

Рекомендована д. хім. наук, проф. В. П. Новіковим

УДК 547.854.2

DOI 10.11603/2312-0967.2018.2.9125

## СИНТЕЗ ТА ПЕРВИННА ОЦІНКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ 1,4,5,6-ТЕТРАГІДРОПІРИМІДИН-2-КАРБОКСАМІДІВ

© В. Я. Горішній<sup>1</sup>, Д. А. Фролов<sup>2</sup>, І. О. Нєктегаєв<sup>1</sup>, Ю. В. Остап'юк<sup>2</sup>, В. С. Матійчук<sup>2</sup>

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>1</sup>*

*Львівський національний університет імені Івана Франка<sup>2</sup>*

*matichyk@mail.lviv.ua*

**Мета роботи.** Розробити методики отримання ряду нових морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів та дослідити їх взаємодію з 1,3-діамінопропаном. Здійснити синтез нових 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів та провести первинний скринінг їх протизапальних властивостей.

**Матеріали і методи.** Органічний синтез, спектроскопія ЯМР, елементний аналіз, фармакологічний скринінг.

**Результати й обговорення.** Взаємодією хлороацетамідів, синтезованих на основі заміщених анілінів та 2-аміно-5-бензилтіазолів, з сіркою та морфоліном отримано ряд нових морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів. Встановлено, що їх взаємодія з 1,3-діамінопропаном приводить до утворення 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів. Досліджено протизапальну активність деяких синтезованих сполук.

**Висновки.** Розроблено методику синтезу 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів. За результатами дослідження протизапальної активності синтезованих похідних ідентифіковано високоактивні сполуки, які з показниками пригнічення запальної реакції в межах 37,5–46,7 % співмірні з дією еталонного нестероїдного протизапального засобу «Диклофенак натрію».

**Ключові слова:** органічний синтез; піримідин; тіоксоацетамід; тіазол; морфолін; протизапальна активність.

**Вступ.** Похідні піримідину відіграють ключову роль у багатьох біологічних процесах. Піримідиновий цикл входить до складу таких нуклеїнових основ, як цитозин, тимін і урацил, він є частиною багатьох природних речовин [1]. Зараз на фармацевтичному ринку наявна велика група лікарських засобів піримідинового ряду [2]. Дослідженню синтезу та біологічної активності цього гетероциклу присвячена величезна кількість робіт [3–5].

Слід зазначити, що ядро піримідину міститься у структурі бензанельованого гетероциклу хіназоліну, який є також зручним для цілеспрямованого пошуку фармакологічно активних сполук на його основі [6].

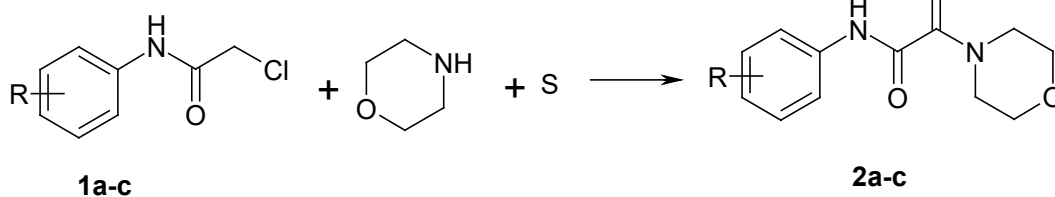
Незважаючи на зазначене, 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбонова кислота та її похідні є невідомим класом органічних сполук, про їх біологічну активність також нічого не відомо. У той же час похідні 6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбонової кислоти та сполуки, отримані трансформацією 6-оксогрупи в їх структурі, а також конденсовані аналоги на їх основі є добре вивченими. Вони є інгібіторами різноманітних ферментів [7–9], лігандами рецепторів [10, 11], проявляють антимікробні [12, 13] та протипухлинні властивості [12]. Наведені факти свідчать про високий фармакологічний потенціал сполук 1,4,5,6-тетрагідропіримідинового ряду, і тому подальші дослідження в цьому напрямку є актуальним і перспективним завданням.

**Матеріали і методи.** При виконанні експериментальної частини роботи використані традиційні методи органічного синтезу. Спектри ЯМР одержаних сполук знімались на приладі Varian VXR-400, розчинник DMSO-d<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Вивчення протизапальної активності синтезованих сполук проводилось на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів [14] на базі кафедри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей вагою 180–250 г. Запальний набряк викликали за допомогою ін'єкцій в асептичних умовах 0.1 мл 2 % розчину карагеніну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліду і через 4 год після введення флогогенного агенту. За 40 хв до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньочеревно вводили досліджувані речовини. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих протизапальних лікарських засобів «Диклофенак натрію» та «Кетанов».

**Результати й обговорення.** Вихідними речовинами для отримання цільових 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів слугували заміщені 2-хлороацетаніліди **1a-c** та 2-хлороацетамідо-5-R-бензил-

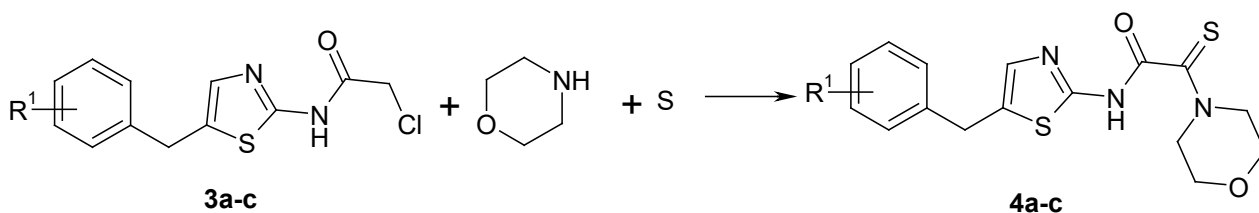
**Синтез біологічно активних сполук**  
**Synthesis of biologically active compounds**

тіазоли **3a-c**. Останні отримували за методикою, описаною в [15]. За відомим методом [16] сполуки **1a-c** були перетворені в морфолін-4-іл-2-тіоксоацетаміди **2a-c**.



**1a-c, 2a-c** R = H(a), Cl(b), COOH(c).

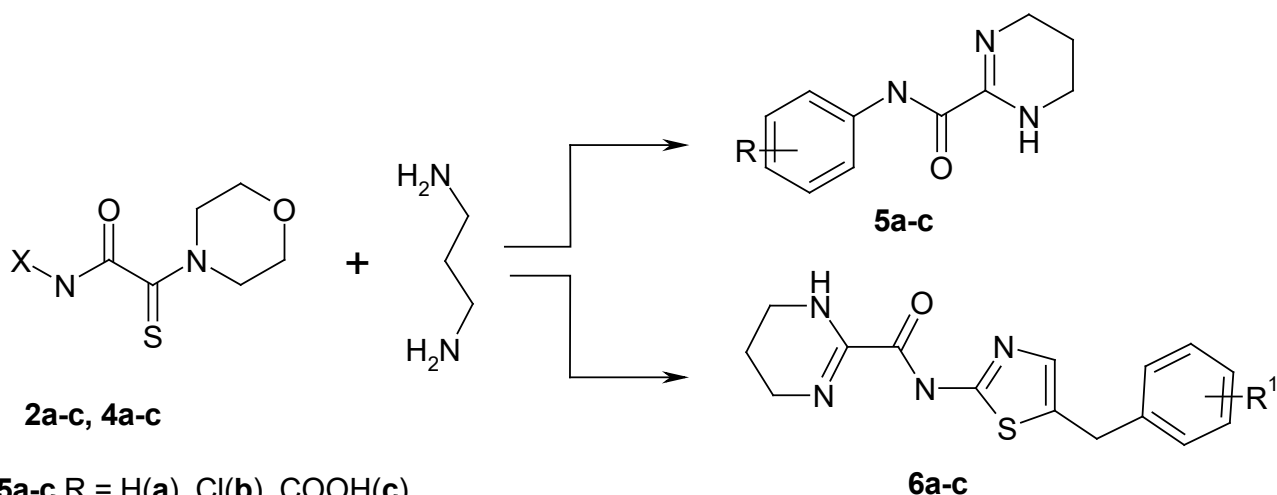
2-Хлороацетамідотіазоли **3a-c** у реакції з елементарною сіркою та морфоліном досліджено вперше. Встановлено, що для успішного проведення синтезу слід використовувати попередньо отриманий розчин сірки в морфоліні. Для цього вказані реагенти витримували при перемішуванні протягом 5 хвилин. Цей час необхідний для того, щоб у реакційній суміші утворилася достатня кількість полісульфідів. У результаті реакції отримано морфолін-4-іл-2-тіоксоацетаміди **4a-c**.



**3a-c, 4a-c** R = H(a), Cl(b), Br(c).

Одержані морфоліди – це світло-жовті порошки, добре розчинні в холодному ДМФА, при нагріванні в спиртах, ацетатній кислоті та діоксані, не розчинні у бензолі, гексані та петролейному етері.

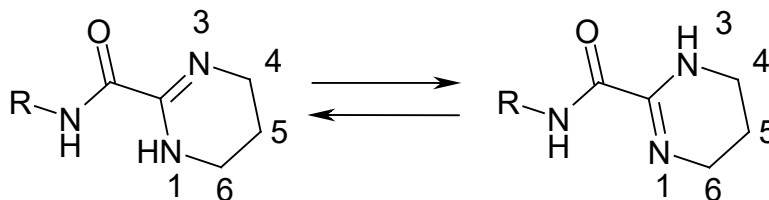
Нами вперше досліджена взаємодія морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **2a-c** та **4a-c** з 1,3-пропілендіаміном. Як показав експеримент, для успішного здійснення процесу реакцію слід проводити в середовищі 1,3-пропілендіаміну при незначному нагріванні і температурі 50 °С протягом 40–50 хвилин. Виходи продуктів становили 71–98 %.



**5a-c** R = H(a), Cl(b), COOH(c).

**6a-c** R<sup>1</sup> = H(a), Cl(b), Br(c).

У спектрах ПМР цільових 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів **5a-c** та **6a-c** в області сильного магнітного поля спостерігаються характерні сигнали аліфатичних протонів метиленового ланцюжка (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, тетрагідропіримідинового циклу. Протони CH<sub>2</sub> групи у 5 положенні піримідинового циклу проявляються у більшості випадків у вигляді синглету при 1,82 – 1,83 м. ч., а протони CH<sub>2</sub> груп у 4 і 6 положенні – у вигляді синглету при 3,35 м. ч. Еквівалентність CH<sub>2</sub> груп у 4 і 6 положенні зумовлена швидким таутомерним перетворенням:



З цієї ж причини сигнали NH протонів 1,4,5,6-тетрагідропіримідинового циклу взагалі не проявляються.

У сполуках **6a-c** сигнали протонів метиленової групи бензильного радикала знаходяться при 3.95 – 4.13 м. ч., а 4-Н протонів тіазольного циклу – 7.08 – 7.15 м. ч.

Вивчення протизапальної активності синтезованих сполук проводили на моделі карагенинового набряку лап у щурів у концентрації 50 мг/кг. Показник пригнічення запальної реакції визначали через 4 год після введення карагенину за ступенем зменшення

набряку в досліджуваних групах порівняно з контролем і виражали у відсотках, розраховуючи за формулою [14, 17]:

$$\frac{\Delta V_{зк} - \Delta V_{дз}}{\Delta V_{зк}} \cdot 100\%,$$

де  $\Delta V_{зк}$  та  $\Delta V_{дз}$  – середні значення різниці об'ємів набряклої і здорової кінцівок у групі контролю та дослідній групі відповідно.

Рівень вираженості протизапальної активності досліджуваних сполук порівнювали з еталонними пре-

паратами «Диклофенак натрію» та «Кетанов» у середньотерапевтичних дозах (8 та 10 мг/кг, відповідно). Отримані результати дослідження протизапальної дії сполук наведені у таблиці 1.

Загалом синтезовані 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксаміди проявили помірну або високу антиексудативну активність з діапазоном відсотків пригнічення запальної реакції в межах 25,2–46,7 %. Отримані результати дозволили ідентифікувати сполуку **5b** з виразним антиексудативним ефектом (46,7 %), що є дещо вищою за дію еталонних засобів «Диклофенак натрію» (43,6 %) та «Кетанов» (38,6 %).

Таблиця 1. Протизапальна активність синтезованих 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів

Сполука або еталонний ЛЗ	Доза мг/кг	Відсоток приросту об'єму лапи на 4-ту годину, %	Показник пригнічення запальної реакції, %
Контроль	-	127,7	- // -
Диклофенак	8	72,1	43,5
Кетанов	10	79,1	38,0
5b	50	71,6	46,7
5c	50	119,2	25,2
6b	50	84,0	37,5
6c	50	95,0	29,3

**Висновки.** 1. Вперше досліджено взаємодію морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів з 1,3-пропілендіаміном. Показано, що продуктами реакції є 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксаміди.

2. Досліджені амідні 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбонової кислоти переважно проявляють виразну антиексудативну активність, у випадку сполук **5b** та **6b** зіставну з еталонними лікарськими засобами «Диклофенак натрій» і «Кетанов».

**Загальна методика синтезу морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів 2a-c, 4a-c.**

Суспензію 0.009 моль подрібненої сірки в 9 мл морфоліну перемішують протягом 5 хв. До утворено-

го вишнево-коричневого розчину додають порціями розчин 0.003 моль хлороацетаміду в 3 мл ДМФА. Реакційну суміш продовжують перемішувати 60 хвилин, після чого виливають в 100 мл води та залишають на одну добу. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізують зі спирту.

**2-Морфолін-4-іл-N-феніл-2-тіоксоацетамід 2a.** Вихід 55 %. Тпл 168–170 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 10.82 – 10.50 (ш.с, 1H, NH), 7.62 (д, J = 7.7 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.34 (т, J = 7.9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.11 (т, J = 7.4 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.17 – 4.07 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 – 3.74 (и, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (с, 4H, CH<sub>2</sub>).

**N-(4-Хлорофеніл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 2b.** Вихід 87 %. Тпл 182–184 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 10.81 (с, 1H, NH), 7.65 (д, J = 8.9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.41 (д, J = 8.9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.15 – 4.08 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 – 3.72 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (с, 4H, CH<sub>2</sub>).

**4-(2-Морфолін-4-іл-2-тіоксоацетиламіно)-бензойна кислота 2c.** Вихід 40 %. Тпл 237–238 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 13.16 – 12.39 (ш.с, 1H, COOH), 10.98 (с, 1H, NH), 7.93 (д, J = 8.7 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.74 (д, J = 8.7 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.16 – 4.09 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 – 3.73 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (с, 4H, CH<sub>2</sub>).

**N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 4a.** Вихід 86 %. Тпл 188–190 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 12.61 (с, 1H, NH), 7.50 – 7.16 (м, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, тіазол), 4.10 (с, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.08 (д, J = 4.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (д, J = 4.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**N-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 4b.** Вихід 84 %. Тпл 238–240 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 12.65 (с, 1H, NH), 7.36 (д, J = 8.2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.34 – 7.26 (м, 3H, тіазол, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.10 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.07 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**N-[5-(4-бромобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 4c.** Вихід 95 %. Тпл 231–233 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 12.78 – 12.52 (ш.с, 1H, NH), 7.57 – 7.46 (д, J = 8.4 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 (с, 1H, тіазол), 7.27 – 7.17 (д, J = 8.3 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.09 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (д, J = 3.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.57 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Загальна методика синтезу 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів 5a-с, 6a-с**

0.0015 моль відповідного морфолін-4-іл-2-тіоксоацетаміду **2a-с, 4a-с**, додають 4 мл 1,3-діамінопропану перемішують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Утворений розчин нагрівають до 50 °С та продовжують перемішування протягом 40–50 хв при цій температурі. Охолоджують, виливають

в 30 мл води та залишають на 1 добу. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать та перекристалізують зі спирту.

**N-феніл-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 5a.** Вихід 89 %. Тпл 131–133 °С. 7.76 (д, J = 8.3 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.32 (т, J = 7.9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.08 (т, J = 7.4 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.32 (т, J = 5.6 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.57 (м, 2H, CH<sub>2</sub>).

**N-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 5b.** Вихід 98 %. Тпл 158–159 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 9.01 – 8.27 (ш.с, 1H, NH), 7.80 (д, J = 8.9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.36 (д, J = 8.9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.33 (т, J = 5.7 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.78 – 1.58 (м, 2H, CH<sub>2</sub>).

**4-[(1,4,5,6-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-ілкарбоніл)аміно]бензойна кислота 5c.** Вихід 96 %. Тпл > 260 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 11.45 – 11.52 (ш.с, 1H, COOH), 7.80 (д, J = 7.6 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.36 (д, J = 7.6 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.50 (с, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.93 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 6a.** Вихід 83 %. Тпл 240–243 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 9.44 (с, 2H, NH), 7.33 – 7.15 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.10 (с, 1H, тіазол), 4.00 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.35 (с, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.83 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**N-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 6b.** Вихід 84 %. Тпл 252–254 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 9.50 – 9.39 (ш.с, 2H, NH), 7.35 (д, J = 8.2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.26 (д, J = 8.2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.12 (с, 1H, тіазол), 4.01 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.42 – 3.34 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.86 – 1.80 (м, 2H, CH<sub>2</sub>).

**N-[5-(4-бромобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 6c.** Вихід 85 %. Тпл 243–245 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 9.53 – 9.40 (ш.с, 2H, NH), 7.48 (д, J = 8.4 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.20 (д, J = 8.4 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.11 (с, 1H, тіазол), 4.00 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.40 – 3.35 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.73 (м, 2H, CH<sub>2</sub>).

## СИНТЕЗ И ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 1,4,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-КАРБОКСАМИДОВ

В. Я. Горишний<sup>1</sup>, Д. А. Фролов<sup>2</sup>, И. О. Нектегаев<sup>1</sup>, Ю. В. Остапчук<sup>2</sup>, В. С. Матийчук<sup>2</sup>

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого<sup>1</sup>

Львовский национальный университет имени Ивана Франко<sup>2</sup>

matichyk@mail.lviv.ua

**Цель работы.** Разработать методики получения ряда новых морфолин-4-ил-2-тиоксоацетамидов и исследовать их взаимодействие с 1,3-диаминопропаном. Осуществить синтез новых 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамидов и провести первичный скрининг их противовоспалительной активности.

**Материалы и методы.** Органический синтез, спектроскопия ЯМР, элементный анализ, фармакологический скрининг.

**Результаты и обсуждение.** Взаимодействием хлорацетамидов, синтезированных на основе замещенных анилинов и 2-амино-5-бензилтиазолов, с серой и морфолином получен ряд новых морфолин-4-ил-2-тиоксоацетамидов.

Установлено, що їх взаємодія з 1,3-діамінопропаном приводить до утворення 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів. Досліджено протипалителювальну активність деяких синтезованих сполук.

**Висновки.** Розроблено методика синтезу 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів. По результатам дослідження протипалителювальної активності синтезованих сполук ідентифіковано високоактивні сполуки, які з показателями протипалителювальної реакції в межах 37,5–46,7 % порівнювані з дією еталонного нестероїдного протипалителювального засобу «Диклофенак натрію».

**Ключові слова:** органічний синтез; піримідин; тіоксоацетамід; тіазол; морфолін; протипалителювальна активність.

## **SYNTHESIS AND PRIMARY SCREENING OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 1,4,5,6-TETRAHYDROPYRIMIDINE-2-CARBOXAMIDES**

**V. Ya. Horishny<sup>1</sup>, D. A. Frolov<sup>2</sup>, I. O. Nektegayev<sup>1</sup>, Yu. V. Ostapiuk<sup>2</sup>, V. S. Matychuk<sup>2</sup>**

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University<sup>1</sup>*

*Ivan Franko Lviv National University<sup>2</sup>*

*matychuk@mail.lviv.ua*

**The aim of the work.** Development of methods for obtaining new morpholin-4-yl-2-thioacetamides and investigate their reaction with 1,3-diaminopropane; synthesis of new 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-carboxamides and primary screening of their anti-inflammatory properties.

**Materials and Methods.** Organic synthesis, NMR spectroscopy, elemental analysis, pharmacological screening.

**Results and Discussion.** By the reaction of chloroacetamides with sulfur and morpholine a series of 2-morpholin-4-yl-2-thioacetamides were synthesized. They were investigated in the reaction with 1,3-diaminopropane. As a result, the series of new 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-carboxamides were prepared. The anti-inflammatory activity of some synthesized compounds has been investigated.

**Conclusions.** The method of synthesis of 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-carboxamides was developed. The results of anti-inflammatory activity investigation of synthesized compounds allowed us to identify highly active derivatives which was appropriate to the reference non-steroidal antiinflammatory drug "Diclofenac Sodium" by indicator of inhibition of inflammatory reaction (37.5–46.7 %).

**Key words:** organic synthesis; pyrimidine; thioacetamide; thiazole; morpholine; anti-inflammatory activity.

### **Список літератури**

1. Van Vranken D.L. Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology / D. L. Van Vranken, G. A. Weiss // Garland Science. – 2013. – 486 p.
2. Лекарственные средства / [М. Д. Машковский]. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
3. Kikkeri Mohanaa N. Synthesis and biological activity of some pyrimidine derivatives / Kikkeri N. Mohanaa, Basavapatna N. Prasanna Kumara, Lingappa Malleshab // Drug Invention Today. – 2013. – Vol. 5, Iss. 3. – P. 216–222.
4. Pyrimidine candidate as promising scaffold and their biological evaluation / Md. J. Alam, O. Alam, N. Shrivastava [et al.] // International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences. – 2015. – Vol. 2, Iss. 4. – P. 55–69.
5. Asif M. Mini review on synthetic methods and biological activities of various substituted Pyrimidine derivatives / M. Asif // Moroccan Journal of Chemistry. – 2016. – No. 4. – P. 961–975.
6. Abida P. N. An updated review: Newer quinazoline derivatives under clinical trial / P. N. Abida, M. Arpanarana // Int. J. Pharmaceut. Biol. Arch. – 2011. – No. 2. – P. 1651–1657.
7. Discovery of novel, highly potent, and selective quinazoline-2-carboxamide-based matrix metalloproteinase (MMP)-13 inhibitors without a zinc binding group using a structure-based design approach / H. Nara, K. Sato, T. Naito [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 57, Iss. 21. – P. 8886–8902.
8. Thieno[2,3-d]pyrimidine-2-carboxamides bearing a carboxybenzene group at 5-position: Highly potent, selective, and orally available MMP-13 inhibitors interacting with the S1" binding site / H. Nara, K. Sato, T. Naito [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 22, Iss. 19. – P. 5487–5505.
9. Quinazolines as cyclin dependent kinase inhibitors / T. M. Sielecki, T. L. Johnson, J. Liu [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2001. – Vol. 11, Iss. 9. – P. 1157–1160.
10. Discovery of substituted 4-aminoquinazolines as selective Toll-like receptor 4 ligands / A. Nour, T. Hayashi, M. Chan [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – Vol. 24, Iss. 21. – P. 4931–4938.
11. Varadi A. Synthesis and configurational assignment of 1,2-dihydroimidazo[5,1-b]quinazoline-3,9-diones: novel NMDA receptor antagonists / A. Várad, P. Horváth, T. Kurtán [et al.] // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68, Iss. 50. – P. 10365–10371.

12. Synthesis and evaluation of quinazolines as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ / G. M. Nepomuceno, K. M. Chan, V. Huynh [et al.] // ACS Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 6, Iss. 3. – P. 308–312.
13. Hassanein H. H. Synthesis of some non-antimonial compounds bioisosteric to praziquantel / H. H. Hassanein, H. M. El Nahal, F. R. Gerges // European Journal of Medicinal Chemistry. – 1995. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 525–529.
14. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О. В. Стефанов. – Київ, 2001. – 527 с.
15. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. X. 3-Арил-

- 2-хлорпропанами – реагенты для синтеза производных 2-амино-1,3-тиазола / Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Р. Я. Васылышин [и др.] // Журн. орган. хим. – 2004. – Т. 40, Вып. 3. – С. 412–417; Russ. J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 383–389.
16. Reactions of monothiooxamides with N-nucleophiles. Synthesis of 4,5-dihydroimidazole-2-carboxanilides / V. N. Yarovenko, S. A. Kosarev, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin // Russian Chemical Bulletin. – 1999. – Vol. 48, No. 4. – P. 749–753.
17. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 142 с.

## References

1. Van Vranken DL, Weiss GA. Introduction to bioorganic chemistry and chemical biology. Garland Science; 2013. 486p.
2. Mashkovsky MD. Medicinal products. [Лекарственные средства]. Moscow: New Wave; 2010. Russian.
3. Kikkeri N Mohanaa, Basavapatna N Prasanna Kumara, Lingappa Malleshab. Synthesis and biological activity of some pyrimidine derivatives. Drug Invention Today. 2013;5(3): 216-22.
4. Alam MdJ, Alam O, Shrivastava N, Naim MdJ, Alam P. Pyrimidine candidate as promising scaffold and their biological evaluation. International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences. 2015;2(4): 55-69.
5. Asif M. Mini review on synthetic methods and biological activities of various substituted Pyrimidine derivatives. Moroccan Journal of Chemistry. 2016;4: 961-75.
6. Abida PN, Arpanarana M. An updated review: Newer quinazoline derivatives under clinical trial. Int J Pharmaceut Biol Arch. 2011;2: 1651-7.
7. Nara H, Sato K, Naito T, Mototani H, Oki H, Yamamoto Y, et al. Discovery of novel, highly potent, and selective quinazoline-2-carboxamide-based matrix metalloproteinase (MMP)-13 inhibitors without a zinc binding group using a structure-based design approach. Journal of Medicinal Chemistry. 2014;57(21): 8886-902.
8. Nara H, Sato K, Naito T, Mototani H, Oki H, Yamamoto Y, et al. Thienof[2,3-d]pyrimidine-2-carboxamides bearing a carboxybenzene group at 5-position: Highly potent, selective, and orally available MMP-13 inhibitors interacting with the S1" binding site. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2014;22(19): 5487-505.
9. Sielecki TM, Johnson TL, Liu J, Muckelbauer JK, Grafstrom RH, Cox S, et al. Quinazolines as cyclin dependent kinase inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2001;11(9): 1157-60.
10. Nour A, Hayashi T, Chan M, Yao S, Tawatao RI, Crain B, et al. Discovery of substituted 4-aminquinazolines as selective Toll-like receptor 4 ligands. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2014;24(21): 4931-38.
11. Varadi A, Horváth P, Kurtán T, Mándi A, Tóth G, Gergely A, et al. Synthesis and configurational assignment of 1,2-dihydroimidazo[5,1-b]quinazoline-3,9-diones: novel NMDA receptor antagonists. Tetrahedron. 2012;68(50): 10365-71.
12. Nepomuceno GM, Chan KM, Huynh V, Martin KS, Moore JT, O'Brien TE, et al. Synthesis and evaluation of quinazolines as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2015;6(3): 308-12.
13. Hassanein HH, El Nahal HM, Gerges FR. Synthesis of some non-antimonial compounds bioisosteric to praziquantel. European Journal of Medicinal Chemistry. 1995;30(6): 525-9.
14. Stefanov AV. Preclinical studies of drugs. Guidelines [Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації]. Kyiv: Avitsenna; 2001. Ukrainian.
15. Obushak ND, Matiichuk VS, Vasylyshin RYa, YuV. Heterocyclic syntheses on the basis of arylation products of unsaturated compounds: X. 3-Aryl-2-chloropropanals as reagents for the synthesis of 2-amino-1,3-thiazole derivatives. Russ J Org Chem. 2004;40(3): 383-9.
16. Yarovenko VN, Kosarev SA, Zavarzin IV, Krayushkin MM. Reactions of monothiooxamides with N-nucleophiles. Synthesis of 4,5-dihydroimidazole-2-carboxanilides. Russ. Chem. Bull. 1999;48(4): 749-53.
17. Gatsura VV. Methods primary pharmacological studies of biologically active substances [Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ]. Moscow: Medicine; 1974. Russian.

Отримано 30.04.2018