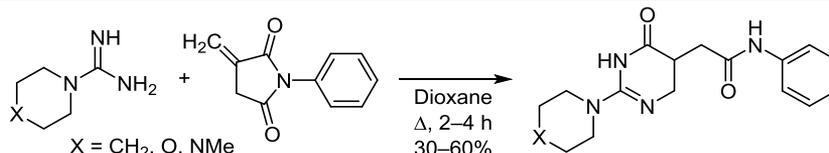


Рециклизация *N*-арилитаконимидов карбоксимидами – новый эффективный метод синтеза 2-(2-амино-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)ацетанилидов

Никита М. Сотников¹, Юрий А. Ковыгин^{1*}, Дмитрий Ю. Вандышев¹,
Ирина В. Леденёва¹, Евгения А. Кошелева¹, Олег А. Козадеров¹, Хидмет С. Шихалиев¹

¹ Воронежский государственный университет,
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Россия; e-mail: kovygin@chem.vsu.ru

Поступило 5.05.2020
Принято после доработки 23.09.2020



Предложен удобный способ получения 2-(2-амино-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)ацетанилидов на основе реакции *N*-арилитаконимидов с различными карбоксимидами. В ходе взаимодействия происходит каскадная реакция, включающая аза-присоединение карбоксимидамов к *N*-арилитаконимидам по типу реакции Михаэля и последующую рециклизацию интермедиатов в дигидропиримидинацетанилиды.

Ключевые слова: дигидропиримидины, итаконимиды, карбоксимидами, гибридные молекулы, рециклизация.

Дизайн мультитаргетных препаратов является одним из трендов современной фарминдустрии. Гибридные молекулы считаются весьма перспективными для применения в терапии многофакторных патологий, таких как сердечно-сосудистые заболевания,¹ диабет,² рак,³ воспалительные процессы⁴ и др., требующих воздействия на несколько рецепторов или сигнальных путей.⁵ Существенным преимуществом многоцелевых лигандов (multitarget-directed ligand, MTDL) перед комбинированными препаратами является снижение терапевтической концентрации и возможного токсического воздействия.⁵

Ацетанилиды широко используются в медицине в качестве антипиретиков,⁶ для ряда производных отмечают также антибактериальная и цитотоксическая⁷ активность. Фармакофорная группа ацетанилида входит в состав противовирусных препаратов.^{8,9} Показано, что замещение окситильного мостика на амидный улучшает связывание противовирусного препарата с мишенью.¹⁰

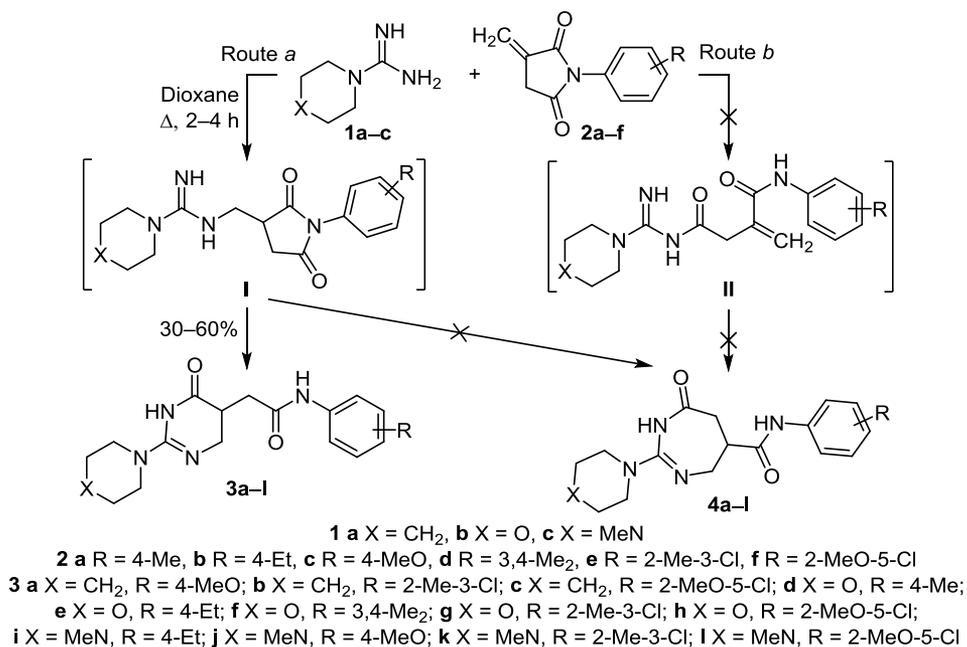
Пиримидиновый цикл является основой структуры многочисленных биологически активных соединений. Несомненный интерес представляют гидрированные производные, на базе которых возможно создание ингибиторов тромбина,¹¹ оксигеназ,¹² различных протеинкиназ,^{13,14} противовирусных¹⁰ и антибактериальных¹⁵

препаратов. Комбинирование пиримидинового цикла с морфолином,¹⁶ пиперидином,¹⁷ пиперазином^{13,14} позволяет существенно улучшить фармакокинетику противовирусных препаратов за счет лучшего связывания со специфическими рецепторами.¹⁶ Таким образом, объединение нескольких фармакофорных центров в одной молекуле представляет несомненный интерес для проектирования новых мультитаргетных препаратов.

В большинстве работ применяется ступенчатый маршрут построения полифункциональных систем. Так, для введения ацетанилидного фрагмента предлагается использовать 2-галогенацетанилиды⁹ или же формировать этот фрагмент из галогенацетата и анилина в многостадийном варианте.¹⁰ Возможно также получать гетарилацетамиды сочетанием полуамидов малоновой кислоты с гетарилбороновыми эфирами.¹⁸

Азиновые циклы сочленяются путем аминирования галоген-,^{14,19} меркапто-¹⁵ или сульфопроизводных¹³ пиримидина. Известен также вариант построения тетрагидропиримидинморфолиновой системы из замещенных гуанидинов и этилакрилата,²⁰ а также вариант синтеза гексагидропиримидинкарбоксамидов из карбамида, алкилизотианида и алкилиденового производного кислоты Мельдрума.²¹

Схема 1



В настоящей работе предлагается эффективный одностадийный способ синтеза 2-(2-амино-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)ацетанилидов **3a-l** рециклизацией *N*-арилитаконимидов **2a-f** карбоксимидоамидами **1a-c**, содержащими фармакоформные пиперидиновый, пиперазиновый и морфолиновый циклы. Публикации, посвященные рециклизации итаконимидов, довольно редкие и ограничиваются работами, описывающими взаимодействие *N*-арилитаконимидов с 3-аминоциклогексен-2-онами²² и 1,2-диаминобензимидазолом.²³

Ранее отмечалось,²⁴ что рециклизация карбоксимидоамидами арилмалеимидов протекает в апротонных растворителях: Me₂CO, диоксане, CHCl₃. Нами установлено, что взаимодействие итаконимидов **2a-f** с карбоксимидоамидами **1a-c** в упомянутых растворителях, а также в спиртах, PhMe, ДМФА, AcOH, на холоде и при нагревании не приводит к образованию продуктов рециклизации. Образующаяся трудноразделимая смесь компонентов, по данным ТСХ, содержит продукты деструкции итаконимидов (анилины) и ряд интенсивно окрашенных соединений неустановленной структуры. Очевидно, в данных условиях преобладающим процессом является кинетически контролируемый сольволиз итаконимида, катализируемый высокосновными карбоксимидоамидами.

Нами установлено, что относительно селективно реакции *N*-арилитаконимидов **2a-f** с карбоксимидоамидами **1a-c** протекают при смешении растворов реагентов в диоксане при температуре кипения и последующем нагревании реакционной смеси в течение 2–4 ч (схема 1). Это, очевидно, указывает на термодинамический контроль каскадного процесса рециклизации. В результате использования такого необычного приема с умеренными выходами 30–60% выделяются 2-(2-амино-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)ацетанилиды **3a-l**, не требующие дальнейшей очистки.

Для взаимодействия бинуклеофилов **1a-c** и имидов **2a-f** теоретически возможны два маршрута. Первой стадией может быть аза-присоединение по реакции Михаэля (путь *a*), после чего аддукты **I** могут рециклизоваться в дигидропиримидин-4-оны **3a-l** или тетрагидро-1,3-дiazепин-4-оны **4a-l**. Альтернативный путь превращения *b* – раскрытие имидного цикла карбоксимидоамидом с образованием линейных аддуктов **II**, продуктом циклизации которых также могут быть соединения **4a-l**. Ранее нами было показано,²⁴ что аддукты **II** не способны к дальнейшей циклизации, что позволяет исключить из рассмотрения путь *b*.

Важными для подтверждения строения образующегося региоизомера являются сигналы протонов двух метиленовых групп и третичного протона в области 2.17–3.52 м. д. Однозначное отнесение сигналов диастереотропных протонов метиленовых групп основано на корреляциях, обнаруженных в спектрах NOESY и ¹H–¹³C HMBSC соединения **3a**.

Двумерный спектр NOESY хорошо иллюстрирует взаимодействия протонов групп CH₂ и метинового протона (рис. 1). Наблюдаются четкие корреляции между двойными дублетами при 2.17 и 2.78 м. д., а также между сигналами 3.03 и 3.46 м. д., что указывает на геминальное положение соответствующих протонов. Кросс-пики с протоном амидной группы NH (9.85 м. д.) позволяют соотнести пару двойных дублетов при 2.17 и 2.78 м. д. с протонами экзометиленового звена.

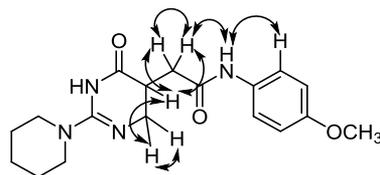


Рисунок 1. Наиболее значимые взаимодействия в спектре NOESY *N*-(4-метоксифенил)-2-[6-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамида (**3a**).

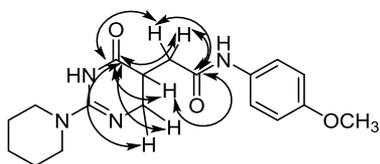


Рисунок 2. Наиболее значимые взаимодействия в спектре ^1H - ^{13}C НМВС *N*-(4-метоксифенил)-2-[6-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамида (**3a**).

Для мультиплета метинового протона при 2.53–2.61 м. д. наблюдаются четкие корреляции с двойными дублетами протонов экзометиленового звена. Однако в спектре NOESY присутствует кросс-пик лишь с одним протоном эндометиленовой группы. Это, очевидно, объясняется заторможенностью конформационных переходов шестичленного цикла, по сравнению с ацетанилидным фрагментом.

В спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения **3a** (рис. 2) наиболее важными для окончательной идентификации структуры являются кросс-пики карбонильных атомов углерода с протонами вицинальных групп. Так, для экзокарбонильного атома углерода (169.6 м. д.) наблюдаются четкие кросс-пики с протонами экзометиленовой группы и метиновым протоном (5-СН) и отсутствует корреляция с протонами эндометиленового звена (4-СН₂). Для атома С-6 (177.6 м. д), напротив, в спектре присутствуют кросс-пики с протонами метиновой и обеих метиленовых групп, равноудаленных от карбонильной. Для соединения **4a** корреляции, очевидно, были бы зеркально противоположны.

Таким образом, нами разработан новый вариант синтеза производных 2-(2-амино-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)ацетанилида на основе регио-селективной рециклизации *N*-арилитаконимидов при их взаимодействии с карбоксимидоамидами. Предположительный каскадный маршрут реакции включает аза-присоединение по типу реакции Михаэля атома азота карбоксимидоамида по активированной кратной связи электрофила и последующее внутримолекулярное трансамидирование интермедиата с одновременной рециклизацией. С целью синтеза гибридных молекул с различной физиологической активностью данный метод планируется распространить и на другие гетероциклические карбоксимидоамиды, в том числе содержащие гидрохинолиновый фрагмент.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Vertex 70. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ при 30°C, внутренний стандарт ТМС. Двумерные спектры NOESY (время смешивания 0.3 с) и ^1H - ^{13}C НМВС соединения **3a** зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Agilent Technologies LCMS 6230В (ионизация электрораспылением). Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30. Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, а

также качественный анализ реакционных смесей осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄; элюенты: MeOH, CHCl₃ и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм в УФ свете и парах иода.

Карбоксамидины **1a–c** и *N*-арилитаконимиды **2a–f** приобретены в компании Alinda Chemical.

Получение *N*-арил-2-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)ацетамидов **3a–l** (общая методика). Растворы 0.01 моль карбоксимидоамида **1a–c** в 20 мл диоксана и 0.01 моль *N*-арилитаконимиды **2a–f** в 10 мл диоксана, нагретые до кипения растворителя, соединяют и кипятят в течение 2–4 ч. Выделившийся осадок отфильтровывают и промывают Me₂CO.

***N*-(4-Метоксифенил)-2-[6-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (**3a**)**. Выход 1.3 г (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 216–217°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3282 (NH), 3178 (NH), 1647 (амид I), 1589 (амид I), 1512 (амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.47–1.56 (4H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.58–1.62 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.17 (1H, д. д., *J* = 15.3, *J* = 8.7, CH₂CO); 2.53–2.61 (1H, м, 5-СН пиримидин); 2.78 (1H, д. д., *J* = 15.3, *J* = 4.8, CH₂CO); 3.03 (1H, т, *J* = 12.1, 4-СН₂ пиримидин); 3.46–3.52 (5H, м, CH₂NCH₂, 4-СН₂ пиримидин); 3.71 (3H, с, OCH₃); 6.85–7.49 (4H, м, H Ar); 7.59 (1H, с, 1-NH); 9.85 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.9; 25.3; 34.9; 36.2; 42.2; 44.7; 55.2; 113.8; 120.6; 132.6; 155.1; 158.7; 169.6; 177.6. Найдено, *m/z*: 345.1921 [M+H]⁺. C₁₈H₂₄N₄O₃. Вычислено, *m/z*: 345.1928.

***N*-(2-Метил-3-хлорфенил)-2-[6-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (**3b**)**. Выход 1.3 г (35%), бесцветные кристаллы, т. пл. 235–236°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3255(NH), 3084 (NH), 1666 (амид I), 1577 (амид I), 1500 (амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.47–1.56 (4H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.58–1.62 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.25–2.29 (4H, м, CH₃, CH₂CO); 2.59–2.68 (1H, м, 5-СН пиримидин); 2.82 (1H, д. д., *J* = 15.2, *J* = 5.7, CH₂CO); 3.05 (1H, т, *J* = 12.3, 4-СН₂ пиримидин); 3.46–3.52 (5H, м, CH₂NCH₂, 4-СН₂ пиримидин); 7.16–7.35 (3H, м, H Ar); 7.63 (1H, с, 1-NH); 9.69 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.1; 23.9; 25.3; 34.7; 36.3; 42.4; 44.8; 124.3; 125.8; 126.7; 133.7; 138.2; 158.5 170.3; 177.5. Найдено, *m/z*: 363.1582 [M+H]⁺. C₁₈H₂₃ClN₄O₂. Вычислено, *m/z*: 363.1589.

***N*-(2-Метокси-5-хлорфенил)-2-[6-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (**3c**)**. Выход 1.2 г (30%), бесцветные кристаллы, т. пл. 226–227°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3288 (NH), 3172 (NH), 1666 (амид I), 1587 (амид I), 1502 (амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.47–1.56 (4H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.58–1.65 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.34 (1H, д. д., *J* = 15.3, *J* = 7.2, CH₂CO); 2.57–2.61 (1H, м, 5-СН пиримидин); 2.83 (1H, д. д., *J* = 15.3, *J* = 5.9, CH₂CO); 3.01 (1H, т, *J* = 12.4, 4-СН₂ пиримидин); 3.42 (1H, д. д., *J* = 12.4, *J* = 6.5, 4-СН₂ пиримидин); 3.46–3.52 (4H, м, CH₂NCH₂); 3.34 (3H, с, OCH₃); 7.02–7.09 (2H, м, H Ar); 7.64 (1H, с, 1-NH); 8.12–8.16 (1H, м, H Ar); 9.55 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.9; 25.3; 35.3; 36.3; 42.2; 44.8; 56.1; 112.5; 120.4; 123.1; 123.9; 128.9; 147.9; 158.6;

170.7; 177.6. Найдено, m/z : 379.1531 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{23}ClN_4O_3$. Вычислено, m/z : 379.1538.

***N*-(4-Метилфенил)-2-[2-(морфолин-4-ил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (3d)**. Выход 1.8 г (55%), бесцветные кристаллы, т. пл. 244–245°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3251 (NH), 3219 (NH), 1585 (амид I), 1656 (амид I), 1492 (амид II), 1284 (C–O–C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.21 (1H, д. д., $J = 15.5$, $J = 5.6$, CH_2CO); 2.24 (3H, с, CH_3); 2.58–2.68 (1H, м, 5-CH пиримидин); 2.80 (1H, д. д., $J = 15.4$, $J = 5.0$, CH_2CO); 3.06 (1H, т, $J = 12.2$, 4- CH_2 пиримидин); 3.42–3.60 (9H, м, OCH_2CH_2N морфолин, 4- CH_2 пиримидин); 7.07–7.47 (4H, м, H Ar); 7.69 (1H, с, 1-NH); 9.87 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.5; 34.9; 36.1; 42.1; 44.1; 65.7; 119.1; 129.1; 131.9; 136.8; 159.2; 169.8; 177.6. Найдено, m/z : 331.1763 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{22}N_4O_3$. Вычислено, m/z : 331.1763.

***N*-(4-Этилфенил)-2-[2-(морфолин-4-ил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (3e)**. Выход 1.4 г (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 228–229°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3246 (NH), 3190 (NH), 1649 (амид I), 1568 (амид I), 1490 (амид II), 1259 (C–O–C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.21 (1H, д. д., $J = 15.4$, $J = 8.5$, CH_2CO); 2.54 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.58–2.65 (1H, м, 5-CH пиримидин); 2.80 (1H, д. д., $J = 15.5$, $J = 5.0$, CH_2CO); 3.06 (1H, т, $J = 12.2$, 4- CH_2 пиримидин); 3.42–3.60 (9H, м, OCH_2CH_2N морфолин, 4- CH_2 пиримидин); 7.10–7.49 (4H, м, H Ar); 7.71 (1H, с, 1-NH); 9.90 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7; 27.6; 35.0; 36.1; 42.1; 44.1; 65.7; 119.2; 127.9; 137.0; 138.4; 159.2; 169.8; 177.6. Найдено, m/z : 345.1921 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, m/z : 345.1928.

***N*-(3,4-Диметилфенил)-2-[2-(морфолин-4-ил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (3f)**. Выход 1.3 г (38%), бесцветные кристаллы, т. пл. 241–242°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3253 (NH), 3188 (NH), 1654 (амид I), 1568 (амид I), 1494 (амид II), 1276 (C–O–C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, CH_3); 2.23 (1H, д. д., $J = 15.2$, $J = 8.6$, CH_2CO); 2.24 (3H, с, CH_3); 2.55–2.65 (1H, м, 5-CH пиримидин); 2.82 (1H, д. д., $J = 15.2$, $J = 5.0$, CH_2CO); 3.07 (1H, т, $J = 12.3$, 4- CH_2 пиримидин); 3.43–3.60 (9H, м, OCH_2CH_2N морфолин, 4- CH_2 пиримидин); 6.93–7.26 (3H, м, H Ar); 7.72 (1H, с, 1-NH); 9.33 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.8; 20.5; 34.5; 36.3; 42.4; 44.2; 65.7; 124.9; 126.4; 130.8; 131.5; 133.9; 134.0; 158.9; 169.9; 177.5. Найдено, m/z : 345.1921 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, m/z : 345.1928.

***N*-(2-Метил-3-хлорфенил)-2-[2-(морфолин-4-ил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (3g)**. Выход 2.2 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 236–237°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3253 (NH), 3188 (NH), 1656 (амид I), 1564 (амид I), 1502 (амид II), 1272 (C–O–C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.22 (3H, с, CH_3); 2.26 (1H, д. д., $J = 15.3$, $J = 8.3$, CH_2CO); 2.59–2.68 (1H, м, 5-CH пиримидин); 2.83 (1H, д. д., $J = 15.2$, $J = 5.3$, CH_2CO); 3.07 (1H, т, $J = 12.3$, 4- CH_2 пиримидин); 3.43–3.63 (9H, м, OCH_2CH_2N морфолин, 4- CH_2 пиримидин); 7.16–7.34 (3H, м, H Ar); 7.75 (1H, с, 1-NH); 9.68 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.1; 34.5; 36.3; 42.5;

44.2; 65.7; 124.3; 125.8; 126.8; 130.3; 133.8; 138.1; 158.8; 170.3; 177.4. Найдено, m/z : 365.1377 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{21}ClN_4O_3$. Вычислено, m/z : 365.1303.

***N*-(2-Метокси-5-хлорфенил)-2-[2-(морфолин-4-ил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (3h)**. Выход 1.5 г (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 214–215°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3253 (NH), 3197 (NH), 1664 (амид I), 1581 (амид I), 1490 (амид II), 1284 (C–O–C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (1H, д. д., $J = 15.3$, $J = 7.4$, CH_2CO); 2.55–2.65 (1H, м, 5-CH пиримидин); 2.83 (1H, д. д., $J = 15.4$, $J = 5.9$, CH_2CO); 3.04 (1H, т, $J = 12.5$, 4- CH_2 пиримидин); 3.43–3.63 (9H, м, OCH_2CH_2N , 4- CH_2 пиримидин); 3.82 (3H, с, OCH_3); 7.03–7.10 (2H, м, H Ar); 8.09–8.13 (1H, м, H Ar); 8.16 (1H, с, 1-NH); 9.48 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 35.2; 36.2; 42.3; 44.8; 56.1; 65.4; 112.5; 120.5; 123.2; 123.9; 128.9; 148.0; 157.6; 170.6; 177.5. Найдено, m/z : 381.1322 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{21}ClN_4O_4$. Вычислено, m/z : 381.1331.

***N*-(4-Этилфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (3i)**. Выход 1.1 г (30%), бесцветные кристаллы, т. пл. 241–242°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3301 (NH), 3190 (NH), 1656 (амид I), 1581 (амид I), 1487 (амид II). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 (3H, т, $J = 7.7$, CH_2CH_3); 2.18 (3H, с, NCH_3); 2.20 (1H, д. д., $J = 15.4$, $J = 8.5$, CH_2CO); 2.29 (4H, т, $J = 4.7$, CH_2NCH_2); 2.54 (2H, к, $J = 7.8$, CH_2CH_3); 2.59–2.67 (1H, м, 5-CH пиримидин); 2.78 (1H, д. д., $J = 15.4$, $J = 4.9$, CH_2CO); 3.04 (1H, т, $J = 12.2$, 4- CH_2 пиримидин); 3.45–3.51 (5H, м, CH_2NCH_2 , 4- CH_2 пиримидин); 7.10–7.48 (4H, м, H Ar); 7.69 (1H, уш. с, 1-NH); 9.91 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.8; 27.6; 35.0; 36.1; 42.3; 43.6; 45.6; 54.2; 119.2; 127.8; 137.1; 138.4; 158.7; 169.8; 177.4. Найдено, m/z : 358.2238 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{27}N_5O_2$. Вычислено, m/z : 358.2244.

***N*-(4-Метоксифенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]ацетамид (3j)**. Выход 1.4 г (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 236–237°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3193 (NH), 3093 (NH), 1656 (амид I), 1550 (амид I), 1481 (амид II). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.17 (1H, д. д., $J = 15.3$, $J = 8.6$, CH_2CO); 2.18 (3H, с, NCH_3); 2.29 (4H, т, $J = 4.9$, CH_2NCH_2); 2.53–2.63 (1H, м, 5-CH пиримидин); 2.77 (1H, д. д., $J = 15.4$, $J = 5.0$, CH_2CO); 3.04 (1H, т, $J = 12.3$, 4- CH_2 пиримидин); 3.40–3.51 (5H, м, CH_2NCH_2 , 4- CH_2 пиримидин); 3.71 (3H, с, OCH_3); 6.84–7.49 (4H, м, H Ar); 7.69 (1H, с, 1-NH); 9.85 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.9; 36.2; 42.4; 43.7; 45.7; 54.2; 55.2; 113.8; 120.6; 132.6; 155.1; 158.7; 169.5; 177.4. Найдено, m/z : 360.2030 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{25}N_5O_3$. Вычислено, m/z : 360.2030.

***N*-(2-Метил-3-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-1,4,5,6-дигидропиримидин-5-ил]ацетамид (3k)**. Выход 2.2 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 262–263°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240 (NH), 3186 (NH), 1660 (амид I), 1591 (амид I), 1504 (амид II). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, NCH_3); 2.22–2.35 (4H, м, CH_3 , CH_2CO); 2.29 (4H, т, $J = 4.7$, CH_2NCH_2); 2.57–2.67 (1H, м, 5-CH пиримидин); 2.78–2.86 (1H, м, CH_2CO); 3.07 (1H, т, $J = 12.4$, 4- CH_2 пиримидин); 3.40–3.48 (5H, м, CH_2NCH_2 , 4- CH_2 пиримидин); 7.16–7.35 (3H, м,

H Ar); 8.56 (1H, с 1-NH); 9.68 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.1; 34.7; 36.3; 42.5; 43.7; 45.6; 54.2; 124.3; 125.8; 126.7; 130.2; 133.8; 138.3; 158.8; 170.3; 177.4. Найдено, m/z : 378.1690 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 378.1698.

N-(2-Метокси-5-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-1,4,5,6-дигидро-1H-пиримидин-5-ил]-ацетамид (3I). Выход 1.6 г (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 221–222°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3249 (NH), 3184 (NH), 1672 (амид I), 1577 (амид I), 1494 (амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, NCH_3); 2.29 (4H, т, $J = 4.9$, CH_2NCH_2); 2.35 (1H, д, д, $J = 15.3$, $J = 7.0$, CH_2CO); 2.53–2.62 (1H, м, 5-CH пиримидин); 2.83 (1H, д, д, $J = 15.3$, $J = 5.8$, CH_2CO); 3.03 (1H, т, $J = 12.5$, 4- CH_2 пиримидин); 3.40–3.52 (5H, м, CH_2NCH_2 , 4- CH_2 пиримидин); 3.82 (3H, с, OCH_3); 7.04–7.09 (2H, м, H Ar); 8.11 (1H, с, H Ar); 8.25 (1H, с 1-NH); 9.40 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 35.3; 36.2; 42.3; 43.7; 45.6; 54.2; 56.1; 112.5; 120.5; 123.1; 123.9; 128.9; 147.9; 158.8; 170.7; 177.5. Найдено, m/z : 394.1647 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 394.1647.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C синтезированных соединений, а также двумерные спектры ^1H – ^{13}C HMBC, ^1H – ^{13}C HSQC и NOESY соединения **3a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-74-10097).

ИК и масс-спектры записаны на спектрометрах Центра коллективного пользования научным оборудованием Воронежского государственного университета.

Список литературы

- Bisi, A.; Gobbi, S.; Belluti, F.; Rampa, A. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 1759.
- Gattrell, W.; Johnstone, C.; Patel, S.; Smith, C. S.; Scheel, A.; Schindler, M. *Drug Discovery Today* **2013**, *18*, 692.
- Fu, R.-g.; Sun, Y.; Sheng, W.-b.; Liao, D.-f. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 195.
- Grivennikov, S. I.; Greten, F. R.; Karin, M. *Cell* **2010**, *140*, 883.
- Zhou, J.; Jiang, X.; He, S.; Jiang, H.; Feng, F.; Liu, W.; Qu, W.; Sun, H. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 8881.
- Wulling, F. *J. Pharm. Era* **1893**, *10*, 397.
- Siddharth, S.; Vittal, R. R. *Arch. Microbiol.* **2019**, *201*, 737.
- Ferris, R. G.; Hazen, R. J.; Roberts, G. B.; St. Clair, M. H.; Chan, J. H.; Romines, K. R.; Freeman, G. A.; Tidwell, J. H.; Schaller, L. T.; Cowan, J. R.; Short, S. A.; Weaver, K. L.; Selleseth, D. W.; Moniri, K. R.; Boone, L. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4046.
- Gu, S.-X.; Zhang, X.; He, Q.-Q.; Yang, L.-M.; Ma, X.-D.; Zheng, Y.-T.; Yang, S.-Q.; Chen, F.-E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4220.
- Babkov, D. A.; Valuev-Elliston, V. T.; Paramonova, M. P.; Ozerov, A. A.; Ivanov, A. V.; Chizhov, A. O.; Khandazhinskaya, A. L.; Kochetkov, S. N.; Balzarini, J.; Daelemans, D.; Pannecouque, C.; Seley-Radtke, K. L.; Novikov, M. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1069.
- Reiner, J. E.; Siev, D. V.; Araldi, G.-L.; Cui, J. J.; Ho, J. Z.; Reddy, K. M.; Mamedova, L.; Vu, P. H.; Lee, K.-S. S.; Minami, N. K.; Gibson, T. S.; Anderson, S. M.; Bradbury, A. E.; Nolan, T. G.; Semple, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1203.
- Boehm, T. L.; Cristie, L. C.; Devadas, B.; Madsen, H. M.; Maruffo, L.; Selness, S. WO Patent 2006/040666 A1.
- Khan, I.; Tantray, M. A.; Hamid, H.; Alam, M. S.; Kalam, A.; Shaikh, F.; Shah, A.; Hussain, F. *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *87*, 764.
- Usui, Y.; Uehara, F.; Hiki, S.; Watanabe, K.; Tanaka, H.; Shouda, A.; Yokoshima, S.; Aritomo, K.; Adachi, T.; Fukunaga, K.; Sunada, S.; Nabeno, M.; Saito, K.-I.; Eguchi, J.-i.; Yamagami, K.; Asano, S.; Tanaka, S.; Yuki, S.; Yoshii, N.; Fujimura, M.; Horikawa, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3726.
- Xu, L.; Zhang, L.; Bryant, C. M.; Kim, C. U. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2601.
- Tzara, A.; Xanthopoulos, D.; Kourounakis, A. P. *ChemMedChem* **2020**, *15*, 392.
- Chaltin, P.; Debyser, Z.; De Maeyer, M.; Marchand, A.; Smets, W.; Voet, A.; Christ, F. WO Patent 2011/015641 A1.
- Moon, P. J.; Yin, S.; Lundgren, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13829.
- Katamreddy, S. R.; Carpenter, A. J.; Ammala, C. E.; Boros, E. E.; Brashear, R. L.; Briscoe, C. P.; Bullard, S. R.; Caldwell, R. D.; Conlee, C. R.; Croom, D. K.; Hart, S. M.; Heyer, D. O.; Johnson, P. R.; Kashatus, J. A.; Minick, D. J.; Peckham, G. E.; Ross, S. A.; Roller, S. G.; Samano, V. A.; Sauls, H. R.; Tadepalli, S. M.; Thompson, J. B.; Xu, Y.; Way, J. M. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10972.
- Wendelin, W.; Riedl, R. *Monatsh. Chem.* **1985**, *116*, 237.
- Habibi, A.; Tarameshloo, Z. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, *8*, 287.
- Kovygin, Yu. A.; Shikhaliev, Kh. S.; Krysin, M. Yu.; Potapov, A. Yu.; Ledenyova, I. V.; Kosheleva, Ye. A.; Vandyshev, D. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 748. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 748.]
- Vandyshev, D. Yu.; Shikhaliev, Kh. S.; Kokonova, A. V.; Potapov, A. Yu.; Kolpakova, M. G.; Sabynin, A. L.; Zubkov, F. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 493. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 493.]
- Shikhaliev, Kh. S.; Kovygin, Yu. A.; Potapov, A. Yu.; Sabynin, A. L.; Kosheleva, E. A. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* **2017**, *66*, 86. [Изв. АН, Сер. хим. **2017**, 86.]