

Новые конъюгаты пурина с N-гетероциклами: синтез и противогриппозная активность

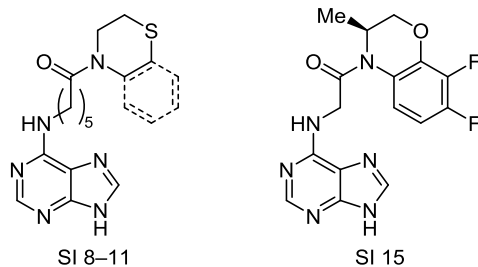
Виктор П. Краснов^{1,2*}, Владимир В. Зарубаев³, Дмитрий А. Груздев^{1,2},
Ольга А. Воздвиженская¹, Сергей А. Вакаров¹, Вера В. Мусияк¹,
Евгений Н. Чулаков¹, Александрин С. Волобуева³,
Екатерина О. Синегубова³, Марина А. Ежикова¹, Михаил И. Кодесс^{1,2},
Галина Л. Левит¹, Валерий Н. Чарушин^{1,2}

¹ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. Софьи Ковалевской, 22/20, Екатеринбург 620108, Россия; e-mail: ca@ios.uran.ru

² Химико-технологический институт
Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 28, Екатеринбург 620062, Россия

³ Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,
ул. Мира, 14, Санкт-Петербург 197101, Россия; e-mail: zarubaev@gmail.com

Поступило 30.11.2020
Принято после доработки 4.02.2021



SI 8–11
SI 15
Anti-influenza (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)) activity

Конденсацией 6-[(9H-пурин-6-ил)амино]гексановой кислоты с гетероциклическими аминами синтезирован ряд новых амидов. Изучена противовирусная активность полученных соединений, а также конъюгатов пурина, в которых 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин связан с положением 6 пурина через фрагмент ω-аминокислот с различной длиной полиметиленовой цепи, в отношении вирусов гриппа А и В *in vitro*. Показано, что производные пурина обладают умеренной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1). Противогриппозная активность и цитотоксичность конъюгатов с 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазином зависит от длины линкерного фрагмента.

Ключевые слова: ω-аминокислоты, гетероциклические амины, 6-хлорпурин, вирусы гриппа А и В, противовирусная активность.

Грипп является одним из наиболее распространенных заболеваний на планете.^{1,2} Начиная с 1918 г. в мире произошло четыре крупнейшие пандемии гриппа, и в настоящее время это заболевание ежегодно уносит жизни до 500000 человек.^{3–5} Серьезной проблемой борьбы с гриппом является развитие лекарственной устойчивости. Так, современные штаммы гриппа отличаются высокой устойчивостью к действию римантадина; кроме того, существуют осельтамивир-резистентные штаммы.^{6,7} В связи с этим актуальной является проблема разработки новых эффективных и низкотоксичных противогриппозных агентов. Соединения, обладающие высокой активностью в отношении вируса гриппа

А, обнаружены среди производных пурина,⁸ пуриновых нуклеозидов^{9,10} и их аналогов¹¹ (рис. 1). Показано высокое сродство некоторых 7-алкилпроизводных гуанина к субъединице РВ2 полимеразы вируса гриппа.^{12,13}

Среди 6-замещенных производных пурина **1a–j** (рис. 2), содержащих фрагмент 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина, нами ранее был обнаружен ряд соединений, обладающих значительной активностью в отношении вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1 или HSV-1), в том числе в отношении ацикловир-резистентного штамма.^{14–16} Наибольшую активность среди изученных соединений проявили конъюгаты **1e,f**, содержащие фрагменты 6-аминогекса-

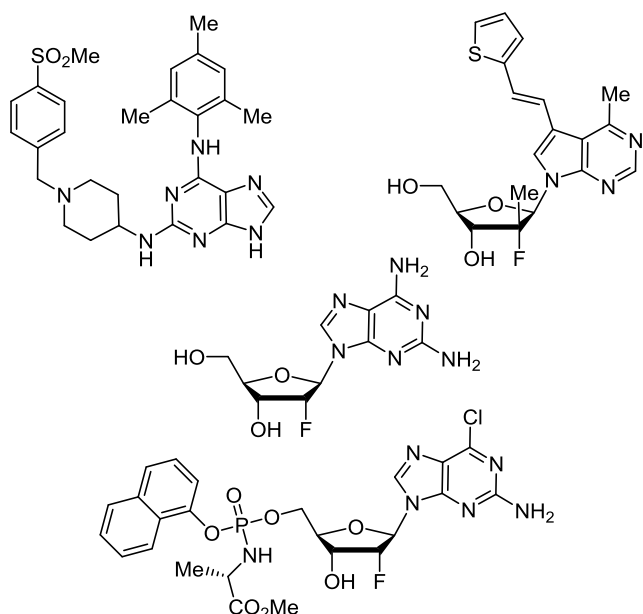


Рисунок 1. Производные пурина, активные в отношении вируса гриппа А.

новой и 8-аминооктановой кислот соответственно.^{14,15} Противогерпетическая активность соединения **1e** существенно зависела от абсолютной конфигурации хирального центра в фрагменте 3-метил-7,8-дифтор-бензоксазина: наибольшей активностью против ВПГ-1 обладал (*S*)-энантиомер **1e**.

В настоящей работе мы синтезировали ряд новых конъюгатов пурина, содержащих фрагменты других *N*-гетероциклов, и исследовали активность этих соединений, а также соединения **1e** и его структурных аналогов с различной длиной линкерного фрагмента в отношении вирусов гриппа А и В. Соединения **1a–j**, в том числе (*S*)-энантиомер **1e**, получали по ранее описанной методике.^{14,16} (*S*)-Энантиомер **1a** синтезировали по аналогии с рацематом (*RS*)-**1a**¹⁴ из энантиомерно чистого

Схема 1

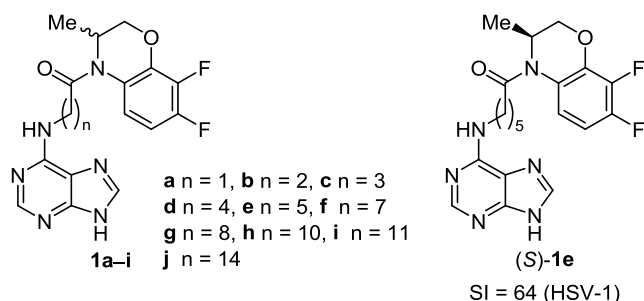
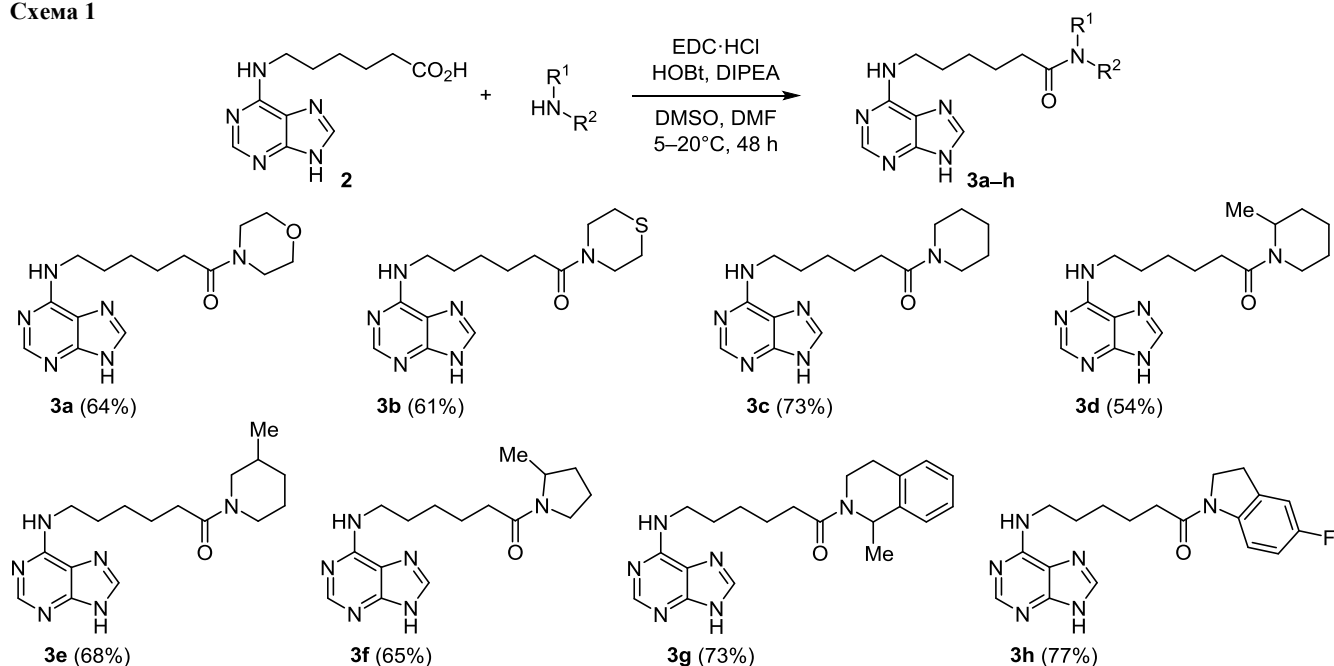


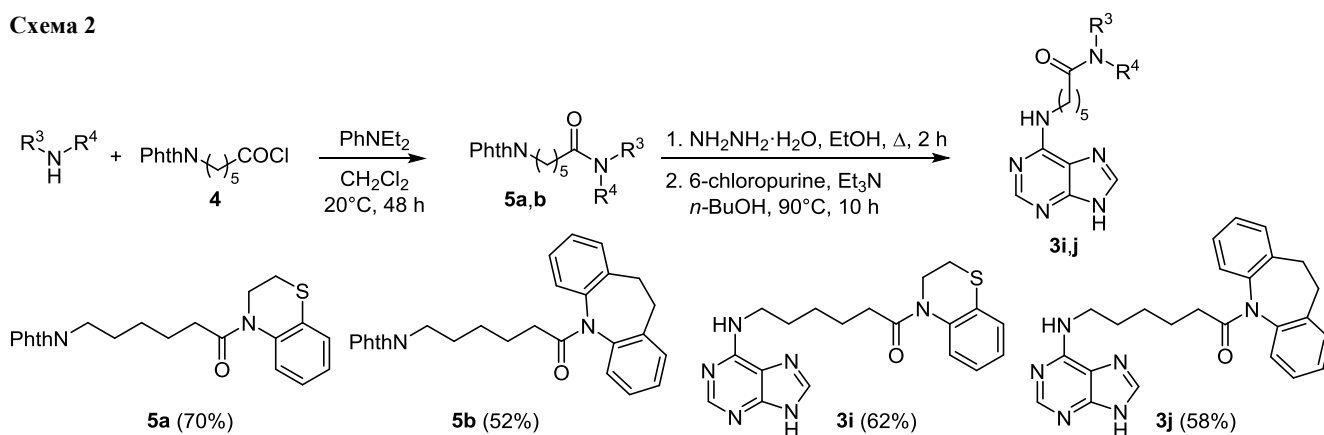
Рисунок 2. Конъюгаты пурина с 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазином **1a–j**, обладающие противогерпетической активностью.

(*S*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазина, полученного с помощью разработанного нами ранее метода кинетического разделения рацемических аминов под действием хлорангидридов хиральных кислот.^{17–21} Ацилирование (*S*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазина хлорангидридом *N*-фталойлглицина с последующим удалением фталойльной защитной группы гидролизом и нуклеофильным замещением хлора в 6-хлорпурине привело к конъюгату (*S*)-**1a**. Энантиомерная чистота (*ee* >99%) соединения (*S*)-**1a** подтверждена методом хиральной ВЭЖХ.

Синтез соединений **3a–h** осуществляли путем конденсации 6-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]гексановой кислоты (**2**)^{22,23} с соответствующими аминами карбодимидным методом под действием гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (EDC·HCl) в присутствии 1-гидроксибензотриазола (HOBT) в качестве вспомогательного нуклеофила и *N,N*-диэтилпропилэтиламина (DIPEA) в качестве вспомогательного основания (схема 1). Выходы целевых соединений составляли 54–77% после хроматографической очистки (соединения **3a–g**) или перекристаллизации (соединение **3h**).

Конъюгаты пурина **3i,j** с менее основными аминами были получены методом, аналогичным ранее исполь-

Схема 2



зованному нами для синтеза конъюгатов пурина и 2-аминопурина с хиральными гетероциклическими аминами.^{14,16,24} Ацилирование 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазина и 10,11-дигидро-5*H*-дibenzo[*b,f*]азепина хлорангидридом 6-фталимидогексановой кислоты (**4**)²⁵, удаление фталойльной защиты в соединениях **5a,b** под действием гидразингидрата в кипящем EtOH и последующее нуклеофильное замещение атома хлора в 6-хлорпурине гладко приводили к целевым соединениям **3i,j** (схема 2).

Исследование противовирусной активности синтезированных соединений проводили в отношении эталонного штамма вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) при помощи теста на подавление вирусиндуцированного цитопатического действия (ЦПД) в культуре клеток MDCK (табл. 1) по ранее описанной методике.²⁶ Соединения, проявившие активность в отношении вируса гриппа А, тестировали на способность ингибировать репродукцию вируса гриппа B/Florida/4/2006 (табл. 2). Вирусы гриппа были получены из коллекции вирусных штаммов Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. В качестве препарата сравнения использовали осельтамивир (в форме карбоксилата) – препарат, применяемый для лечения гриппа. Жизнеспособность инфицированных и здоровых клеток оценивали с помощью метилтетразолиевого теста.²⁷

Изученные конъюгаты пурина отличались умеренной активностью в отношении вируса гриппа А (табл. 1). Значение индекса селективности SI не превышало 15; (*S*)-энантиомер *N*-(пурин-6-ил)глицилпроизводного 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазина (*S*)-**1a** оказался заметно активнее рацемата (*RS*)-**1a** (SI 6). Среди (пурин-6-ил)аминогексаноилпроизводных других *N*-гетероциклов наибольшей противогриппозной активностью отличались производные тиоморфолина **3b** (SI 8), 2-метилпирролидина **3f** (SI 10) и бензотиазина **3i** (SI 11).

Как видно из приведенных данных (табл. 1), токсичность соединений **1a–i** (за исключением соединения **1g**) нарастала с увеличением длины алифатического линкера. Противовирусная активность в этом ряду соединений в целом увеличивалась (за исключением соединений **1b,d**), что выражалось в уменьшении значения IC_{50} . Оптимальными характеристиками обладали соединения (*S*)-**1a**, **1c** и (*RS*)-**1e**, имеющие низкую токсичность и относительно высокий индекс селективности (15, 10

Таблица 1. Цитотоксичность и противовирусная активность соединений **1a–j** и **3a–j** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в культуре клеток MDCK*

Соединение	CC_{50} ,** мкг/мл	IC_{50} ,*** мкг/мл	SI* ⁴
(<i>RS</i>)- 1a (n = 1)	>300	49.2	6
(<i>S</i>)- 1a (n = 1)	>300	20 ± 1.5	15
1b (n = 2)	251 ± 18	>100	3
1c (n = 3)	>300	29 ± 4	10
1d (n = 4)	297 ± 11	80 ± 10	4
(<i>RS</i>)- 1e (n = 5)	113 ± 7	14 ± 2	8
(<i>S</i>)- 1e (n = 5)	10 ± 1	>4	2
1f (n = 7)	2 ± 0.1	>1.1	2
1g (n = 8)	8.3 ± 1	>3.7	2
1h (n = 10)	0.21 ± 0.01	>0.13	2
1i (n = 11)	0.18 ± 0.02	0.11 ± 0.01	2
1j (n = 14)	1.8 ± 0.2	>1.1	2
3a	>300	46 ± 6	6
3b	170 ± 12	20 ± 3	8
3c	>300	>300	1
3d	13 ± 1	>11	1
3e	11 ± 1	8 ± 2	1
3f	>300	29 ± 4	10
3g	27 ± 2	6 ± 1	4
3h	>300	>300	1
3i	35.3 ± 2	3.3 ± 0.4	11
3j	14.4 ± 1	>11	1
Осельтамивир	>200	0.3	>667

* Множественность инфицирования 0.01 TCID₅₀ на клетку. Результаты учитывали через 72 ч инкубации, представлены результаты трех независимых опытов.

** CC_{50} – концентрация соединения, вызывающая гибель 50% культивируемых клеток.

*** IC_{50} – концентрация соединения, ингибирующая развитие вирусиндуцированного ЦПД на 50%.

*⁴ SI – индекс селективности, вычисленный как отношение $\text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$.

и 8 соответственно). Важно, что близкие, хотя и более низкие, показатели активности эти соединения проявляли и в отношении вируса гриппа В (SI 8, 3 и 8 соответственно) (табл. 2), что может свидетельствовать о воздействии этих соединений на консервативную мишень, имеющуюся у вирусов гриппа А и В.

Таким образом, нами впервые получен ряд производных пурина, содержащих фрагменты *N*-гетероциклов и 6-аминогексановой кислоты в качестве линкера. Установлено, что соединения данной группы, а также конъюгаты пурина, содержащие другие ω-аминокислоты в качестве линкера, обладают умеренной

Таблица 2. Цитотоксичность и противовирусная активность соединений **1a, c, e** и **3b, f, i** в отношении вируса гриппа В/Florida/4/2006 в культуре клеток MDCK*

Соединение	CC ₅₀ ,** мкг/мл	IC ₅₀ ,*** мкг/мл	SI* ⁴
(S)- 1a	>300	6 ± 5	8
1c	>300	90 ± 11	3
1e	81 ± 6	9.8 ± 2	8
3b	58.8 ± 3	26 ± 3	2
3f	>300	44	7
3i	45.6 ± 2	7 ± 1	7

* Множественность инфицирования 0.01 TCID₅₀ на клетку. Результаты учитывали через 72 ч инкубации, представлены результаты трех независимых опытов.

** CC₅₀ – концентрация соединения, вызывающая гибель 50% культивируемых клеток.

*** IC₅₀ – концентрация соединения, ингибирующая развитие вирусиндуцированного ЦПД на 50%.

*⁴ SI – индекс селективности, вычисленный как отношение CC₅₀/IC₅₀.

активностью в отношении вируса гриппа А в опытах *in vitro*. Противогриппозная активность конъюгатов пурина и 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазина имела в целом тенденцию к увеличению с удлинением линкерного фрагмента. Во многих случаях низкие значения индекса селективности были связаны с высокой токсичностью тестируемых соединений в отношении здоровых клеток.

Следует отметить, что структура гетероциклического фрагмента оказывала решающее влияние на показатели биологической активности изученных конъюгатов пурина. Оптимальными характеристиками обладали 1-(2-метилпирролидин-1-ил)-6-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]гексан-1-он и 1-(2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензотиазин-4-ил)-6-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]гексан-1-он с индексами селективности 10 и 11 соответственно. При этом цитотоксичность пуринового производного, содержащего фрагмент бензотиазина, была на порядок выше по сравнению с цитотоксичностью соединения, содержащего в том же положении 2-метилпирролидин. Максимальную цитотоксичность проявляли 1-(2-метилпиперидин-1-ил)-6-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]гексан-1-он, 1-(3-метилпиперидин-1-ил)-6-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]гексан-1-он и 1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-6-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]гексан-1-он со свободным или аннелированным метилпиперидиновым заместителем, а также 1-(10,11-дигидро-5*H*-добензо[*b*,*f*]азепин-5-ил)-6-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]гексан-1-он, содержащий фрагмент добензо[*b*,*f*]азепина. Полученные результаты указывают на то, что среди 6-замещенных производных пурина в дальнейшем могут быть обнаружены соединения с высокой противовирусной активностью.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F записаны на приборе Bruker Avance 500 (500, 126 и 470 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆ при 100°C (соединения (S)-**1a**, **3d–g, i** и **5a**) или комнатной температуре (остальные соединения). Внутренние стандарты – ТМС (для спектров ЯМР ¹H), C₆F₆ (для спектров ЯМР ¹⁹F) или сигнал растворителя DMSO-*d*₆ (39.5 м. д. для спектров ЯМР ¹³C). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C проведено на основании гетероядерных экспериментов ¹H–¹³C HSQC

и ¹H–¹³C HMBC на примере соединений **3b** (при комнатной температуре) и **3d** (при 100°C). Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400 II. Температуры плавления определены на приборе SMP3 (Barloworld Scientific, Великобритания). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинках Sorbfil (ООО Имид, Россия). Флеш-хроматография проведена на Silica gel 60 (230–400 меш) (Alfa Aesar, Великобритания). ВЭЖХ соединения (S)-**1a** проведена на хроматографе Agilent-1100 (Agilent Technologies, США), снабженном колонкой S,S-Whelk-O1 (250 × 4.6 мм, 5 мкм) (Regis Technologies, США); элюент MeOH–H₂O, 7:3, скорость элюирования 0.8 мл/мин, детектирование при 265 нм.

Растворители очищены по стандартным методикам. Соединения **1a–j** (в том числе (S)-**1e**) описаны нами ранее.^{14,16} 6-[(9*H*-Пурин-6-ил)амино]гексановая кислота (**2**)^{22,23} и хлорангидрид 6-фталамидогексановой кислоты (**4**)²⁵ получены по литературным методикам. 1-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин получен из 1-метилизохинолина в результате бензилирования по литературному методу²⁸ с последующим восстановлением бромида *N*-бензил-1-метилизохинолина под действием NaBH₄ и дебензилированием под действием H₂ в присутствии 10% Pd/C по литературному методу,²⁹ общий выход по трем стадиям составил 87%. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина идентичны описанным в литературе.³⁰

Полугидрат 1-[(3*S*)-3-метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин-4-ил]-2-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]этан-1-она ((S)-1a**)** получают по методике синтеза соединения (RS)-**1a**¹⁴ из 6-хлорпурина и (S)-3-метил-4-(*N*-фталоилглицил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазина. Выход 0.51 г (36%), светло-желтый порошок, т. пл. 207–208°C (с разл.), [α]_D²⁰ +91° (с 0.5, MeOH), >99% ee, ВЭЖХ: *t*_{(S)-1a} 15.9 мин (*t*_{(R)-1a} 20.9 мин). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.20 (3H, д, *J* = 6.9, CH₃); 4.25 (1H, д, д, *J* = 11.0, *J* = 2.8, 2-CH₂); 4.37 (1H, д, д, *J* = 11.0, *J* = 1.5, 2-CH₂); 4.55 (1H, д, д, *J* = 16.6, *J* = 4.6, CH₂ глицин); 4.71 (1H, д, д, *J* = 16.6, *J* = 4.8, CH₂ глицин); 4.81 (1H, к. д. д, *J* = 6.9, *J* = 2.8, *J* = 1.5, Н-3); 6.88 (1H, д, д, д, *J* = 9.9, *J* = 9.9, *J* = 8.2, Н-6); 7.20 (1H, уш. с, CH₂НН); 7.68 (1H, д, д, д, *J* = 9.5, *J* = 5.4, *J* = 2.5, Н-5); 8.02 (1H, уш. с, Н-8 пурин); 8.18 (1H, с, Н-2 пурин); 12.63 (1H, уш. с, 9-НН пурин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.0 (CH₃); 42.6 (NCH₂ глицин); 44.6 (C-3); 69.6 (C-2); 107.0 (д, *J* = 17.9, C-6); 118.9 (C-5 пурин); 119.0 (C-5); 121.6 (C-4a); 135.8 (д, *J* = 8.3, C-8a); 139.0 (д, д, *J* = 243.4, *J* = 15.3, C-8); 139.3 (C-8 пурин); 146.7 (д, *J* = 237.5, C-7); 150.1 (C-4 пурин); 152.0 (C-2 пурин); 153.6 (C-6 пурин); 168.2 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.15 (1F, д, д, д, *J* = 20.1, *J* = 7.1, *J* = 1.4, F-8); 20.50–20.63 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 52.23; Н 4.10; N 22.61; F 10.00. C₁₆H₁₄F₂N₆O₂·0.5H₂O. Вычислено, %: С 52.03; Н 4.09; N 22.76; F 10.29.

Получение 6-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]гексан-1-онов **3a–g** (общая методика). К охлажденной до 5°C суспензии 0.50 г (2.00 ммоль) 6-[(9*H*-пурин-6-ил)амино]гексановой кислоты (**2**) в смеси 8 мл ДМФА и 2 мл ДМСО при перемешивании добавляют 0.43 мл (2.48 ммоль) DIPEA, 0.37 г (2.4 ммоль) HOBT·H₂O и 3.0 ммоль соответ-

ствующего амина. К полученной смеси через 15 мин при 5°C небольшими порциями добавляют 0.58 г (3.0 ммоль) EDC·HCl. Реакционную смесь перемешивают до растворения реагентов и выдерживают при 20°C в течение 48 ч, затем выливают в 200 мл смеси H₂O и льда. Полученную смесь экстрагируют *n*-BuOH (5 × 40 мл). Органический слой промывают 10% раствором лимонной кислоты (3 × 50 мл), H₂O (3 × 50 мл) и упаривают при пониженном давлении досуха. Остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃–MeOH, 9:1). Фракции, содержащие целевой продукт, упаривают; в некоторых случаях остаток после упаривания промывают 20 мл Me₂CO (соединения **3d–f**) или EtOAc (соединение **3g**).

1-(Морфолин-4-ил)-6-[(9H-пурин-6-ил)амино]гексан-1-он (3a). Выход 0.41 г (64%), бежевый порошок, т. пл. 164–165°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30–1.36 (2H, м, CH₂); 1.49–1.55 (4H, м, 2CH₂); 2.29 (2H, т, *J* = 7.4, CH₂); 3.40–3.48 (10H, м, 5CH₂); 7.61 (1H, уш. с, NH); 8.07 (1H, с, H-8 пуриин); 8.17 (1H, уш. с, H-2 пуриин); 12.86 (1H, уш. с, 9-NH пуриин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.5; 26.1; 29.0; 31.9; 39.5 (перекрывается ДМСО-*d*₆); 41.3; 45.4; 66.1 (2C); 118.2; 138.7; 149.9; 152.3; 154.2; 170.8. Найдено, %: С 56.63; Н 7.04; N 26.14. C₁₅H₂₂N₆O₂. Вычислено, %: С 56.59; Н 6.97; N 26.40.

6-[(9H-Пуриин-6-ил)амино]-1-(тиоморфолин-4-ил)-гексан-1-он (3b). Выход 0.41 г (61%), бежевый порошок, т. пл. 188–189°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34 (2H, кв, *J* = 7.5, 4-CH₂ гексанон); 1.52 (2H, кв, *J* = 7.5, 3-CH₂ гексанон); 1.60 (2H, кв, *J* = 7.3, 5-CH₂ гексанон); 2.29 (2H, т, *J* = 7.4, CH₂CO); 2.49–2.51 (2H, м, SCH₂ перекрывается ДМСО-*d*₆); 2.56–2.58 (2H, м, SCH₂); 3.46 (2H, уш. с, HNCH₂); 3.66–3.70 (4H, м, CH₂NCH₂); 7.62 (1H, уш. с, NH); 8.08 (1H, с, H-8 пуриин); 8.18 (1H, уш. с, H-2 пуриин); 12.87 (1H, уш. с, 9-NH пуриин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.5 (C-3); 26.1 (C-4); 26.5 и 27.1 (SCH₂SCH₂); 28.9 (C-5); 32.2 (C-2); 39.5 (C-6 перекрывается ДМСО-*d*₆); 43.5 и 47.6 (SCH₂NCH₂); 118.6 (C-5 пуриин); 138.4 (C-8 пуриин); 149.3 (C-6 пуриин); 152.3 (C-2 пуриин); 154.4 (C-4 пуриин); 170.6 (C=O). Найдено, %: С 53.90; Н 6.70; N 25.26; S 9.59. C₁₅H₂₂N₆OS. Вычислено, %: С 53.87; Н 6.63; N 25.13; S 9.59.

1-(Пиперидин-1-ил)-6-[(9H-пуриин-6-ил)амино]гексан-1-он (3c). Выход 0.47 г (73%), бежевый порошок, т. пл. 157–158°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.29–1.62 (12H, м, 6CH₂); 2.26 (2H, т, *J* = 7.4, CH₂); 3.34–3.39 (4H, м, CH₂NCH₂); 3.45 (2H, уш. с, HNCH₂); 7.62 (1H, уш. с, NH); 8.06 (1H, с, H-8 пуриин); 8.16 (1H, уш. с, H-2 пуриин); 12.86 (1H, с, 9-NH пуриин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 12.2; 14.7; 25.3; 26.1 (2C); 29.0; 32.2; 39.5 (перекрывается ДМСО-*d*₆); 41.8; 45.9; 118.7; 138.4; 149.3; 152.3; 154.5; 170. Найдено, %: С 60.57; Н 7.84; N 26.44. C₁₆H₂₄N₆O. Вычислено, %: С 60.74; Н 7.65; N 26.56.

1-(2-Метилпиперидин-1-ил)-6-[(9H-пуриин-6-ил)амино]гексан-1-он (3d). Выход 0.36 г (54%), бесцветный порошок, т. пл. 142–144°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.09 (3H, д, *J* = 6.6, CH₃); 1.22–1.30 (1H, м, 5-CH пиперидин); 1.36–1.68 (11H, м, 5-CH пиперидин, 5CH₂); 2.20–2.31 (2H, м, CH₂CO); 2.79–2.85 (1H, м, 6-CH пиперидин); 3.59 (2H, уш. с, HNCH₂); 3.92 (1H, уш. с, 6-CH пиперидин); 4.44 (1H, уш. с, 2-CH пиперидин);

6.99 (1H, уш. с, NH); 7.98 (1H, с, H-8 пуриин); 8.17 (1H, с, H-2 пуриин); 12.47 (1H, уш. с, 9-NH пуриин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 15.3 (CH₃); 17.8 (C-4 пиперидин); 24.2 (C-3); 24.9 (C-5 пиперидин); 25.7 (C-4); 28.7 (C-5); 29.4 (C-3 пиперидин); 32.0 (C-2); 37.5 (C-6 пиперидин); 39.5 (C-6 перекрывается ДМСО-*d*₆); 44.6 (C-2 пиперидин); 118.0 (C-5 пуриин); 138.1 (C-8 пуриин); 150.0 (C-6 пуриин); 151.8 (C-2 пуриин); 154.0 (C-4 пуриин); 169.9 (C=O). Найдено, %: С 61.87; Н 8.15; N 25.61. C₁₇H₂₆N₆O. Вычислено, %: С 61.79; Н 7.93; N 25.43.

1-(3-Метилпиперидин-1-ил)-6-[(9H-пуриин-6-ил)амино]гексан-1-он (3e). Выход 0.45 г (68%), бесцветный порошок, т. пл. 171–173°C. Спектр ЯМР ¹H (25°C), δ, м. д. (*J*, Гц): смесь конформеров (или ротамеров) в соотношении 50:50: 0.81–0.84 (3H, м, CH₃); 1.02–1.11 (1H, м, CH); 1.17–1.71 (10H, м, 5CH₂); 2.18 (0.5H, д, *J* = 12.4, *J* = 10.8, CH); 2.25–2.29 (2H, м, CH₂); 2.48–2.50 (0.5H, м, CH перекрывается ДМСО-*d*₆); 2.90 (0.5H, д, *J* = 13.3, *J* = 10.5, CH); 2.86–2.92 (0.5H, м, CH); 3.46 (2H, уш. с, CH₂); 3.66–3.74 (1H, м, CH); 4.16–4.21 (1H, м, CH); 7.62 (1H, уш. с, NH); 8.06 (1H, с, H-8 пуриин); 8.16 (1H, уш. с, H-2 пуриин); 12.87 (1H, с, 9-NH пуриин). Спектр ЯМР ¹H (100°C), δ, м. д. (*J*, Гц): один конформер: 0.84 (3H, д, *J* = 6.7, CH₃); 1.06–1.14 (1H, м, CH); 1.25–1.74 (10H, м, 5CH₂); 2.27 (2H, т, *J* = 7.3, CH₂); 2.39–2.55 (1H, м, CH перекрывается ДМСО-*d*₆); 2.79 (1H, уш. с, CH); 3.57 (2H, т, *J* = 6.0, *J* = 5.6, NCH₂); 3.88 (2H, уш. с, NCH₂); 6.96 (1H, уш. с, NH); 7.95 (1H, уш. с, H-8 пуриин); 8.15 (1H, с, H-2 пуриин); 12.45 (1H, уш. с, 9-NH пуриин). Спектр ЯМР ¹³C (25°C), δ, м. д.: смесь конформеров (или ротамеров) в соотношении 50:50: 18.8 (2C); 24.4; 24.7; 25.4; 26.1; 28.9; 30.5; 31.3; 32.1; 32.3; 32.5 (2C); 39.5 (2NCH₂ перекрывается ДМСО-*d*₆); 41.3; 45.4; 48.2; 52.2; 118.7; 138.4; 149.3; 152.3; 154.5; 170.1. Найдено, %: С 61.78; Н 8.14; N 25.68. C₁₇H₂₆N₆O. Вычислено, %: С 61.79; Н 7.93; N 25.43.

1-(2-Метилпирролидин-1-ил)-6-[(9H-пуриин-6-ил)амино]гексан-1-он (3f). Выход 0.41 г (65%), бесцветный порошок, т. пл. 138–140°C. Спектр ЯМР ¹H (25°C), δ, м. д. (*J*, Гц): смесь конформеров (или ротамеров) в соотношении 65:35: 1.04 (1.95H, д, *J* = 6.3, CH₃); 1.08 (1.05H, д, *J* = 6.2, CH₃); 1.29–1.37 (2H, м, CH₂); 1.45–1.63 (5H, м, CH₂); 1.74–1.95 (3H, м, CH₂); 2.16–2.32 (2H, м, CH₂); 3.25–3.50 (4H, м, 2NCH₂ перекрываются H₂O); 3.95–4.01 (1H, м, NCH); 7.63 (1H, уш. с, NH); 8.06 (1H, с, H-8 пуриин); 8.16 (1H, уш. с, H-2 пуриин); 12.87 (1H, с, 9-NH пуриин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: преобладающий конформер: 19.3; 23.3; 24.1; 26.1; 29.0; 31.3; 33.9; 39.5 (NCH₂ перекрывается ДМСО-*d*₆); 46.1; 51.8; 118.6; 138.4; 149.3; 152.3; 154.4; 170.0; минорный конформер: 20.9; 21.3; 24.6; 26.2; 29.0; 32.6; 33.0; 39.5 (NCH₂ перекрывается ДМСО-*d*₆); 45.0; 52.2; 118.6; 138.4; 149.3; 152.3; 154.4; 170.1. Найдено, %: С 60.83; Н 7.57; N 26.44. C₁₆H₂₄N₆O. Вычислено, %: С 60.74; Н 7.65; N 26.56.

1-(1-Метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-6-[(9H-пуриин-6-ил)амино]гексан-1-он (3g). Выход 0.55 г (73%), бесцветный порошок, т. пл. 171–173°C. Спектр ЯМР ¹H (25°C), δ, м. д. (*J*, Гц): смесь конформеров (или ротамеров) в соотношении 65:35: 1.31 (1.95H, д, *J* = 6.8, CH₃); 1.34–1.40 (2H, м, CH₂); 1.44 (1.05H, д, *J* = 6.7,

CH₃); 1.50–1.64 (4H, м, 2CH₂); 2.27–2.47 (2H, м, CH₂); 2.68–3.00 (2H, м, CH₂); 3.37–3.50 (3H, м, CH₂); 3.87 (0.65H, д, т, $J = 13.3$, $J = 4.0$, CH₂); 4.45 (0.35H, д, д, $J = 13.0$, $J = 5.1$, $J = 2.8$, CH₂); 5.11 (0.35H, к, $J = 6.5$, CH изохинолин); 5.46 (0.65H, к, $J = 6.7$, CH изохинолин); 7.11–7.22 (4H, м, H Ar); 7.63 (1H, уш. с, NH); 8.06 (1H, с, H-8 пурин); 8.16 (1H, уш. с, H-2 пурин); 12.87 (1H, с, 9-NH пурин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: преобладающий конформер: 21.4; 24.6; 26.1; 28.8; 29.0; 32.6; 38.7; 39.5 (NCH₂, перекрывается ДМСО-*d*₆); 47.5; 118.7; 126.1 (2C); 126.9; 128.5; 133.7; 138.4; 138.5; 149.3; 152.3; 154.4; 170.4; минорный конформер: 22.8; 24.7; 28.0; 29.0; 32.2; 34.2; 39.5 (2NCH₂, перекрываются ДМСО-*d*₆); 50.8; 118.7; 125.9; 126.3; 126.9; 128.7; 133.9; 138.2; 138.4; 149.3; 152.3; 154.4; 170.3. Найдено, %: С 66.43; Н 6.99; N 22.45. C₂₁H₂₆N₆O. Вычислено, %: С 66.64; Н 6.92; N 22.21.

6-[(9H-Пурин-6-ил)амино]-1-(5-фтор-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)гексан-1-он (3h). К раствору 206 мг (0.83 ммоль) 6-(пурин-6-ил)аминогексановой кислоты (**2**) в 2 мл ДМСО добавляют 0.43 мл (2.48 ммоль) DIPEA, 159 мг (0.83 ммоль) EDC·HCl, 127 мг (0.83 ммоль) НОВт·Н₂O и раствор 114 мг (0.83 ммоль) 5-фториндолина в (1 мл) ДМСО. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при 20°C, затем выливают в 40 мл Н₂O. Осадок отфильтровывают, сушат, затем растворяют в 2 мл ДМСО и добавляют 50 мл Me₂CO. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход 235 мг (77%), белый порошок, т. пл. 247–250°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.35–1.42 (2H, м, CH₂); 1.58–1.66 (4H, м, 2CH₂); 2.43 (2H, т, $J = 7.3$, CH₂CO); 3.12 (2H, т, $J = 8.4$, H-3 индолин), 3.43–3.53 (2H, м, NHCH₂); 4.09 (2H, т, $J = 8.4$, H-2 индолин); 6.94 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 8.5$, $J = 2.5$, H-6 индолин); 7.08 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 2.5$, H-4 индолин); 7.63 (1H, уш. с, NH); 8.05 (1H, с, H-2 пурин); 8.05 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 5.4$, H-7 индолин); 8.16 (1H, уш. с, H-8 пурин); 12.86 (1H, с, 9-NH пурин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 23.8; 26.0; 27.3; 29.0; 34.6; 39.5 (перекрывается ДМСО-*d*₆); 47.6; 111.9 (д, $J = 24.0$); 112.8 (д, $J = 23.1$); 116.5 (д, $J = 8.0$); 118.7; 134.1 (д, $J = 8.6$); 138.4; 139.5; 149.3; 152.3; 154.5; 158.1 (д, $J = 238.7$); 170.6. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (J , Гц): 42.28 (т, д, $J = 8.9$, $J = 5.4$, F-5 индолин). Найдено, %: С 61.76; Н 5.69; N 22.63; F 5.28. C₁₉H₂₁FN₆O. Вычислено, %: С 61.94; Н 5.75; N 22.81; F 5.16.

Получение N-(6-фталимидогексаноил)аминов 5a,b (общая методика). Раствор 2.1 г (7.51 ммоль) хлорангидрида 6-фталимидогексановой кислоты (**4**) в 20 мл CH₂Cl₂ добавляют к раствору 7.51 ммоль соответствующего амина и 1.2 мл (7.51 ммоль) *N,N*-диэтиламина в 20 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 2 сут, затем последовательно промывают 4 М HCl (3 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (5 × 10 мл), 5% раствором NaHCO₃ (3 × 10 мл) и H₂O (3 × 10 мл). Органический слой сушат над MgSO₄, упаривают досуха. Остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент гексан–EtOAc, 1:1 или PhH–EtOAc, 9:1).

2-[6-(2,3-Дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил)-6-оксогексил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (5a). Выход 2.07 г (70%), бесцветный порошок, т. пл. 127–128°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.22–1.28 (2H, м, CH₂); 1.50–

1.58 (4H, м, 2 CH₂); 2.38 (2H, т, $J = 7.3$, CH₂); 3.15 (2H, т, $J = 5.9$, CH₂); 3.54 (2H, т, $J = 7.1$, CH₂); 3.83 (2H, т, $J = 5.9$, CH₂); 7.07–7.12 (2H, м, H Ar); 7.18–7.22 (1H, м, H Ar); 7.25–7.29 (1H, м, H Ar); 7.78–7.83 (4H, м, H фталид). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.4; 25.7; 27.7; 28.1; 33.0; 37.2; 40.9; 123.0 (2C); 124.3; 126.2; 126.8; 126.8; 128.6; 131.6 (2C); 134.3 (2C); 137.8; 167.9 (2C); 171.3. Найдено, %: С 67.22; Н 5.41; N 7.04; S 7.97. C₂₂H₂₂N₂O₃S. Вычислено, %: С 66.98; Н 5.62; N 7.10; S 8.13.

2-[6-(10,11-Дигидро-5H-добензо[*b,f*]азепин-5-ил)-6-оксогексил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (5b). Выход 1.7 г (52%), светло-желтый порошок, т. пл. 123–124°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.16–1.23 (2H, м, CH₂); 1.47–1.55 (4H, м, 2CH₂); 1.99 (1H, д, т, $J = 15.1$, $J = 7.5$, CH); 2.31 (1H, д, т, $J = 15.1$, $J = 7.5$, CH); 2.70–2.82 (2H, м, CH₂Ar); 3.16–3.28 (2H, м, CH₂Ar); 3.52 (2H, т, $J = 7.0$, NHCH₂); 7.18 (3H, с, H Ar); 7.22–7.32 (4H, м, H Ar); 7.39 (1H, д, $J = 7.2$, H Ar); 7.82–7.88 (4H, м, H фталид). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.0; 25.9; 27.7; 29.5; 30.1; 33.1; 37.2; 123.0 (2C); 126.1; 127.1; 127.2; 127.8; 128.3; 128.7; 130.0; 130.3; 131.5 (2C); 134.3 (3C); 134.7; 137.0; 140.7; 141.8; 167.9 (2C); 171.5. Найдено, %: С 76.44; Н 6.05; N 6.36. C₂₈H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: С 76.69; Н 5.98; N 6.39.

Получение 6-[(9H-пурин-6-ил)амино]гексан-1-онов 3i,j (общая методика). К раствору 3.91 ммоль соединения **5a** или **5b** в 14 мл EtOH добавляют 343 мкл (7.04 ммоль) гидразингидрата. Смесь кипятят в течение 2 ч, затем упаривают досуха. К остатку добавляют 14 мл 2 М HCl, выдерживают при 5°C в течение 12 ч. Осадок отфильтровывают. К фильтрату добавляют NaOH до pH 9, затем экстрагируют CHCl₃ (3 × 20 мл). Органический слой сушат над MgSO₄, упаривают досуха. К остатку добавляют 8 мл *n*-BuOH, полученный раствор добавляют к раствору 0.57 г (3.71 ммоль) 6-хлорпурина и 0.88 мл (6.31 ммоль) Et₃N в 8 мл *n*-BuOH. Реакционную смесь выдерживают при 90°C в течение 10 ч, затем добавляют 9 мл *n*-BuOH. Раствор последовательно промывают 1 М HCl (3 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (5 × 10 мл) и H₂O (3 × 10 мл) и упаривают. Остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃–EtOH, 95:5).

1-(2,3-Дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил)-6-[(9H-пурин-6-ил)амино]гексан-1-он (3i). Выход 0.88 г (62%), бесцветный порошок, т. пл. 150–151°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.29–1.35 (2H, м, CH₂); 1.52–1.59 (4H, м, 2CH₂); 2.40 (2H, т, $J = 7.3$, CH₂CO); 3.16 (2H, т, $J = 5.9$, CH₂S); 3.22 (1H, уш. с, NH перекрывается H₂O); 3.54 (2H, т, $J = 6.5$, NHCH₂); 3.85 (2H, т, $J = 5.9$, CH₂); 7.07–7.12 (2H, м, H Ar); 7.19–7.29 (3H, м, 2H Ar, NH); 8.02 (1H, с, H-8 пурин); 8.18 (1H, с, H-2 пурин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.6; 25.8; 28.1; 28.9; 33.1; 39.5 (перекрывается ДМСО-*d*₆); 41.1; 118.6; 124.3; 126.2; 126.7; 126.8; 128.4; 137.8; 138.4; 149.4; 152.3; 154.4; 171.4. Найдено, %: С 59.56; Н 5.96; N 21.72; S 8.47. C₁₉H₂₂N₆OS. Вычислено, %: С 59.66; Н 5.80; N 21.97; S 8.38.

1-(10,11-Дигидро-5H-добензо[*b,f*]азепин-5-ил)-6-[(9H-пурин-6-ил)амино]гексан-1-он (3j). Выход 0.92 г (58%), светло-желтый порошок, т. пл. 111–112°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.22–1.29 (2H, м, CH₂); 1.48–1.56 (4H, м, 2CH₂); 1.98–2.04 (1H, м, CH); 2.28–2.35 (1H, м, CH); 2.70–2.79 (2H, м, CH₂); 3.17–3.26 (2H, м,

CH₂); 3.43 (2H, уш. с, CH₂); 7.16–7.38 (8H, м, H Ar); 7.64 (1H, уш. с, NH); 8.10 (1H, с, H-8 пурин); 8.18 (1H, с, H-2 пурин); 12.90 (1H, с, 9-NH пурин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.2; 26.0; 28.9; 29.5; 30.1; 33.2; 39.5 (перекрывается ДМСО-d₆); 117.7; 126.1; 127.1 (2C); 127.8; 128.3; 128.7; 129.9; 130.2; 134.7; 137.0; 138.9; 140.7; 141.8; 150.2; 152.1; 153.9; 171.5. Найдено, %: С 67.75; Н 6.19; N 19.04. C₂₅H₂₆N₆O·H₂O. Вычислено, %: С 67.55; Н 6.35; N 18.91.

Исследование цитотоксических свойств соединений 1 и 3 а–j. Из исследуемых соединений готовят серию трехкратных разведений (300–3.7 мкг/мл), после чего вносят их в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK. Планшеты инкубируют в течение 72 ч при 36°C. Анализ выживаемости клеток проводят при помощи метилтетразолиевого теста: в лунки вносят раствор МТТ, который под действием митохондриальных ферментов переходит в нерастворимое фиолетовое производное формазана.²¹ Планшеты с клетками выдерживают в течение 2 ч. Осадок растворяют в ДМСО (0.1 мл на лунку). Оптическую плотность в лунках измеряют на планшетном фотометре Thermo Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывают значение СС₅₀, то есть концентрацию соединения, приводящую к снижению оптической плотности вдвое по сравнению с лунками без добавления соединения.

Исследование противовирусной активности соединений 1 и 3 а–j проводят при помощи теста на снижение степени цитопатического действия. В опытах используют вирусы гриппа А/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и В/Florida/4/2006. Изучаемые соединения в диапазоне концентраций вносят к клеткам в лунках планшета, инкубируют в течение 1 ч, затем клетки заражают вирусом в дозе 0.01 TCID₅₀ на клетку. Клетки инкубируют в течение 72 ч, после чего проводят анализ выживаемости клеток при помощи метилтетразолиевого теста, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывают 50% ингибирующую концентрацию для каждого соединения, то есть концентрацию, которая на 50% снижает степень вирусной деструкции клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 19-13-00231) с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.

Список литературы

- MacKellar, L. *Popul. Dev. Rev.* **2007**, *33*, 429.
- Beigel, J. H. *Crit. Care Med.* **2008**, *36*, 2660.
- Paules, C.; Subbarao, K. *Lancet* **2017**, *390*, 697.
- Krammer, F.; Smith, G. J. D.; Fouchier, R. A. M.; Peiris, M.; Kedzierska, K.; Doherty, P. C.; Palese, P.; Shaw, M. L.; Treanor, J.; Webster, R. G.; García-Sastre, A. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2018**, *4*, 3.
- Global Influenza Strategy 2019–2030*, WHO, https://www.who.int/influenza/global_influenza_strategy_2019_2030/en/, 2019.
- Hussain, M.; Galvin, H. D.; Haw, T. Y.; Nutsford, A. N.; Husain, M. *Infect. Drug Resist.* **2017**, *10*, 121.
- Lampejo, T. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2020**, *39*, 1201.
- Kang, D.; Fang, Z.; Huang, B.; Zhang, L.; Liu, H.; Pannecouque, C.; Naesens, L.; De Clercq, E.; Zhan, P.; Liu, X. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 568.
- Tuttle, J. V.; Tisdale, M.; Krenitsky, T. A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 119.
- Meneghesso, S.; Vanderlinden, E.; Brancale, A.; Balzarini, J.; Naesens, L.; McGuigan, C. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 415.
- Lin, C.; Sun, C.; Liu, X.; Zhou, Y.; Hussain, M.; Wan, J.; Li, M.; Li, X.; Jin, R.; Tu, Z.; Zhang, J. *Antiviral Res.* **2016**, *129*, 13.
- Hooker, L.; Sully, R.; Handa, B.; Ono, N.; Koyano, H.; Klumpp, K. *Biochemistry* **2003**, *42*, 6234.
- Pautus, S.; Sehr, P.; Lewis, J.; Fortuné, A.; Wolkerstorfer, A.; Szolar, O.; Guilligay, D.; Lunardi, T.; Décout, J.-L.; Cusack, S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8915.
- Krasnov, V. P.; Musiyak, V. V.; Vozdvizhenskaya, O. A.; Galegov, G. A.; Andronova, V. L.; Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Vigorov, A. Yu.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Levit, G. L.; Charushin, V. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *30*, 4811.
- Krasnov, V. P.; Levit, G. L.; Musiyak, V. V.; Gruzdev, D. A.; Charushin, V. N. *Pure Appl. Chem.* **2020**, *92*, 1277.
- Vozdvizhenskaya, O. A.; Andronova, V. L.; Galegov, G. A.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 490. [Химия гетероцикл. соединений **2021**, *57*, 490.]
- Krasnov, V. P.; Gruzdev, D. A.; Levit, G. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1471.
- Chulakov, E. N.; Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Sadretdinova, L. Sh.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 948. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 926.]
- Slepukhin, P. A.; Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 955. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 932.]
- Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Levit, G. L.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1240.
- Vakarov, S. A.; Gruzdev, D. A.; Sadretdinova, L. Sh.; Kodess, M. I.; Tumashov, A. A.; Gorbunov, E. B.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 437. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 437.]
- Lettré, H.; Ballweg, H. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1960**, *633*, 171.
- García-Raso, A.; Terrón, A.; Balle, B.; López-Zafra, A.; Frontera, A.; Barceló-Oliver, M.; Fiol, J. J. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 12236.
- Krasnov, V. P.; Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Vigorov, A. Yu.; Musiyak, V. V.; Matveeva, T. V.; Tumashov, A. A.; Levit, G. L.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 412.
- Guénin, E.; Monteil, M.; Bouchemal, N.; Prangé, T.; Lecouvey, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3380.
- Elkina, N. A.; Burgart, Y. V.; Shchegolkov, E. V.; Krasnykh, O. P.; Maslova, V. V.; Triandafilova, G. A.; Solodnikov, S. S.; Muryleva, A. A.; Misiurina, M. A.; Slita, A. V.; Zarubaev, V. V.; Saloutin, V. I. *J. Fluorine Chem.* **2020**, *240*, 109648.
- Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.
- Müller, G.; Dach, R.; Kröhnke, F. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1978**, 1889.
- Buchs, P.; Brossi, A. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 681.
- Wu, J.; Wang, C.; Tang, W.; Pettman, A.; Xiao, J. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 9525.