

СИНТЕЗ АМИНОПИРИМИДИНОВ — ИНГИБИТОРОВ СЕРИН-ТРЕОНИНОВЫХ КИНАЗ

А. Ю. Потапов, М. Ю. Крысин, Х. С. Шихалиев, Н. В. Столповская, П. С. Романов

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 16.09.11 г.

Аннотация. N5-арил-2-(Het-2-иламино)-6-метил-4-арил-1,4-дигидро-5-пиримидинкарбоксамиды и 2-ариламино-4-R-пиримидины, проявляющие ингибирующую активность в отношении серин-треониновых киназ (Auroга А, JNK 3), получены в результате трехкомпонентной конденсации гетарилгуанидинов, арилальдегидов и ацетоацетанилидов и взаимодействием арилгуанидинов с енаминонами, соответственно.

Ключевые слова: N5-арил-2-(Het-2-иламино)-6-метил-4-арил-1,4-дигидро-5-пиримидинкарбоксамиды и 2-ариламино-4-R-пиримидины, енаминоны, серин-треониновые киназы, ингибиторы.

Abstract. N5-aryl-2-(Het-2-ylamino)-6-methyl-4-aryl-1,4-dihydro-5-pyrimidinecarboxamides and 2-arylamino-4-R-2-pyrimidines showing inhibitors activity in the relation serine/threonine kinases (Auroга А, JNK 3), are received as a result of three-componental condensation hetarylguanidines, arylaldehydes and acetoacetanilides and interaction arylguanidines with enaminones, accordingly.

Keywords: N5-aryl-2-(Het-2-ylamino)-6-methyl-4-aryl-1,4-dihydro-5-pyrimidinecarboxamides, 2-arylamino-4-R-2-pyrimidines, enaminones, serine/threonine kinases, inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из направлений в решении проблемы повышения селективности действия ингибиторов протеинкиназ является скрининг, основанный на анализе базовых карбо- и гетероциклических матриц [1, 2]. Установлено, что высокоэффективными ингибиторами серин-треониновых киназ являются производные аминопиридинов [3—5], хинолинов [6], пирролов [7], диазинов [8].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль над ходом реакций и индивидуальностью синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — Me₄Si, масс-спектры — на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba NA 1500.

N5-АРИЛ-2-(ГЕТАРИЛАМИНО)-6-МЕТИЛ-4-АРИЛ-1,4-ДИГИДРО-5-ПИРИМИДИНКАРБОКСАМИДЫ I А-Г

Общая методика. Смесь эквимольных количеств соответствующих гуанидина (0,01 моль), арилальдегида (0,01 моль) и ацетоацетанилида

(0,01 моль) кипятили в 10 мл диоксана 2—3 часа. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали диоксаном и перекристаллизовывали из диоксана или ДМФА.

N5-ФЕНИЛ-2-(БЕНЗОКСАЗОЛ-2-ИЛАМИНО)-6-МЕТИЛ-4-(4-ФЕНОКСИФЕНИЛ)-1,4-ДИГИДРО-5-ПИРИМИДИНКАРБОКСАМИД I А

Выход 34%, т.пл. 259—261 °С. Найдено (%): С, 72,22; Н, 4,89; N, 13,58. C₃₁H₂₅N₅O₃. Вычислено (%): С, 72,44; Н, 4,78; N, 13,56. Спектр ЯМР¹H 2.21 (3H, с, CH₃); 5.83 (1H, с, C⁴-пиримид.); 6.86—7.17 (7H, м, аром.); 7.27—7.44 (9H, м, аром.); 7.62 (2H, д, аром., J=7.2); 9.57 (1H, с, NH); 9.92 (1H, с, NH); 10.03 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z 515[M]⁺.

N5-ФЕНИЛ-2-(БЕНЗТИАЗОЛ-2-ИЛАМИНО)-6-МЕТИЛ-4-ФЕНИЛ-1,4-ДИГИДРО-5-ПИРИМИДИНКАРБОКСАМИД I Б

Выход 39%, т.пл. 262—263 °С. Найдено (%): С, 68,32; Н, 4,82; N, 15,93. C₂₅H₂₁N₅OS. Вычислено (%): С, 68,42; Н, 4,58; N, 15,78. Спектр ЯМР¹H 2.16 (3H, с, CH₃); 5.78 (1H, с, CH-пиримид.); 6.98—7.15 (5H, м, аром.); 7.32—7.47 (9H, м, аром.); 9.64 (1H, с, NH); 10.02 (1H, с, NH); 10.18 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z 439[M]⁺.

N5-(4-ФТОРФЕНИЛ)-2-(БЕНЗОКСАЗОЛ-2-ИЛАМИНО)-6-МЕТИЛ-4-(2-ХЛОР-ФЕНИЛ)-1,4-ДИГИДРО-5-ПИРИМИДИНКАРБОКСАМИД I В

Выход 34%, т.пл. 257—259 °С. Найдено (%): С, 63,14; Н, 4,06; N, 14,66. C₂₅H₁₉ClFN₅O₂. Вычислено

© Потапов А. Ю., Крысин М. Ю., Шихалиев Х. С., Столповская Н. В., Романов П. С., 2011

(%):С, 63,10; Н, 4,02; N, 14,72. Спектр ЯМР¹H 2.16 (3H, с, CH₃); 5.78 (1H, с, СН-пиримид.); 6.98—7.45 (13H, м, аром.); 9.65 (1H, с, NH); 10.03 (1H, с, NH); 10.16 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z 475,5[M]⁺.

N5-(4-МЕТИЛФЕНИЛ)-2-(БЕНЗОКСАЗОЛ-2-ИЛ-АМИНО)-6-МЕТИЛ-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,4-ДИГИДРО-5-ПИРИМИДИНКАРБОКСАМИД 1 Г

Выход 36%, т.пл. 245—247 °С. Найдено (%):С, 69,41; Н, 5,44; N, 14,88. C₂₇H₂₅N₅O₃. Вычислено (%):С, 69,36; Н, 5,44; N, 14,88. Спектр ЯМР¹H 1,95 (3H, с, 4-CH₃); 2.14 (3H, с, CH₃); 4,25 (3H, с, 4-CH₃O); 5.76 (1H, с, СН-пиримид.); 6.89—7.41 (13H, м, аром.); 9.61 (1H, с, NH); 10.01 (1H, с, NH); 10.12 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z 467[M]⁺.

2-АРИЛАМИНО-4-R-ПИРИМИДИНЫ 2А-Д

Общая методика. К раствору 0,01 моль соответствующего ацетофенона в диметилформамиде прибавляли 0,015 моль диметилацетата диметилформамида, смесь нагревали в течение 1 часа, затем добавляли 0,01 моль соответствующего арилгуанидина и кипятили еще 2—3 часа. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из диоксана или ДМФА.

2-ФЕНИЛАМИНО-4-ФЕНИЛПИРИМИДИН 2 А

Выход 71%, т.пл. 148—150 °С. Найдено (%):С, 77,81; Н, 5,206; N, 16,78. C₁₆H₁₃N₃. Вычислено (%):С, 77,71; Н, 5,30; N, 16,99. Спектр ЯМР¹H 7.12—7.65 (10H, м, 10 H аром.); 7.95 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 8.42 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 9.16 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z 247[M]⁺.

2-ФЕНИЛАМИНО-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-ПИРИМИДИН 2 Б

Выход 74%, т.пл. 150—152 °С. Найдено (%):С, 73,74; Н, 5,61; N, 15,29. C₁₇H₁₅N₃O. Вычислено (%):С, 73,63; Н, 5,45; N, 15,15. Спектр ЯМР¹H 4.00 (3H, с, CH₃O); 6.95—7.29 (9H, м, 9 H аром.); 7.95 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 8.40 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 9.13 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z 277[M]⁺.

2-ФЕНИЛАМИНО-4-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-ПИРИМИДИН 2 В

Выход 63%, т.пл. 150—152 °С. Найдено (%):С, 68,12; Н, 4,39; N, 14,59. C₁₆H₁₂ClN₃. Вычислено (%):С, 68,21; Н, 4,29; N, 14,91. Спектр ЯМР¹H 7.12—7.35 (5H, м, 5 H аром.); 7.46 (2H, д, 2CH-аром., J=7.8); 7.95 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 8.43 (2H, д, 2CH-аром., J=7.8); 8.55 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 9.16 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z 281[M]⁺.

2-(4-МЕТОКСИФЕНИЛАМИНО)-4-ФЕНИЛПИРИМИДИН 2 Г

Выход 79%, т.пл. 155—157 °С. Найдено (%):С, 72,88; Н, 4,97; N, 15,46. C₁₇H₁₅N₃O. Вычислено (%):С, 73,63; Н, 5,45; N, 15,15. Спектр ЯМР¹H 3.98 (3H, с, CH₃O); 7.05—7.39 (9H, м, 9 H аром.); 7.95 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 8.40 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 9.13 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z 277[M]⁺.

2-(4-МЕТОКСИФЕНИЛАМИНО)-4-(4-МЕТИЛ)-ПИРИМИДИН 2 Д.

Выход 68%, т.пл. 146—148 °С. Найдено (%):С, 78,24; Н, 5,98; N, 16,03. C₁₇H₁₅N₃. Вычислено (%):С, 78,13; Н, 5,79; N, 16,08. Спектр ЯМР¹H 2.28 (3H, с, CH₃); 7.12—7.55 (9H, м, 8 H аром. + 1 СН пирид.); 7.95 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 8.42 (1H, д, СН-пиримид., J=8.2); 9.15 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z 278[M]⁺.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе выявлены аминопиридины **1 а-г** и **2 а-д**, обладающие высокой (более 85%) ингибирующей активностью в отношении серинтреониновых киназ, сравнимой со стандартными образцами. Впервые обнаружено ингибирующее действие одних и тех соединений в отношении ферментов Аuroга А и JNK3.

Аминопиридины **1 а-г** были получены в результате мультикомпонентной реакции гетарилгуанидинов (бензтиазол-2-ил- и бензоксазол-2-илгуанидинов), арилальдегидов и ацетоацетанилидов, содержащих значительно более реакционноспособную карбонильную, по сравнению с амидной, группу (схема 1).

Вероятно, на первой стадии взаимодействие ацетоацетанилида с альдегидом приводит к ариленпроизводному **Н**, затем происходит присоединение гетарилгуанидина по активированной двойной связи по типу реакции Михаэля с образованием интермедиата **Н1**, который далее циклизуется в продукты реакции **1 а-г**.

В спектрах ЯМР¹H синтезированных соединений **1 а-г** наблюдаются сигналы ароматических протонов в области δ 7.0—7.9 м.д., двух протонов NH-групп в области 9.9—10.3 и 10.0—11.3 м.д., а также синглеты протонов карбоксамидных NH-групп с δ 9.57 и 9.65 м.д. Масс-спектры содержат сигналы молекулярных ионов обладающих не высокой стабильностью.

Аминопиридины **2 а-д** образуются в результате реакции арилгуанидинов с енаминонами (схема 2), которые получали in-situ из соответ-

ствующих арил(гетарил)метилкетонов и диметилацеталя диметилформаида.

Таким образом были синтезированы структуры **2 а-д**, ЯМР ¹H спектры которых в отличие от исходных енаминонов не содержат сигналы протонов геминальных диметиламиногрупп и виниловых протонов, а характеризуются наличием двух протонов пиримидинового цикла в виде дуплетов при δ=7.95м.д. и 8.42—8.45м.д. и NH-протонами при δ=9,15м.д. В масс-спектрах присутствуют стабильные молекулярные ионы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные методы синтеза соединений **1,2** позволяет получить комбинаторную библиотеку веществ, являющихся высокоэффективными ингибиторами серин-треониновых киназ. Нарушение процессов фосфорилирования, катализируемых

данными киназами, является причиной различных патологических состояний (онкологические, сердечно-сосудистые и другие заболевания), то есть полученные соединения — потенциальные лекарственные средства.

Работа выполнена при поддержке федеральной целевой программы Минобрнауки РФ «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 годы, госконтракт № 14.740.11.0368, аналитической ведомственной целевой программы Минобрнауки РФ «Развитие научного потенциала высшей школы (2009—2011 годы)», проект № 2.1.1/11994 и федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007—2013 годы», госконтракт № 16.512.11.2205.

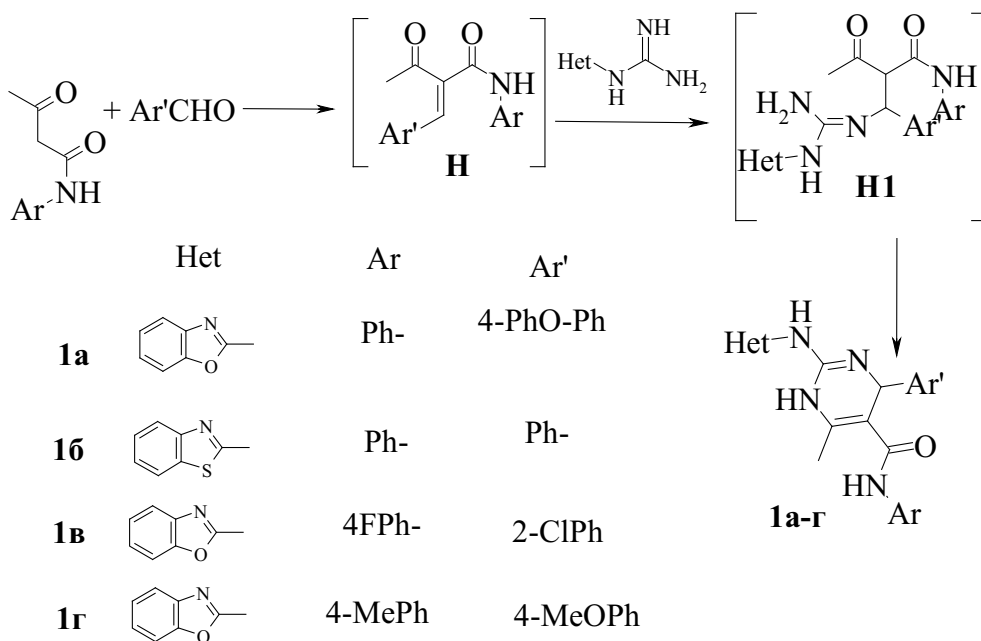
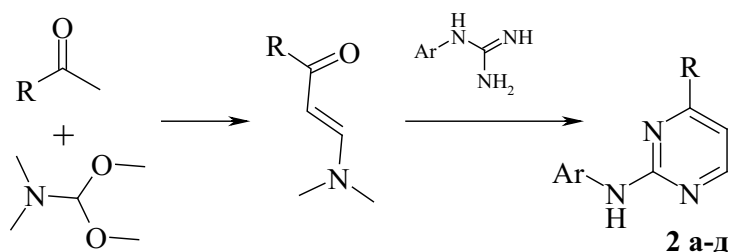


Схема 1. Трехкомпонентная конденсация гетарилгуанидинов, ацетоацетанилидов и арилальдегидов



2 а: R = Ph, Ar=Ph; **2 б:** R = 4-MeO, Ar =Ph;

2 в: R = 4-Cl, Ar=Ph; **2 г:** R = Ph, Ar =4-MeOPh;

2 д: R = 4-Me, Ar=4-MeOPh

Схема 2. Взаимодействие енаминонов с арилгуанидинами

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trends in kinase selectivity: insights for target class-focused library screening / S. L. Posy [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 54. — P. 54—66.
2. Selectivity of kinase inhibitor fragment / P. Bamboorough [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 54. — P. 5131—5143.
3. Aminopyridine-Based c-Jun N-Terminal Kinase Inhibitors with Cellular Activity and Minimal Cross-Kinase Activity / B. G. Szczepankiewicz [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 3563—3580.
4. Discovery of Potent, Highly Selective, and Orally Bioavailable Pyridine Carboxamide c-Jun NH₂-Terminal Kinase Inhibitors / H. Zhao [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 4455—4458.
5. Identification of Potent and Selective Amidobipyridyl Inhibitors of Protein Kinase D / E. Meredith [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 53. — P. 5422—5438.
6. Discovery and SAR of 5-(3-Chlorophenylamino)benzo[*c*][2,6]naphthyridine-8-carboxylic Acid (CX-4945), the First Clinical Stage Inhibitor of Protein Kinase CK2 for the Treatment of Cancer / F. Pierre [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 54. — P. 635—654.
7. Imidazo [4,5-*b*]pyridine Derivatives As Inhibitors of Aurora Kinases: Lead Optimization Studies toward the Identification of an Orally Bioavailable Preclinical Development Candidate / V. Bavetsias [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 53. — P. 5213—5228.
8. Discovery of 3-H-Benzo[4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ones as Potent, Highly Selective, and Orally Bioavailable Inhibitors of the Human Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM) Kinases / Zhi-Fu Tao [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 52. — P. 6621—6636.

Потанов Андрей Юрьевич — к.х.н. старший научный сотрудник кафедры органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (473) 220-8433; e-mail: pistonov@mail.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (473) 220-8956; e-mail: shikh1961@yandex.ru

Крысин Михаил Юрьевич — д.х.н., профессор кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (473) 220-8956; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Столповская Надежда Владимировна — к.х.н., доцент кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (473) 220-8521; e-mail: Gusnv@yandex.ru

Романов Павел Сергеевич — аспирант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (473) 220-8521; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Potapov A. U. — PhD, senior researcher, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (473) 220-8433; e-mail: pistonov@mail.ru

Shikhaliev Kh. S. — Dr. Sci., professor, Head of the organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (473) 220-8433; e-mail: shikh1961@yandex.ru

Krisin M. U. — Dr. Sci., professor, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (473) 220-8433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Stolpovskaya N. V. — PhD, senior lecturer, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (473) 220-8433; e-mail: Gusnv@yandex.ru

Romanov P. S. — PhD student, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (473) 220-8521; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru