

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 547.316 + 547.326 + 547.824 + 577.112 + 004.942

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-456-462>

Поступила в редакцию 04.10.2021

Received 04.10.2021

И. В. Минеева¹, Я. В. Фалетров^{1,2}, В. А. Старовойтова², В. М. Шкуматов^{1,2}¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь²Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ, Минск, БеларусьСИНТЕЗ НОВЫХ ТИАЗОЛО[3,2-А]ПИРИМИДИНОВ
И *IN SILICO* АНАЛИЗ ИХ БИОАКТИВНОСТИ

Аннотация. Разработан эффективный метод получения и синтезированы новые тиазоло[3,2-а]пиримидины, содержащие *n*-пентановый или β -гидроксициклопропановый, а также флуоресцирующий бензо[*f*]кумариновый заместитель с выходами более 60 %. Компьютерными методами (*in silico*) показана способность полученных соединений проникать через липидный бислой и оценено их сродство к ряду протеинкиназ (соединения **4** и **6** связываются с протеинкиназой АКТ1 с кодом PDB 3o96; величины, рассчитываемые программой Autodock Vina энергии связывания (E_{bind}), составили: -10,9 и -10,6 ккал/моль), ацетилхолинэстеразе и цитохромам P450 человека (для цитохрома P450 3A4, *pdb* 5vcd, E_{bind} -12,3 ккал/моль).

Ключевые слова: тиазоло[3,2-а]пиримидины, гидроксициклопропаны, бензо[*f*]кумарины, *in silico* анализ проницаемости мембран, докинг, протеинкиназа В, цитохромы P450

Для цитирования. Синтез новых тиазоло[3,2-а]пиримидинов и *in silico* анализ их биоактивности / И. В. Минеева [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 456–462. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-456-462>

I. V. Mineeva¹, Y. V. Faletrov^{1,2}, V. A. Starovoytova², V. M. Shkumatov^{1,2}¹Belarusian State University, Minsk, Belarus²Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, BelarusSYNTHESIS OF NEW THIAZOLO[3,2-A]PYRIMIDINE DERIVATIVES
AND *IN SILICO* ANALYSIS OF THEIR BIOACTIVITY

Аннотация. An effective method of synthesis thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives was developed and the compounds with *n*-pentyl or β -acetoxycyclopropyl as well as fluorescent benzo[*f*]coumarin substituents were obtained with yields 60 % and more. Using computational (*in silico*) approaches we demonstrated the ability of the obtained compounds to permeate lipid bilayer as well as their affinity to some protein kinases (compounds **4** and **6** bind with a protein kinase AKT1 with PDB code 3o96; Autodock Vina-computed energy of binding (E_{bind}) values were -10.9 and -10.6 kcal/mol, respectively), acetylcholine esterase and some human cytochromes P450 (for P450 3A4, *pdb* 5vcd, E_{bind} -12.3 kcal/mol).

Keywords: thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, acetoxycyclopropyl, benzo[*f*]coumarin, *in silico* membrane permeability, docking, protein kinase, cytochromes P450

For citation. Mineeva I. V., Faletrov Y. V., Starovoytova V. A., Shkumatov V. M. Synthesis of new thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives and *in silico* analysis of their bioactivity. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 456–462 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-456-462>

Введение. Традиционные методы получения тиазоло[3,2-а]пиримидинов из предшественников 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тионов (продуктов мультикомпонентной реакции Биджинелли, обладающих различными видами биоактивности [1]) с 1,2-диалкилирующими реагентами, например с α -галогенированными кетонами или эфирами [2]. В современных зарубежных публикациях производные тиазоло[3,2-а]пиримидинов характеризуются наличием цитотоксичной активности против раковых клеток [3, 4]. Структурно близкие тиено[2,3-*d*]пиримидины и тиазоло[5,4-*d*]пиримидины описаны как потенциальные противораковые пероральные ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы [5]. Такие вещества также описаны как ингибиторы ацетилхолинэстеразы – потенциальные лекарства для лечения заболеваний периферической нервной системы (неврит, полиневрит, полиневропатия, полирадикулопатия), паралича, пареза и болезни Альцгеймера [6]. В литературе упоминается ряд белков-мишеней для производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тионов и тиазоло[3,2-а]пиримидинов, среди которых протеинкиназа В [7], β -глюкуронидаза [8], микросомаль-

ная простагландин E2-синтаза-1 [9], белки семейства Vcl-2 [10], фосфатаза 25-го цикла деления клеток [11], циклооксигеназа-2 [12], связанных с патогенезом раковых заболеваний, с гемагглютинин-нейраминидазой вируса болезни Ньюкасла [13], интегразой ВИЧ-1 [14], кальциевым каналом [15].

Цель работы – синтез новых производных тиазоло[3, 2-а]пиримидинов на основании 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тионов **1–3** (рис. 1), а также в оценке биологических свойств полученных уникальных тиазоло[3, 2-а]пиримидинов **4–6** с использованием методов *in silico* (проницаемость через мембрану, докинга) в сравнении с некоторыми соединениями (рис. 2) [7–15].

Оригинальными аспектами *in silico* части данной работы является тестирование большого числа структур потенциальных белков-мишеней, выбранных на основе данных вышеприведенной литературы и вовлечение в расчеты структур цитохромов P450 – гемсодержащих монооксигеназ, ответственных как за биосинтез важных биорегуляторов (например, стероидных гормонов, желчных кислот, эйкозаноидов), так и биodeградацию множества известных лекарств [16, 17]. Такие расчеты обычно не проводятся в аналогичных работах несмотря на важность интеракций позиционирующихся как потенциальные лекарства веществ с P450. Аналогично обстоит дело с оценкой проницаемости через мембрану. Также присутствующие в структурах **4–6** циклопропановые фрагменты при окислении P450 могут генерировать электрофильные метаболиты [18]. Способность бензо[f]кумаринов флуоресцировать и собственные биологические свойства придают дополнительный интерес для их биологических исследований [19]. Для синтеза тиазоло[3,2-а]пиримидинов **4–6** по реакции Ганча осуществлялось кипячение в уксусной кислоте 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тионов **1–3** и 3-(2-бромацетил)бензо[f]кумарина (**7**), что позволило получить соединения **4–6** с умеренными выходами в 60–65 % (рис. 1).

Чтобы оценить биологические свойства **4–6** была проведена *in silico* оценка проникновения исследуемых веществ в клетку по механизму пассивной диффузии через липидный бислой при помощи сервиса PerMM (Permeability of Molecules across Membranes) [20], который позволяет на основании 3D структуры исследуемой молекулы предсказать проницаемость мембраны для пассивной диффузии этой молекулы. Основные результаты данного теста приведены в табл. 1.

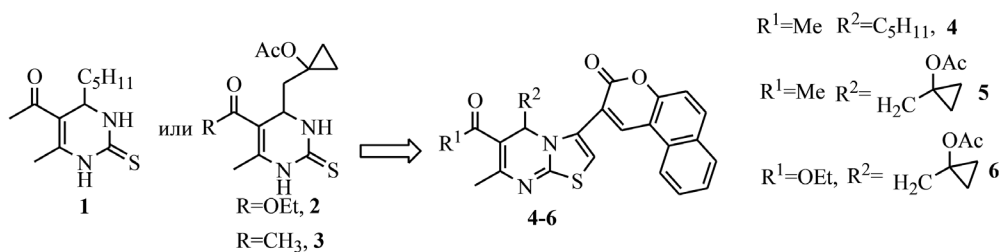


Рис. 1. Схема химического синтеза производных тиазоло[3, 2-а]пиримидинов **4–6**, содержащих *n*-пентановый (или ацетоксициклопропановый) и бензо[f]кумариновый заместители

Fig. 1. Scheme of chemical synthesis of thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives **4–6**, bearing *n*-pentanyl (or acethoxycyclopropyl) and benzo[f]coumarin substituents

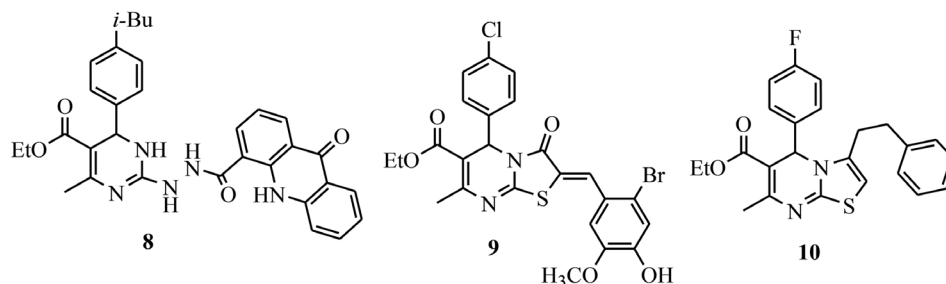


Рис. 2. Химические формулы соединений **8–10**, описанных в [7–15], выбранных для *in silico* сравнения биологических свойств оригинальных соединений **4–6**

Fig. 2. Chemical formulas of compounds **8–10** from [7–15] selected for *in silico* comparison of biological properties of original compounds **4–6**

Таблица 1. Теоретически рассчитанные значения свободной энергии связывания и логарифмов коэффициентов проницаемости различных мембран для соединений 4–6 и контрольных соединений 8–10 [7–15]

Table 1. Theoretically calculated values for free energy of binding with a membrane, Logs of permeability coefficients of different membranes for 4–6 and control compounds 8–10 [7–15]

Соединение	Свободная энергия связывания, ккал/моль	Log коэффициента проницаемости (плазматическая мембрана)	Log коэффициента проницаемости (ГЭБ)*	Log коэффициента проницаемости (Сасо-2)**
4	-7,37	2,20	-2,12	-2,92
5	-6,23	1,10	-2,51	-3,20
6	-6,09	0,94	-2,56	-3,24
8	-4,84	-2,38	-3,74	-4,09
9	-4,18	-3,20	-4,02	-4,30
10	-6,04	-0,28	-2,99	-3,55

* рН 7,35, $T = 37^\circ\text{C}$; значения $\text{Log}P > -4,35$ для ГЭБ указывают на способность вещества к пассивному транспорту через соответствующие мембраны. ** Относительно мембраны клеток колоректальной аденокарциномы человека [20].

Логарифмы коэффициентов проницаемости для моделей трех различных мембран имеют значение, превышающее $-4,35$, следовательно, 4–6 даже превосходят по этим параметрам ранее описанные производные 8–10, т. е. способны участвовать во внутриклеточных процессах [20].

Компьютерное моделирование белок-лигандных взаимодействий (молекулярный докинг) является современным подходом для предварительной оценки эффективности и пространственных особенностей взаимодействия низкомолекулярных соединений с белками. В результате проведенного докинга соединений 4–6 и 8–10 получено множество моделей комплексов белок–лиганд, которые характеризовались рассчитываемой программой Autodock Vina энергией связывания (E_{bind}) в диапазоне от $-11,6$ (8 со структурой ацетилхолинэстеразы PDB с кодом 2ace) до $-5,9$ ккал/моль (10 со структурой циклинзависимой киназы CDK2 с кодом PDB 2c6i). Данные по *in silico* взаимодействию с двумя структурами киназ показаны в табл. 2; для контрольных соединений 8–10 лучшее (меньшее) значение E_{bind} в случае CDK2 (PDB 1aq1) найдено для 8 и составило $-9,4$ ккал/моль, для структуры в случае АКТ1 (PDB 3o96) оно также найдено для 8 и составило $-11,4$ ккал/моль.

Таблица 2. Значения E_{bind} и аминокислотное окружение 4–6 в комплексах с киназамиTable 2. E_{bind} values and amino acids surrounding for 4–6 in complexes with kinases

PDB Код белка	Номер соединения	Описание белка	E_{bind} , ккал/моль	Аминокислотное окружение лиганда в комплексе (0,4 нм)
1aq1	4	CDK2	-9,1	Gly11, Glu12, Ile10, Asp86, Leu83, Leu134, His84, Gln85, Ala31, Val18, Phe80, Glu81, Gln131, Asn132, Ala144, Asp145, Gly13
1aq1	5	CDK2	-7,2	Arg214, Arg217, Arg200, Ala201, Thr198, Val251, Lys250, Pro253, Thr218, Leu202, Phe203
1aq1	6	CDK2	-7,2	Arg217, Arg200, Ala201, Leu202, Arg214, Thr198, Val251, Lys250, Pro253, Thr218
3o96	4	АКТ1	-10,9	Asn53, Ser56, Ala58, Trp80, Ser205, Lys268, Val201, Val270, Leu264, Asn199, Gln59, Leu78, Gln79
3o96	5	АКТ1	-9,3	Asn199, Val201, Lys268, Trp80, Asn53, Val270, Leu264, Ser205, Gln59, Leu78
3o96	6	АКТ1	-10,6	Asn53, Ala58, Trp80, Ser205, Lys268, Val201, Leu264, Val270, Asn199, Gln59, Leu78, Gln79

Отметим, что оригинальная структура 4 показала схожую аффинность, что указывает на перспективу его дальнейшего исследования. При моделировании взаимодействий соединений с ацетилхолинэстеразой были получены результаты, которые представлены в табл. 3.

Для контрольных соединений 8–10 лучшее (меньшее) значение E_{bind} в случае данной структуры АСhE найдено для 8 и составило $-11,3$ ккал/моль. Отметим, что оригинальная структура показала схожую аффинность, что указывает на перспективу его дальнейшего исследования.

При моделировании взаимодействия цитохромов P450 человека с соединением 4, которое показало лучшую аффинность к киназе АКТ1 и ацетилхолинэстеразе, определены взаимодействия,

Таблица 3. Значения E_{bind} и аминокислотное окружение 4–6 в смоделированных комплексах с ацетилхолинэстеразой (AChE)

 Table 3. E_{bind} values and amino acids surrounding for 4–6 in modeled complexes with acetylcholine esterase (AChE)

PDB Код белка	Номер соединения	Описание белка	E_{bind} , ккал/моль	Аминокислотное окружение лиганда в комплексе (0,4 нм)
1h22	4	AchE	–11,1	Tyr121, Gly118, Ser122, Trp84, Asp72, Phe330, Tyr334, Phe331, Trp279, His440, Gly441, Glu199, Ser200
1h22	5	AchE	–7,8	Asn525, His406, Asn230, Pro403, Pro232, Ser235, Ile296, Leu305, Glu306, Pro529, His362, His398
1h22	6	AchE	–8,3	Leu305, Glu306, Trp524, Pro529, Asn230, His398, Asn525, His362, Leu532, Pro232, Ser235

 Таблица 4. Значения E_{bind} и аминокислотное окружение 4 в смоделированных комплексах с цитохромами P450 человека

 Table 4. E_{bind} values and amino acids surrounding for 4 in modeled complexes with human P450

PDB Код белка	Номер соединения	Описание белка	E_{bind} , ккал/моль	Аминокислотное окружение лиганда в комплексе (0,4 нм)
5vcd	4	CYP3A4	–12,3	Arg212, Arg105, Ser119, HEM601, Arg106, Phe108, Glu374, Phe215, Thr224, Phe220, Phe213, Phe304
6ma7	4	CYP3A4	–11,8	HEM601, Arg105, Ala370, Arg372, Phe215, Phe57, Phe108, Phe304, Arg212, Thr309
6bcz	4	CYP3A4	–11,7	Arg212, HEM601, Arg105, Arg372, Leu373, Glu374, Ala370, Phe57, Phe215, Arg106, Phe108, Phe304
6bd6	4	CYP3A4	–11,6	Arg212, HEM601, Arg105, Arg372, Leu373, Glu374, Ala370, Arg106, Phe215, Phe57, Pro107, Phe108
5vcc	4	CYP3A4	–11,6	Arg212, Arg105, Ser119, HEM601, Arg106, Phe108, Glu374, Phe215, Thr224, Phe220, Phe213, Phe304
4dvq	4	CYP11B2	–11,1	Phe381, HEM601, Gly379, Phe130, Leu382, Thr318, Trp116, Glu310, Gly314, Phe231, Trp260, Ala313
4zgx	4	CYP11B2	–10,8	Phe130, Phe381, HEM601, Arg110, Leu382, Glu383, Gly379, Val378, Ile488, Phe231, Phe487, Trp116

характеризующиеся $E_{\text{bind}} =$ от –12,3 до –5,7 ккал/моль (структура P450 2B6 (Y226H/K262R) с кодом 3qu8. Наилучшие по величинам E_{bind} пять интеракций представлены в табл. 4.

Из полученных данных видно, что наиболее аффинные взаимодействия реализовались в случае структур метаболизирующего лекарства цитохрома P450 печени, CYP3A4 (табл. 4, строки 1–4). Соответственно это следует учитывать при биологическом тестировании данного соединения. Наиболее аффинные взаимодействия получены для альдостеронсинтазы CYP11B2.

Материалы и оборудование. Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «ч.» и «ч. д. а.». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента использованы смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ^1H ЯМР 5–10 % растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе (CDCl_3) были получены на приборе Bruker Avance – 500 (Германия) с рабочей частотой 500 МГц. Химические сдвиги измеряли по шкале δ сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа ($\delta = 7,26$ м.д.). ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT – IR Alpha (Германия).

Общая методика получения тиазолов 4–6. К раствору 1,0 ммоль 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тионов 1–3 добавляли 1,2 ммоль (0,38 г) 2-(бромацетил)-3H-бензо[f]хромен-3-она (7) и кипятили 12 ч в 10 мл уксусной кислоты до полного завершения реакции. Кислоту нейтрализовывали 10 %-ным водным раствором аммиака, продукт реакции из водного слоя экстрагировали

EtOAc (3×15 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc).

2-(6-Ацетил-7-метил-5-пентил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил)-3H-бензо[*f*]хромен-3-он (4). Выход 60 %. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1609, 1558, 1458, 1444, 1316, 1237, 1180. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0,68 т [3H, (CH₂)₄CH₃, *J* 7,1 Гц], 0,82–1,75 м [8H, (CH₂)₄CH₃], 2,45 с (3H, CH₃C=O), 2,46 с (3H, CH₃C=O), 5,53 т [1H, CH(CH₂)₄CH₃, *J* 5,8 Гц], 6,82 с (1H, =CHS), 7,38 д (1H, Ph, *J* 7,8 Гц), 7,54 д (1H, Ph, *J* 8,9 Гц), 7,59–7,87 м (2H, Ph), 7,98 д (1H, Ph, *J* 8,2 Гц), 8,11 д (1H, Ph, *J* 9,1 Гц), 8,30 д (1H, Ph, *J* 8,2 Гц), 8,53 с (1H, C=CH). Найдено, %: C 67,51; H 8,68. C₂₇H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: C 70,72; H 5,71.

1-{{6-Ацетил-7-метил-3-(3-оксо-3H-бензо[*f*]хромен-2-ил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-ил}метил}циклопропил ацетат (5). Выход 65 %. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1749, 1684, 1652, 1541, 1521, 1223, 1067. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0,13–0,18 м (1H, CH₂_{циклопроп}), 0,46–0,51 м (1H, CH₂_{циклопроп}), 0,56–0,61 м (1H, CH₂_{циклопроп}), 0,68–0,73 м (1H, CH₂_{циклопроп}), 1,92–2,11 м (2H, CHCH₂C), 2,44 с (3H, CH₃C=O), 2,45 с (3H, CH₃C=O), 2,47 с [3H, CH₃C(=O)O], 2,19–2,36 м (2H, CHCH₂C), 5,80 д.д (1H, CHCH₂C, *J*₁ 8,6 Гц, *J*₂ 3,7 Гц), 7,02 с (1H, =CHS), 7,52 д (1H, Ph, *J* 9,0 Гц), 7,64 т (1H, Ph, *J* 7,5 Гц), 7,80 т (1H, Ph, *J* 7,7 Гц), 7,96 д (1H, Ph, *J* 8,1 Гц), 8,09 д (1H, Ph, *J* 9,0 Гц), 8,34 (1H, Ph, *J* 8,5 Гц), 8,50 с (1H, C=CH). Найдено, %: C 67,51; H 8,68. C₂₈H₂₄N₂O₅S. Вычислено, %: C 67,18; H 4,83.

Этил 5-{{1-(ацетилокси)циклопропил}метил}-7-метил-3-(3-оксо-3H-бензо[*f*]хромен-2-ил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (6). Выход 69 %. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1714, 1591, 1488, 1258, 1217, 1101. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0,09–0,14 м (1H, CH₂_{циклопроп}), 0,49–0,54 м (1H, CH₂_{циклопроп}), 0,63 д.д.д (1H, CH₂_{циклопроп}, *J*₁ 13,7 Гц, *J*₂ 12,0 Гц, *J*₃ 6,9 Гц), 0,74–0,79 м (1H, CH₂_{циклопроп}), 1,11 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7,0 Гц), 1,16–1,72 м (2H, CHCH₂C), 2,49 с (6H, CH₃C=O, CH₃C=O), 4,07–4,26 м (2H, CH₃CH₂O), 5,62–5,68 м (1H, CHCH₂C), 7,09 с (1H, =CHS), 7,51 д (1H, Ph, *J* 9,0 Гц), 7,57–7,83 м (2H, Ph), 7,96 д (1H, Ph, *J* 8,0 Гц), 8,10 д (1H, Ph, *J* 10,5 Гц), 8,29 д (1H, Ph, *J* 8,5 Гц), 8,50 с (1H, C=CH). Найдено, %: C 67,51; H 8,68. C₂₉H₂₆N₂O₆S. Вычислено, %: C 65,65; H 4,94.

Расчеты и анализ результатов поведены с использованием программного пакета AutoDockTools 1.5.6 и программы Autodock Vina, используя параметры тщательности (exhaustiveness) и число моделей (number of models), равными 12 и 5 соответственно. Из интернет-ресурса Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org/>) для докинга были отобраны структуры киназ (3O96, 3MVH, 2C5Y, 2C6Y, 1A9U, 1AQ1, 3CQU, 4GV1), ацетилхолинэстеразы (1H22, 2ACE, 1B41) и цитохромов P450 человека (180 структур). Для подготовки структур лигандов использовали программный комплекс ChemBioDraw и молекулярный редактор Avogadro для генерации 3D-структур, MGL Tools для преобразования формата лигандов и анализа результатов. Эффективность связывания оценивали по автоматически рассчитываемому программой Autodock Vina параметру энергии взаимодействия (docking score, binding energy, E_{bind}) как параметр аффинности взаимодействия. Расчеты проводились для *R*-изомеров соединений 4–6. В тексте приведены данные только для лучших взаимодействий среди белков одного типа. Анализ проницаемости соединений через фосфолипидные мембраны *in silico* был проведен согласно [20].

Закключение. Выполнен синтез уникальных гетероциклических соединений, одновременно содержащих фрагменты тиазола, пиримидина, циклопропанола и флуоресцентного бензо[*f*]кумарина с умеренным выходом. Компьютерными методами (*in silico*) показана способность полученных соединений проникать через липидный бислой. Методом молекулярного докинга показано, что соединения 4 и 6 связываются с протеинкиназой АКТ1 (код PDB 3o96) с величинами, рассчитываемой программой Autodock Vina, энергии связывания –10,9 и –10,6 ккал/моль соответственно. Оценено *in silico* сродство ацетилхолинэстеразе и цитохромам P450 человека, что выгодно отличает данное исследование от аналогичных, тестирующих соединения только к желаемым белкам-мишеням. В целом использование методов *in silico* для прогноза биологической активности веществ предоставляет уникальные возможности для научной кооперации ученых с целью выбора наиболее перспективных направлений синтеза и применения новых и ранее полученных соединений.

Благодарности. Расчетно-теоретическая часть работы выполнена при поддержке задания Государственной программы научных исследований № г.р. 20210560.

Acknowledgements. Theoretical calculations work was supported by SPSR grant № 20210560.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: a review / R. Kaur [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 132. – P. 108–134. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.025>
- One-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2(1H)-thione derivatives and their biological activity / M. A. I. Salem [et al.] // *J. Heterocyclic Chem.* – 2016. – Vol. 53, N 2. – P. 545–557. <https://doi.org/10.1002/jhet.2358>
- One-pot synthesis of thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives, their cytotoxic evaluation and molecular docking studies / T. Sekhar [et al.] // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2020. – Vol. 231. – P. 118056. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118056>
- Synthesis and antitumor activity of isolongifoleno[7,8-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives via enhancing ROS level / C. Ma [et al.] // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2019. – Vol. 94. – P. 1457–1466. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13522>
- Discovery of new thieno[2,3-d]pyrimidine and thiazolo[5,4-d]pyrimidine derivatives as orally active phosphoinositide 3-kinase inhibitors / Y. Sun [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 29. – P. 115890. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115890>
- Synthesis, crystal structure, and biological evaluation of fused thiazolo[3,2-a]pyrimidines as new acetylcholinesterase inhibitors / M. Y. Mahgoub [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, N 12. – P. 2306. <https://doi.org/10.3390/molecules24122306>
- Acridone-pyrimidine hybrids- design, synthesis, cytotoxicity studies in resistant and sensitive cancer cells and molecular docking studies / M. Murahari [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 139. – P. 961–981. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.023>
- Acetylcholinesterase inhibitors: structure based design, synthesis, pharmacophore modeling and virtual screening / K. R. Valasani [et al.] // *J. Chem. Inf. Mod.* – 2013. – Vol. 53, N 8. – P. 2033–2046. <https://doi.org/10.1021/ci400196z>
- Dihydropyrimidinones: as novel class of β -glucuronidase inhibitors / F. Ali [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 24, N 16. – P. 3624–3635. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.06.002>
- Exploration of the dihydropyrimidine scaffold for the development of new potential anti-inflammatory agents blocking prostaglandin E2 synthase-1 enzyme (mPGES-1) / G. Lauroa [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 80. – P. 407–415. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.061>
- Identification of substituted [3, 2-a] pyrimidines as selective antiviral agents: Molecular modeling study / K. R. Babu [et al.] // *Antiviral Research.* – 2012. – Vol. 95, N 2. – P. 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.05.010>
- Synthesis of dihydropyrimidine α , γ -diketobutanoic acid derivatives targeting HIV integrase / O. Sari [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 104. – P. 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.09.015>
- Synthesis, molecular docking, and cardioprotective activity of 2-methylthio-1,4-dihydropyrimidines / R. L. Sawant [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21, N 8. – P. 1825–1832. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9700-7>
- Discovery and development of thiazolo[3,2-a]pyrimidinone derivatives as general inhibitors of Bcl-2 family proteins / B. Zhou [et al.] // *Chem. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 6, N 5. – P. 904–921. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201000484>
- Development of novel thiazolopyrimidines as CDC25B phosphatase inhibitors / S. Kolb [et al.] // *Chem. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 4, N 4. – P. 633–648. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200800415>
- A new insight into subinteractomes of functional antagonists: thromboxane (CYP5A1) and prostacyclin (CYP8A1) synthases / P. V. Ershov [et al.] // *Cell Biol. Int.* – 2021. – Vol. 45, N 6. – P. 1175–1182. <https://doi.org/10.1002/cbin.11564>
- От структуры и функции ферментов биосинтеза стероидов к новым генно-инженерным технологиям / Л. А. Новикова [и др.] // *Успехи биол. химии.* – 2009. – Т. 49. – P. 159–208.
- Bioactivation of cyclopropyl rings by P450: an observation encountered during the optimisation of a series of hepatitis C virus NS5B inhibitors / X. Zhuo [et al.] // *Xenobiotica.* – 2018. – Vol. 48, N 12. – P. 1215–1226. <https://doi.org/10.1080/00498254.2017.1409915>
- Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents / R. S. Keri [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 100. – P. 257–269. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.017>
- Lomize, A. L. Anisotropic solvent model of the lipid bilayer. 2. Energetics of insertion of small molecules, peptides, and proteins in membranes / A. L. Lomize, I. D. Pogozheva, H. I. Mosberg // *J. Chem. Inf. Mod.* – 2011. – Vol. 51, N 4. – P. 930–946. <https://doi.org/10.1021/ci200020k>
- Ethyl 2-(benzylidene)-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3, 2-a]pyrimidine-6-carboxylate analogues as a new scaffold for protein kinase casein kinase 2 inhibitor / C.-H. Jin [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22, N 17. – P. 4553–4565. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.037>

References

- Kaur R., Chaudhary S., Kumar K., Gupta M. K., Rawal R. K. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 132, pp. 108–134. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.025>
- Salem M. A. I., Marzouk M. I., Salem M. S., Alshibani G. A. One-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2(1H)-thione derivatives and their biological activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2016, vol. 53, no. 2, pp. 545–557. <https://doi.org/10.1002/jhet.2358>
- Sekhar T., Thriveni P., Venkateswarlu A., Daveedu T., Peddanna K., Sainath S. B. One-pot synthesis of thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives, their cytotoxic evaluation and molecular docking studies. *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2020, vol. 231, pp. 118056. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118056>
- Ma C., Wang Y., Dong F., Wang Z., Zhao Y., Shan Y., Gu W., Wang S. Synthesis and antitumor activity of isolongifoleno[7,8-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives via enhancing ROS level. *Chemical Biology and Drug Design*, 2019, vol. 94, pp. 1457–1466. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13522>
- Sun Y., Fu R., Lin S., Zhang J., Ji M., Zhang Y., Wu D., Zhang K., Tian H., Zhang M., Sheng L., Li Y., Jin J., Chen X., Xu H. Discovery of new thieno[2,3-d]pyrimidine and thiazolo[5,4-d]pyrimidine derivatives as orally active phosphoinositide 3-kinase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2021, vol. 29, pp. 115890. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115890>
- Mahgoub M. Y., Elmaghaby A. M., Harb A. A., Ferreira da Silva J. L., Justino G. C., Marques M. M. Synthesis, crystal structure, and biological evaluation of fused thiazolo[3,2-a]pyrimidines as new acetylcholinesterase inhibitors. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 12, pp. 2306. <https://doi.org/10.3390/molecules24122306>

7. Murahari M., Prakash K. V., Peters G. J., Mayur Y. C. Acridone-pyrimidine hybrids-design, synthesis, cytotoxicity studies in resistant and sensitive cancer cells and molecular docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 139, pp. 961–981. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.023>

8. Valasani K. R., Chaney M. O., Day V. W., Yan S. S. Acetylcholinesterase inhibitors: structure based design, synthesis, pharmacophore modeling and virtual screening. *Journal of the Chemical Information and Modeling*, 2013, vol. 53, no. 8, pp. 2033–2046. <https://doi.org/10.1021/ci400196z>

9. Ali F., Khan K. M., Salar U., Iqbal S., Taha M., Ismail N. H., Perveen S., Wadood A., Ghufuran M., Ali B. Dihydropyrimidones: as novel class of β -glucuronidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 24, no. 16, pp. 3624–3635. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.06.002>

10. Lauroa G., Strocchia M., Terracciano S., Bruno I., Fischer K., Pergola C., Werz O., Riccio R., Bifulco G. Exploration of the dihydropyrimidine scaffold for the development of new potential anti-inflammatory agents blocking prostaglandin E2 synthase-1 enzyme (mPGES-1). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 80, pp. 407–415. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.061>

11. Babu K. R., Rao V. K., Kumar Y. N., Polireddy K., Subbaiah K. V., Bhaskar M., Lokanatha V., Raju C. N. Identification of substituted [3, 2-a] pyrimidines as selective antiviral agents: Molecular modeling study. *Antiviral Research*, 2012, vol. 95, no. 2, pp. 118–127. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.05.010>

12. Sari O., Roy V., Metifiot M., Marchand C., Pommier Y., Bourg S., Bonnet P., Schinazi R. F., Agrofoglio L. A. Synthesis of dihydropyrimidine α , γ -diketobutanoic acid derivatives targeting HIV integrase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 104, pp. 127–138. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.09.015>

13. Sawant R. L., Sarode V. I., Jadhav G. D., Wadekar J. B. Synthesis, molecular docking, and cardioprotective activity of 2-methylthio-1,4-dihydropyrimidines. *Medicinal Chemistry Research*, 2012, vol. 21, no. 8, pp. 1825–1832. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9700-7>

14. Zhou B., Li X., Li Y., Xu Y., Zhang Z., Zhou M., Zhang X., Liu Z., Zhou J., Cao C., Yu B., Wang R. Discovery and development of thiazolo[3,2-a]pyrimidinone derivatives as general inhibitors of Bcl-2 family proteins. *Chem. Med. Chem.*, 2011, vol. 6, no. 5, pp. 904–921. <https://doi.org/10.1002/cmcd.201000484>

15. Kolb S., Mondesert O., Goddard M.-L., Jullien D., Villoutreix B. O., Ducommun B., Garbay C., Braud E. Development of novel thiazolopyrimidines as CDC25B phosphatase inhibitors. *Chem. Med. Chem.*, 2009, vol. 4, no. 4, pp. 633–648. <https://doi.org/10.1002/cmcd.200800415>

16. Ershov P. V., Yablokov E., Zgoda V., Mezentsev Y., Gnedenko O., Kaluzhskiy L., Svirid A., Gilep A., Usanov S. A., Ivanov A. A new insight into subinteractomes of functional antagonists: thromboxane (CYP5A1) and prostacyclin (CYP8A1) synthases. *Cell Biology International*, 2021, vol. 45, no. 6, pp. 1175–1182. <https://doi.org/10.1002/cbin.11564>

17. Novikova L.A., Faletrov Y. V., Kovaleva I. E., Mauersberger S., Luzikov V. N., Shkumatov V. M. From the structure and function of steroid biosynthetic enzymes to new genetically engineered technologies. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii = Biological chemistry reviews*, 2009, vol. 49, pp. 159–208 (in Russian).

18. Zhuo X., Wang Y. Z., Yeung K. S., Zhu J., Huang X. S., Parcella K. E., Eastman K. J., Kadow J. F., Meanwell N. A., Shu Y. Z., Johnson B. M. Bioactivation of cyclopropyl rings by P450: an observation encountered during the optimisation of a series of hepatitis C virus NS5B inhibitors. *Xenobiotica*, 2018, vol. 48, no. 12, pp. 1215–1226. <https://doi.org/10.1080/00498254.2017.1409915>

19. Keri R. S., Sasidhar B. S., Nagaraja B. M., Santos M. A. Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 100, pp. 257–269. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.017>

20. Lomize A. L., Pogozheva I. D., Mosberg H. I. Anisotropic solvent model of the lipid bilayer. 2. Energetics of insertion of small molecules, peptides, and proteins in membranes. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2011, vol. 51, no. 4, pp. 930–946. <https://doi.org/10.1021/ci200020k>

21. Jin C.-H., Jun K.-Y., Lee E., Kim S., Kwon Y., Kim K., Na Y. Ethyl 2-(benzylidene)-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3, 2-a]pyrimidine-6-carboxylate analogues as a new scaffold for protein kinase casein kinase 2 inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 22, no. 17, pp. 4553–4565. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.037>

Информация об авторах

Минеева Ирина Владимировна – канд. хим. наук, доцент, докторант кафедры органической химии. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Фалетров Ярослав Вячеславович – канд. хим. наук, доцент, докторант кафедры высокомолекулярных соединений, вед. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yaroslav82@tut.by

Старовойтова Виктория Александровна – стажер мл. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vika.starovoytova.2000@mail.ru

Шкуматов Владимир Макарович – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, зав. лаб. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vlad.shkumatov@tut.by

Information about the authors

Iryna V. Mineeva – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Doctoral Student of the Department of Organic Chemistry. Belarusian State University (4, Nezavisimosti ave., 220030, Minsk, Belarus). E-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Yaroslav V. Faletrov – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Doctoral Student of the Department of Macromolecular Compounds, Leading Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yaroslav82@tut.by

Victoria A. Starovoytova – Research Assistant. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vika.starovoytova.2000@mail.ru

Vladimir M. Shkumatov – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Research Institute for Physical-Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vlad.shkumatov@tut.by