



004611908

Handwritten signature

Брунилина Лейла Липпаритовна

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ТИОАНАЛОГОВ
3,4-ДИГИДРО-2-АЛКОКСИ-6-БЕНЗИЛ-4-ОКСОПИРИМИДИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

28 ОКТ 2010

Волгоград – 2010

Работа выполнена на кафедре «Аналитическая, физическая химия и физико-химия полимеров» Волгоградского государственного технического университета.

Научный руководитель

член-корреспондент РАН,
доктор химических наук, профессор
Новаков Иван Александрович.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор,
Злотин Сергей Григорьевич.
доктор химических наук, профессор,
Брель Анатолий Кузьмич.

Ведущая организация

Химический факультет Московского
государственного университета
им. М.В. Ломоносова.

Защита состоится «15» октября 2010 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.028.01 при Волгоградском государственном техническом университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пр. Ленина 28, ауд.209.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного технического университета.

Автореферат разослан «14» сентября 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Дрябина С.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ*

Актуальность темы. 3,4-Дигидро-2-алкокси-6-бензил-4-оксопиримидины (ДАБО) впервые были синтезированы и охарактеризованы как новый класс ингибиторов ретровирусной репликации группой итальянских исследователей, под руководством профессора М. Artico в 1993 году. Этому открытию предшествовал цикл работ исследовательской группы профессора М. Botta, направленный на создание новых аналогов противобактериального препарата – триметоприма (2,4-диамино-5-(3,4,5-триметоксibenзил)пиримидина), ингибитора дегидрофолатредуктазы. Работы основывались, в значительной степени, на впервые открытой этой группой исследователей реакции циклоконденсации β-кетозфиров с получаемой *in situ* O-метилизомочевинной.

Таким образом, был синтезирован, так называемый, изотриметоприм – структурный изомер триметоприма, содержащий 3,4,5-триметоксibenзильный радикал в положении 6 гетероциклической системы пиримидина. Это вещество, равно как и ряд его биоизостерических аналогов не проявили выраженной антибактериальной активности, однако, были исследованы на предмет противовирусного действия. Основанием к этому послужило структурное сходство полученных соединений и ранее полученного Т. Miyasaka и соавторами 6-(фенилсульфанил)ациклотимидина. Для последнего вещества, к тому времени, уже была установлена противовирусная активность в отношении ВИЧ-1.

В результате этих исследований, было установлено наличие умеренно выраженной анти-ВИЧ-1 активности у 4-амино-2-метокси-6-(4-метоксибензил)пиримидина и 2-бутокси-6-(4-метоксибензил)пиримидин-4(3H)-она, что и послужило началом масштабных исследований ряда производных последнего соединения. В результате были получены новые кислород, серу и азотсодержащие аналоги этого вещества.

Производные ряда ДАБО, содержащие гомоалкильный заместитель при экзоциклическом гетероатоме изучены достаточно хорошо, что, в частности, относится и к взаимосвязи их химической структуры и противовирусного действия.

В то же время, в значительно меньшей степени исследованы соответствующие производные, содержащие гетероцепной фрагмент при экзоцикличе-

* В обсуждении результатов принимали активное участие д.х.н., профессор Орлинсон Б. С. и к.фарм.н., доцент Навроцкий М. Б.

ском гетероатоме, взамен гомоалкильного или гомоциклоалкильного. Несмотря на это, имеющиеся сообщения о высокой противовирусной активности S -[[метилсульфанил]метил]замещенных производных ряда S -ДАБО, обосновывают актуальность изучения особенностей синтеза такого рода веществ, наряду со сравнительной оценкой их фармакологической активности. На основании вышеизложенного **целью** настоящей работы является выявление закономерностей синтеза новых функциональных производных 2-(алкилсульфанил)пиримидин-4(3*H*)-онов и взаимосвязи «химическая структура – анти-ВИЧ-1 активность» в ряду полученных веществ. Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие **задачи**:

1. Направленное конструирование новых высокоактивных антивирусных соединений на основе производных 2-[[алкил-сульфанил]алкил]сульфанил}- и 2-[[арилсульфанил]алкил]сульфанил}-5-алкил-6-(арилалкил)пиримидин-4(3*H*)-онов.

2. Разработка нового способа синтеза алкилзамещенных эфиров 4-арил-3-оксобутановой кислоты, на основе соответствующих 2-арилуксусных кислот.

3. Изучение условий проведения конденсации алкилированных производных эфиров 4-арил-3-оксобутановых кислот с тиомочевинной.

4. Исследование взаимодействия полученных производных 5-алкил-6-(1-арилалкил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она с α - и β -галоидалкилсульфидами.

5. Сравнительная оценка противовирусных свойств полученных производных 2-[[алкилсульфанил]алкил]сульфанил}- и 2-[[арилсульфанил]алкил]сульфанил}-5-алкил-6-(арилалкил)пиримидин-4(3*H*)-онов и выявление зависимости структура – анти-ВИЧ-1 активность.

Научная новизна. Впервые показано, что в зависимости от химической природы исходного галоидалкилсульфида и реакционной среды, взаимодействие галоидалкилсульфидов с производными 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она протекает как региоселективное алкилирование по экзоциклическому атому серы, или как конкурентное S -моноалкилирование, S,N^1 -, S,N^3 -, или S,O -диалкилирование, что позволило установить основные закономерности взаимодействия α - и β -галоидалкилсульфидов с производными 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она.

Установлено, что в случае алифатических α -галоидметилсульфидов проведение реакции в полярном протонном растворителе приводит к

сольволизу алкилирующего агента и регенерации исходного производного 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она.

В отличие от ранее опубликованных (F. Bordwell, et al., 1957) данных о предпочтительном мономолекулярном замещении галогена в [(хлорметил)сульфанил]аренах, нами показано преобладание бимолекулярного механизма в случае взаимодействия этих соединений с 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-онами и их металлическими солями.

Показано, что замещения в пара-положении ароматического ядра F- и MeO-группой в [(хлорметил)сульфанил]аренах, практически не оказывает влияние на направление и качественный состав продуктов их реакции с 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-онами.

Практическая значимость работы. Предложен новый способ получения алкиловых эфиров 4-арил-3-оксобутановой кислоты, содержащих разветвленный алкильный радикал в положении 2 углеводородной цепи. Предложенный способ основывается на ацилировании хелатных форм магниевых енолятов моноэфиров алкилмалоновых кислот с последующим гидролизом и декарбоксилированием полученных интермедиатов синтеза. В результате удается получать целевые продукты с практически количественным выходом и высокой чистотой, без дополнительной очистки.

Получен ряд новых производных ряда S-ДАБО, индивидуальность которых подтверждена методами ТСХ, ВЭТСХ, ВЭЖХ, а структура – данными элементного анализа, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Впервые показано, что полученные производные обладают выраженной анти-ВИЧ-1 активностью в наномолярном диапазоне концентраций.

Установлено, что усилению и расширению спектра противовирусной активности полученных веществ, способствует введение 3,5-диметилбензильного радикала в положение 6 пиримидинового гетероцикла, наряду с переходом от производных 2-тиотимина к производным 5-изопропил-2-тиоурацила.

Апробация работы. Полученные результаты докладывались на трех научных конференциях: 1st Turkish-Russian Joint Meeting on Organic and Medicinal Chemistry (Antalya (Турция), 14-17 октября 2009 г.), X международный семинар по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) (Ростов-на-Дону, 2-7 марта 2010 г.), Химия и медицина: VIII всероссийская конференция с международным участием (Уфа, 6-8 апреля 2010 г.).

Публикация результатов. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в изданиях, включенных в перечень ВАК, 4 тезиса научных докладов и получено положительное решение по заявке на патент РФ.

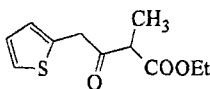
Объем и структура работы. Диссертация построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, посвященного производным 3,4-дигидро-2-алкокси-6-бензил-4-оксопиримидина, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 169 наименований. Работа изложена на 133 страницах машинописного текста, включая 14 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

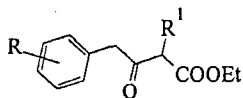
1. Синтез этиловых эфиров 2-алкил-4-арил-3-оксобутановых кислот и их конденсация с тиомочевинной

1.1. Синтез этиловых эфиров 2-алкил-4-арил-3-оксобутановых кислот

Синтез новых тиоаналогов 3,4-дигидро-2-алкокси-6-бензил-4-оксопиримидинов (ДАБО), возможен при разработке эффективных способов получения ключевых полупродуктов для построения 5-алкил-6-(арилметил)пиримидин-4(3*H*)-онового остова – этиловых эфиров 2-алкил-4-арил-3-оксобутановых кислот. Последние вещества были выбраны из ряда 10 этиловых эфиров 2-алкил-4-арил-3-оксобутановых кислот, содержащие в своей структуре 2-тиенильный, 2,6-дихлор-, 2-фтор-6-хлор- и 3,5-диметилфенильный радикалы:



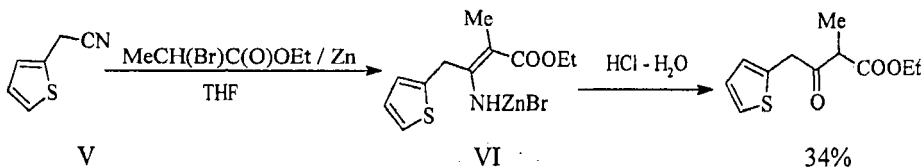
I a



II-IV a-c

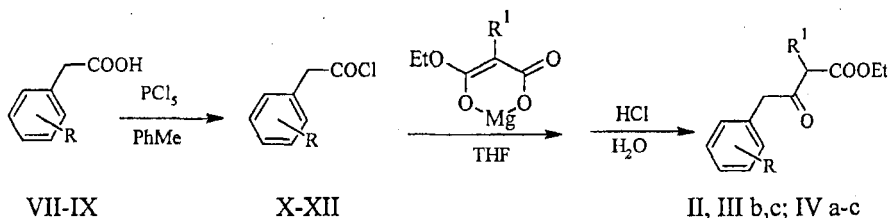
Где: R = 2,6-Cl₂ (II), 2-Cl-6-F (III), 3,5-Me₂ (IV); R¹ = Me (a), Et (b), *i*-Pr (c).

Для синтеза β-кетоефира (I a) был использован цинкорганический синтез Блэйза – модифицированная процедура описанная в литературе (M. V. Nawrozkij, et al., 2008):



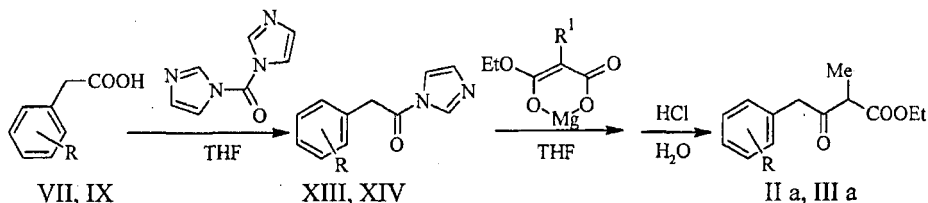
Продукт был получен с невысоким выходом (34%), что связано со значительным осмолением в ходе кислотного гидролиза интермедиата синтеза. Последний процесс, в значительной степени, связан со способностью тиофенового гетероцикла подвергаться осмолению в кислой среде.

Для получения соединений II-IVa-с нами был разработан новый способ синтеза, являющийся модификацией описанного ранее метода (R.E. Ireland, J.A. Marshal, 1959), заключающийся в ацилировании магниевых хелатов моноэфиров алкилмалоновых кислот хлорангидридами соответствующих арилукусных кислот (VII-IX), с последующим кислотным гидролизом – декарбоксилированием интермедиатов синтеза:



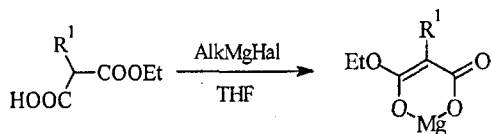
Где: R = 3,5-Me₂; R¹ = Me, Et, *i*-Pr; R = 2,6-Cl₂, 2-Cl-6-F; R¹ = Et, *i*-Pr.

В случае синтеза β-кетоефиров IIa и IIIa, в качестве ацилирующих агентов были использованы имидазолиды 2,6-дихлор- и 2-фтор-6-хлорфенилукусных кислот (XIII, XIV), соответственно:

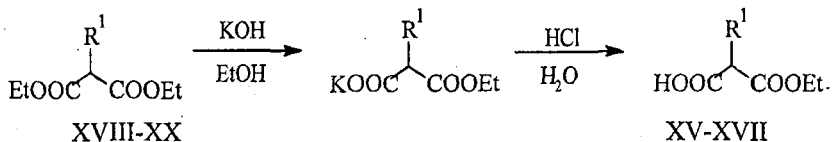


Где: R = 2,6-Cl₂, 2-Cl-6-F.

Исходные магниевые хелаты были получены *in situ*, путем обработки соответствующих моноэфиров (XV-XVII) BuMgCl или *i*-PrMgBr:



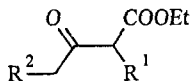
Синтез моноэфиров (XV-XVII) осуществлялся исходя из диэфиров (XVIII-XX), в соответствии с модификацией известного метода (М. Freund, 1884):



Индивидуальность и чистота всех полученных веществ была подтверждена данными ВЭТСХ, ВЭЖХ, а структура – данными элементного анализа, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В таблице 1 суммированы значения выхода и некоторые физико-химические свойства для вновь полученных веществ.

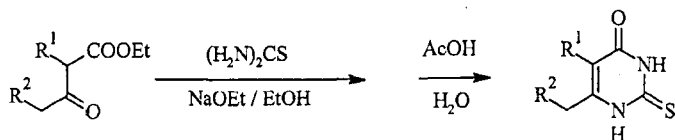
Таблица 1 – Физико-химические свойства β-кетоефиров I а, II-IV а-с



Соединение	R ²	R ¹	Брутто-формула	Выход, %	T _{кип} , °C / мм. рт. ст.	T _{пл} , °C (растворитель для кристаллизации)
I а	C ₄ H ₉ S	Me	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ S	34	128-131/2	Масло
II а	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Me	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₂ O ₃	90	-	98-99 (гексан)
II б	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Et	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ O ₃	~100	154-157/0.6	Масло
II с	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ O ₃	96	-	66-68 (гексан)
III а	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Me	C ₁₃ H ₁₄ ClFO ₃	90	125-128/1	Масло
III б	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Et	C ₁₄ H ₁₆ ClFO ₃	~100	135-138/1	Масло
III с	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	C ₁₅ H ₁₈ ClFO ₃	95	-	50-51.5 (гексан)
IV а	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	94	138-140/1	Масло
IV б	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Et	C ₁₆ H ₂₂ O ₃	96	150-152/1	Масло
IV с	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	86	157-160/1	Масло

1.2. Синтез производных 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она

Синтез 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов (XXI а, XXII а-d, XIII-XXIV а-с) – исходных соединений для получения новых тиоаналогов ДАБО, был выполнен путем конденсации соответствующих β-кетозэфиров (I а, II-IV а-с) с $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CS}$, в присутствии NaOEt/EtOH , по известному методу (K. Danel, et al., 1995):



I а, II-IV а-с

XXI а, XXII а-d, XIII-XXIV а-с

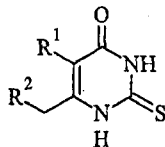
Где: R¹ = Me (а), Et (b), *i*-Pr (с), H (d); R² = C₄H₉S (I), 2,6-Cl₂C₆H₃ (II), 2-Cl-6-FC₆H₃ (III), 3,5-Me₂C₆H₃ (IV).

Целевые продукты были получены с умеренным и удовлетворительным выходом. Это объясняется накоплением в системе щелочи в ходе процесса конденсации. Таким образом, основному процессу, согласно литературным данным, сопутствует щелочной гидролиз исходного β-кетозэфира, наряду с его расщеплением по Хундиккеру, а также процесс дезацилирования под действием присутствующего в системе этоксида натрия.

Индивидуальность и чистота всех полученных веществ была подтверждена данными ВЭТСХ, ВЭЖХ, а структура – данными элементного анализа, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Сведения о выходе и физико-химических свойствах полученных производных 2-тиоурацила суммированы в таблице 2.

Таблица 2 – Физико-химические свойства производных 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоурацила XXI а, XXII-XXIV а-с



Соединение	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход, %	T _{пл} , °С (растворитель для кристаллизации)
XXI а	Me	C ₄ H ₃ S	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS ₂	58	236-237,5 (AcOH – H ₂ O)
XXII а	Me	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	C ₁₂ H ₁₀ OCl ₂ N ₂ OS	79	268-270 (EtOH)
XXII б	Et	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	C ₁₃ H ₁₂ OCl ₂ N ₂ OS	81	272-274 (AcOH)
XXII с	<i>i</i> -Pr	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	C ₁₄ H ₁₄ OCl ₂ N ₂ OS	31	266,5-267,5 (MeCN)
XXIII а	Me	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	C ₁₂ H ₁₀ OCIFN ₂ OS	84	243-244 (EtOH)
XXIII б	Et	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	C ₁₃ H ₁₂ OCIFN ₂ OS	31	228-230 (MeCN)
XXIII с	<i>i</i> -Pr	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	C ₁₄ H ₁₄ OCIFN ₂ OS	32	240-242 (MeCN)
XXIV а	Me	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	C ₁₄ H ₁₆ ON ₂ OS	48	270-271 (MeCN)
XXIV б	Et	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	C ₁₅ H ₁₈ ON ₂ OS	41	218-220 (MeCN)
XXIV с	<i>i</i> -Pr	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	C ₁₆ H ₂₀ ON ₂ OS	31	183-185 (MeCN)

2. Взаимодействие 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоурацилов с α- и β-галоидалкилсульфидами

Производные 2-тиоурацила неоднозначно взаимодействуют с различными алкилирующими агентами. Реакция с галоидалкилсульфидами является относительно малоисследованной, так как ее проведение описано лишь для MeSCH₂Cl и EtSCH₂Cl в среде безводного ДМФА в присутствии K₂CO₃. В этой связи, нами было изучено взаимодействие различных производных 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоурацила с аллил-SCH₂Cl (XXV) и MeSCH₂Cl (XXVI), MeSCH₂CH₂Cl (XXVII), а также – 4-FC₆H₄SCH₂Cl (XXVIII), PhSCH₂Cl (XXIX) и 4-MeOC₆H₄SCH₂Cl (XXX) в различных системах. Реакция проводилась в соответствии с четырьмя различными методами:

Метод А – в системе K₂CO₃ – ДМФА при комнатной температуре.

Метод В – в той же системе и в тех же условиях, за исключением предварительного нагревания смеси исходного 2-тиоурацила, K₂CO₃ и ДМФА при 90-100°С в течение 1 часа (образование калиевой соли исходного 2-тиоурацила).

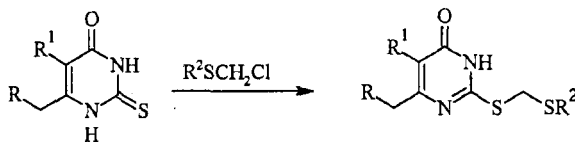
Метод С – в среде безводного ДМФА, при комнатной температуре.

Метод D – в системе KOH – EtOH.

Региоселективность процесса определялась по выходу чистых продуктов *S*-моноалкилирования. Необходимые для проведения синтеза алкилирующие агенты, были получены из коммерческих источников (MeSCH₂Cl, MeSCH₂CH₂Cl), либо – синтезированы в соответствии с модификацией метода Беме (H. Beme, 1936), путем хлорметилирования аллил-SH, 4-FC₆H₄SH, PhSH и 4-MeOC₆H₄SH.

2.1. Алкилирование 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоурацилов аллил-SCH₂Cl и MeSCH₂Cl

Процесс *S*-алкилирования проводился в соответствии с общим уравнением:



XXI a, XXII a-d, XXIII-XXIV a-c

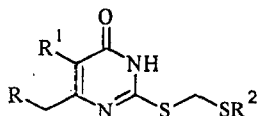
XXXI a, XXXII-XXXIV a-c, XXXV d, XXXVIa, c

Где: R = C₄H₉S (XXXI), 2,6-Cl₂C₆H₃ (XXXII, XXXV), 2-Cl-6-FC₆H₃ (XXXIII, XXXVI), 3,5-Me₂C₆H₃ (XXVIV); R¹ = Me (a), Et (b), *i*-Pr (c), H (d);

R² = Me (XXXI-XXXIV), аллил- (XXXV, XXXVI).

В результате, было установлено, что относительной региоселективности процесса удастся добиться при проведении реакции с 10%-ным избытком алкилирующего агента, в ДМФА в присутствии K₂CO₃. Полная конверсия исходного производного пиримидина в отсутствие K₂CO₃, достигалась лишь при применении 100%-ного избытка алкилирующего агента. Проведение реакции в среде спиртовой щелочи приводила к полному сольволизу алкилирующего агента. В результате были выделены исходные производные 2-тиоурацила. Сведения о выходе целевых продуктов *S*-моноалкилирования и методах их синтеза, приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Метод синтеза и выход новых производных 2-
 {{{аллилсульфанил)-метил]сульфанил}- и 2-[[{(метилсульфанил)метил]-
 сульфанил}-6-(арилметил)пиримидин-4(3*H*)-онов



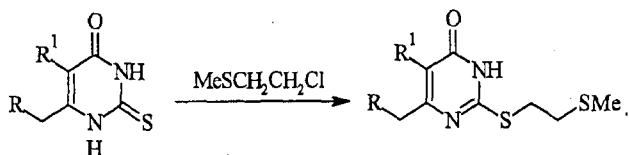
Соедине- ние	R	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход, % (метод синте- за)	T _{пл} , °C (раствори- тель для кристал- лизации) ¹
XXXIa	C ₄ H ₉ S	Me	Me	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS ₃	51 (B)	155-156 (A)
XXXIIa	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Me	Me	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ OS ₂	53 (A)	232-235 (G)
XXXIIb	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Et	Me	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ OS ₂	53 (A)	196-198 (G)
XXXIIc	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	Me	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ OS ₂	44 (A)	203-205 (G)
XXXIIIa	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Me	Me	C ₁₄ H ₁₄ ClFN ₂ OS ₂	52 (A)	195-197 (G)
XXXIIIb	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Et	Me	C ₁₅ H ₁₆ ClFN ₂ OS ₂	52 (A)	153-155 (G)
XXXIIIc	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	Me	C ₁₆ H ₁₈ ClFN ₂ OS ₂	43 (A)	165-167 (G)
XXXIVa	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	Me	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ OS ₂	26 (A), 32 (B), 43 (C)	152-153 (A)
XXXIVb	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Et	Me	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ OS ₂	59 (B)	175-176 (A)
XXXIVc	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	Me	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ OS ₂	25 (B)	124-126 (E)
XXXVd	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	All	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ OS ₂	58 (B)	162.5-163.5 (F)
XXXVI a	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Me	All	C ₁₆ H ₁₆ ClFN ₂ OS ₂	40 (B)	152-154.5 (A)
XXXVI c	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	All	C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₂ OS ₂	36 (B)	162-165 (F)

¹ Растворитель для кристаллизации: А - *c*-C₆H₁₂, В - MeCN, С - EtOH, D - EtOH - H₂O, E - C₆H₁₄, F - C₆H₁₄ - PhMe, G - MeCN - THF.

2.2. Алкилирование 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоурацилов метил(2-хлорэтил)сульфидом

Из литературных источников известно, что $\text{MeSCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ в незначительной степени склонен к мономолекулярному обмену галогена. Это связано с тем, что для соединения не характерно образование стабильного катиона при анионном отрыве хлора. В то же время, вицинальное расположение метилсульфанильной группы и атома хлора в молекуле, предрасполагает к наличию анхимерного содействия в реакции бимолекулярного обмена галогена.

Получение целевых 2-{{2-(метилсульфанил)этил}сульфанил}пиримидин-4(1H)-онов описывается следующим уравнением:



XXI a, XXII-XXIV a-c

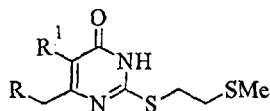
XXXVII a, XXXVIII-XXXX a-c

Где: R = $\text{C}_4\text{H}_9\text{S}$ (XXI, XXXVII), $2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (XXII, XXXVIII), $2\text{-Cl-6-FC}_6\text{H}_3$ (XXIII, XXXIX), $3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (XXIV, XXXX); $\text{R}^1 = \text{Me}$ (a), Et (b), *i*-Pr (c).

В данном случае, максимальный выход продуктов моноалкилирования по атому серы был, достигнут в случае проведения реакции в присутствии спиртовой щелочи, где согласно литературным данным наиболее характерно бимолекулярное нуклеофильное замещение. В то же время, проведение той же самой реакции в среде безводного ДМФА, в присутствии K_2CO_3 , сопровождалось существенным снижением выхода продуктов *S*-моноалкилирования, в пользу образования полизамещенных продуктов. При проведении реакции в отсутствие K_2CO_3 , в среде ДМФА, алкилирования не наблюдалось.

Сведения о выходе целевых продуктов *S*-моноалкилирования и методах их синтеза, приведены в таблице 4.

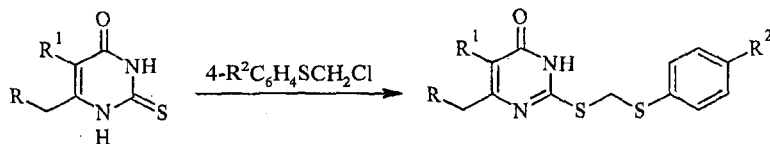
Таблица 4 – Метод синтеза и выход новых 5-алкил-6-(2,6-дигалобензил)-2-[[2-(метилсульфанил)этил]сульфанил]пиримидин-4(3*H*)-онов



Соединение	R	R ¹	Брутто-формула	Выход, % (метод синтеза)	T _{пл} , °C, °C (растворитель для кристаллизации) ²
XXXVII a	C ₄ H ₃ S	Me	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS ₃	25 (B)	147-148,5 (A)
XXXVIII a	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Me	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ OS ₂	97 (D)	189-190 (D)
XXXVIII b	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Et	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ OS ₂	35 (B)	203-205 (B)
XXXVIII c	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ OS ₂	22 (B)	193-194 (A)
XXXIX a	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Me	C ₁₅ H ₁₆ ClFN ₂ OS ₂	99 (D)	187-188 (D)
XXXIX b	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Et	C ₁₆ H ₁₈ ClFN ₂ OS ₂	72 (D)	170-173 (A)
XXXIX c	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	C ₁₇ H ₁₉ ClFN ₂ OS ₂	76 (D)	165-166 (A)
XXXX a	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ OS ₂	32 (B), 74 (D)	153-154 (A)
XXXX b	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Et	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ OS ₂	33 (B)	149-150 (A)
XXXX c	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ OS ₂	35 (B)	106-107 (E)

2.3. Алкилирование 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоурацилов арил(хлорметил)сульфидами

Наиболее нетривиально протекает реакция *S*-алкилирования производных 2-тиоурацила арил(хлорметил)сульфидами, которая может быть записана следующим общим уравнением:



XXI a, XXII-XXIV a-c

XXXXI a, XXXXII-L a-c

Где: R = C₄H₃S (XXXXI), 2,6-Cl₂C₆H₃ (XXXXII, XXXXV, XXXXVIII), 2-Cl-6-FC₆H₃ (XXXXIII, XXXXVI, XXXXIX), 3,5-Me₂C₆H₃ (XXXXIV, XXXXVII, L); R¹

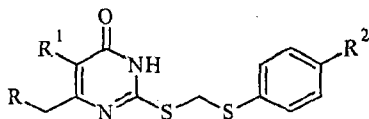
² Растворитель для кристаллизации: А – с-C₆H₁₂, В – MeCN, С – EtOH, D – EtOH – H₂O, E – C₆H₁₄, F – C₆H₁₄ – PhMe, G – MeCN – THF.

= Me (a), Et (b), *i*-Pr (c); R² = F (XXXXII-XXXXIV), H (XXXXI, XXXXV-XXXXVII), MeO (XXXXVIII-L).

В ходе проведенных экспериментов было показано, что наиболее высокий выход продуктов *S*-моноалкилирования достигается в случае проведения реакции в среде спиртовой щелочи. Далее, выход снижается при проведении реакции в чистом ДМФА или в ДМФА в присутствии K₂CO₃, без нагревания. Наиболее низкий выход продуктов *S*-моноалкилирования наблюдается при проведении синтеза в безводном ДМФА в присутствии K₂CO₃, с предварительным нагреванием реакционной массы. Таким образом, арил(хлорметил)сульфиды объединяют в себе характерные черты, как алифатических хлорметилсульфидов, так и метил(2-хлорэтил)сульфида. Как и в случае последнего акилирующего агента высокий выход целевых продуктов получается при проведении реакции в среде спиртовой щелочи, а наиболее низкий - в безводном ДМФА в присутствии K₂CO₃, с предварительным нагреванием реакционной массы. В то же время, как и в случае с MeSCH₂Cl, хороший выход целевых продуктов получается при проведении реакции в ДМФА в отсутствие K₂CO₃ с большим избытком алкилирующего агента, а также в системе K₂CO₃ - ДМФА, без предварительного нагревания.

Сведения о выходе целевых продуктов *S*-моноалкилирования и методах их синтеза, приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Метод синтеза и выход новых производных 5-алкил-6-(арилметил)-2-[(арилсульфанил)метил]сульфанил}пиримидин-4(3*H*)-онов



Соединение	R	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход, % (метод синтеза)	T _{пл} , °C (растворитель для кристаллизации) ³
XXXXIa	C ₄ H ₉ S	Me	H	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ OS ₃	14 (B), 51 (C), 53 (D)	161-163 (B)
XXXXIIa	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Me	F	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ FN ₂ OS ₂	70 (D)	187-188 (C)
XXXXIIb	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Et	F	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ FN ₂ OS ₂	31 (A)	165-166 (B)

³ Растворитель для кристаллизации: А – с-C₆H₁₂, В – MeCN, С – EtOH, D – EtOH – H₂O, Е – C₆H₁₄, F – C₆H₁₄ – PhMe, G – MeCN – THF.

Соединение	R	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход, % (метод синтеза)	T _{пл.} , °C (растворитель для кристаллизации)
XXXXIIc	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	F	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ FN ₂ OS ₂	26 (A)	198-200 (F)
XXXXIIIa	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Me	F	C ₁₉ H ₁₅ ClF ₂ N ₂ OS ₂	61 (D)	169-170 (C)
XXXXIIIb	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Et	F	C ₂₀ H ₁₇ ClF ₂ N ₂ OS ₂	28 (A)	129-130 (A)
XXXXIIIc	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	F	C ₂₁ H ₁₉ ClF ₂ N ₂ OS ₂	53 (A)	175-177 (A)
XXXXIVa	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	F	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ OS ₂	47 (D)	168-169 (B)
XXXXIVb	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Et	F	C ₂₂ H ₂₃ FN ₂ OS ₂	50 (D)	148-149 (B)
XXXXIVc	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	F	C ₂₃ H ₂₅ FN ₂ OS ₂	46 (A)	114-115 (A)
XXXXVa	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Me	H	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ OS ₂	68 (D)	196-197 (C)
XXXXVb	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Et	H	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ OS ₂	30 (A)	168-169 (B)
XXXXVc	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	H	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ OS ₂	47 (A)	200-201 (A)
XXXXVIa	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Me	H	C ₁₉ H ₁₆ ClFN ₂ OS ₂	64 (D)	186-187,5 (B)
XXXXVIb	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Et	H	C ₂₀ H ₁₈ ClFN ₂ OS ₂	50 (A), 61 (D)	179,5-181 (B)
XXXXVIc	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	H	C ₂₁ H ₂₀ ClFN ₂ OS ₂	42 (A), 54 (D)	201-202 (A)
XXXXVIIa	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ OS ₂	49 (A), 58 (D)	169-170 (B)
XXXXVIIb	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Et	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ OS ₂	56 (D)	150,5-151,5 (B)
XXXXVIIc	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	H	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ OS ₂	48 (D)	124-125 (A)
XXXXVIIIa	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Me	MeO	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ S ₂	64 (D)	221-222 (C)
XXXXVIIIb	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Et	MeO	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S ₂	27 (A)	168-170 (A)
XXXXVIIIc	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	MeO	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S ₂	28 (A)	168-169 (A)
XXXXIXa	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Me	MeO	C ₂₀ H ₁₈ ClFN ₂ O ₂ S ₂	61 (D)	210,5-212 (C)
XXXXIXb	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	Et	MeO	C ₂₁ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂ S ₂	58 (A)	181,5-183 (B)
XXXXIXc	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	MeO	C ₂₂ H ₂₂ ClFN ₂ O ₂ S ₂	54 (A)	125-126,5 (A)
L a	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	MeO	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	53 (D)	175-176 (C)
L b	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Et	MeO	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂	59 (D)	157-158,5 (C)
L c	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	MeO	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₂ S ₂	40 (A)	128-130 (E)

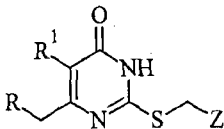
Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение условий проведения реакции для арил(хлорметил)сульфидов возможно приводит к преобладанию бимолекулярного механизма в случае взаимодействия этих соединений с 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-онами и их металлическими солями. Таким образом, для этих алкилирующих агентов в зависимости от условий реализуются как бимолекулярный, так и мономолекулярный (F. Bordwell, et al., 1957) механизмы обмена атома хлора, причем в предложенных условиях механизм бимолекулярного замещения является доминирующим.

Интересно отметить, что введение заместителя в *para*-положение ароматического ядра по отношению к сульфидной сере в арил(хлорметил)сульфидах метокси-группы или фтора, практически не влияет на выход целевых продуктов *S*-моноалкилирования в выбранном ряду.

Индивидуальность и чистота всех полученных веществ была подтверждена данными ВЭТСХ, ВЭЖХ, а структура – данными элементного анализа, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Отнесения ЯМР-¹H-спектров некоторых полученных новых производных 2-{{{алкилсульфанил}алкил}сульфанил}- и 2-{{{арилсульфанил}алкил}сульфанил}-5-алкил-6-(арилалкил)пиримидин-4(3*H*)-онов приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Данные ЯМР-¹H-спектрального некоторых новых тиоаналогов 3,4-дигидро-2-алкокси-6-бензил-4-оксопиримидинов



Соединение	R	R ¹	Z	ЯМР- ¹ H-спектр, δ, м.д., J (Гц) (растворитель)
XXXIVa	3,5- Me ₂ C ₆ H ₃	Me	SMe	2.02-2.04 (м, 3H, CH ₃ (пиримидин)), 2.08-2.11 (м, 3H, SCH ₃), 2.20-2.22 (м, 6H, CH ₃ (Ar)), 3.77-3.78 (м, 2H, CH ₂ (бензил)), 4.24-4.27 (м, 2H, SCH ₂ S), 6.80 (с, 3H, C ^{2,4,6} H (Ar)), 11.64 (с, 1H, N ³ H) (CDCl ₃)

Соединение	R	R ¹	Z	ЯМР- ¹ H-спектр, δ, м.д., J (Гц) (растворитель)
XXXVIIIb	2,6- Cl ₂ C ₆ H ₃	Et	CH ₂ SMe	1.09-1.17 (м, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.94 (с, 3H, SCH ₃), 2.15-2.25 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ SCH ₃), 2.51-2.66 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 2.74-2.80 (м, 2H, SCH ₂ CH ₂), 4.18 (с, 2H, CH ₂ (бензил)), 7.08 (т, J=8.12 Гц, 1H, C ⁴ H (Ar, бензил)), 7.25 (д, J=8.12 Гц, 2H, C ^{3,5} H (Ar, бензил)), 13.59 (уш.с, 1H, N ³ H) (CCl ₄)
XXXVIIIc	2-Cl-6- FC ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	SC ₆ H ₄ F	1.31 (д, J=6.84 Гц, 6H, CH(CH ₃) ₂), 3.15 (кв, J=6.84 Гц, 1H, CH(CH ₃) ₂), 4.08 (с, 2H, CH ₂ (бензил)), 4.10 (с, 2H, SCH ₂ S), 6.87-6.97 (м, 3H, C ⁴ H (Ar, бензил), C ^{2,6} H (Ar, фенил)), 7.08-7.16 (м, 2H, C ^{3,5} H (Ar, бензил)), 7.23-7.28 (м, 2H, C ^{3,5} H (Ar, фенил)), 12.48 (уш.с, 1H, N ³ H) (CDCl ₃)
XXXVb	2,6- Cl ₂ C ₆ H ₃	Et	SC ₆ H ₅	1.02-1.07 (м, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.49-2.54 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 4.18 (с, 2H, CH ₂ (бензил)), 4.30 (м, 2H, SCH ₂ S), 7.08-7.17 (3H, м), 7.20-7.27 (3H, м), 7.37-7.47 (2H, м), 12.55 (уш.с, 1H, N ³ H) (CCl ₄)
XXXIXc	2-Cl-6- FC ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr	SC ₆ H ₄ (MeO)	1.31 (д, J=6.84 Гц, 6H, CH(CH ₃) ₂), 3.15 (кв, J=6.84 Гц, 1H, CH(CH ₃) ₂), 3.72 (с, 3H, OCH ₃), 4.06 (с, 4H, CH ₂ (бензил), SCH ₂ S), 6.74 (д, J=8.55 Гц, 2H, C ^{3,5} H (Ar, фенил)), 6.92-6.98 (м, 1H, C ⁴ H (Ar, бензил)), 7.10-7.25 (м, 4H, C ^{3,5} H (Ar, бензил), C ^{2,6} H (Ar, фенил)) (CDCl ₃)

3. Биологическая активность новых тиоаналогов ДАБО

3.1. Цитотоксичность и противовирусная активность в отношении дикого штамма ВИЧ-1 и клинически значимых мутантных штаммов ВИЧ-1

В ходе выполнения синтетической работы, был получен ряд новых тиоаналогов ДАБО, из которых некоторые соединения, к настоящему моменту, уже прошли биологические исследования⁴.

Противовирусная активность этих соединений была исследована на двух моделях: на колониях клеток МТ-4, зараженных вирусом, а также - изолированных ревертазах ВИЧ-1. Вновь синтезированные тиоаналоги ДАБО были также исследованы на предмет противовирусной активности относительно набора клинически значимых мутантов ВИЧ-1 (K103N, Y181C, и Y188L). В ходе исследований была выполнена оценка цитотоксичности полученных соединений, в соответствии с ранее описанным методом (M. Armand-Ugon, et al., 2005). Для проведения этих исследований были использованы дикий штамм ВИЧ-1 NL4-3, полученный по программе NIH AIDS Reagent от Национальных Институтов Здоровья (США), а также – мутантные штаммы ВИЧ-1, полученные от Medical research Council Centralized Facility for AIDS Reagents (Херфордшир, Англия). В качестве стандартов сравнения были использованы широко применяемые в клинике анти-ВИЧ-1 агенты – ифавиренц и невирапин.

Для всех изученных соединений были установлены следующие значения: ЭК₅₀ – концентрация вещества, необходимая для 50%-ного подавления цитопатических эффектов ВИЧ-1 в зараженной колонии клеток; ЦК₅₀ – концентрация вещества, вызывающая гибель 50% незараженных клеток; ИС – индекс селективности, величина, характеризующая отношение ЦК₅₀ к ЭК₅₀.

Для объективной оценки спектра противовирусной активности полученных веществ, было рассчитано изменение порога чувствительности (при переходе от дикого к мутантному штамму ВИЧ-1), выраженное через фактор резистентности (ФР). Последняя величина, характеризует отношение ЭК₅₀ для клинически значимого мутантного штамма ВИЧ-1 к ЭК₅₀ для дикого штамма ВИЧ-1 NL4-3. Полученные данные суммированы в таблице 7.

⁴ Автор выражает глубокую признательность А. Mai, М. Artico, D. Rotili (Universita degli Studi di Roma «La Sapienza», Italy), I. Clotet-Codina, J. A. Este (Retrovirology Laboratory IrsiCaixa, Badalona, Spain), G. Sbardella (Universita degli Studi di Salerno, Italy), G. Maga (Istituto di Genetica Molecolare IGM-CNR, Pavia, Italy) за организацию и проведение биологических исследований.

Таблица 7 – Противовирусная активность и цитотоксичность в отношении дикого штамма ВИЧ-1 NL4-3 и в отношении клинически значимых мутантных штаммов ВИЧ-1 новых производных S-ДАБО, обладающих наиболее выраженной активностью

Вещество	Структура	Дикий штамм ВИЧ-1 NL4-3	Мутантный штамм ВИЧ-1						Незараженная культура кле- ток МТ-4	
			Y181C			Y188L		K103N		
			ЭК ₅₀ , МКГ/МЛ	ЭК ₅₀ , МКГ/МЛ	ФР	ЭК ₅₀ , МКГ/МЛ	ФР	ЭК ₅₀ , МКГ/МЛ		ФР
XXXXa		0,07	0,82	12	19,11	285	19,42	290	>25	
XXXXc		0,01	0,19	16	1,65	142	3,34	288	>25	
XXXXVIIc		0,02	0,30	20	0,52	34	3,00	197	>25	
Невирарин		0,09	>1	>11	>1	>11	>11	>11	>1	
Ифави- ренц		0,001	>1	>1000	0,27	270	>1000	820	>1	

Исходя из данных таблицы видно, что, соединения XXXXa, XXXXc и XXXXVIIc обладают значительно более выгодным профилем резистентности. Уровень изменения порога чувствительности (при переходе от дикого к мутантным штаммам ВИЧ-1) для этих веществ, имеет несомненные преимущества перед таковым для Ифавиренца. В особенности, в этом отношении, следует отметить вещество XXXXVIIc. Кроме этого, важно отметить, что эти вещества

превосходят один из основных, применяемых в клинике анти-ВИЧ-1 агентов – Невирапин в 1.3-9 раз.

3.2. Закономерности структура – анти-ВИЧ-1 активность на основе выявления противовирусных свойств функциональных производных 2-(алкилсульфанил)пиримидин-4(3H)-онов

Влияние заместителя при атоме серы. Анализ полученных данных показал, что наибольшую анти-ВИЧ-1 активность в отношении дикого штамма вируса NL4-3 веществам сообщает наличие 2-(метилсульфанил)этильной группы при атоме серы. Эти вещества проявили более выраженную анти-ВИЧ-1 активность, по сравнению с соответствующими (метилсульфанил)метильными аналогами.

Следует отметить, что, согласно ранее полученным данным, противовирусная активность в отношении дикого штамма ВИЧ-1 возрастает примерно в 2 раза при переходе от S-(метилсульфанил)метил-замещенных производных, к соответствующим этильным аналогам. В случае региоизомерных 2-(метилсульфанил)этильных производных этот переход приводит к более выраженному росту противовирусной.

Что касается веществ, содержащих при атоме серы (арилсульфанил)метильную группу, их активность, в отличие от карбонильных аналогов, как правило заметно ниже. 4-Фторзамещенные производные, как и 4-метоксизамещенные аналоги проявили близкий уровень активности к незамещенным аналогам.

Влияние замещения ароматического ядра C⁶-бензильного радикала. В отличие от других, описанных ранее производных S-ДАБО, в случае изученных веществ соединения, содержащие 3,5-диметилбензильный радикал при C⁶-пиримидинового гетероцикла проявили сопоставимый или более высокий уровень активности, в сравнении с 2,6-дигалогензамещенными производными. При этом разница в активности 2,6-дихлор- и 2-фтор-6-хлорбензил-замещенных аналогов была незначительна.

Влияние заместителя в положении 5 пиримидинового гетероцикла. Влияние заместителя в положении 5 пиримидинового гетероцикла на активность полученных производных S-ДАБО было неоднозначным. В случае S-[2-(метилсульфанил)этил]-2-тиоурацилов и S-[(алилсульфанил)метил]-2-

тиоурацила, С⁵-метильные аналоги оказывались более активными, чем соответствующие производные, содержащие этил или изопропил в положении 5 пиримидинового гетероцикла.

В то же время, в случае S-[(метилсульфанил)метил]-2-тиоурацилов, переход от 5-метил-замещенных производных к 5-изопропил-замещенным аналогам, как правило, сопровождался ростом противовирусной активности. Аналогичная ситуация наблюдалась и в случае S-[(фенилсульфанил)метил]-6-(3,5-диметилбензил)-2-тиоурацилов. В отличие от этих соединений, производные S-[(арилсульфанил)метил]-6-(2,6-дигалогенбензил)-2-тиоурацилов, содержащие этил или изопропил в положении 5 пиримидинового гетероцикла, как правило, были менее активны, чем соответствующие производные 2-тиотимина.

ВЫВОДЫ

1. Впервые предложен способ региоселективного S-моноалкилирования 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онон галоидалкилсульфидами, что позволило получить 51 новый тиоаналог 3,4-дигидро-2-алкокси-6-бензил-4-оксопиримидинов, обладающих выраженной противовирусной активностью в отношении дикого и клинически значимых мутантных штаммов ВИЧ-1.
2. Разработан новый способ получения этиловых эфиров 2-алкил-4-арил-3-оксобутановых кислот, основанный на ацилировании магниевых енолятов моноалкиловых эфиров алкилмалоновых кислот производными 2-арилуксусных кислот с последующим мягким гидролизом и декарбоксилированием продуктов реакции, что позволяет получать целевые соединения с практически количественным выходом в мягких условиях с использованием доступных исходных реагентов.
3. Исследована конденсация алкиловых эфиров 2-алкил-4-арил-3-оксобутановых кислот с тиомочевинной в основной среде, которая позволяет осуществить синтез 5-алкил-6-(арилметил)-2-тиоурацилов. Показано влияние щелочного металла в алкогольате на выход целевого продукта.
4. Исследовано взаимодействие алифатических и жирно-ароматических α- и β-хлоралкилсульфидов с калиевыми солями 2-тиоурацилов, а также – свободными 2-тиоурацилами (в присутствии или отсутствии акцептора хлористого водорода) в полярном протонном и апротонном растворителе.

Показано, что региоселективность *S*-моноалкилирования в данном случае зависит от доминирующего механизма реакции, определяемого природой алкилирующего агента.

5. Установлено, что максимум региоселективности для β-[[метилтио)этил]хлорида и [[арилтио)метил]хлоридов достигается в системе «гидроксид калия – этанол», а для [[метилтио)метил]хлорида – в системе «карбонат калия – ДМФА».
6. Исследована противовирусная активность новых тиоаналогов ДАБО в отношении штаммов NL4-3, K103N, Y181C, и Y188L ВИЧ-1 в культуре инфицированных клеток МТ-4, а также цитотоксичность этих веществ в культуре квази-инфицированных клеток МТ-4. Выявлена взаимосвязь химической структуры и биологической активности новых тиоаналогов 3,4-дигидро-2-алкокси-6-бензил-4-оксопиримидинов, что позволяет осуществлять направленный поиск анти-ВИЧ-1 агентов в этом ряду веществ.
7. Показана высокая ингибирующая активность 5-изопропил-6-(3,5-диметилбензил)-2-[[[(фенилсульфанил)метил]сульфанил]пиримидин-4(3*H*)-она в отношении изученных штаммов вируса, сочетающаяся с низкой цитотоксичностью, что позволяет рассматривать это вещество, как эффективный пролекарственный анти-ВИЧ-1 агент.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Novel Highly Potent Inhibitors of Retroviral Replication Based on 5-Alkyl-6-(Arylmethyl) Pyrimidine-4(3*H*)-One Scaffold / А. Mai, И.А. Новаков, М. Artico, Б.С. Орлинсон, D. Rotili, М.Б. Навроцкий, J.A. Este, А.С. Еремийчук, Л.Л. Брунилина // 1st Turkish-Russian Joint Meeting on Organic and Medicinal Chemistry, Antalya (Турция), 14-17 October 2009 : Programme and Abstracts Book.- [Antalya], 2009.- P. 29.- Англ.

2. Особенности взаимодействия α- и β-хлорсульфидов с производными 6-(арилметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она / И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, М.Б. Навроцкий, Л.Л. Брунилина, Е.А. Гордеева // Всероссийская конференция по органической химии, посвящ. 75-летию со дня основания Ин-та орг. химии им. Н.Д.Зелинского: сб. тез. докл. (Москва, 25-30 окт. 2009 г.) / ИОХ им. Н.Д.Зелинского РАН [и др.]. - М., 2009. - С. 312.

3. Использование метода ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии в установлении структуры продуктов взаимодействия фенацилгалогенидов с 6-(2,6-дигалобензил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онами / И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, М.Б. Навроцкий, Л.Л. Брунилина // X международный семинар по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) : матер. семинара (Ростов-на-Дону, 2-7 марта 2010 г.) / НИИ физической и органической химии ЮФУ [и др.]. - Ростов н/Д, 2010. - С. 90.

4. Направленное конструирование высокоактивных анти-ВИЧ-1 агентов на основе химерных производных ряда S-DABO / И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, М.Б. Навроцкий, Л.Л. Брунилина // Химия и медицина : тез. докл. VIII всерос. конф. с междунар. участием (6-8 апр. 2010, г. Уфа) / Ин-т орг. химии Уфимского науч. центра РАН [и др.]. - Уфа, 2010. - С. 34.

5. О специфике взаимодействия производных 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она с иодметаном и алкил(хлорметил)сульфидами / И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, М.Б. Навроцкий, А. Май, М. Артико, Д. Ротили, А.С. Еремийчук, Е.А. Гордеева, Л.Л. Брунилина, Х. Эсте // Химия гетероциклических соединений. - 2010. - № 2. - С. 248-254.

6. The specific character of the reaction of derivatives of 2-thioho-2,3-dihydropyrimidin-4(1H)-one with iodomethane and alkyl chloromethyl sulfides / I.A. Novakov, B.S. Orlinson, M.B. Nawrozki, A. Mai, M. Artico, D. Rotili, A.S. Eremiychuk, E.A. Gordeeva, L.L. Brunilina, J.A. Este // Chemistry of heterocyclic compounds. - 2010. - N. 46 (2). - P. 200-205.

7. Решение о выдаче патента от 06.09.10 по заявке №2009138970 от 21.10.09. Способ получения этиловых эфиров 2-алкил-4-арил-3-оксобутановых кислот / И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, М.Б. Навроцкий, Л.Л. Брунилина.

Подписано в печать. 10.09.2010г. Заказ № 573. Тираж 100 экз. Печ. л. 1,0
Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Типография ИУНЛ
Волгоградского государственного технического университета
400131, Волгоград, просп. им. В.И. Ленина, 28, корп. №7