых лекарственных средств.

Экспериментальная часть. ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (в таблетках KBr) в области 400–4000 cm^{-1} . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в CDCl_3 , DMSO-d_6 , внутренний стандарт – TMC, рабочая частота 500 МГц для ^1H и 125 МГц для ^{13}C ; значения химических сдвигов приведены в миллионных долях (м.д.) по шкале δ от TMC (0 м.д.), DMSO (2,50 м.д.) в ЯМР ^1H и от CDCl_3 (77,0 м.д.), DMSO (39,43 м.д.) – в спектрах ЯМР ^{13}C . Наблюдение за ходом реакции и оценку индивидуальности продуктов реакций проводили методом хроматографирования в тонком слое на пластинках фирмы Merck «DC-Plasticfolien Kieselgel 60 F₂₅₄» в системе бутанол : этанол : NH_4OH , 8:1:1 и хлороформ : метанол, 95:5. Элемент-

ный анализ выполнен на приборе VARIO Micro Cube CHNS-анализатор. Исходные 2-ариламинопиримидинамины (**7 а–с**) получены и описаны в работе [25]. Гидрохлорид 4-(морфолинометил)бензойной кислоты **30** получен и описан в работе [12], дигидрохлориды (**65–67**) и метиловые эфиры (**78–80**) 4-{4(или 2,-)-метил-3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]фенил}аминометилбензойных кислот – в работе [26]. Малоопимаровая и цитраконопимаровая кислоты получены с использованием лесохимического сырья и охарактеризованы в работе [16].

Амидирование с использованием метода активированных эфиров. Метод А. К перемешиваемому раствору 0,74 г (3 ммоль) 4-(4-карбоксибензил)-1-метилпиперазина **19 с** в 10 мл ТГФ при комнатной температуре прибавили 0,4 г (3,1 ммоль) N-гидроксисукцинимид. Затем реакционную смесь охладил до 0 °С и прибавили 0,7 г (3,1 ммоль) дициклогексилкарбодиимида (ДЦК). Через 1,5 ч убрали охлаждение и перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Отфильтровали осадок дициклогексилмочевины, промыли этилацетатом 2 × 30 мл. Упарили фильтрат в вакууме и кристаллизовали N-гидроксисукцинимидный эфир 4-(4-карбоксибензил)-1-метилпиперазина из смеси этилацетат–гексан. К раствору полученного N-эфира **3 с** в 20 мл ТГФ прибавили 0,83 г (3 ммоль) 2-ариламинопиримидина **18** и кипятили в течение 6 ч. После окончания реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь упарили в вакууме. Полученный твердый осадок бензамида перекристаллизовали из смеси хлороформ–гексан.

Метод Б. К раствору 0,74 г (3 ммоль) кислоты **1** в этилацетате при охлаждении до 0 °С и перемешивании прибавили 0,57 г (3,1 ммоль) 2,4-динитрофенола и 0,7 г (3,1 ммоль) ДЦК. Через 1 ч убрали охлаждение и перемешивали при комнатной температуре еще 12 ч. Отфильтровали осадок дициклогексилмочевины, промыли его этилацетатом 2 × 30 мл. Фильтрат упарили наполовину и снова отфильтровали осадок дициклогексилмочевины. Фильтрат упарили в вакууме, а продукт кристаллизовали из смеси этилацетат–гексан. К раствору полученного 2,4-динитрофенилового эфира **5** в 20 мл ТГФ прибавили 0,83 г (3 ммоль) соответствующего амина и кипятили в течение 6 ч. После окончания реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь упарили в вакууме. Полученный твердый осадок бензамида перекристаллизовали из смеси хлороформ–гексан.

Метод В. К раствору 0,24 г (1 ммоль) кислоты **19** в хлористом метиле прибавили 1,5 ммоль ДЦК, перемешивали при комнатной температуре 10 мин и добавили 0,24 г (1,8 ммоль) 1-гидоксибензотриазола (НОВТ). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15–18 ч, затем отфильтровали осадок дициклогексилмочевины и промыли его хлористым метиле 3 × 20 мл. К объединенным фильтратам прибавили 1 ммоль амина (**7 а–с**), и перемешивали реакционную смесь при 18–25 °С в течение 24–36 ч. После окончания реакции (контроль ТСХ) добавили 10 мл воды, 2 мл 25 % NH₄OH и экстрагировали хлористым метиле 3 × 20 мл, сушили Na₂SO₄ и упарили в вакууме. Полученный амид (**16, 24–26**) перекристаллизовали из смеси хлороформ–диэтиловый эфир.

Общая методика синтеза амидов ацилированием аминов хлорангидами кислот. К раствору 1,2 ммоль (1 экв) амина (**7 а–с, 45, 53, 55, 56**) в 5 мл тетрагидрофурана добавляли 0,83 мл (6,0 ммоль, 5 экв) триэтиламина и перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Затем порциями присыпали 1,3 ммоль (1,1 экв.) хлорангида (**8, 31, 32, 37, 57**) и смесь перемешивали при комнатной температуре 3–4 ч. Из реакционной смеси, используя ротационный испаритель, отгоняли половину объема растворителя, добавляли 20 мл воды и перемешивали 3 ч. Выпавший осадок амида (**34–36, 40, 46–48, 50–54, 58–60**) отфильтровывали, промывали водой (3 × 10 мл), перекристаллизовывали из смеси хлористый метиле–диэтиловый эфир.

Список использованных источников

1. Aminopyrimidine derivatives as protein kinases inhibitors. Molecular design, synthesis, and biologic activity / E. V. Koroleva [et al.] // Russ. J. Org. Chem. –2016. – Vol. 52. – P. 139–177. <https://doi.org/10.1134/S1070428016020019>
2. Proschak, E. Polypharmacology by design: a medicinal chemist's perspective on multitargeting compounds / E. Proschak, H. Stark, D. Merk // J. Med. Chem. –2018. – Vol. 61. – P. 8120–8135. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00760>

3. Designing multi-targeted agents: An emerging anticancer drug discovery paradigm / R. G. Fu, Y. Sun, W. B. Sheng, D. F. Liao // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 136. – P. 195–211. [https:// doi.org/ 10.1016/j.ejmech.2017.05.016](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.016)
4. Dual or multitargeting inhibitors: The next generation anticancer agents / N. M. Raghavendra [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 143. – P. 1277–1300. [https:// doi.org/ 10.1016/j.ejmech.2017.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.021)
5. Morphy, R. Selectively Nonspecific Kinase Inhibition: Striking the Right Balance / R. Morphy // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, no. 4. – P. 1413–1437. [https:// doi.org/10.1021/jm901132v](https://doi.org/10.1021/jm901132v)
6. Bansal, Y. Multifunctional compounds: Smart molecules for multifactorial diseases / Y. Bansal, O. Silakari // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 53. – P. 31–42. [https:// doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.060](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.060)
7. Van Drie, J. H. Monty Kier and the Origin of the Pharmacophore Concept [Electronic Resource] / J. H. Van Drie // *Internet Electronic Journal of Molecular Design.* – 2007. – Vol. 6, no. 9. – Mode of access: http://biochempress.com/Files/iejmd_2007_6_0271.pdf
8. Королева, Е. В. Синтез и применение производных 2-аминопиримидина в качестве ключевых интермедиатов химического синтеза биомолекул / Е. В. Королева, К. Н. Гусак, Ж. В. Игнатович // *Успехи химии.* – 2010. – Т. 79, № 8. – С. 720–746.
9. An improved method of amide synthesis using acyl chlorides / Zhang L. [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 2964 – 2966. [https:// doi.org/ 10.1016/j.tetlet.2009.03.220](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.220)
10. Синтез амидов арилкарбоновых кислот с фармакофорными структурными фрагментами ингибиторов тирозинкиназ / Е. В. Королева [и др.] // *ЖОрХ.* – 2015. – Т. 51, № 1. – С. 104–111.
11. A practical synthesis of 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)-methyl]benzoic acid – the key precursor toward imatinib / E. V. Koroleva [et al.] // *Tetrahedron Letters* – 2012. – Vol. 53. – P. 5056–5058. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.107>
12. Препаративный метод получения бензилированных гетероциклических и ароматических аминов / Е. В. Королева [и др.] // *ЖОрХ.* – 2013. – Т. 49, № 4. – С. 580–584.
13. Основные методы образования пептидных связей / под ред. Э. Гросса, И. Майенхоффера. – М.: Мир, 1983. – 453 с.
14. Функционально замещенные основания Шиффа в восстановительных реакциях / Е. В. Королева [и др.] // *ЖОрХ.* – 2013. – Т. 49, № 2. – С. 223–231.
15. Синтез новых амидов изоксазол- и изотиазолзамещенных карбоновых кислот, содержащих ариламинопиримидиновый фрагмент / Ж. В. Игнатович [и др.] // *ЖОрХ.* – 2018. – Т. 54, № 8. – С. 1207–1210.
16. Синтез 2-ариламинопиримидиновых амидов малеопимаровой и цитраконопимаровой кислот / Е. В. Королева [и др.] // *ЖОрХ.* – 2012. – Т. 48, № 8. – С. 1122–1126.
17. Selective inhibitors of monoamine oxidase (MAO). 5.1-Substituted phenoxathiin inhibitors containing no nitrogen that inhibit MAO A by binding it to a hydrophobic site / M. Harfenist [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41. – P. 2118. <http://doi.org/10.1021/jm970862j>
18. Sulfonamides as Selective Na 1.7 Inhibitors: Optimizing Potency, Pharmacokinetics, and Metabolic Properties to Obtain Atropisomeric Quinolinone (AM-0466) that Affords Robust in Vivo Activity / R. F. Graceffa [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60 (14). – P. 5990–6017. <http://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01850>
19. Синтез амидов 10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты / Ж. В. Игнатович [и др.] // *ЖОрХ.* – 2019. – Т. 55(4). – С. 583–590.
20. Histone deacetylase inhibitors: from bench to clinic / M. Paris [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51 (6). – P. 1506–1529. <https://doi.org/10.1021/jm7011408>.
21. Синтез N-[2(3,4)-аминофенил]-4-((4-метил-3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]фенил)аминометил)бензамидов / Ж. В. Игнатович [и др.] // *ЖОрХ.* – 2015. – Т. 51, № 10. – С. 1479–1482.
22. Design of Chimeric Histone Deacetylase- and Tyrosine Kinase-Inhibitors: A Series of Imatinib Hybrides as Potent Inhibitors of Wild-Type and Mutant BCR-ABL, PDGF-R β , and Histone Deacetylases // S. Mahboobi [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52. – P. 2265–2279. <https://doi.org/10.1021/jm800988r>
23. Игнатович, Ж. В. Синтез функционализированных амидов 2-ариламинопиримидинового ряда / Ж. В. Игнатович, Е. В. Королева // *ЖОрХ.* – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 255–260.
24. N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives: pat. US 7081532 / H. M. Buerger, G. Caravatti, J. Zimmermann, P. W. Manley, W. Breitenstein, M. A. Cudd. – Publ. date 25.07.2006.
25. Синтез замещенных 2-ариламинопиримидинов – ключевых соединений в направленном синтезе биомолекул / Королева Е. В. [и др.] // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2013. – № 3. – С. 79–86.
26. Синтез новых производных арилкарбоновых кислот, содержащих гетероциклические заместители / Е. В. Королева [и др.] // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2015. – № 1. – С. 63–69.

References

1. Koroleva E. V., Ignatovich Zh. I., Sinyutich Yu. V., Gusak K. N. Aminopyrimidine derivatives as protein kinases inhibitors. Molecular design, synthesis, and biologic activity. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2016, vol. 52, pp. 139–177. [https:// doi.org/ 10.1134/S1070428016020019](https://doi.org/10.1134/S1070428016020019)
2. Proschak E., Stark H., Merk D. Polypharmacology by design: a medicinal chemist's perspective on multitargeting compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 61, pp. 8120–8135. [https://doi.org/ 10.1021/acs.jmedchem.8b00760](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00760)

3. Fu R. G., Sun Y., Sheng W. B., Liao D. F. Designing multi-targeted agents: An emerging anticancer drug discovery paradigm. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.016>
4. Raghavendra N. M., Pingili D., Kadasi S., Mettu A., Prasad S. V. U. M. Dual or multi-targeting inhibitors: The next generation anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 143, pp. 1277–1300. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.021>
5. Morphy R. Selectively Nonselective Kinase Inhibition: Striking the Right Balance *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 53, no. 4, pp. 1413–1437. <https://doi.org/10.1021/jm901132v>
6. Bansal Y., Silakari O. Multifunctional compounds: Smart molecules for multifactorial diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 53, pp. 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.060>
7. Van Drie J. H. Monty Kier and the Origin of the Pharmacophore Concept *Internet Electronic Journal of Molecular Design*, 2007, vol. 6, no. 9, pp. 271–279. <https://doi.org/10.1007/s10822-007-9142-y>
8. Koroleva E. V., Gusak K. N., Ignatovich Zh. V. Synthesis and applications of 2-aminopyrimidine derivatives as key intermediates of chemical synthesis of biomolecules. *Russian Chemical Review*, 2010, vol. 79, no. 8, pp. 655–681. <https://doi.org/10.1070/RC2010v079n08ABEH004116>
9. Zhang L., Wang X., Wang J., Grinberg N., Krishnamurthy D., Senanayake C.H. An improved method of amide synthesis using acyl chlorides. *Tetrahedron Letters*, 2009, vol. 50, pp. 2964–2966. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.220>
10. Koroleva E. V., Ignatovich J. V., Gusak K. N., Ermolinskaya A. L., Sinyutich Yu. V. Synthesis of N-aryl benzamides containing pharmacophoric tyrosine kinase inhibitor fragments. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, vol. 51, pp. 101–109. <https://doi.org/10.1134/S1070428015010182>
11. Koroleva E. V., Kadutskii A. P., Farina A. V., Ignatovich J. V., Ermolinskaya A. L., Gusak K. N., Kalinichenko E. N. A practical synthesis of 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)-methyl]benzoic acid – the key precursor toward imatinib. *Tetrahedron Letters*, 2012, vol. 53, pp. 5056–5058. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.107>
12. Koroleva E. V., Gusak K. N., Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L. Preparative synthesis of heterocyclic and aromatic N-benzyl amines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2013, vol. 49, no. 4, pp. 563–567. <https://doi.org/10.1134/S107042801304012X>
13. Gross E., Meienhofer J. *Major methods of peptide bond formation*. Academic Press, 1979. 454 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-07344-6>
14. Koroleva E. V., Gusak K. N., Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L. Functionally substituted Schiff bases in reduction reactions. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2013, vol. 49, pp. 212–220. <https://doi.org/10.1134/S1070428013020073>
15. Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L., Kletskov A. V., Potkin V. I., Koroleva E. V. Synthesis of new amides of isoxazole- and isothiazole substituted carboxylic acids containing an arylaminopyrimidine fragment. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2018, vol. 54, no. 8, pp. 1218–1222. <https://doi.org/10.1134/S107042801808016X>
16. Koroleva E. V., Gusak K. N., Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L., Bey M. P., Yuvchenko A. P. Synthesis of maleopimaric and citraconopimaric amides. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2012, vol. 48, no. 8, pp. 1121–1125. <https://doi.org/10.1134/S1070428012080143>
17. Harfenist M., McGee D. P. C., Reeves M. D., White H. L. Selective inhibitors of monoamine oxidase (MAO). 5. 1-Substituted phenoxathiin inhibitors containing no nitrogen that inhibit MAO A by binding it to a hydrophobic site. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, vol. 41, pp. 2118. <http://dx.doi.org/10.1021/jm970862j>
18. Graceffa R. F., Boezio A. A., Able J., Altmann S., Berry L. M., Boezio C., Butler J. R., Chu-Moyer M., Cooke M., DiMauro E. F., Dineen T. A., Feric Bojic E., Foti R. S., Fremeau R. T., Guzman-Perez A., Gao H., Gunaydin H., Huang H., Huang L., Ilch C., Jarosh M., Kornecook Thomas, Kreiman C. R., La D. S., Ligutti J., Milgram B. C., Lin M.-H. J., Marx I. E., Nguyen H. N., Peterson E. A., Rescourio G., Roberts J., Schenkel L., Shimanovich R., Sparling B. A., Stellwagen J., Taborn K., Vaida K. R., Wang J., Yeoman J., Yu V., Zhu D., Moyer B. D., Weiss M. M. Sulfonamides as Selective Na 1.7 Inhibitors: Optimizing Potency, Pharmacokinetics, and Metabolic Properties to Obtain Atropisomeric Quinolinone (AM-0466) that Affords Robust in Vivo Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 60, no. 14, pp. 5990–6017. <http://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01850>
19. Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L., Ol'khovik V. K., Matveenko Yu. V., Koroleva E. V. Synthesis of 10,10-Dioxo-10H-10λ6-phenoxathiine-2,8-dicarboxamides. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2019, vol. 55, no. 4, pp. 487–492. <http://doi.org/10.1134/S1070428019040110>
20. Paris M., Porcelloni M., Binaschi M., Fattori D. Histone deacetylase inhibitors: from bench to clinic. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 51, no. 6, pp. 1506–1529. <https://doi.org/10.1021/jm7011408>
21. Ignatovich Zh. V., Sinyutich Yu. V., Gusak K. N., Koroleva E. V. Synthesis of N-[2(3,4)-aminophenyl]-4-[(4-methyl-3-[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino] phenyl)aminomethyl]benzamides. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, vol. 51, no. 10, pp. 1449–1452. <http://doi.org/10.1134/S1070428015100164>
22. Mahboobi S., Dove S., Sellmer A., Winkler M., Eichhorn E., Pongratz H., Ciossek T., Baer T., Maier T., Beckers T. Design of Chimeric Histone Deacetylase- and Tyrosine Kinase-Inhibitors: A Series of Imatinib Hybrides as Potent Inhibitors of Wild-Type and Mutant BCR-ABL, PDGF-Rβ, and Histone Deacetylases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 52, pp. 2265–2279. <http://doi.org/10.1021/jm800988r>
23. Ignatovich Zh. V., Koroleva E. V. Synthesis of Functionalized Amides of 2-(Arylamino)pyrimidine Series. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 53, no. 2, pp. 255–260. <http://doi.org/10.1134/S1070428017020191>
24. Buerger H. M., Caravatti G., Zimmermann J., Manley P. W., Breitenstein W., Cudd M. A. N-phenyl-2-pyrimidineamine derivatives. Pat. US 7081532. Publ. date 25.07.2006.

25. Koroleva E. V., Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L., Sinyutich Yu. V., Baranovsky A. V., Makhnach S. A. Synthesis of substituted 2-arylamino-pyrimidines - key compounds in the directed synthesis of biomolecules. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2013, no. 3, pp. 79–86 (in Russian).

26. Koroleva E. V., Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L., Yarovskaya I. Yu. Synthesis of new derivatives of aryl carboxylic acids containing heterocyclic Substituents. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2015, no. 1, pp. 63–69 (in Russian).

Информация об авторе

Игнатович Жанна Владимировна – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт химии новых материалов, Национальная академия наук Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ignatovich@ichnm.basnet.by

Information about the author

Zhanna V. Ignatovich – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skorina Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ignatovich@ichnm.basnet.by