

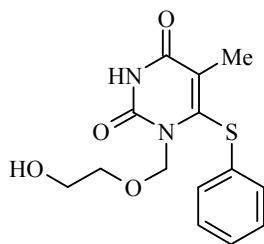
М. С. Новиков¹, А. Н. Гейсман^{1*}

**МЕТОДЫ СИНТЕЗА 6-ЗАМЕЩЁННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА – СТРУКТУРНОЙ ОСНОВЫ
ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ
(ОБЗОР)**

Рассмотрены методы синтеза производных урацила и его аналогов, содержащих в качестве заместителей в положении 6 гетероцикла арилсульфанильную, арилселанильную, бензильную группы, а также фенокси-, фениламиногруппы и бензоильный фрагмент.

Ключевые слова: 6-бензилурацил, 6-бензоилурацил, тимин, урацил, 6-(фениламино)урацил, 6-(фенилселанил)урацил, 6-(фенилсульфанил)урацил, 6-феноксиурацил, цитозин.

Производные урацила и его аналогов, содержащие арильные заместители, которые связаны коротким мостиком с положением 6 пиримидинового цикла, являются важными структурными блоками, используемыми для получения одной из наиболее изучаемых групп нуклеозидных ингибиторов фермента обратной транскриптазы ВИЧ – аналогов 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилсульфанил)тимина (ГЭФТ) (**1a**).



ГЭФТ (**1a**)

Развитие химии ГЭФТ преимущественно происходило по пути модификации мостика, связывающего арильный фрагмент с гетероциклом урацила. Сложившееся в результате этого разнообразие методологий функционализации пиримидинового ядра, а также синтезов *de novo* делает ГЭФТ-подобные структуры интересными объектами с точки зрения химии гетероциклических производных.

Фармакологическое действие аналогов ГЭФТ подробно рассмотрено в обзорах [1, 2], а методы модифицирования структуры заместителей в положении 6 ядра урацила, – в обзорах [3, 4]. В настоящей работе акцентировано внимание на методы, позволяющие варьировать структуру и состав мостика, связывающего арильный и гетероциклический фрагменты, а также стратегии синтеза 6-замещённых урацилов путём циклизации с образованием шестичленного гетероциклического фрагмента. В разделах 1 и 2 описаны способы получения 6-(фенилсульфанил)- и 6-(фенилселанил)производных урацила. Раздел 3 посвящён синтезу 6-арилметилпроизводных урацила и их аналогов,

а также синтезу аннелированных производных 6-бензилурацила. В разделах 4–6 рассмотрены методы получения структур, содержащих в качестве мостика между гетероциклическим и ароматическим фрагментами атом кислорода, NH-группу или карбонильную группу.

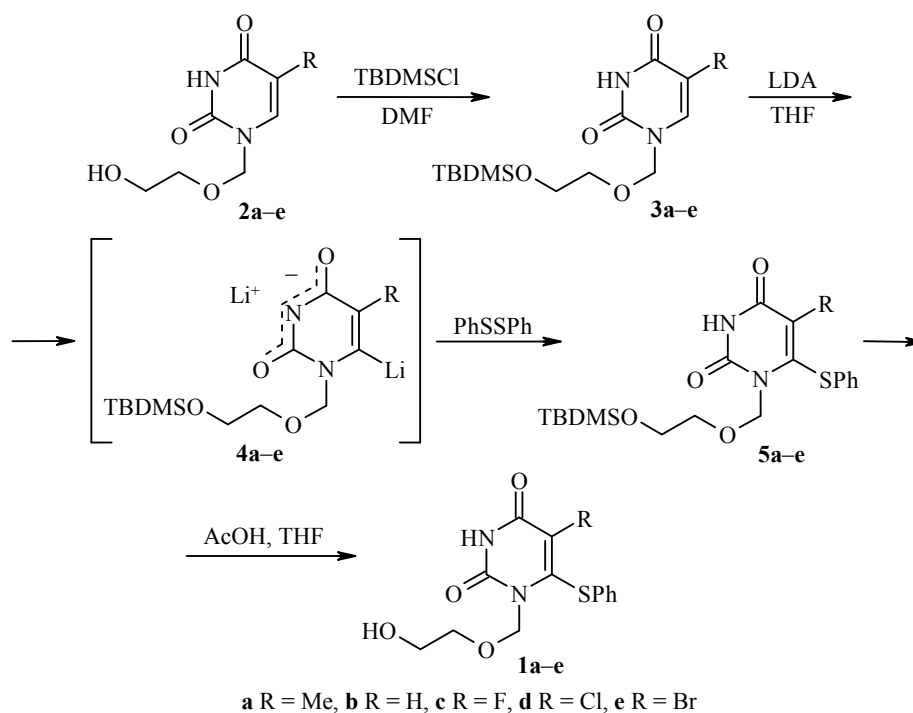
1. СИНТЕЗ 1-ЗАМЕЩЁННЫХ 5-АЛКИЛ-6-(ФЕНИЛСУЛЬФАНИЛ)УРАЦИЛОВ

В настоящее время описано несколько способов синтеза ГЭФТ и его аналогов:

- 1) введение арилсульфанильной группы в урацил литированием;
- 2) введение арилсульфанильной группы в урацил нуклеофильным замещением галогена в 6-хлорпиримидинах;
- 3) взаимодействие реактива Гриньяра, полученного из 6-галогенурацила, и *S*-фенилбензолсульфонотиолата;
- 4) циклизация исходных этил[2-алкил-3,3-бис(метилсульфанил)]акрилатов с последующим превращением промежуточных 6-метилсульфанилурацилов в ГЭФТ и его аналоги;
- 5) модификация положений 5 и 4 в ГЭФТ и его аналогах;
- 6) введение алкильных и алкенильных заместителей в положение 1 6-(арилсульфанил)урацилов.

1.1. Функционализация литиевых солей N(1)-замещённых урацилов

Один из методов получения ГЭФТ и его аналогов включает четыре стадии. Первая из них заключается в обработке исходных 1-[(2-гидрокси-этокси)метил]урацилов **2a–e** *tert*-бутилдиметилсилилхлоридом (TBDMSCl) в растворе ДМФА в присутствии имидазола. Образующиеся при этом силильные

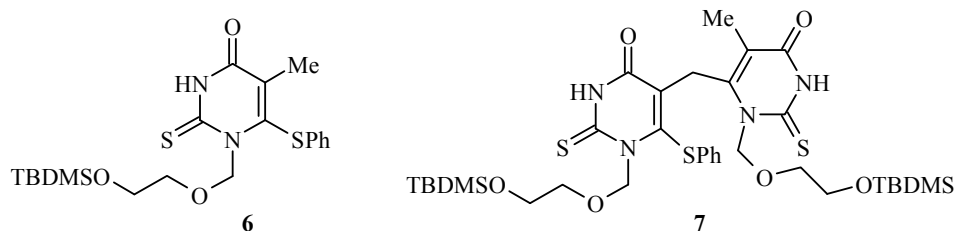


эферы **3a–e** обрабатывают 2.5-кратным избытком диизопропиламида лития (LDA) в ТГФ при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, что приводит к дилитиевым солям **4a–e**. Взаимодействие последних с 2-кратным мольным избытком дифенилдисульфида ведёт к 6-(фенилтио)производным **5a–e** с выходами 26–92%, кислотный гидролиз которых даёт желаемые аналоги ГЭФТ **1a–e** [5].

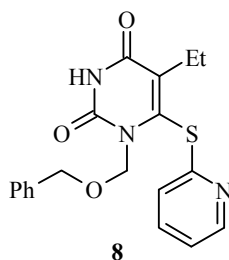
Исследования показали, что литирование защищённых уридинов и производных ациклоуридина протекает региоспецифично по положению 6 в случае использования в качестве литирующего агента LDA [6, 7], а применение *n*-бутиллития как альтернативного литирующего агента с последующей обработкой литиевой соли электрофилами ведёт к образованию только 5-замещённых производных [8] или смеси 5- и 6-замещённых продуктов [9].

На выход продуктов замещения по положению 6 существенное влияние оказывает наличие заместителя в положении 5 пиримидинового цикла. Алкильные заместители в значительной степени понижают выход, очевидно, за счёт стерического и электронного эффектов [10]. Высокий выход 6-(арилсульфанил)урацилов (более 90%) наблюдается в случае 5-фторпроизводных [11]. Вероятно, небольшой объём атома фтора и электронный эффект, повышающий кислотность протона в положении 6 урацильного кольца, способствуют более полной конверсии соответствующих соединений **2** в 6-арилсульфанилпроизводные.

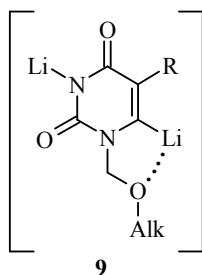
Литирование с успехом протекает и в случае 1-замещённых 2-тиоурацилов. 2-Тиопроизводное **6** было синтезировано аналогично соединениям **1** с выходом 79% [12]. Однако, помимо вещества **6**, в качестве побочного продукта в реакции образуется соединение **7** (выход 17%). Данное соединение является, вероятно, результатом процесса присоединения–отщепления между образовавшимся соединением **6** и его дилитиевой солью в связи с депротонированием метильной группы, что подтверждается ранее полученными литературными данными [13].



В случае синтеза 1-(алкоксиметил)- и 1-(бензилоксиметил)производных схема синтеза упрощается, поскольку отсутствуют стадии введения защитной группы и её удаления [10]. При обработке дилитиевой соли 1-(бензилоксиметил)-5-этилурацила 2,2'-дипиридилдисульфидом образуется 6-(2-пиридилсульфанил)производное **8** с выходом 43% [14].



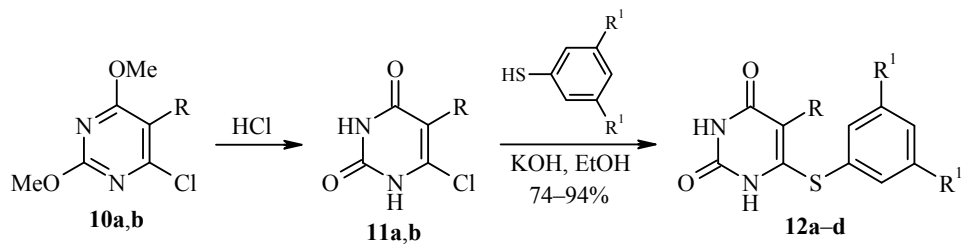
Относительно высокая стабильность дилитиевых солей **4**, по-видимому, связана с тем, что атом кислорода в алкоксиметильном заместителе способен образовывать с ионом лития внутримолекулярный комплекс, имеющий структуру **9**. 5-Алкилурацилы, содержащие в положении 1 алкильные, алкенильные и алкоксильные заместители, в отличие от своих 1-алкоксиметильных аналогов, не способны образовывать стабильные литиевые соли. Поэтому вышеописанный метод непригоден для получения их 6-арилсульфанилпроизводных. Однако они с успехом могут быть получены другими методами. Их синтез описан в разделах 1.3 и 1.5.



1.2. Синтез 6-(арилсульфанил)урацилов из 6-галоген- и 6-(*n*-толуолсульфонил)производных пиримидина

Данный метод имеет некоторые преимущества перед описанным выше: реакции протекают в достаточно мягких условиях и используются относительно доступные реагенты. Разработано несколько вариантов этого метода, в которых исходными веществами служат производные урацила, содержащие атом галогена в положении 6, либо 2,4-диметокси-6-хлорпиримидины.

Использование 5-алкил-6-хлорурацила в качестве исходного соединения для синтеза аналогов ГЭФТ впервые было предложено в работе [15]. Необходимые 5-алкил-6-хлорурацилы **11a,b** получают гидролизом 5-алкил-2,4-диметокси-6-хлорпиримидинов **10a,b** в кипящей конц. HCl. Далее соединения **11a,b** обрабатывают эквимолярным количеством тиофенола в присутствии KOH в растворе кипящего абс. этанола, что ведёт к замещению галогена на арилсульфанильную группу и образованию целевых 6-(арилсульфанил)урацилов **12a-d**.

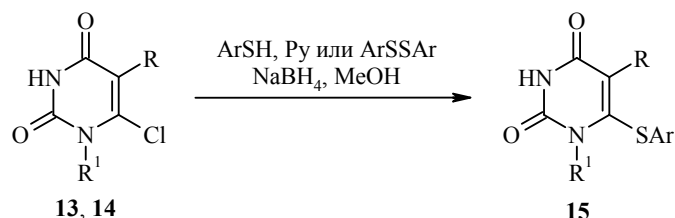


10, 11 a R = Et, **b** R = *i*-Pr; **12 a,b** R = Et, **c,d** R = *i*-Pr; **a,c** R¹ = H; **b,d** R¹ = Me

6-(Фенилсульфанил)урацил получен обработкой 6-хлорурацила тиофенолом в присутствии карбоната калия в среде этиленгликоля [16].

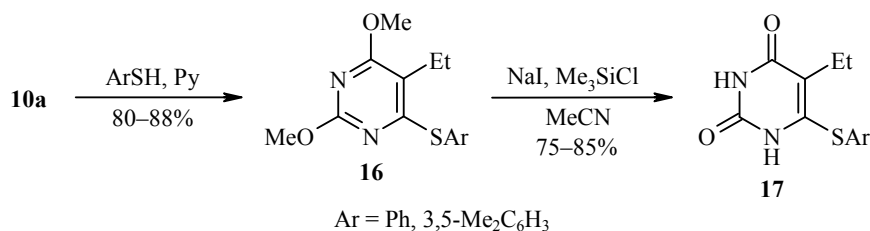
Метод введения арилсульфанильной группы, основанный на использовании в качестве исходных соединений 1-замещённых 6-хлорурацилов, описан в работах [13–17]. Так, соединения **15** были получены кипячением

эквимольных количеств 1-бензил-6-хлорурацила (**13**) и тиофенолов в растворе пиридина [18] или конденсацией 5-алкил-6-хлорурацилов **14** с диарилдисульфидом в присутствии NaBH_4 в растворе метанола [17]. В работе [19] представлен удобный способ получения 6-хлорурацила из 2,4,6-трихлорпиримидина и показана возможность введения бензильной группы в качестве заместителя при атоме N-1 6-хлорурацила.

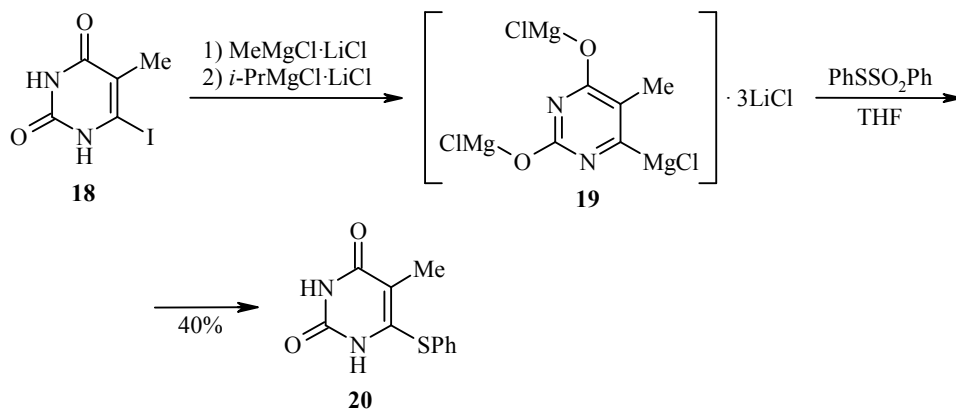


13 R = H, R¹ = Bn; **14** R = Me, Et, *i*-Pr, R¹ = H, CH₂OMe, CH₂OEt, CH₂OBn
Ar = замещённый фенил, 1-нафтил, 2-нафтил

В другом методе синтеза 6-(арилсульфанил)урацилов из 2,4-диметокси-6-хлорпиримидинов используют иную последовательность синтетических стадий: вначале замещают хлор арилсульфанильной группой, а затем проводят деметилирование. Например, обработка 2,4-диметокси-6-хлор-5-этилпиримидина (**10a**) двукратным избытком тиофенола или 3,5-диметилтиофенола при кипячении в пиридине даёт соответствующие 6-арилсульфанил-2,4-диметокси-5-этилпиримидины **16** с высокими выходами [20]. Деметилированием соединений **16**, которое осуществляют обработкой 2.5–3.0-кратным избытком NaI и Me₃SiCl в безводном ацетонитриле, получают целевые 6-арилсульфанил-5-этилурацилы **17**.

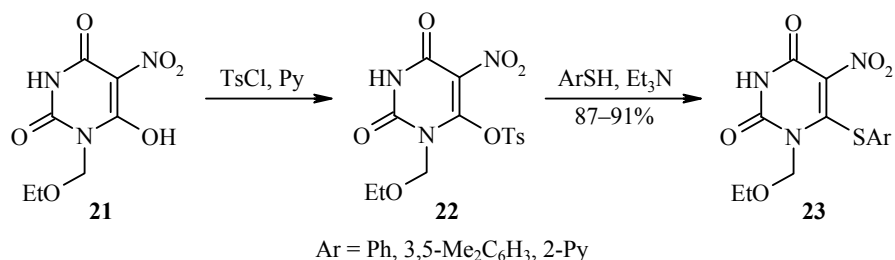


Предложен метод введения фенилсульфанильной группы в положение 6 урацильного кольца, в котором 6-иод-5-метилурацил (**18**) вначале обрабатывали двукратным избытком метилмагнийхлорида в присутствии такого же количества LiCl [21]. На полученную при этом димагниеую соль действовали



1.3-кратным избытком комплекса изопропилмагнийхлорида и LiCl, в результате чего образовался реакционноспособный интермедиат **19**, который при обработке *S*-фенилбензолсульфотиолатом в ТГФ с умеренным выходом дал 5-метил-6-(фенилсульфанил)урацил (**20**).

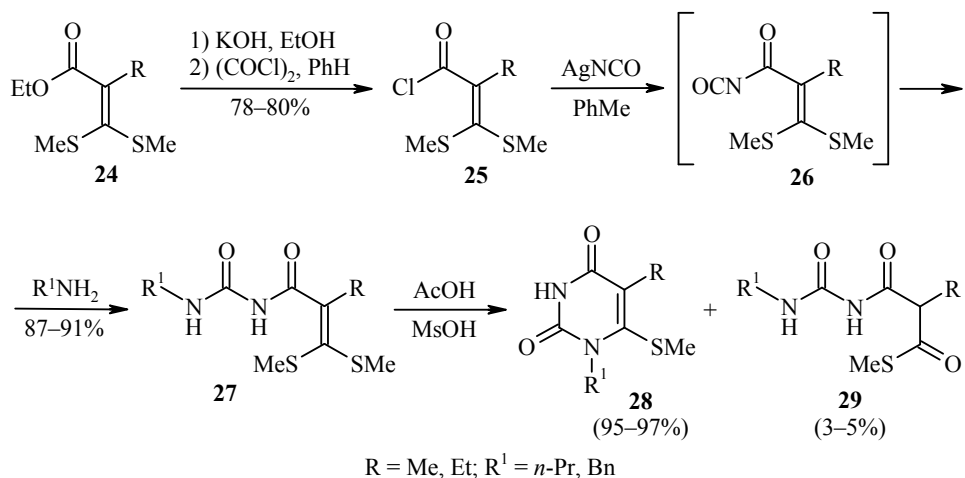
Арилсульфанильная группа может быть введена в положение 6 урацильного кольца путём нуклеофильного замещения арилсульфогруппы тиофенолят-ионом. Так, обработка 6-гидрокси-5-нитро-1-(этоксиметил)урацила (**21**) тозилхлоридом в пиридине и последующая конденсация образующегося при этом тозилата **22** с тиофенолами или пиридин-2-тиолом в этаноле в присутствии триэтиламина приводит к целевым 6-(арилсульфанил)производным 5-нитроурацила **23** [22].



1.3. Циклизация производных 3,3-бис(метилсульфанил)акриловой кислоты

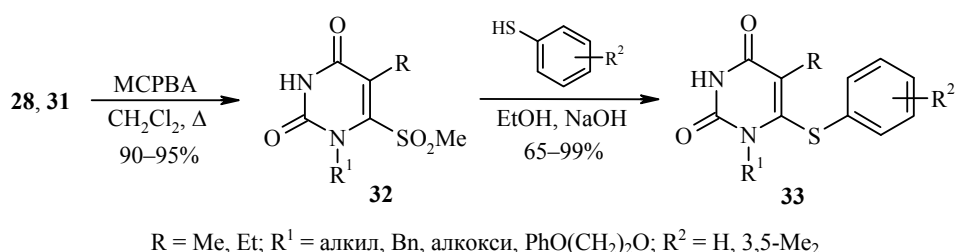
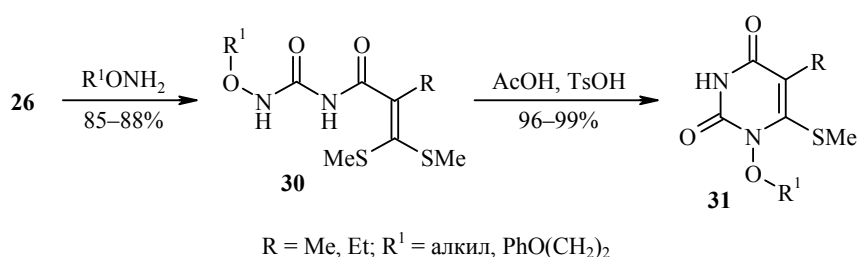
Этот метод, в отличие от описанного в разделе 1.1., позволяет получать разнообразные производные 6-(арилсульфанил)урацилов и аналогичных 2-тиоурацилов, содержащие при атоме N-1 алкильные и алкоксильные заместители.

Разработчики метода [23] использовали в качестве исходных соединений замещённые 3,3-бис(метилсульфанил)акрилаты **24**, которые подвергали гидролизу 2 н. KOH в растворе этанола до соответствующей кислоты и далее обрабатывали оксалилхлоридом в бензоле в присутствии каталитического количества ДМФА. Взаимодействием образующихся при этом акрилоилхлоридов **25** с AgNCO в толуоле получали изоцианаты **26** – ключевые интермедиаты данного синтеза. Их конденсация с аминами с хорошими выходами давала соответствующие уреиды **27**, циклизация которых в ледяной уксусной

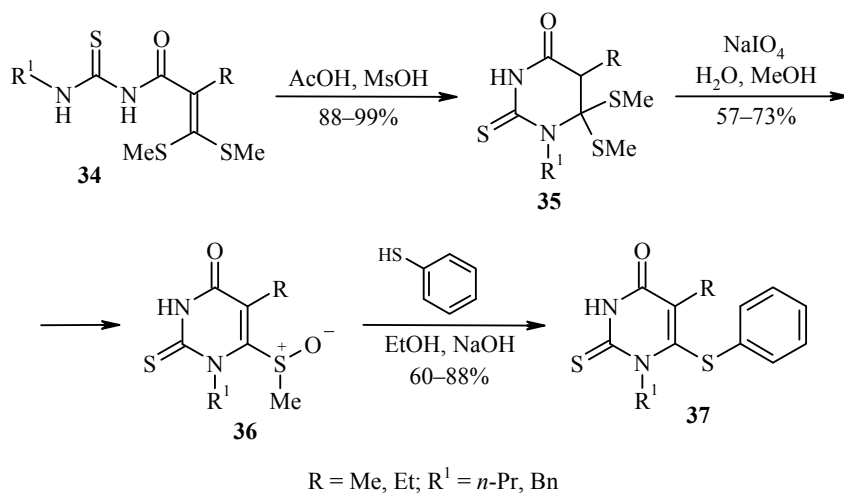


кислоте в присутствии каталитического количества метансульфокислоты приводила к 1,5-дизамещённым 6-(метилсульфанил)урацилам **28**. Помимо урацилов **28** в этой реакции в следовых количествах образовывались ациклические продукты гидролиза соединений **27**.

5-Алкил-1-алкокси-6-(метилсульфанил)урацилы **31** с хорошими выходами были получены путём взаимодействия изоцианата **26** с *O*-алкилпроизводными гидроксиламина в бензоле с последующей циклизацией образующихся *N*-алкоксиуреидов **30** при нагревании до 80 °С в уксусной кислоте в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты [24]. Окисление метилсульфанильной группы в соединениях **28** и **31** избытком *m*-хлорпероксибензойной кислоты (МСПВА) в кипящем метилхлориде приводило к 6-метилсульфонилпроизводным урацила **32**. Обработка последних тиофенолами в растворе этанола в присутствии NaOH позволила получить целевые урацилы **33**.



Использование NH₄SCN вместо изоцианата серебра в реакции с хлорангидридом **25** и последующая реакция с аминами приводит 3,3-бис(метилсульфанил)акрилоилтиоуреидам **34**, которые циклизуются в ледяной уксусной кислоте

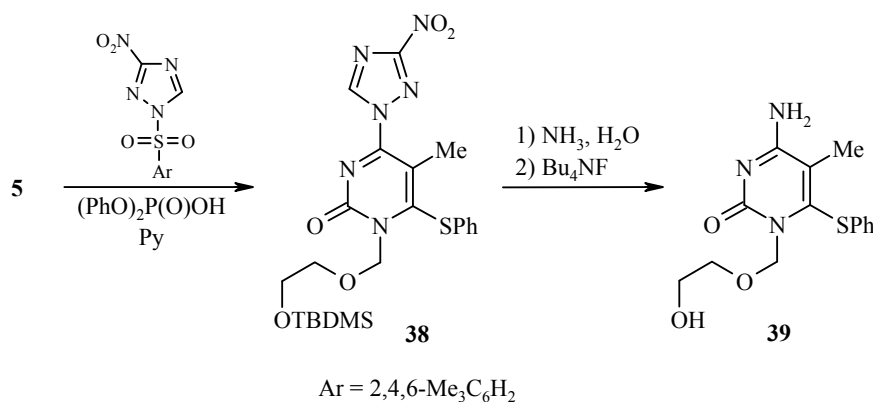


в присутствии каталитического количества метансульфо­кислоты уже при комнатной температуре. Окисление продукта данной реакции **35** NaIO₄ в водно-метанольном растворе приводит к образованию 6-(метилсуль­финил)производных 2-тиоурацила **36**. Дальнейшая обработка тиофенолом в спиртовом растворе NaOH даёт 6-(арилсульфанил)-2-тиоурацилы **37** [23].

1.4. Модификация положений 4 и 5 в ГЭФТ и его аналогах

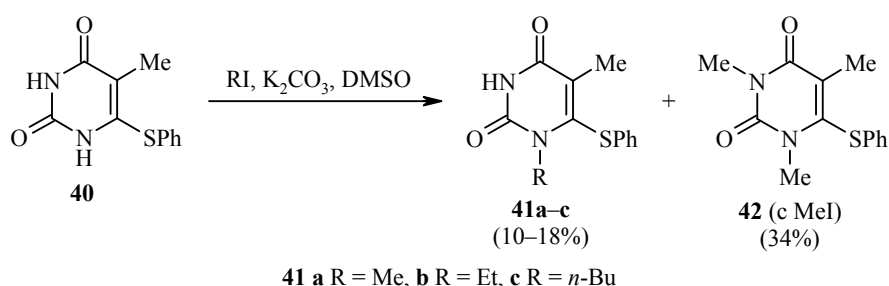
Процесс литирования подходит также и для модификации положения 5 в 1-замещённых 6-(фенилсульфанил)урацилах. В урациле кислотность протона 5-СН меньше кислотности протона 6-СН, однако 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития позволяет металлировать положение 5. Так, в работе [25] была изучена возможность использования альтернативного метода синтеза ГЭФТ и его аналогов, основанного на литировании 1-замещённых 6-(фенилсуль­фанил)урацилов трёхкратным избытком 2,2,6,6-тетраметилпиперидида лития в растворе ТГФ при –70 °С с последующей реакцией с различными электро­филами: алкил-, алкенилгалогенидами или бензилбромидом. К сожалению, выходы 5-замещённых производных не превышали 10% [10, 26]. Однако в реакциях с более активными электрофилами, такими как хлорангидриды ароматических и алифатических кислот, альдегиды, I₂ или дифенил­дисульфид, выходы были заметно выше – от 38% для 5-бензоилпроизводного до 96% для 5-иодпроизводного [5].

N(1)-Замещённые цитозины литируются с большим трудом [27]. По этой причине цитозиновые аналоги ГЭФТ синтезируют замещением гидрок­сигруппы в положении 4 на аминогруппу в 6-(арилсульфанил)урацилах [28, 29]. Авторы [12] использовали в качестве исходного соединения силил­производное ГЭФТ **5**, которое подвергали конденсации с 3-нитро-1-[(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]-1*H*-1,2,4-триазолом в пиридине в присутствии дифенилфосфата. Реакция протекала чрезвычайно медленно: через 7 сут реакционная смесь содержала около 30% непрореагировавшего соединения **5**. Кроме того, продукт реакции – триазол **38** – оказался малостабильным в условиях колоночной хроматографии и частично превратился в исходное соединение **5**. Обработка этой смеси водным аммиаком в растворе диоксана с последующим снятием защиты с ОН-группы действием Bu₄NF позволила получить цитозиновый аналог ГЭФТ **39** с выходом 26%.

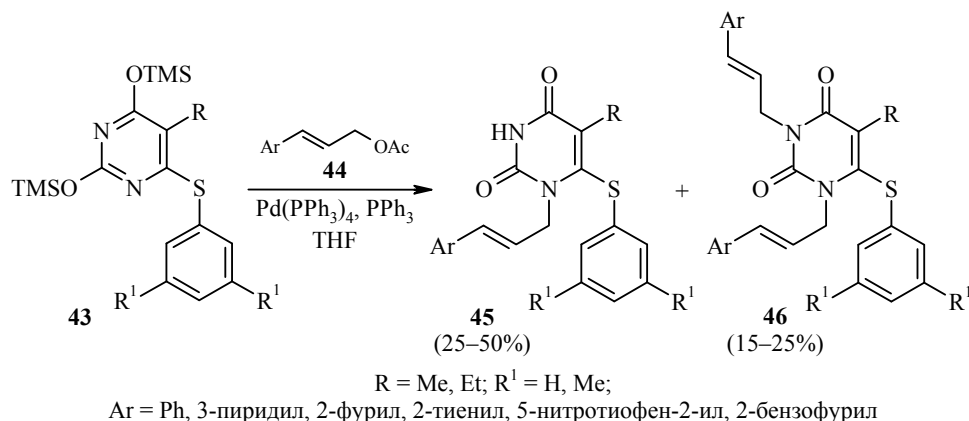


1.5. Алкилирование 6-(арилсульфанил)урацилов

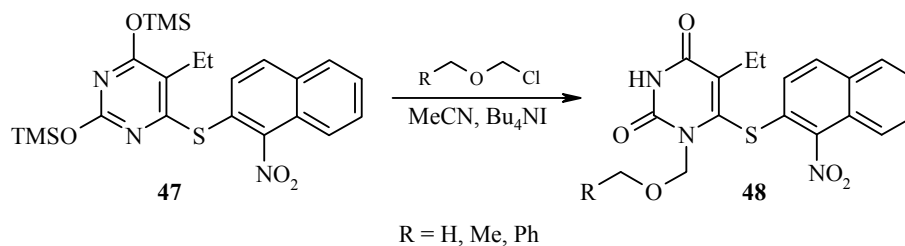
Как уже говорилось, производные урацила, в которых заместитель при атоме N-1 не содержит атома кислорода, не способны образовывать стабильные литиевые соли. Поэтому введение электрофилов, в частности арилсульфанильных заместителей, в такие соединения через литирование положения 6 не представляется возможным. Хорошей альтернативой в этом случае является N(1)-алкилирование готовых 6-(арилсульфанил)урацилов традиционными способами. Например, 1-алкил-6-(арилсульфанил)урацилы **41** и **42** были получены из 6-(фенилсульфанил)тимина (**40**) – продукта кислотного гидролиза ГЭФТ [10]. При обработке соединения **40** эквимолярным количеством метилиодида в ДМСО в присутствии карбоната калия образуется смесь 1-метил- (**41a**) (выход 13%) и 1,3-диметил-6-(фенилсульфанил)тимина (**42**) (34%). Аналогично были синтезированы 1-этилпроизводное **41b** (выход 10%) и 1-*n*-бутилпроизводное **41c** (18%).



Серия 1-[(*2E*)-3-арилпроп-2-ен-1-ил]производных 6-(арилсульфанил)тимина и 5-этилурацила была получена реакцией 2,4-бис(триметилсилил)производного **43** с ацетатами **44** в присутствии Pd(PPh₃)₄/PPh₃ [20]. Выходы целевых соединений **45** были недостаточно высокими. Кроме того, в качестве побочных продуктов образовались 1,3-диалкилированные аналоги **46**.



В работе [30] описан синтез 1-(метоксиметил)-, 1-(этоксиметил)- и 1-(бензил-оксиметил)производных 5-этил-6-[(1-нитро-2-нафтил)сульфанил]урацила **48** путём обработки триметилсилильного производного **47** двукратным избытком α -хлорэфира в присутствии каталитического количества Bu₄Ni в ацетонитриле. Однако, вследствие большого объёма заместителя в положении 6, выходы 1-замещённых урацилов **36** составили лишь 22–37% после хроматографической очистки.



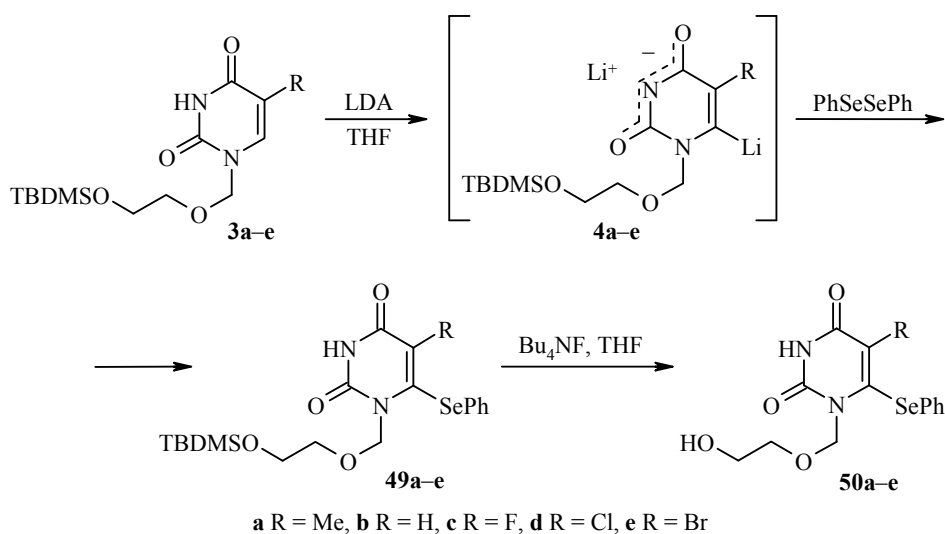
2. СИНТЕЗ 1-ЗАМЕЩЁННЫХ 5-АЛКИЛ-6-(АРИЛСЕЛАНИЛ)УРАЦИЛОВ

Методы синтеза 1-замещённых урацилов, содержащих в положении 6 арилселанильный заместитель, во многом похожи на методы, используемые для получения производных 6-(арилсульфанил)урацилов:

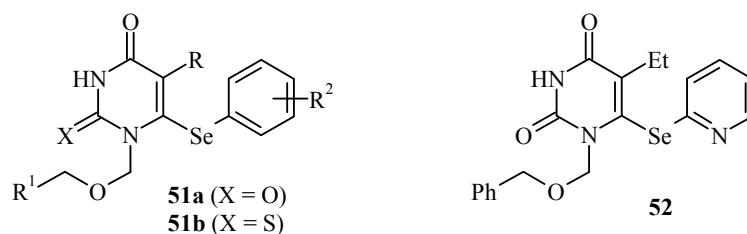
- 1) введение арилселанильной группы в урацил, содержащий в положении 1 арилокси- или алкилоксиметильный заместитель, через стадию литирования;
- 2) циклизация этил[2-алкил-3,3-бис(метилсульфанил)]акрилата с последующим превращением промежуточных 6-(метилсульфанил)урацилов в 1-замещённые 6-(арилселанил)урацилы.
- 3) введение арилселанильной группы в урацил через нуклеофильное замещение галогена в 1-алкил-6-хлорурацилах.

2.1. Введение арилселанильной группы через литиевые соли N(1)-замещённых урацилов

Один из примеров получения селенсодержащих аналогов ГЭФТ этим методом включает реакцию соединений **3a–e** с 2.5-кратным мольным избытком LDA и дифенилдиселенидом при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в ТГФ [31]. Последующая обработка реакционной смеси ледяной уксусной кислотой даёт 6-фенилселанильные производные **49a–e** с хорошими выходами. Снятие силильной защиты с помощью Bu_4NF приводит к 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилселанил)урацилам **50a–e** с выходами 68–86%.



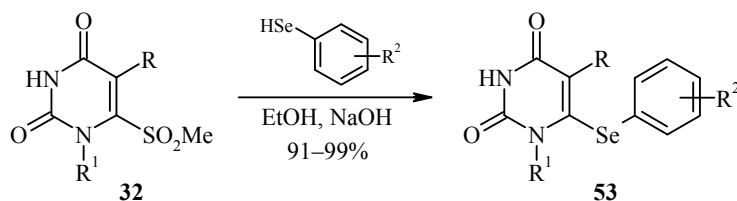
Аналогично с хорошими выходами были получены 6-(арилселанил)-производные 5-этил- и 5-изопропилаурацилов и 2-тиоурацилов **51**, содержащие в положении 1 этоксиметильный или бензилоксиметильный заместитель [32]. При использовании в качестве электрофила 2,2'-дипиридилдиселенида с выходом 40% было выделено 6-(2-пиридилселанил)производное **52** [10].



R = Et, *i*-Pr; R¹ = Me, Ph; R² = H, 3,5-Me₂

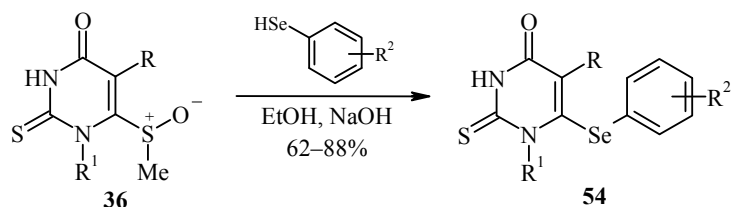
2.2. Взаимодействие арилселенолов с 6-(метилсульфонил)- и 6-(метилсульфинил)урацилами

Данная методика вполне аналогична методике синтеза 6-(арилсульфанил)-урацилов, представленной в разделе 1.3, с той лишь разницей, что на заключительной стадии нуклеофильного замещения 6-метилсульфонильной группы в соединениях **32** в качестве нуклеофила используют арилселенолы в этанольном растворе NaOH. При этом выходы 6-(арилселанил)производных урацила **53** близки к количественным [33].



R = Me, Et, *i*-Pr; R¹ = алкил, алкокси, арилметил; R² = H, 3,5-Me₂

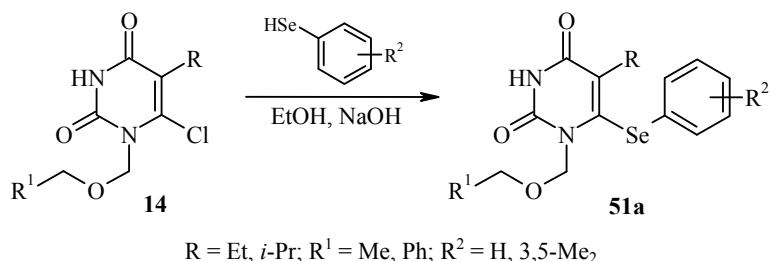
Исходными соединениями в синтезе 6-(арилселанил)производных 2-тиоурацила **54** служат 6-(метилсульфинил)производные **36**, которые после обработки арилселенолом в этанольном растворе NaOH превращаются в соответствующие 2-тиоурацилы **54** [33].



R = Me, Et, *i*-Pr; R¹ = *n*-Pr, Bn; R² = H, 3,5-Me₂

2.3. Синтез 6-(арилселанил)урацилов из 6-хлорурацилов

Обработка 6-хлорурацилов **14** фенилселенолом в этанольном растворе NaOH при комнатной температуре даёт N(1)-замещённые 6-(фенилселанил)-урацилы **51a** с близкими к количественным выходами [34].



3. СИНТЕЗ 5-АЛКИЛ-6-(АРИЛМЕТИЛ)УРАЦИЛОВ

К настоящему времени синтезировано большое количество 6-бензилпроизводных урацила, содержащих различные заместители при атоме N-1, многие из которых проявили заметную антиВИЧ-1 активность [35–39]. Существует несколько подходов к синтезу подобных соединений:

1) метод, основанный на литировании 1-(алкоксиметил)производных урацилов, взаимодействии литиевых солей с бензальдегидами и последующем восстановлении продуктов электрофильного замещения;

2) циклизация β-кетозэфиров с тиомочевинной с последующей заменой серы на кислород и алкилирование образующихся 6-бензилурацилов;

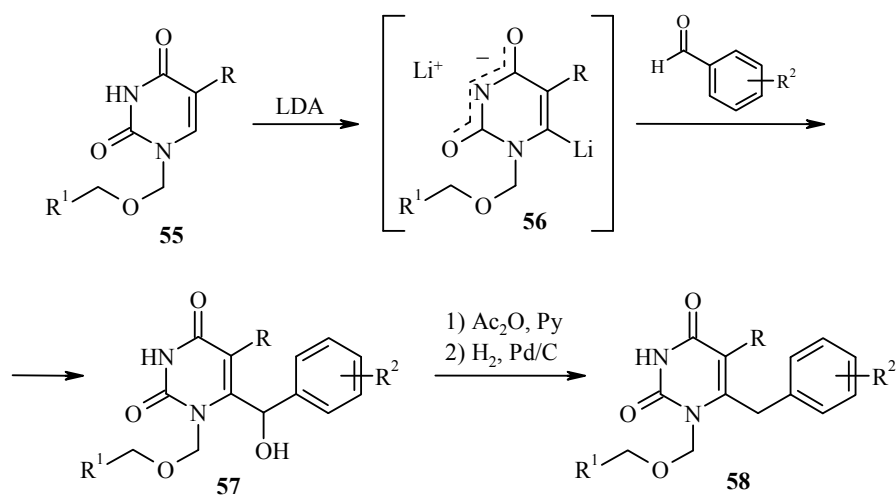
3) конденсация 2,4-диметокси-6-хлорпиримидина с бензонитрилами с последующим гидролизом продуктов конденсации до 6-бензилурацилов и их алкилирование;

4) циклизация дибензилкетона и енаминов, полученных из 4-арилзамещённых кетозэфиров, с использованием *N*-(хлоркарбонил)изоцианата.

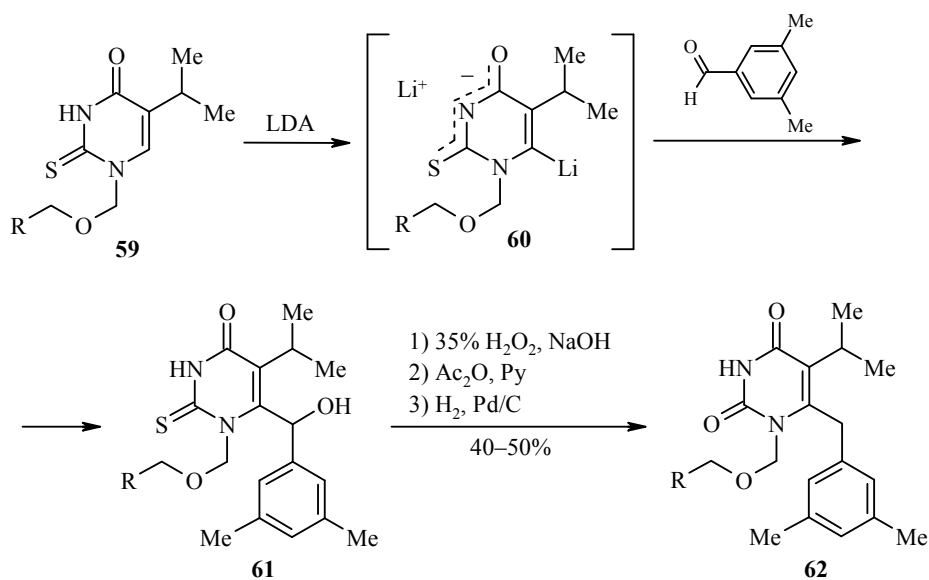
В данном разделе будет представлен также синтез 6-бензилпроизводных урацила, содержащих модифицированный метиленовый фрагмент, и методы получения аннелированных аналогов 1-замещённых 6-бензилпроизводных урацила.

3.1. Функционализация через литиевые соли *N*-(алкоксиметил)урацилов

Известно, что прямое введение бензильного фрагмента в положение 6 путём обработки литиевых солей пиримидиновых ациклонуклеозидов бензилбромидом неэффективно [5, 40]. Альтернативный подход заключается в литировании 1-(алкоксиметил)урацилов **55** 2.2 экв. LDA при –70 °С в ТГФ с последующей обработкой дилитиевых солей **56** 1.5-кратным избытком бензальдегида [41]. Образующиеся при этом 6-[гидрокси(фенил)метил]-производные **57** без выделения превращают в соответствующие ацетаты и восстанавливают 10% Pd/C в системе растворителей AcOH–H₂O–диоксан (60 °С, 15 ч), что приводит к 6-бензилурацилам **58** с выходами 40–50%.



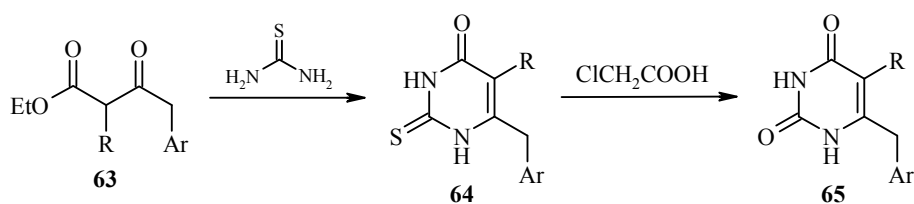
В противоположность дилитиевым солям производных урацила, тимина и 5-этилурацила, дилитиевые соли производных 5-изопропилаурацила образуют с бензальдегидом продукты **57** с очень низкими выходами, что, по-видимому, связано с пространственными эффектами изопропильной группы. Лучшие выходы данных соединений были достигнуты в следующей синтетической схеме. 1-(Алкоксиметил)-5-изопропил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-оны **59** подвергали литированию 2.2 экв. LDA при $-70\text{ }^\circ\text{C}$ в ТГФ с последующей обработкой дилитиевых солей **60** 1.5-кратным избытком 3,5-диметилбензальдегида [41]. Образующиеся в ходе реакции 6-[гидрокси(фенил)метил]производные тиюрацила **61** превращали в соответствующие 6-[гидрокси(фенил)метил]производные 5-изопропилаурацила раствором H_2O_2 в присутствии щёлочи. Дальнейшая обработка Ac_2O в пиридине и восстановление 10% Pd/C приводили к 5-изопропилаурацилам **62**.



$\text{R} = \text{Me, TBDMSOCH}_2$

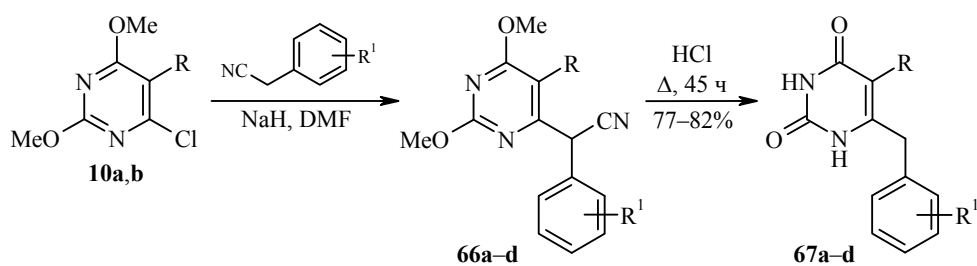
3.2. Циклизация β-кетэфиров

Альтернативным методом синтеза 1-замещённых производных 6-бензил- и 6-(нафтилметил)урацилов является использование в качестве исходных соединений эфиров 4-арил-3-оксомасляных кислот **63**, получаемых по модифицированному методу Блэза взаимодействием соответствующих фенил- и нафтилацетонитрилов с цинком и эфирами 2-бромкарбоновых кислот [42–46], а также взаимодействием монокальциевых солей этил(2-алкил)малонатов с хлорангидридами [43, 47, 48] или имидазолидами [49, 50] арилуксусных кислот в присутствии $MgCl_2$ и триэтиламина. Конденсация полученных таким образом кетэфиров с мочевиной, как правило, неэффективна, однако использование в этой реакции тиомочевины в присутствии алкоголятов щелочных металлов ведёт к образованию 2-тиоурацилов **64** с хорошими выходами. Их обработка 10% водным раствором 2-хлоруксусной кислоты даёт 6-бензил- и 6-(нафтилметил)урацилы **65** [43, 44, 51–53].



3.3. Синтез из 6-галогенпиримидинов

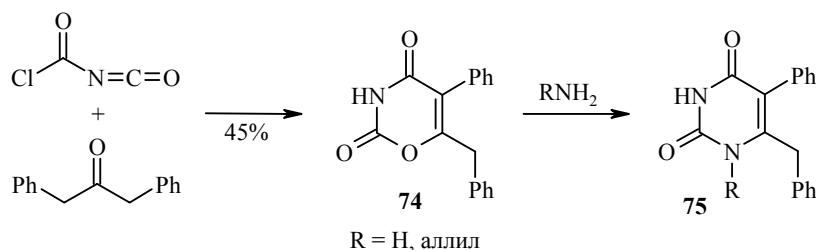
2,4-Диметокси-6-хлорпиримидины **10** являются хорошими субстратами для синтеза 6-бензилурацилов. Описан достаточно простой метод получения пиримидиновых оснований [15], в котором 6-хлорпиримидины **10a,b** обрабатывали фенилацетонитрилами в присутствии NaH в ДМФА, что приводило к образованию α-цианопроизводных **66a–d**. Кислотный гидролиз и декарбонирование соединений **66a–d** при кипячении в конц. HCl в течение 45 ч давали соответствующие 6-бензилпроизводные 5-этил- и 5-изопропилурацила **67a–d**.



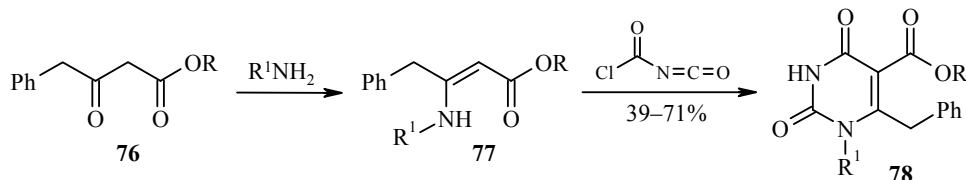
Авторы [54] предложили вариант синтеза 6-бензил-5-изопропил-1-(этоксиметил)урацила (эмивирин, МКС-442), основанный на использовании 6-бром-5-изопропил-2,4-диметоксипиримидина (**68**) в качестве исходного соединения. Соединение **68** обрабатывали изопропилмагнийхлоридом в ТГФ в присутствии $LiCl$, а затем добавляли бензилбромид и получали 6-бензилпроизводное **69**. Его гидролиз привёл к 6-бензил-5-изопропилурацилу (**67c**), алкилированием которого может быть получен эмивирин.

3.4. Циклизация дибензилкетона и β-кетэфиров с *N*-(хлоркарбонил)изоцианатом

Конденсация эквимольных количеств дибензилкетона и *N*-(хлоркарбонил)изоцианата ведёт к образованию 6-бензил-5-фенил-2*H*-1,3-оксазин-2,4(3*H*)-диона (**74**) с выходом 45% [56, 57]. Последующая обработка оксазин-диона **74** аллиламином или аммиаком даёт целевые урацилы **75**. При использовании аммиака выход был близок к количественному, а в случае аллиламина соответствующий 1-аллилурацил был выделен с выходом лишь 20%. Применение в конденсации с кетонами *N*-(хлорсульфонил)изоцианата ведёт к смеси 1,2,3-оксатиазин-4-(3*H*)-онов и 2*H*-1,3-оксазин-2,4-(3*H*)-дионов [58, 59].



Для получения 6-бензилурацилов **78**, содержащих в положении 5 сложноэфирную группу, был использован метод [60], предложенный ранее [61] для синтеза производных 1-аминоурацил-5-карбоновой кислоты. Исходные 3-оксо-4-фенилбутаноаты **76** при нагревании с аминами давали соответствующие енамины **77**, которые без дополнительной очистки действием 1.1-кратным избытком *N*-(хлоркарбонил)изоцианата циклизовали в *N*(1)-замещённые 6-бензилурацилы **78**.

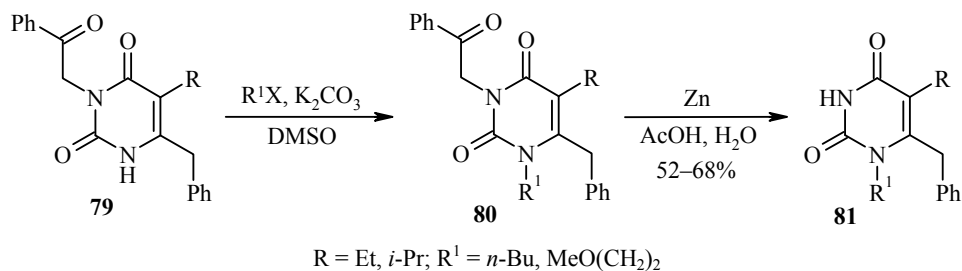


R = Et, аллил; R¹ = алкил, циклоалкил, 4-МеОС₆Н₄СН₂, (4-пиридил)метил, морфолин-4-ил

3.5. *N*(1)-Алкилирование 6-(арилметил)урацилов

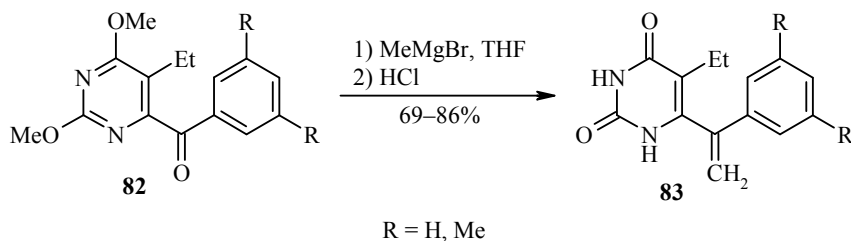
Введение алкоксиметильного заместителя в положение 1 6-(арилметил)урацила осуществлялось в условиях силильного варианта реакции Гилберта–Джонсона. В качестве алкилирующих агентов применялись α-хлорэфиры [43, 53, 55, 62–64] и ацетали [43, 52, 65, 66]. Ацетали для конденсации с триметилсилилпроизводными 6-(арилметил)урацилов требуют присутствия кислот Льюиса, в частности триметилсилилтрифлата.

Вариант введения алкильных заместителей в урацильное кольцо с использованием оснований, способных ионизировать пиримидиновое основание, менее привлекателен, поскольку реакция сопровождается образованием смеси 1-моно- и 1,3-дизамещённых урацилов [52, 62]. Однако для предотвращения образования побочных продуктов 1,3-дизамещения авторы работы [41] использовали феноцильную защитную группу, которую после введения алкильного заместителя в положение 1 соединения **79** удаляли действием цинка в водной уксусной кислоте.

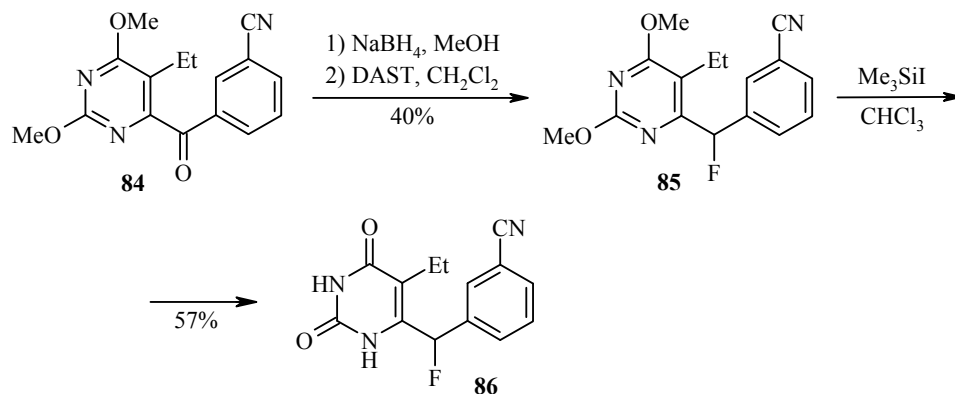


3.6. Синтез 6-(арилметил)урацилов, содержащих заместители в метиленовом фрагменте

Известно относительно небольшое количество производных 6-бензилурацила, имеющих различные модификации в метиленовом фрагменте. Так, в работе [67] предложен метод получения 6-(1-фенилэтен-1-ил)производных урацила **83** путём обработки 6-бензоил-2,4-диметоксипиримидинов **82** метилмагнийбромидом и последующей дегидратации образовавшегося третичного спирта концентрированной соляной кислотой.

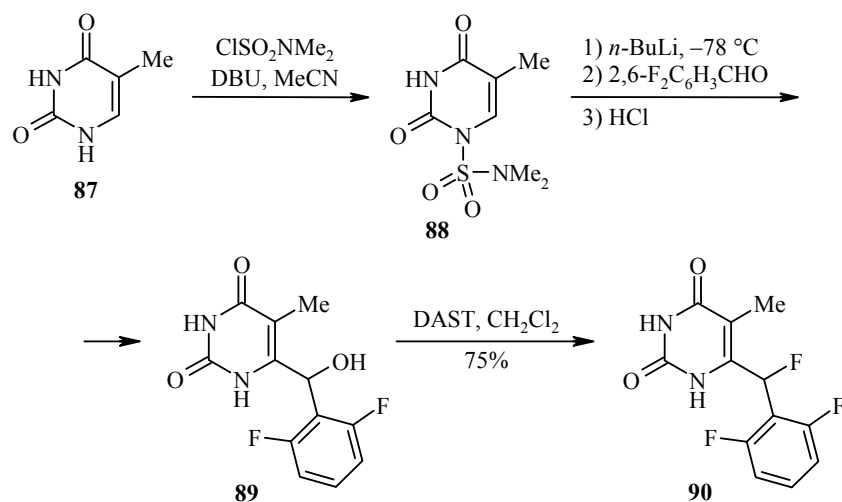


Для введения атома фтора в мостиговую метиленовую группу предложено несколько способов. Первый основывается на восстановлении кетогруппы бензоилпроизводного **84** до спиртовой действием NaBH₄ в метаноле и дальнейшем замещении гидроксила атомом фтора при обработке *N,N*-диэтиламинотрифторидом серы (DAST) в дихлорметане. Взаимодействие образующегося при этом соединения **85** с Me₃SiI даёт фторпроизводное **86** [68].



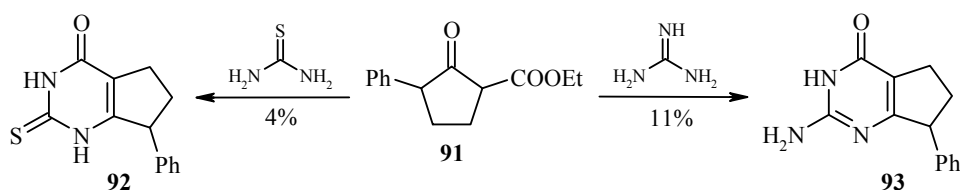
Другой метод, который был использован для получения производных 6-[фтор(фенил)метил]тимина **90**, заключался в обработке тимина (**87**) *N,N*-диметилсульфамойлхлоридом в присутствии 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в ацетонитриле с образованием сульфонамидного производного **88**, которое подвергалось функционализации по положению 6 литированием

n-бутиллитием с последующей конденсацией с 2,6-дифторбенальдегидом. Полученное при этом гидроксипроизводное **89** обработкой DAST превращали в целевой продукт **90** [69].

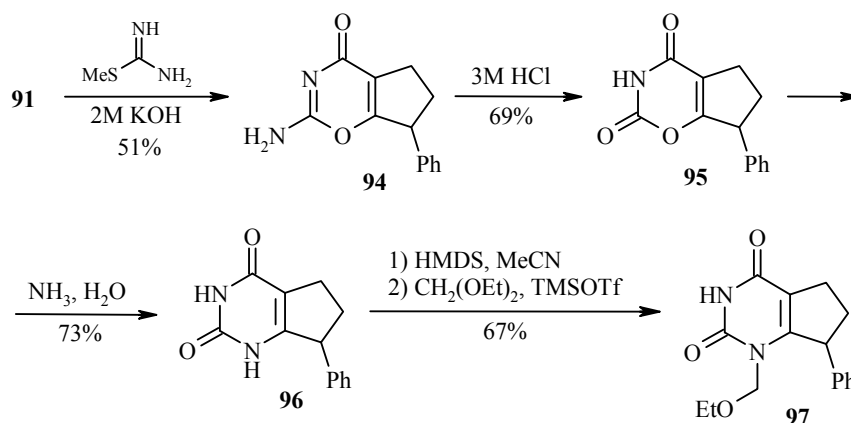


3.7. Синтез аннелированных производных 6-бензилурацила

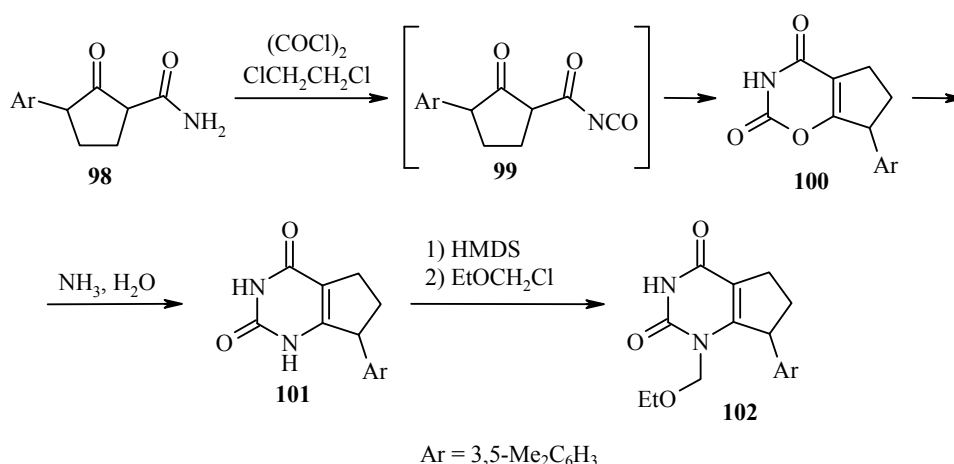
Синтез аннелированного аналога препарата эмивирин осуществлён из коммерчески доступного β -кетозэфира **91** [70]. Попытка его конденсации с тиомочевинной и натрием в абсолютном этаноле давала 2-тиоксопроизводное **92** с выходом лишь 4%. Использование в качестве оснований гидрида натрия и *трет*-бутилата калия, а в качестве растворителя метанола не привело к увеличению выхода соединения **92**. Альтернативный способ заключался в конденсации эфира **91** с гуанидином и предполагал последующее дезаминирование образующегося 2-аминопроизводного **93**. Однако и в этом случае выход продукта конденсации **93** оказался невысоким и составил 11%.



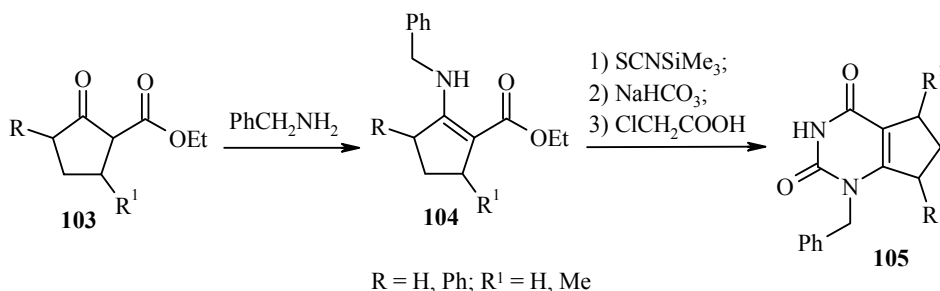
Впоследствии был разработан синтетический метод, в котором конденсацию кетозэфира **91** с 2-метилизотиомочевинной осуществляли в 2 М водном растворе KOH. В результате образовался аминноксазинон **94**, который при обработке 3 М HCl легко превращался в 7-фенил-6,7-дигидроциклопента-[*e*][1,3]оксазин-2,4(3*H*,5*H*)-дион (**95**). Обработка последнего концентрированным раствором аммиака привела к образованию 7-фенил-6,7-дигидро-1*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-диона (**96**). Силилирование соединения **96** 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном (HMDS) в ацетонитриле и последующая конденсация полученного триметилсилильного производного с диэтоксиметаном в присутствии триметилсилилтрифлата привели к аналогу препарата эмивирин – соединению **97** [70].



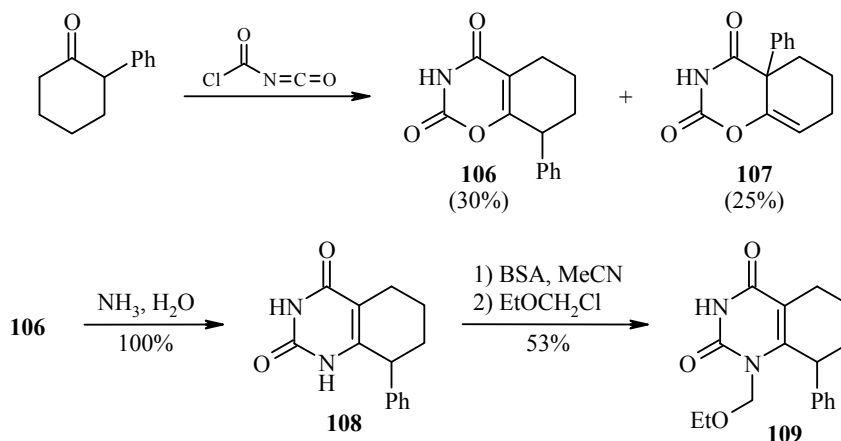
Ещё один метод синтеза аннелированных аналогов препарата эмиविрина описан в работе [71]. В основе этого метода лежит реакция 3-(3,5-диметилфенил)-2-оксоциклопентанкарбоксамид (**98**) с оксалилхлоридом в 1,2-дихлорэтане, ведущая к ацилизоцианату **99**, который циклизуется в аннелированное производное 2*H*-1,3-оксазин-2,4(3*H*)-диона **100** с выходом 40%. Рециклизация последнего в концентрированном водном NH_3 даёт урацил **101** с выходом 90%. Его силилирование действием HMDS и дальнейшая реакция с (хлорметокси)этаном позволили получить с высоким выходом 1-(этоксиметил)-производное **102**.



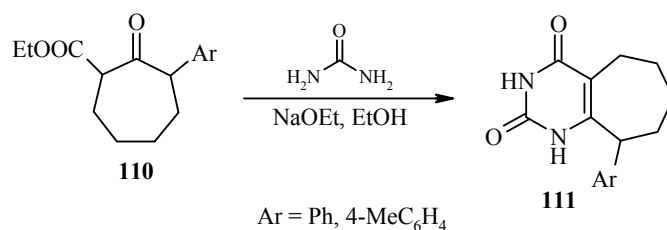
В работе [71] сообщалось о применении енаминов циклических кетоэфиров для получения N(1)-бензилзамещённых аннелированных производных урацила **105**. Взаимодействие бензиламина с этил(2-оксоциклопентан)карбоксилатом **103**, не содержащим заместители в циклопентановом фрагменте ($\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$), привело к образованию енамина **104** с выходом 96%. Однако обработка бензиламином кетоэфира, имеющего фенильный и метильный заместители в данном фрагменте ($\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$), приводила лишь к 27% выходу продукта **104**, что может быть связано со стабилизацией енольного таутомера за счёт наличия фенильной группы. Последующая обработка енаминов **104** триметилсилилизотиоцианатом давала 2-тиоксопроизводные с выходами 83–92%. Однако при их обработке 25% водным раствором монохлоруксусной кислоты выходы соответствующих 1-бензилурацилов **105** были невысокими.



Предложен синтез 8-фенил-1-(этоксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**109**), основанный на использовании в качестве исходного материала коммерчески доступного 2-фенилциклогексанона [70]. Последний обрабатывали *N*-(хлоркарбонил)изоцианатом, в результате чего образовалась смесь изомерных продуктов **106** и **107**, которые разделяли хроматографически. Соединение **106** с количественным выходом превращали в соединение **108** действием концентрированного водного NH₃. Его силилирование действием BSA в ацетонитриле и последующая конденсация полученного триметилсилильного производного с (хлорметокси)этаном привели к целевому продукту **109**.

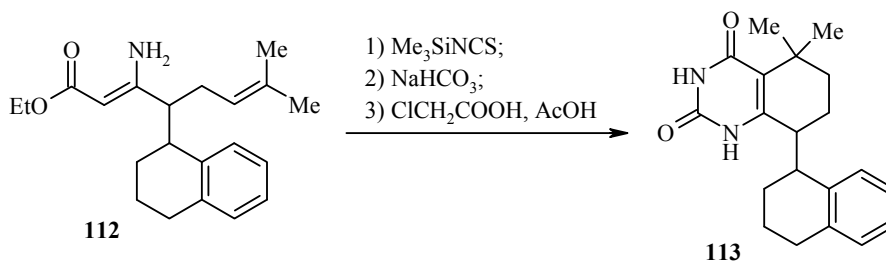


Авторы работы [72] осуществили синтез производных 9-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-1*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-диона (**111**) конденсацией мочевины с соответствующими кетоэфирами **110** в присутствии NaOEt с выходами 46–52%. Интересно отметить, что конденсация данных кетоэфиров с тиомочевинной в аналогичных условиях привела к очень низкому (менее 4%) выходу 2-тиоурацилов.

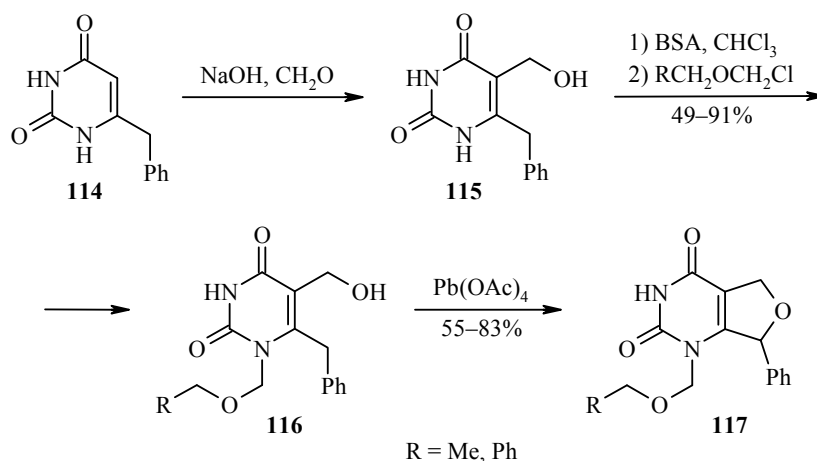


Разработан трёхстадийный синтез производного 5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **113**, в котором исходный енамин **112** обрабатывали триметилсилилизотиоцианатом с последующим замыканием пиримидино-

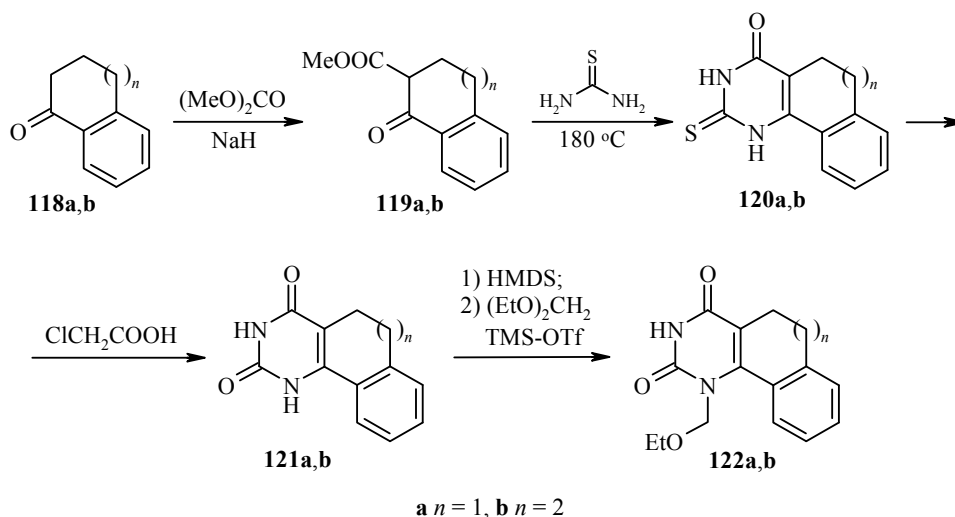
вого цикла действием NaHCO_3 [73]. Образующийся при этом 2-тиоурацил (выход 79%) при действии смеси уксусной и монохлоруксусной кислот дал целевой продукт **113** с выходом 59%.



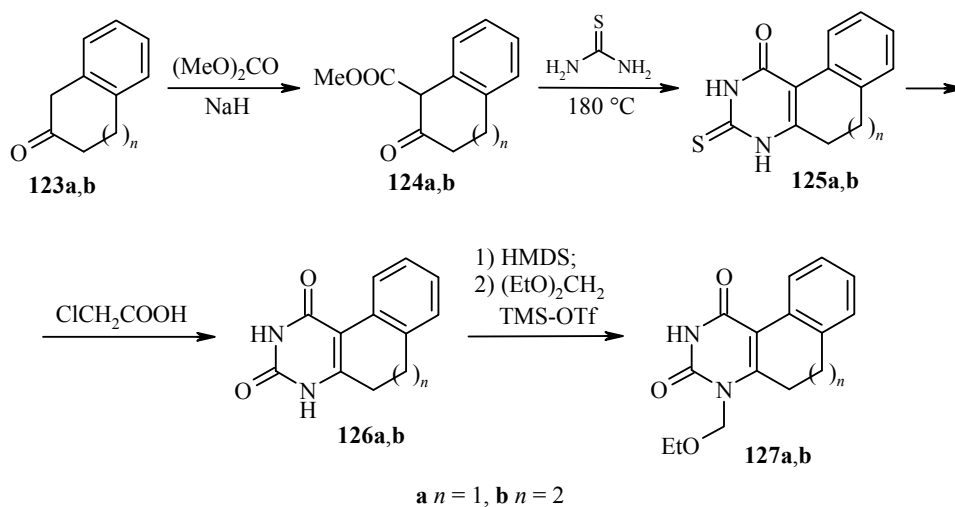
Также описан синтез урацилов **117**, аннелированных с фурановым кольцом, радикальной циклизацией с использованием $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ [74]. 6-Бензилурацил (**114**) в соответствии с известным методом [75] был превращён в 5-(гидроксиметил)производное **115**. Поскольку для замыкания фуранового цикла в качестве растворителя использовался бензол, то для понижения полярности в положение 1 соединения **115** вводили алкоксиметильный заместитель. 1-[(Бензилокси)метил]- и 1-(этоксиметил)производные **116** кипятили в бензоле в присутствии трёхкратного избытка $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, что привело к образованию целевых соединений **117**.



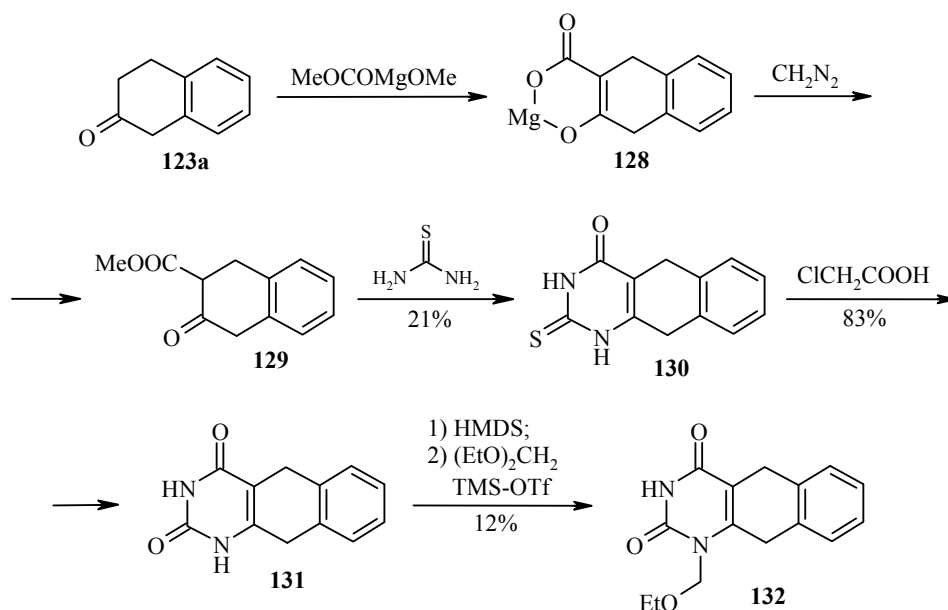
Синтез соединений с тремя конденсированными циклами, описанный в работе [76], в зависимости от структуры целевых соединений имеет некоторые отличия. Для синтеза конденсированных урацилов **122** ангулярного строения использовались коммерчески доступные α -тетралон (**118a**) и α -бензосуберон (**118b**). Данные кетоны кипятили в избытке диметилкарбоната в присутствии NaN , что привело к образованию соответствующих β -кетоэфиров **119**. Поскольку циклические кетоэфиры в спиртовых растворах плохо конденсируются с такими нуклеофилами, как тиомочевина, было предложено проводить их конденсацию путём сплавления при 180°C без растворителя, что позволило повысить выходы 2-тиоурацилов **120** до 16–33%. Десульфирование вышеуказанных 2-тиоурацилов привело к соответствующим урацилам **121**. Последующее силилирование полученных урацилов **121** и конденсация их триметилсилилпроизводных с диэтилформалем в присутствии триметилсилилтрифлата дают целевые соединения **122a,b** с выходами 47 и 44% соответственно.



Конденсацией β -тетралона (**123a**) и β -бензосуберона (**123b**) с диметилкарбонатом в присутствии NaH получали метиловые эфиры соответствующих карбоновых кислот **124a,b**, которые затем сплавляли при 180 °C с тиомочевинной. В результате были получены соответствующие 2-тиоурацилы **125a,b** с выходами 18–27%. Выходы урацилов **126a,b** в данном случае составили 37–79%, а целевые продукты **127a,b** были получены с выходами 12 и 46% соответственно [76].



Для синтеза конденсированных производных урацила линейного строения был разработан синтетический метод, основанный на использовании в качестве исходного соединения β -тетралона (**123a**) [76]. Для получения метил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксилата (**129**) применялся метод, описанный в работе [77], в котором β -тетралон (**123a**) вначале обрабатывали метилкарбонатом магния, что привело к образованию магниевой соли **128**, а затем диазометаном, что позволило получить эфир **129** без побочного α -карбоксилирования. Эфир **129** конденсировали с тиомочевинной, как было описано выше, что привело к тиопродукту **130**, которое затем обрабатывали 10% раствором монохлоруксусной кислоты. Полученный при

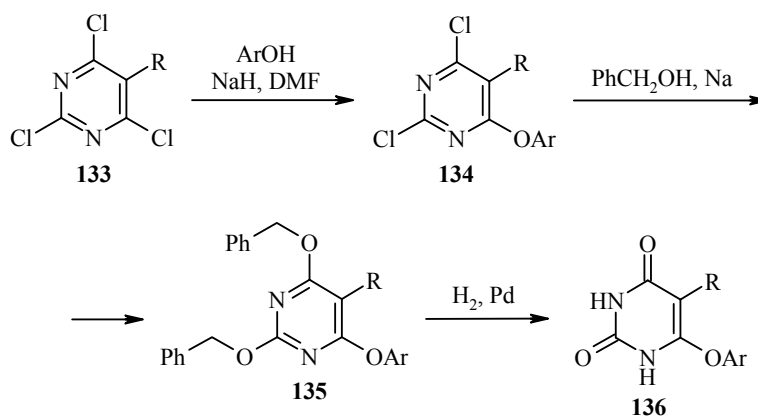


этом 5,10-дигидробензо[*g*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**131**) подвергали силилированию. Реакция триметилсилильного производного с диэтоксиметаном в присутствии триметилсилiltrифлата привела к целевому N(1)-замещённому производному **132** с низким выходом.

4. СИНТЕЗ 6-(АРИЛОКСИ)ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

В нескольких работах описано получение производных 6-(фенокси)-урацила нуклеофильным замещением хлора в 6-хлорурациле фенолят-ионом [78, 79]. Однако существуют некоторые сомнения в достоверности методик в связи с возможным обменом протона между амидными группами урацила и фенолятом.

Более удобный синтез соединений данного ряда предложен в работе [15]. Обработкой 5-алкил-2,4,6-трихлорпиримидинов **133** 3,5-диметилфенолом в присутствии NaH в ДМФА получали 5-алкил-6-(3,5-диметилфенокси)-2,4-дихлорпиримидины **134**, которые действием бензилата натрия превращали



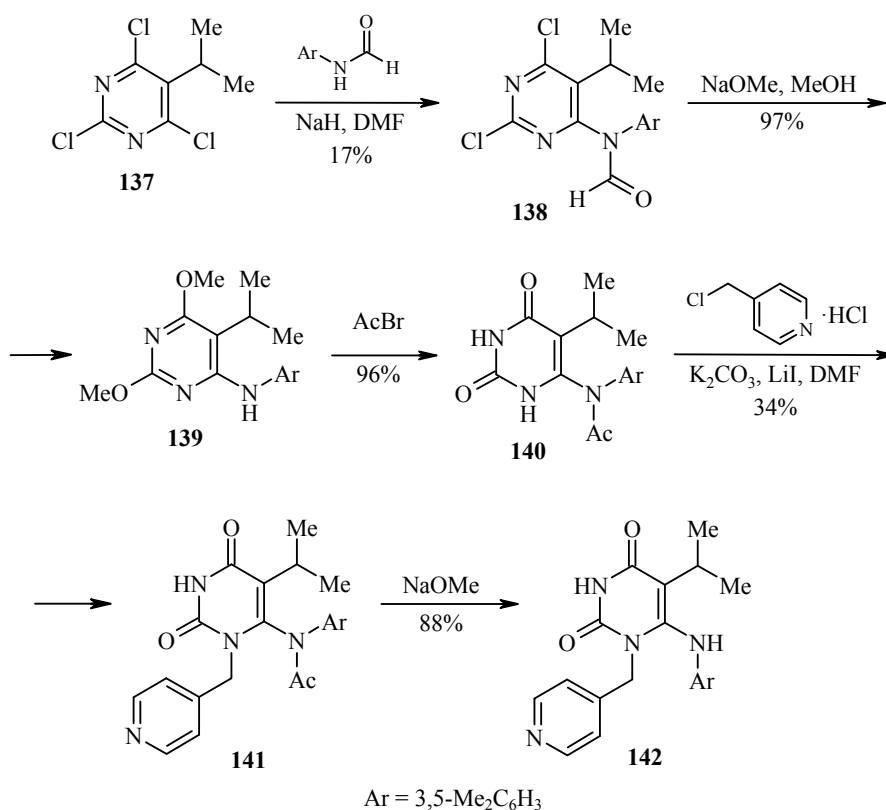
Ar = 3,5-Me₂C₆H₃; R = Et, *i*-Pr

в 2,4-дибензилоксипроизводные **135**. Последующее снятие бензильных групп гидрированием на палладиевом катализаторе привело к целевым 6-(3,5-диметилфенокси)урацилам **136**.

5. СИНТЕЗ 6-(ФЕНИЛАМИНО)ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

В литературе описан простой способ получения производных 6-(фениламино)урацила, содержащих в фенильном кольце различные заместители, основанный на взаимодействии 6-хлорурацила с избытком соответствующего *N*-формиларилamina [80, 81].

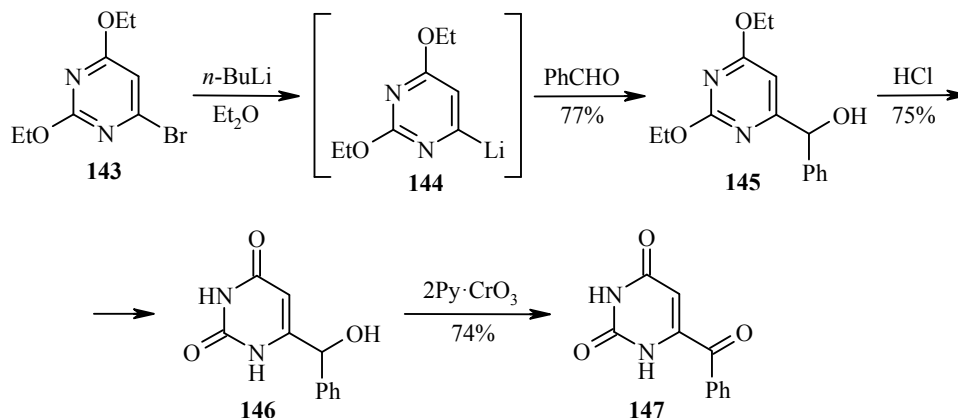
Получение 6-ариламинопроизводных урацила, содержащих различные заместители в положении 5, описано в работе [82]. Так, взаимодействием 2,4,6-трихлор-5-изопропилпиримидина **137** с *N*-формил-3,5-диметиланилином было получено *N*-формиламинопроизводное **138**. Его обработка NaOMe вела к образованию 2,4-диметоксипроизводного **139** с количественным выходом. Нагревание соединения **139** с избытком ацетилбромида дало *N*-ацетилпроизводное 6-(3,5-диметилфениламино)урацила **140**, которое последовательно обрабатывали 4-(хлорметил)пиридином и NaOMe. При этом образовался 5-алкил-6-(ариламино)урацил **142**.



6. СИНТЕЗ 6-БЕНЗОИЛПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

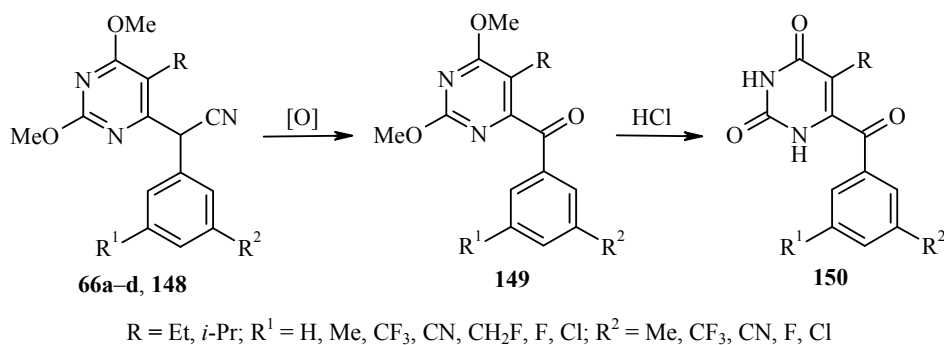
В 1956 г. впервые был получен 6-бензоилурацил [83]. Метод его синтеза заключался в литировании 6-бром-2,4-диэтоксипиримидина **143**, получаемого из 2,4,6-трибромпиримидина, 10% избытком *n*-бутиллития в эфире при -80 °С

с последующей обработкой избытком бензальдегида. При этом образовалось α -гидроксibenзилпроизводное **145**, кипячение которого в 8 н. HCl в течение 1 ч привело к урацилу **146**. Полученный урацил окисляли реактивом Саретта, что позволило получить 6-бензоилурацил (**147**).

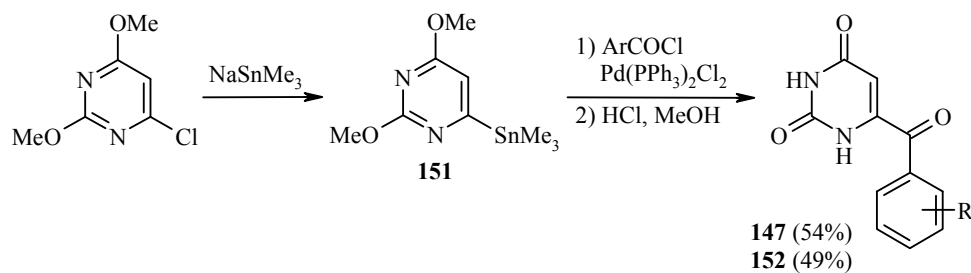


6-Бензоилурацил был также получен окислением 6-бензилурацила диоксидом селена [80]. Однако выход продукта был невысоким – лишь 31%.

Позднее был описан синтез 6-бензоилпроизводных урацила **150** [15, 82], который заключался в окислении ацетонитрильных производных **66a–d** и **148** кислородом воздуха в присутствии NaH в ДМФА в течение 3 сут с последующей конверсией полученных 2,4-диметокси-6-бензоилпроизводных **149** в соответствующие урацилы **150**. Впоследствии данный метод был усовершенствован [84]: окисление цианопроизводного осуществляли без его выделения из реакционной смеси чистым кислородом, что позволило сократить время реакции до 1 ч. Этот метод был также успешно применён для синтеза серии 6-(1-нафтоил)производных урацила.



Другой метод, не предполагающий окисление, предложен в работе [85]. Он основывался на реакции Стилле с использованием в качестве исходного соединения 2,4-диметокси-6-(триметилстаннил)пиримидина (**151**), который получали обработкой 2,4-диметокси-6-хлорпиримидина триметилстаннил-натрием. Выход соединения **151** составил 76%. Последующее его сочетание с ароилхлоридом в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в толуоле и дальнейший гидролиз привели к 6-бензоилурацилу (**147**) с выходом 54% и 6-(2-хлорбензоил)-урацилу **152** с выходом 49%.



147 R = H, **152** R = 2-Cl

Таким образом, несмотря на то, что некоторые 6-замещённые производные урацила были известны ещё с 1960-х гг., интерес к разработке более эффективных методов их получения появился в конце 1980-х гг. Это связано с открытием интересной фармакологической активности многих 6-замещённых производных урацила. Поиск новых путей их синтеза продолжается и по сей день.

Авторы выражают благодарность М. Б. Навроцкому (Волгоградский государственный технический университет) за содействие в литературном поиске.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Li, P. Zhan, E. De Clercq, X. Liu, *J. Med. Chem.*, **55**, 3595 (2012).
2. W. Chen, P. Zhan, J. Wu, Z. Li, X. Liu, *Curr. Pharm. Des.*, **18**, 4165 (2012).
3. G. W. Rewcastle, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, A. R. Katritzky (Ed.), Elsevier Sci. Ltd., Amsterdam, 2008, vol. 8, p. 117.
4. J. I. Bardagi, R. A. Rossi, *Org. Prep. Proced. Int.*, **41**, 479 (2009).
5. H. Tanaka, M. Baba, H. Hayakawa, T. Sakamaki, T. Miyasaka, M. Ubasawa, H. Takashima, K. Sekiya, I. Nitta, S. Shigeta, R. T. Walker, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **34**, 349 (1991).
6. H. Tanaka, H. Hayakawa, T. Miyasaka, *Tetrahedron*, **38**, 2635 (1982).
7. H. Tanaka, H. Hayakawa, S. Iijima, K. Haraguchi, T. Miyasaka, *Tetrahedron*, **41**, 861 (1985).
8. H. Hayakawa, H. Tanaka, K. Obi, M. Itoh, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 87 (1987).
9. H. Hayakawa, H. Tanaka, Y. Maruyama, T. Miyasaka, *Chem. Lett.*, 1401 (1985).
10. H. Tanaka, H. Takashima, M. Ubasawa, K. Sekiya, I. Nitta, M. Baba, S. Shigeta, R. T. Walker, E. De Clercq, T. Miyasaka, *J. Med. Chem.*, **35**, 4713 (1992).
11. T. Miyasaka, H. Tanaka, M. Baba, H. Hayakawa, R. T. Walker, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **32**, 2507 (1989).
12. H. Tanaka, M. Baba, M. Ubasawa, H. Takashima, K. Sekiya, I. Nitta, S. Shigeta, R. T. Walker, E. De Clercq, T. Miyasaka, *J. Med. Chem.*, **34**, 1394 (1991).
13. A. Wada, H. Yamamoto, S. Kanatomo, *Heterocycles*, **27**, 1345 (1988).
14. B.-C. Pan, Z.-H. Chen, G. Piras, G. E. Dutschman, E. C. Rowe, Y.-C. Cheng, S.-H. Chu, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 177 (1994).
15. J.-C. Son, I.-Y. Lee, B.-I. Bae, J.-S. Han, J.-K. Choi, Y.-B. Chae, US Pat. Appl. 5747500.
16. R. Rajaratnam, S. Phadtare, *Pharm. Pharmacol. Commun.*, **4**, 205 (1998).
17. G. Sun, Y. Kuang, S. Wang, F. Chen, *Synth. Commun.*, **34**, 2229 (2004).
18. A. A. El-Emam, M. A. M. Massoud, E. R. El-Bendary, M. A. El-Sayed, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **25**, 6 (2004).
19. I. Ishikawa, T. Itoh, R. G. Melik-Ohanjanian, H. Takayanagi, Y. Nizuno, H. Ogura, N. Kawahara, *Heterocycles*, **31**, 1641 (1990).
20. R. Pontikis, R. Benhida, A.-M. Aubertin, D. S. Grierson, C. Monneret, *J. Med. Chem.*, **40**, 1845 (1997).

21. F. Kopp, P. Knochel, *Org. Lett.*, **9**, 1639 (2007).
22. R. Benhida, A.-M. Aubertin, D. S. Grierson, C. Monneret, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1031 (1996).
23. D.-K. Kim, Y.-W. Kim, J. Gam, J. Lim, K. H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6257 (1995).
24. D.-K. Kim, J. Gam, Y. W. Kim, J. Lim, H. T. Kim, K. H. Kim, *J. Med. Chem.*, **40**, 2363 (1997).
25. R. R. Fraser, A. Baignée, M. Bresse, K. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4195 (1982).
26. H. Tanaka, H. Hayakawa, K. Obi, M. Tadashi, *Tetrahedron*, **42**, 4187 (1986).
27. M. Shimizu, H. Tanaka, H. Hayakawa, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1295 (1990).
28. C. B. Reese, A. Ubasawa, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2265 (1980).
29. K. J. Divakar, C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1171 (1982).
30. G.-F. Sun, X.-X. Chen, F.-E. Chen, Y.-P. Wang, E. De Clercq, J. Balzarini, C. Pannecouque, *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 886 (2005).
31. N. M. Goudgaon, R. F. Schinazi, *J. Med. Chem.*, **34**, 3305 (1991).
32. D.-K. Kim, Y.-W. Kim, J. Gam, G. Kim, J. Lim, N. Lee, H.-T. Kim, K. H. Kim, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1275 (1996).
33. D.-K. Kim, H.-T. Kim, J. Lim, J. Gam, Y.-W. Kim, K. H. Kim, Y. O. Shin, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 885 (1996).
34. N. Lee, Y.-W. Kim, K. H. Kim, D.-K. Kim, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 659 (1997).
35. J. Balzarini, M. Baba, E. De Clercq, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 998 (1995).
36. A. L. Hopkins, J. Ren, R. M. Esnouf, B. E. Willcox, E. Y. Jones, C. Ross, T. Miyasaka, R. T. Walker, H. Tanaka, D. K. Stammers, D. I. Stuart, *J. Med. Chem.*, **39**, 1589 (1996).
37. Z. Wang, J. Tang, C. E. Salomon, C. D. Dreis, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 4202 (2010).
38. Y. M. Loksha, E. B. Pedersen, R. Loddo, P. La Colla, *Arch. Pharm.*, **344**, 366 (2011).
39. X. Wang, J. Zhang, Y. Huang, R. Wang, L. Zhang, K. Qiao, L. Li, C. Liu, Y. Ouyang, W. Xu, Z. Zhang, L. Zhang, Y. Shao, S. Jiang, L. Ma, J. Liu, *J. Med. Chem.*, **55**, 2242 (2012).
40. H. Tanaka, M. Baba, E. Takahashi, K. Matsumoto, A. Kittaka, R. T. Walker, E. De Clercq, T. Miyasaka, *Nucleosides Nucleotides*, **13**, 155 (1994).
41. H. Tanaka, H. Takashima, M. Ubasawa, K. Sekiya, N. Inouye, M. Baba, S. Shigeta, R. T. Walker, E. De Clercq, T. Miyasaka, *J. Med. Chem.*, **38**, 2860 (1995).
42. S. M. Hannick, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **48**, 3833 (1983).
43. K. Danel, E. Larsen, E. B. Pedersen, *Synthesis*, 934 (1995).
44. K. Danel, C. Nielsen, E. B. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **51**, 426 (1997).
45. Y. L. Aly, E. B. Pedersen, P. La Colla, R. Loddo, *Arch. Pharm.*, **340**, 225 (2007).
46. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, М. Б. Навроцкий, А. С. Еремийчук, Л. Л. Брунилина, Е. А. Гордеева, Е. Н. Герасимов, *Журн. орган. химии*, **46**, 1684 (2010).
47. R. J. Clay, T. A. Collom, G. L. Karrick, J. Wemple, *Synthesis*, 290 (1993).
48. A. Mai, M. Artico, D. Rotili, D. Tarantino, I. Clotet-Codina, M. Armand-Ugón, R. Ragno, S. Simeoni, G. Sbardella, M. B. Nawrozkij, A. Samuele, G. Maga, J. A. Esté, *J. Med. Chem.*, **50**, 5412 (2007).
49. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. G. Loi, E. Tramontano, M. E. Marongiu, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **42**, 619 (1999).
50. M. B. Nawrozkij, D. Rotili, D. Tarantino, G. Botta, A. S. Eremiychuk, I. Musmuca, R. Ragno, A. Samuele, S. Zanolli, M. Armand-Ugón, I. Clotet-Codina, I. A. Novakov, B. S. Orlinson, G. Maga, J. A. Esté, M. Artico, A. Mai, *J. Med. Chem.*, **51**, 4641 (2008).
51. M. T. A. Aal, *Synth. Commun.*, **32**, 1365 (2002).
52. N. R. El-Brollosy, O. A. Al-Deeb, A. A. El-Emam, E. B. Pedersen, P. La Colla, G. Collu, G. Sanna, R. Loddo, *Arch. Pharm.*, **342**, 663 (2009).
53. L. Li, L. Ma, X. Wang, J. Liu, *J. Heterocycl. Chem.*, **50**, 164 (2013).
54. N. Boudet, P. Knochel, *Org. Lett.*, **8**, 3737 (2006).
55. N. R. El-Brollosy, E. R. Sørensen, E. B. Pedersen, G. Sanna, P. La Colla, R. Loddo, *Arch. Pharm.*, **341**, 9 (2008).

56. H. I. Skulnick, W. Wierenga, *Heterocycles*, **23**, 1685 (1985).
57. J. S. Larsen, M. T. A. Aal, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 679 (2001).
58. J. K. Rasmussen, A. Hassner, *J. Org. Chem.*, **38**, 2114 (1973).
59. A. Hassner, J. K. Rasmussen, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1451 (1975).
60. J. S. Larsen, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Synthesis*, 1874 (2004).
61. K. Grohe, H. Heitzer, *Liebigs Ann. Chem.*, 894 (1982).
62. K. Danel, E. Larsen, E. B. Pedersen, B. F. Vestergaard, C. Nielsen, *J. Med. Chem.*, **39**, 2427 (1996).
63. Y. L. Aly, E. B. Pedersen, P. La Colla, R. Loddo, *Monatsh. Chem.*, **137**, 1557 (2006).
64. J. Tang, K. Maddali, C. D. Dreis, Y. Y. Sham, R. Vince, Y. Pommier, Z. Wang, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2**, 63 (2011).
65. N. R. El-Brollosy, P. T. Jørgensen, B. Dahan, A. M. Boel, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Med. Chem.*, **45**, 5721 (2002).
66. N. R. El-Brollosy, C. Nielsen, E. B. Pedersen, *Monatsh. Chem.*, **136**, 1247 (2005).
67. M. Wamberg, E. B. Pedersen, N. R. El-Brollosy, C. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 1141 (2004).
68. Y. M. Loksha, E. B. Pedersen, R. Loddo, P. La Colla, *Arch. Pharm.*, **342**, 501 (2009).
69. Y. M. Loksha, E. B. Pedersen, A. D. Bond, P. La Colla, B. Secci, R. Loddo, *Synthesis*, 3589 (2009).
70. J. S. Larsen, L. Christensen, G. Ludvig, P. T. Jørgensen, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **4**, 3035 (2000).
71. F. D. Therkelsen, A. L. Hansen, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 2908 (2003).
72. X. Wang, Q. Lou, Y. Guo, Y. Xu, Z. Zhang, J. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 3252 (2006).
73. F. Therkelsen, P. T. Jørgensen, C. Nielsen, E. B. Pedersen, *Monatsh. Chem.*, **138**, 495 (2007).
74. M. Wamberg, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Arch. Pharm.*, **337**, 148 (2004).
75. L. Petersen, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Synthesis*, 559 (2001).
76. M. Macchia, G. Antonelli, A. Balsamo, S. Barontini, F. Calvani, D. Gentili, A. Martinelli, A. Rossello, O. Turriziani, R. Tesoro, *Farmaco*, **54**, 242 (1999).
77. S. W. Pelletier, R. L. Chappell, P. C. Parthasarathy, N. Lewin, *J. Org. Chem.*, **31**, 1747 (1966).
78. F. Yoneda, R. Hirayama, M. Yamashita, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 301 (1982).
79. W.-P. Fang, Y.-T. Cheng, Y.-R. Cheng, Y.-J. Cherng, *Tetrahedron*, **61**, 3107 (2005).
80. B. R. Baker, W. Rzeszotarski, *J. Med. Chem.*, **10**, 1109 (1967).
81. J. M. Wilson, G. Henderson, F. Black, A. Sutherland, R. L. Ludwig, K. H. Vousden, D. J. Robins, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 77 (2007).
82. J.-C. Son, S.-S. Shin, S.-K. Kim, C.-K. Lee, H. S. Kim, US Pat. Appl. 6713486.
83. B. W. Langley, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2136 (1956).
84. K. Danel, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Synthesis*, 1021 (1997).
85. J. I. Bardagi, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **73**, 4491 (2008).

¹ Волгоградский государственный
медицинский университет,
пл. Павших Борцов, 1, Волгоград 400131, Россия
e-mail: geisman-1@mail.ru

Поступило 18.09.2013