

В. В. Мусяк¹, Е. Н. Чулаков¹, С. А. Вакаров¹,
Т. В. Матвеева¹, А. А. Тумашов^{1,2}, Г. Л. Левит¹, В. П. Краснов^{1,2}

¹Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской / Академическая, 22 / 20,

²Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19,
vvtmusiyak@ios.uran.ru

СИНТЕЗ НОВЫХ 2- И 4-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ключевые слова: пиримидин, гетероциклические амины, аминокислоты, нуклеофильное замещение, энантиомерный состав, антигерпетическая активность.

Пиримидин, наряду с пурином (имидазо[4,5-*d*]пиримидином), является структурным фрагментом различных противовирусных и антибактериальных препаратов, применяющихся в клинической практике [1]. Ранее нами был синтезирован конъюгат пурина с (*RS*)-4-(6-аминогексаноил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазином (*RS*)-**1** (рисунок 1), проявляющий высокую антигерпетическую активность [2], и конъюгат пурина с дипептидом Gly-(*S*)-Glu (*S*)-**2**, проявляющий высокую антимикобактериальную активность [3]. Мы предположили, что замена пуринового фрагмента на пиримидиновый может привести к соединениям с потенциальной биологической активностью. Целью настоящей работы был синтез новых конъюгатов пиримидина, содержащих в положении *C*² или *C*⁴ фрагмент 4-(6-аминогексаноил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина или дипептида Gly-(*S*)-Glu, и изучение их биологической активности.

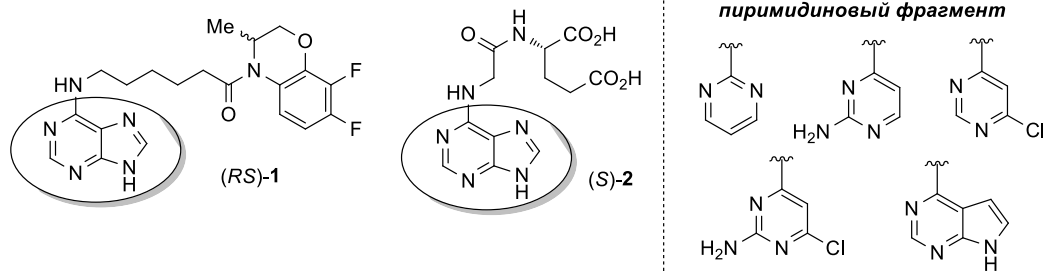
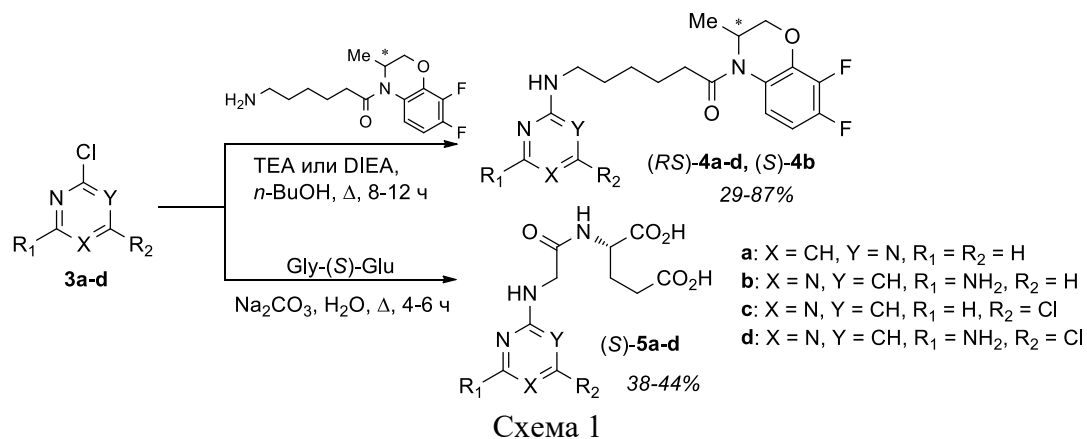
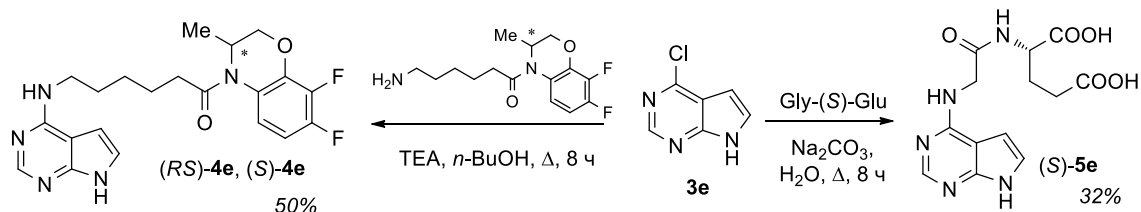


Рисунок 1

Целевые соединения получены путем нуклеофильного замещения хлора в пиримидинах **3a-e** (схемы 1 и 2). Взаимодействие соединений **3a-d** с 4-(6-аминогексаноил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазином [4] в *n*-бутаноле в присутствии основания (TEA или DIEA) приводило к конъюгатам **4a-d**; взаимодействие с дипептидом Gly-(*S*)-Glu при кипячении в водном растворе Na₂CO₃ – к конъюгатам (*S*)-**5a-d** (схема 1).



Аналогичные подходы применяли для синтеза производных 7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (*RS*)-**4e**, (*S*)-**4e**, (*S*)-**5e** (схема 2). С использованием ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе были разработаны методы контроля энантиомерной чистоты соединений (*S*)-**4b,e** и (*S*)-**5a** (схемы 1, 2). Доказано, что предложенные синтетические подходы не сопровождаются рацемизацией.



Установлено, что некоторые из полученных соединений проявляют значительную ингибирующую активность в отношении вирусов герпеса простого тип 1 и гриппа А.

Список литературы

1. Selvam T. P., James C. R., Dniandev P. V. et al. // Res. Pharm. 2012. Vol. 2, № 4. P. 1–9.
2. Krasnov V. P., Musiyak V. V., Vozdvizhenskaya O. A. et al. // Eur. J. Org. Chem. 2019. P. 4811–4821.
3. Krasnov V. P., Vigorov A. Yu., Musiyak V. V. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. Vol. 26. P. 2645–2648.
4. Krasnov V. P., Gruzdev D. A., Chulakov E. N. et al. // Mendeleev Commun. 2015. Vol. 25. P. 41.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 19-13-00231.