

## Синтез 2-[(ω-фталимидаалкил)сульфанил]- пиримидин-4(3H)-онов, их цитотоксичность и антиВИЧ-1/2 активность *in vitro*

Иван А. Новаков<sup>1</sup>, Дмитрий С. Шейкин<sup>1\*</sup>, Виктор В. Чапуркин<sup>1</sup>,  
Максим Б. Навроцкий<sup>1</sup>, Александр С. Бабушкин<sup>1</sup>, Ярослав П. Кузнецов<sup>2</sup>,  
Евсей А. Ручко<sup>3</sup>, Вадим В. Качала<sup>4</sup>, Антон Ю. Марышев<sup>5</sup>, Доминик Шольц<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный технический университет,  
пр. им. Ленина, 28, Волгоград 400005, Россия; e-mail: d.sheikin@yandex.ru

<sup>2</sup> Волжский политехнический институт (филиал)  
Волгоградского государственного технического университета,  
ул. Энгельса, 42а, Волжский 404121, Россия; e-mail: yroner@mail.ru

<sup>3</sup> ЗАО "Фарм-Синтез",  
ул. 2-я Кабельная, д. 2, стр. 42, Москва 111024, Россия; e-mail: evsevius@mail.ru

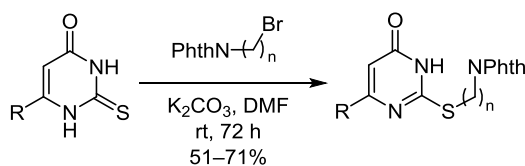
<sup>4</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: vvk@ioc.ac.ru

<sup>5</sup> ООО "ЛУКОЙЛ-Волгограднефтепереработка",  
ул. 40 лет ВЛКСМ, 55, Волгоград 400029, Россия; e-mail: AMaryshev@lukoilmn.ru

<sup>6</sup> Рега институт медицинских исследований,  
ул. Миндербродерстрат, 10, Лёвен B1030 3000, Бельгия  
e-mail: Dominique.Schols@rega.kuleuven.ac.be

Поступило 2.08.2019

Принято 11.09.2019

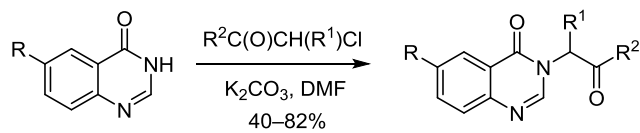


В ходе исследования взаимодействия *N*-(2-бромэтил)- и *N*-(3-бромпропил)фталимидов с 6-замещенными 2-тиоурацилами в основной среде получены продукты *S*-моноамидаалкилирования, а также, в зависимости от заместителей, продукты *S,O*(4)- и *S,N*(3)-диамидаалкилирования. Из числа полученных веществ только 6-(трифторметил)-2-[2-(фталимидаэтил)сульфанил]пиримидин-4(3H)-он проявил антиВИЧ-1 и антиВИЧ-2 активность в микромолярном диапазоне *in vitro*.

**Ключевые слова:** 2-тиоурацил, урацил, фталимидаалкилирование, антиВИЧ-1/2 активность, противовирусная активность.

Реакция амидаалкилирования находит широкое применение в синтезе производных пиримидина, его бензаннелированных аналогов, а также родственных соединений, содержащих пуриновый фрагмент. Функциональные производные хиназолин-4(3H)-она, полученные путем алкилирования хиназолин-4(3H)-она в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> соответствующими *N*-арил-2-хлор-ацетамидами (схема 1),<sup>1–3</sup> обладают анксиолитической, седативной и антидепрессивной активностью,<sup>2,4</sup> оказывают продепрессивное и тревожно-фобическое действие<sup>3</sup> и проявляют ноотропные свойства.<sup>5</sup>

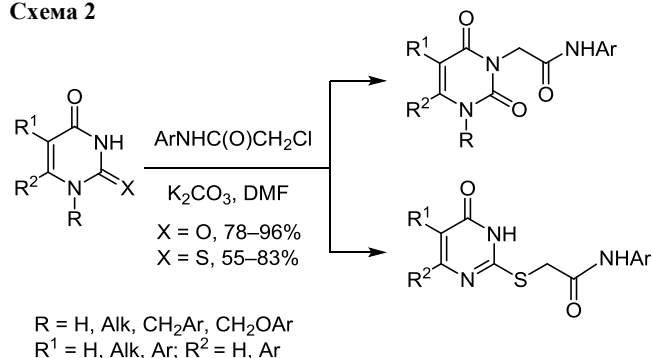
Схема 1



В свою очередь, производные 3-[(арилкарбамоил)-метил]урацила являются нуклеозидными ингибиторами репликации вируса гепатита С.<sup>6</sup> В синтезе этих

производных применен эффективный метод получения 1,3-дизамещенных производных урацила, основанный на реакции амидоалкилирования соответствующих 1-монозамещенных соединений (схема 2).<sup>7–9</sup>

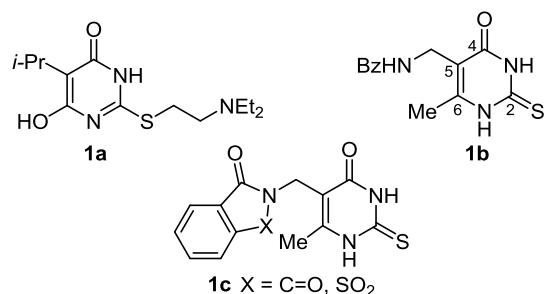
Схема 2



Интересные результаты были получены в ходе алкилирования производных 2-тиоурацила *N*-арил-2-хлорацетамидами. Используя аналогичные условия реакции (схема 2), был синтезирован ряд функциональных производных *S*-[(арилкарбамоил)метил]-2-тиоурацила.<sup>10,11</sup> Эти соединения охарактеризованы как перспективные антиВИЧ-1 агенты ненуклеозидной природы<sup>12</sup> и как ингибиторы репликации вируса гриппа.<sup>13</sup> Некоторые из целевых соединений обладают противовирусной активностью, существенно превосходящей в большинстве тестов Римантадин и Амантадин, но уступающие по активности Озелтамивиру и примерно соответствующие по противовирусным свойствам Рибавирину.<sup>13</sup>

В рамках продолжающихся исследований нашей группы, посвященных синтезу и изучению производных 2-тиоурацила, было изучено взаимодействие 6-амино-, 6-метил- и 6-(трифторметил)замещенных 2-тиоурацилов с *N*-(2-бромэтил)- и *N*-(3-бромпропил)-фталимидами.

Выбор алкилирующих агентов и аналогов 2-тиоурацила для этой цели оказался не случайным. Из литературных источников известно, что 6-гидрокси-2-[[2-(диэтиламино)этил]сульфанил]-5-изопропилпиримидин-4(3*H*)-он (**1a**) обладает выраженными актопротекторными свойствами.<sup>14</sup> В то же время было установлено, что производные 6-метил-2-тиоурацила **1a,c**, содержащие амидометильный заместитель в поло-

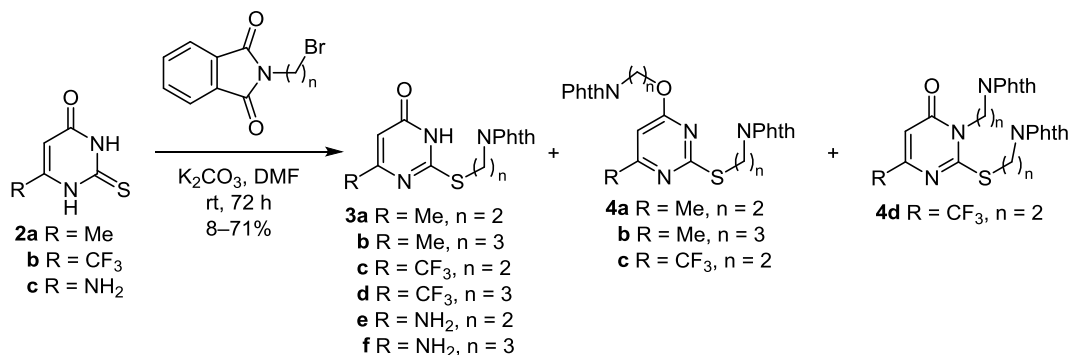
Рисунок 1. Производные 6-метил-2-тиоурацила **1a–c**.

жении 5 пиримидинового цикла, проявляют более высокую антиреолоидную активность, чем соответствующие аминотетилированные аналоги, что может быть связано с изменением основности атома азота в боковой цепи<sup>15</sup> (рис. 1).

Руководствуясь изложенными фактами, мы синтезировали производные 2-тиоурацила с различными заместителями в положении 6 и с сохраненным 2-[(аминоалкил)сульфанил]пиримидин-4(3*H*)-оновым фрагментом. Также варьировалась длина углеводородного мостика, разделяющего экзоциклический атом серы и атом азота фрагмента фталимида.

В ходе исследования амидоалкилирования соответствующих 2-тиоурацилов *N*-(ω-бромалкил)фталимидами было установлено, что *N*-(2-бромэтил)- и *N*-(3-бромпропил)фталимиды в основной среде в ходе реакции с производными 2-тиоурацила **2a–c** образуют как продукты *S*-моноамидоалкилирования **3a–f**, так и продукты диамидоалкилирования **4a–d** (схема 3). При этом состав реакционных смесей существенно различается между собой в зависимости от природы заместителя в положении 6 исходного соединения. Так, в случае 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она **2a**, наряду с продуктами *S*-моноамидоалкилирования **3a,b**, образуются продукты *S,O*(4)-диамидоалкилирования **4a,b**. В то же время в ходе амидоалкилирования 6-(трифторметил)-2-тиоурацила (**2b**) были выделены продукты *S*-моноамидоалкилирования – соединения **3c,d**, а также продукты *S,O*(4)- и *S,N*(3)-диамидоалкилирования – соединения **4c** и **4d** соответственно. В случае амидоалкилирования 6-амино-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она (**2c**) были получены только продукты *S*-моноамидоалкилирования – соединения **3e,f**.

Схема 3



Полагаем, что в случае 6-метилзамещенных производных 2-тиоурацила **3a,b** направление диамидоалкилирования определяется исключительно пространственным фактором. В свою очередь, выраженный электроноакцепторный эффект трифторметильной группы в исходном соединении **2b** приводит к повышению кислотности атома водорода при атоме N-3 пиримидинового цикла, что и обуславливает изменение направления реакции алкилирования. Стоит отметить, что 6-амино-2-тиоурацил **2c** и продукты *S*-моноамидоалкилирования **3e,f** отличаются существенно меньшей растворимостью, что может препятствовать протеканию процесса диамидоалкилирования. В отличие от целевых продуктов амидоалкилирования, исходный 6-(трифторметил)-2-тиоурацил (**2c**) хорошо растворяется в горячей H<sub>2</sub>O, что позволяет повысить селективность реакции *S*-алкилирования за счет применения избытка исходного соединения **2c** с последующим его удалением из реакционной смеси путем горячей экстракции H<sub>2</sub>O.

Важно отметить, что в более ранних работах, посвященных взаимодействию *N*-(2-бромэтил)- и *N*-(3-бромпропил)фталимидов с 2-тиоурацилом, не упоминается образование продуктов бисамидоалкилирования и *S*-монозамещенные соединения были представлены как единственные продукты реакции.<sup>16,17</sup>

Структуры всех полученных соединений были подтверждены методом спектроскопии ЯМР. В условиях острого эксперимента была определена цитотоксичность и антиВИЧ-1/2 активность полученных соединений **3a–f**, **4a–d** на квазиинфицированной и инфицированной ВИЧ-1 (дикий штамм NL4.3) и ВИЧ-2 (штамм ROD) колонии клеток Т-клеточного лейкоза (MT-4) (табл. 1). Ранее для структурных аналогов 2-[(2-фталимидоэтил)сульфанил]пиримидин-4(3*H*)-она было показано наличие антиВИЧ-1 активности при исследовании *in vitro* на инфицированной колонии клеток CEMSS.<sup>18</sup>

Наибольший интерес представляют производные 6-(трифторметил)-2-тиоурацила, в особенности – соединение **3c**, обладающее как антиВИЧ-1, так и антиВИЧ-2 активностью. Однако относительно невысокая противовирусная активность соединения **3c** указывает на необходимость дальнейшей направленной модификации его структуры.

Ранее упомянутая в литературных источниках антиВИЧ-1 активность 6-метил-2-[(2-фталимидоэтил)сульфанил]пиримидин-4(3*H*)-она **3a**<sup>18</sup> в данном исследовании не подтвердилась. Вероятно, использовались различные культуры клеток, и в случае клеток CEMSS происходила метаболическая активация соединения **3a** с образованием более эффективного блокатора репликации ВИЧ-1. Наиболее перспективные из числа полученных соединений переданы на этап токсикологических исследований *in vivo*.

Таким образом, в результате исследования реакции алкилирования 6-замещенных 2-тиоурацилов *N*-(2-бромэтил)- и *N*-(3-бромпропил)фталимидами в основной среде получены продукты *S*-моноамидоалкилирования

**Таблица 1.** Цитотоксичность и антиВИЧ-1/2 активность соединений **3a–f**, **4a–d**

Соединение	ЭК <sub>50</sub> <sup>*</sup> , мкМ ВИЧ-1 (NL4.3)	ЭК <sub>50</sub> <sup>*</sup> , мкМ ВИЧ-2 (ROD)	ЦК <sub>50</sub> <sup>**</sup> , мкМ	ИС <sup>***</sup> ВИЧ-1 (NL4.3)	ИС <sup>***</sup> ВИЧ-2 (ROD)
<b>3a</b>	>317.19	>317.19	>317.19	1	1
<b>3b</b>	>303.61	>303.61	>303.61	1	1
<b>3c</b>	124.77	66.37	>270.77	2.17	4.08
<b>3d</b>	>125.66	>125.66	125.66	1	1
<b>3e</b>	>316.12	>316.12	>316.12	1	1
<b>3f</b>	>302.69	>302.69	>302.69	1	1
<b>4a</b>	>204.77	>125.73	>204.77	1	1.63
<b>4b</b>	>193.59	>193.59	>193.59	1	1
<b>4c</b>	>184.34	>184.34	>184.34	1	1
<b>4d</b>	>184.34	>184.34	>184.34	1	1
Тенофовир <sup>20</sup>	0.026	0.043	>3.48	133.95	80.93
Плериксафор <sup>21</sup>	0.02	0.0245	>1.99	99.5	81.22

\* ЭК<sub>50</sub> – эффективная концентрация соединения, вызывающая 50% снижение цитопатических эффектов ВИЧ-1 в колонии клеток.

\*\* ЦК<sub>50</sub> – цитотоксическая концентрация соединения, вызывающая 50% снижение числа жизнеспособных квазиинфицированных клеток.

\*\*\* ИС – индекс селективности относительно ЦК<sub>50</sub> и ЭК<sub>50</sub>. Исследование выполнено по известной методике.<sup>19</sup>

6-амино-2-тиоурацила, *S*-моно- и *S,O*(4)-диамидоалкилирования 6-метил-2-тиоурацила и *S*-моноамидоалкилирования, *S,O*(4)- и *S,N*(3)-диамидоалкилирования 6-(трифторметил)-2-тиоурацила. Из числа полученных соединений 6-(трифторметил)-2-[2-(фталимидоэтил)сульфанил]пиримидин-4(3*H*)-он проявил антиВИЧ-1 и антиВИЧ-2 активность *in vitro*.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Nicolet-6700 (Thermo Electron Co). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>15</sup>N зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 (400 и 150 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C соединений **3a,b,d**, **4a–d** зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 (150 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C соединений **3c,e,f** зарегистрированы на спектрометре Bruker AM 360 (90 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C внутренний стандарт ТМС или химические сдвиги сигналов ДМСО-*d*<sub>6</sub> (2.50 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 39.5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). В спектрах ЯМР <sup>15</sup>N внешний стандарт MeNO<sub>2</sub> (0.00 м. д.). Двумерные спектры <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМВС-*g* записаны с использованием методики *Z*-градиентных импульсов (время смешивания 700 мс). Спектр <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМВС оптимизирован для констант спин-спиновой взаимодействия (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C), равных 8 Гц. Спектры ВЭЖХ/МС (ионизация электрораспылением) записаны на аналитическом приборе на базе Agilent 1200 и дополнены методом ELSD с детектором Sedex 85 на масс-спектрометре Agilent 6310. Скорость потока 1 мл/мин, УФ детектирование – λ 220 нм, в градиенте от 5 до 100% элюента Б (0.01% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H–MeCN) в элюенте А (0.01% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H–H<sub>2</sub>O) за 20 мин с последующим изократическим элюированием 100% элюентом Б в течение 2 мин. Элементный анализ выполнен на приборе vario EL cube. Температуры плавления

определены капиллярным методом на приборе Vuchi M-565, скорость нагревания 1 °С/мин. Контроль за ходом реакций осуществлен по спектрам ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  и методом ТСХ на пластинах Polygram Sil G UV<sub>254</sub> (визуализация в УФ свете,  $\lambda$  254 нм). Препаративная ВЭЖХ проведена на полупрепаративном комплексе с насосами Gilson (блоки 305 и 306), манометрическим модулем Gilson 805, детектором Jetchrom UVV-105, колонкой ReproSil Pure Basic C 18 250 × 20 мм, 10 нм. Скорость потока 10 мл/мин, с УФ детектированием на  $\lambda$  220 нм.

В синтезе использованы реагенты фирмы AlfaAesar и растворители фирмы "Компонент-Реактив". Для ВЭЖХ использован MeCN фирмы Panreac (221074, HPLC-gradient grade). Растворители осушены по стандартным методикам.<sup>22</sup>

**Получение соединений 3a–f и 4a–d** (общая методика). Смесь 7.4 ммоль свежепрокаленного  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 7.0 ммоль 2-тиоурацила **2a–c**, 7.7 ммоль 2-(бромметил)-2H-изоиндол-1,3-диона и 20 мл безводного ДМФА перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха. К полученному остатку добавляют водный раствор 1 М  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , смесь фильтруют, фильтрат экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают при пониженном давлении. Остаток на фильтре сушат на воздухе до постоянной массы, объединяют с упаренным органическим экстрактом и полученную смесь очищают методом препаративной ВЭЖХ.

**2-{2-[(6-Метил-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)-сульфанил]этил}изоиндолин-1,3-дион (3a)**. Градиентное элюирование: 40→40→60% элюента Б в элюенте А за 0–10–50 мин с последующим изократическим элюированием 100% элюентом Б. Содержание основного вещества 100% (ELSD), 100% (УФ). Выход 1.54 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 225.9–226.4 °С.  $R_f$  0.27 (гексан–EtOAc, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3552, 3339, 3021, 2849, 1767, 1712, 1578, 1539, 1471, 1460, 1330, 717. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.05 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.41 (2H, т,  $J = 5.9$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.94 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 5.87 (1H, с, СН пиримидин); 7.82–7.87 (4H, м, Н фталиimid); 12.42 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 23.6 ( $\text{CH}_3$ ); 28.7 ( $\text{SCH}_2$ ); 37.4 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 103.4 (C-5 пиримидин); 123.5 (C-4,7 фталиimid); 132.0 (C-5,6 фталиimid); 134.9 (C-3a,7a фталиimid); 168.1 (C-2 пиримидин). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 316  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 56.98; Н 4.21; N 13.09; S 10.22.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 57.13; Н 4.16; N 13.33; S 10.17.

**2-{3-[(6-Метил-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)-сульфанил]пропил}изоиндолин-1,3-дион (3b)**. Содержание основного вещества 100% (ELSD), 100% (УФ). Выход 1.55 г (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 209.3–209.8 °С.  $R_f$  0.31 (гексан–EtOAc, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1759, 1704, 1579, 1537, 1471, 1462, 1285, 717. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.96 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.11–3.15 (2H, м,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.68 (2H, т,  $J = 6.6$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.88 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 5.92 (1H, с, СН пиримидин); 7.82–7.88 (4H, м, Н фталиimid); 12.45 (1H, с, NH). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 23.7 ( $\text{CH}_3$ ); 27.4 ( $\text{SCH}_2$ ); 28.6 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 36.9 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 103.1 (C-5 пиримидин); 123.5 (C-4,7 фталиimid); 132.2 (C-5,6 фталиimid); 134.8 (C-3a,7a фталиimid); 168.5 (C-2 пиримидин). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 330  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 57.97; Н 4.67; N 12.98; S 10.00.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 58.34; Н 4.59; N 12.76; S 9.74.

**2-{2-[(4-Оксо-6-трифторметил-1,4-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]этил}изоиндолин-1,3-дион (3c)**. Градиентное элюирование: 50→100% элюента Б в элюенте А с последующим изократическим элюированием 100% элюентом Б. Содержание основного вещества 98% (ELSD), 100% (УФ). Выход 1.32 г (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 247–247.4 °С.  $R_f$  0.52 ( $\text{CHCl}_3$ –MeOH, 19:1),  $R_f$  0.62 (гексан–EtOAc, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3483, 3040, 2952, 1775, 1721, 1596, 1552, 1474, 1465, 1333, 1215, 710. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.44 (2H, т,  $J = 6.1$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.97 (2H, т,  $J = 6.1$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 6.58 (1H, с, СН пиримидин); 7.82–7.87 (4H, м, Н фталиimid); 13.34 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.7 ( $\text{SCH}_2$ ); 36.1 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 118.6 (к,  $J = 4.5$ , C-5 пиримидин); 121.7 (к,  $J = 276.1$ ,  $\text{CF}_3$ ); 122.7 (C-4,7 фталиimid); 131.3 (C-5,6 фталиimid); 134.1 (C-3a,7a фталиimid); 167.2 (C-2 пиримидин). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 48.00; Н 2.91; N 11.51; S 9.02.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 48.78; Н 2.73; N 11.38; S 8.68.

**2-{3-[(4-Оксо-6-трифторметил-1,4-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]пропил}изоиндолин-1,3-дион (3d)**. Градиентное элюирование: 50→100% элюента Б в элюенте А с последующим изократическим элюированием 100% элюентом Б. Содержание основного вещества 99% (ELSD). Выход 1.82 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 211.8–212.3 °С.  $R_f$  0.56 ( $\text{CHCl}_3$ –MeOH, 19:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1774, 1716, 1594, 1547, 1477, 1366, 1317, 1219, 708. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.96–2.02 (2H, м,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.16 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.68 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 6.56 (1H, с, СН пиримидин); 7.82–7.87 (4H, м, Н фталиimid); 13.33 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 27.5 ( $\text{SCH}_2$ ); 28.0 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 36.3 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 119.0 (к,  $J = 4.3$ , C-5 пиримидин); 121.7 (к,  $J = 275.1$ ,  $\text{CF}_3$ ); 124.5 (C-4,7 фталиimid); 131.7 (C-5,6 фталиimid); 134.3 (C-3a,7a фталиimid); 168.0 (C-2 пиримидин). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 49.87; Н 3.15; N 11.05; S 8.41.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 50.13; Н 3.16; N 10.96; S 8.36.

**2-{2-[(6-Амино-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)-сульфанил]этил}изоиндолин-1,3-дион (3e)**. Градиентное элюирование: 10→40% элюента Б в элюенте А с последующим изократическим элюированием 100% элюентом Б. Содержание основного вещества 100% (ELSD), 99% (УФ). Выход 1.57 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 254.0–254.7 °С.  $R_f$  0.05 (гексан–EtOAc, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3459, 3352, 1770, 1698, 1571, 1551, 1463, 1333, 1227, 708. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.35 (2H, т,  $J = 6.1$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.93 (2H, т,  $J = 6.1$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 4.93 (1H, с, СН пиримидин); 6.37 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ); 7.82–7.90 (4H, м, Н фталиimid); 11.41 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.0 ( $\text{SCH}_2$ ); 36.6 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 101.3 (C-5 пиримидин); 122.8 (C-4,7 фталиимид); 131.3 (C-5,6 фталиимид); 134.1 (C-3а,7а фталиимид); 167.3 (C-2 пиримидин). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 317  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 53.21; Н 3.90; N 17.70; S 10.28.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 53.16; Н 3.82; N 17.71; S 10.14.

**2-{3-[(6-Амино-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)-сульфанил]пропил}изоиндолин-1,3-дион (3f)**. Содержание основного вещества 100% (ELSD), 99% (УФ). Выход 1.48 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 250–251.6 °С.  $R_f$  0.92 (гексан–EtOAc–MeOH, 12:3:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3563, 3484, 3350, 2951, 1765, 1701, 1575, 1547, 1473, 1290, 1219, 718. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.95–2.02 (2H, м,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.08 (2H, т,  $J = 6.8$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.68 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4.92 (1H, с, СН пиримидин); 6.32 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ); 7.81–7.88 (4H, м, Н фталиимид); 11.40 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 26.7 ( $\text{SCH}_2$ ); 27.9 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 36.4 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 101.3 (C-5 пиримидин); 122.6 (C-4,7 фталиимид); 131.4 (C-5,6 фталиимид); 134.0 (C-3а,7а фталиимид); 162.4 (C-6 пиримидин); 163.4 (C-1,3 фталиимид); 164.4 (C-4 пиримидин); 167.6 (C-2 пиримидин). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 331  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (94). Найдено, %: С 54.30; Н 4.01; N 17.04; S 10.17.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 54.53; Н 4.27; N 16.96; S 9.71.

**2-[2-({4-[2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]-6-метилпиримидин-2-ил}сульфанил)этил]изоиндолин-1,3-дион (4а)**. Выход 0.13 г (7%), бесцветные кристаллы, т. пл. 117.4 °С (с разл.).  $R_f$  0.61 (гексан–EtOAc, 1:2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.23 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.31 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.89 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.96 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 4.63 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 6.38 (1H, с, СН пиримидин); 7.71–7.76 (2H, м, Н-4,7 фталиимид при C-2 пиримидина); 7.77–7.80 (2H, м, Н-5,6 фталиимид при C-2 пиримидина); 7.81 (4H, с, Н фталиимид при C-4 пиримидина). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.0 ( $\text{CH}_3$ ); 28.1 ( $\text{SCH}_2$ ); 36.7 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 37.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 62.9 ( $\text{OCH}_2$ ); 102.5 (C-5 пиримидин); 122.9 (C-4,7 фталиимид при C-2 пиримидина); 123.0 (C-4,7 фталиимид при C-4 пиримидина); 131.4 (C-5,6 фталиимид при C-2 пиримидина); 131.5 (C-5,6 фталиимид при C-4 пиримидина); 134.5 (C-3а,7а фталиимид при C-2,4 пиримидина); 167.6 (C-1,3 фталиимид при C-2,4 пиримидина); 168.3 (C-6 пиримидин); 168.4 (C-4 пиримидин); 168.8 (C-2 пиримидин). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м. д.: –223.10 (N-2 фталиимид при C-4 пиримидина); –219.30 (N-2 фталиимид при C-2 пиримидина); –122.90 (N-1 пиримидин); –107.90 (N-3 пиримидин). Найдено, %: С 61.20; Н 3.98; N 11.57; S 6.71.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 61.47; Н 4.13; N 11.46; S 6.55.

**2-[3-({4-[3-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)пропокси]-6-метилпиримидин-2-ил}сульфанил)пропил]изоиндолин-1,3-дион (4b)**. Выход 0.22 г (11%), бесцветные кристаллы, т. пл. 144–145.9 °С.  $R_f$  0.66 (гексан–EtOAc, 1:2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.91–2.00 (2H, м,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 1.99–2.06 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.17 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.04 (2H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.65 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.71 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4.31

(2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 6.24 (1H, с, СН пиримидин); 7.76–7.82 (4H, м, Н фталиимид при C-2 пиримидина); 7.82 (4H, с, Н фталиимид при C-4 пиримидина). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.0 ( $\text{CH}_3$ ); 27.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 27.5 ( $\text{SCH}_2$ ); 28.5 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 34.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 36.7 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 64.2 ( $\text{OCH}_2$ ); 102.0 (C-5 пиримидин); 122.9 (C-4,7 фталиимид при C-4 пиримидина); 122.9 (C-4,7 фталиимид при C-2 пиримидина); 131.7 (C-5,6 фталиимид при C-4 пиримидина); 131.8 (C-3а,7а фталиимид при C-2 пиримидина); 134.3 (C-5,6 фталиимид при C-2 пиримидина); 134.4 (C-3а,7а фталиимид при C-4 пиримидина); 167.71 (C-6 пиримидин); 167.9 (C-1,3 фталиимид при C-4,6 пиримидина); 168.6 (C-4 пиримидин); 169.4 (C-2 пиримидин). Найдено, %: С 62.91; Н 4.81; N 11.00; S 6.20.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.78; Н 4.65; N 10.84; S 6.19.

**2-[2-({4-[2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил}сульфанил)этил]изоиндолин-1,3-дион (4с)**. Выход 0.21 г (10%), бесцветные кристаллы, т. пл. 168.8–169.4 °С.  $R_f$  0.19 (гексан–EtOAc–MeOH, 12:3:1).  $R_f$  0.7 (гексан–EtOAc, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3472, 3069, 2952, 1776, 1589, 1556, 1470, 1348, 1323, 1269, 1227, 715. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.41 (2H, т,  $J = 5.7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.93 (2H, т,  $J = 5.7$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 4.02 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 4.77 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 7.05 (1H, с, СН пиримидин); 7.71–7.88 (4H, м, Н фталиимид при C-2 пиримидина); 7.75–7.85 (4H, м, Н фталиимид при C-4 пиримидина). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 28.5 ( $\text{SCH}_2$ ); 36.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 36.7 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 64.3 ( $\text{OCH}_2$ ); 101.4 (к,  $J = 2.8$ , C-5 пиримидин); 120.1 (к,  $J = 277.0$ ,  $\text{CF}_3$ ); 122.9 (C-4,7 фталиимид при C-2 пиримидина); 123.1 (C-4,7 фталиимид при C-4 пиримидина); 131.5 (C-5,6 фталиимид при C-2,4 пиримидина); 134.5 (C-3а,7а фталиимид при C-4 пиримидина); 134.6 (C-3а,7а фталиимид при C-2 пиримидина); 154.9 (к,  $J = 35.0$ , C-6 пиримидин); 167.6 (C-1,3 фталиимид при C-4 пиримидина); 168.0 (C-1,3 фталиимид при C-2 пиримидина); 169.5 (C-4 пиримидин); 171.6 (C-2 пиримидин). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м. д.: –223.90 (N-2 фталиимид при C-4 пиримидина); –219.30 (N-2 фталиимид при C-2 пиримидина); –125.00 (N-3 пиримидин). Найдено, %: С 55.50; Н 3.24; N 10.00; S 6.02.  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 55.35; Н 3.13; N 10.32; S 5.90.

**2-[2-({3-[2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)этил]-4-оксо-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиримидин-2-ил}сульфанил)этил]изоиндолин-1,3-дион (4d)**. Выход 0.17 г (8%), бесцветные кристаллы, т. пл. 214.8–215.5 °С.  $R_f$  0.66 (гексан–EtOAc, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3465, 3031, 1771, 1613, 1504, 1465, 1332, 1310, 1230, 713. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.38 (2H, т,  $J = 6.8$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.77 (2H, т,  $J = 6.8$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.93–3.99 (2H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 4.21–4.26 (2H, м,  $\text{NCH}_2$ ); 6.70 (1H, с, СН пиримидин); 7.78–7.86 (4H, м, Н фталиимид при N-3 пиримидина); 7.80–7.88 (4H, м, Н фталиимид при S). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 30.2 ( $\text{SCH}_2$ ); 34.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 35.8 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 43.9 ( $\text{NCH}_2$ ); 107.6 (к,  $J = 34.5$ , C-5 пиримидина); 120.3 (к,  $J = 276.1$ ,  $\text{CF}_3$ );

123.1 (С-4,7 фталимид при С-2 пиримидина, С-4,7 фталимид при N-3 пиримидина); 131.4 (С-5,6 фталимид при С-2 пиримидина); 131.6 (С-5,6 фталимид при N-3 пиримидина); 134.4 (С-3а,7а фталимид при N-3 пиримидина); 134.6 (С-3а,7а фталимид при С-2 пиримидина); 149.0 (к,  $J = 3.0$ , С-6 пиримидин); 160.8 (С-4 пиримидин); 164.3 (С-2 пиримидин); 167.5 (С-1,3 фталимид при С-2 пиримидина); 167.7 (С-1,3 фталимид при N-3 пиримидина). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м. д.: –221.90 (N-2 фталимид при N-3 пиримидина); –219.60 (N-2 фталимид при С-2 пиримидина); –197.80 (N-3 пиримидин); –158.20 (N-1 пиримидин). Найдено, %: С 54.98; Н 2.98; N 10.01; S 6.10.  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 55.35; Н 3.13; N 10.32; S 5.90.

**Исследования цитотоксичности и антиВИЧ-1/2 активности соединений 3а–f, 4а–d** выполнены по известной методике.<sup>19</sup>

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант 19-13-00123) с использованием оборудования ООО "ИОХ-Акрус".

#### Список литературы

1. Тюренков, И. Н.; Озеров, А. А.; Солодунова, Е. А.; Арчакова, Ю. В.; Глухова, Е. Г.; Шматова, Е. Н. *Вестн. ВолгГМУ* **2012**, 2, 66.
2. Tyurenkov, I. N.; Ozerov, A. A.; Solodunova, E. A.; Archakova, Yu. V.; Shmatova, E. N. *Pharm. Chem. J.* **2013**, 47, 239. [*Хим.-фарм. журн.* **2013**, 47(5), 7.]
3. Петров, В. И.; Тюренков, И. Н.; Озеров, А. А. Патент РФ 2507199.
4. Арчакова, Ю. В.; Глухова, Е. Г.; Шматова, Е. Н.; Солодунова, Е. А.; Тюренков, И. Н.; Новиков, М. С.; Озеров, А. А. *Успехи современного естествознания* **2016**, 3, 9.
5. Tyurenkov, I. N.; Ozerov, A. A.; Shmatova, E. N.; Archakova, Yu. V. *Pharm. Chem. J.* **2015**, 49, 88. [*Хим.-фарм. журн.* **2015**, 49(2), 18.]
7. Magri, A.; Ozerov, A. A.; Tunitskaya, V. L.; Valuev-Elliston, V. T.; Wahid, A.; Pirisi, M.; Simmonds, P.; Ivanov, A. V.; Novikov, M. S.; Patel, A. H. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 29487.
7. Babkov, D. A.; Paramonova, M. P.; Ozerov, A. A.; Khandazhinskaya, A. L.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Novikov, M. S. *Acta Naturae* **2015**, 7(4), 142.
8. Novikov, M. S.; Babkov, D. A.; Paramonova, M. P.; Chizhov, A. O.; Khandazhinskaya, A. L.; Seley-Radtke, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 576.
9. Novikov, M. S.; Babkov, D. A.; Paramonova, M. P.; Khandazhinskaya, A. L.; Ozerov, A. A.; Chizhov, A. O.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Seley-Radtke, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 4151.
10. Лысенко, К. Н.; Гейсман, А. Н.; Озеров, А. А.; Новиков, М. С. *Волгоградский научно-медицинский журнал* **2016**, 4, 18.
11. Озеров, А. А.; Новиков, М. С.; Солодунова, Г. Н.; Парамонова, М. П. *Волгоградский научно-медицинский журнал* **2010**, 4, 17.
12. Yu, M.; Liu, X.; Li, Z.; Liu, S.; Pannecouque, C.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7749.
13. Yu, M.; Liu, A.; Du, G.; Naesens, L.; Vanderlinden, E.; De Clercq, E.; Liu, X. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, 78, 596.
14. Соболева, С. Г.; Герасименко, И. Ф.; Кравчук, Л. Г.; Елфимова, Л. И.; Дворкин, А. А.; Симонов, Ю. А.; Андронати, С. А. *Докл. АН* **1992**, 327(3), 349.
15. Monti, L.; Franchi, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1951**, 81, 191.
16. Attia, M. I.; Kansoh, A. L.; El-Brollosy, N. R. *Monatsh. Chem.* **2014**, 145, 1825.
17. Attia, M. I.; El-Emam, A. A.; Al-Turkistani, A. A.; Kansoh, A. L.; El-Brollosy, N. R. *Molecules* **2014**, 19, 279.
18. Navrotskii, M. B. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39, 466 [*Хим.-фарм. журн.* **2005**, 39(9), 16.]
19. Pauwels, R.; Balzarini, J.; Baba, M.; Snoeck, R.; Schols, D.; Herdewijn, P.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *J. Virol. Methods* **1988**, 20, 309.
20. Rosenberg, I.; Holy, A.; Masojdikova, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, 51, 2753.
21. Bridger, G. J.; Skerlj, R. T.; Thornton, D.; Padmanabhan, S.; Martellucci, S. A.; Henson, G. W.; Abrams, M. J.; Yamamoto, N.; De Vreese, K. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 366.
22. Титце, Л.; Айхер, Т. *Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории*; Мир: Москва, 1999.