

8-(Метил(фенил)сульфонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]-пиримидин-5(3H)-оны и 9-(метил(фенил)сульфонил)-2,3,4,7-дигидро-6H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-6-оны: синтез и противовирусная активность

Роман Н. Соломянный¹, Ольга В. Шаблыкينا^{1,2}, Виктория С. Москвина^{1,2*}, Владимир П. Хиля², Эдуард Б. Русанов³, Владимир С. Броварец¹

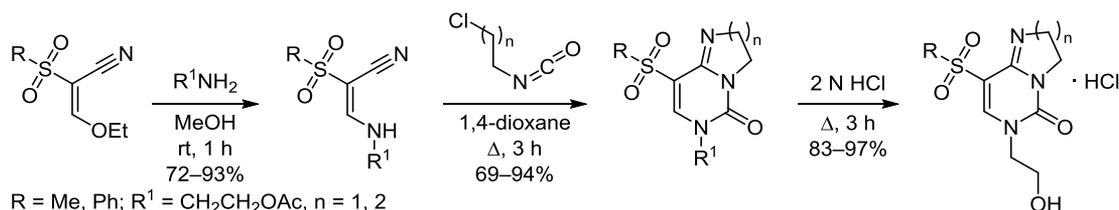
¹ Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря НАН Украины, ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина

² Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64/13, Киев 01601, Украина; e-mail: v.moskvina@gmail.com

³ Институт органической химии НАН Украины, ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина; e-mail: xray@ioch.kiev.ua

Поступило 28.02.2019

Принято 27.03.2019



Разработан удобный метод синтеза новых сульфоновых производных цитозина – 8-(метил(фенил)сульфонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-5(3H)-онов и 9-(метил(фенил)сульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-6H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-6-онов – при взаимодействии 3-амино-2-(метил(фенил)сульфонил)акрилонитрилов с 1-изоцианато-2-хлорэтаном и 1-изоцианато-3-хлорпропаном. Полученные гетерилсульфоны обладают противовирусной активностью.

Ключевые слова: 3-амино-2-(метил(фенил)сульфонил)акрилонитрилы, 8-(метил(фенил)сульфонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-5(3H)-оны, 9-(метил(фенил)сульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-6H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-6-оны, гетероциклизация, противовирусная активность.

Производные пиримидинов и пуринов широко представлены в растительном мире и являются важными составляющими живых организмов, а синтетические структурные аналоги пиримидинов и пуринов обладают различной биологической активностью и находятся в фокусе исследований медицинской химии с целью поиска новых лекарственных средств. Среди огромного количества лекарственных препаратов, которые применяются в медицинской практике, более 90% в своей структуре содержат гетероциклический фрагмент.¹ Развитие комбинаторной химии и методов высокопроизводительного скрининга, в том числе среди различных азотистых гетероциклических систем, позволили выделить ключевые структуры, на основе которых созданы новые лекарственные препараты различного действия. На рис. 1 представлены про-

изводные пуринов и пиримидинов – лекарственные препараты с противовирусным действием.²

Отметим, что различная структурная модификация производных пиримидина может быть обеспечена путем введения в базовый гетероциклический фрагмент

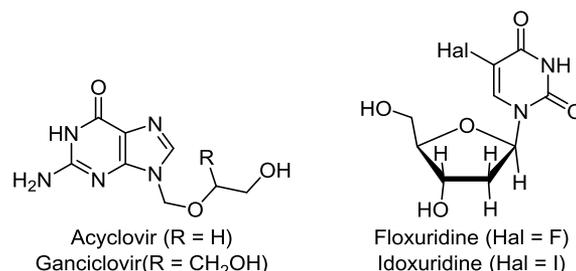


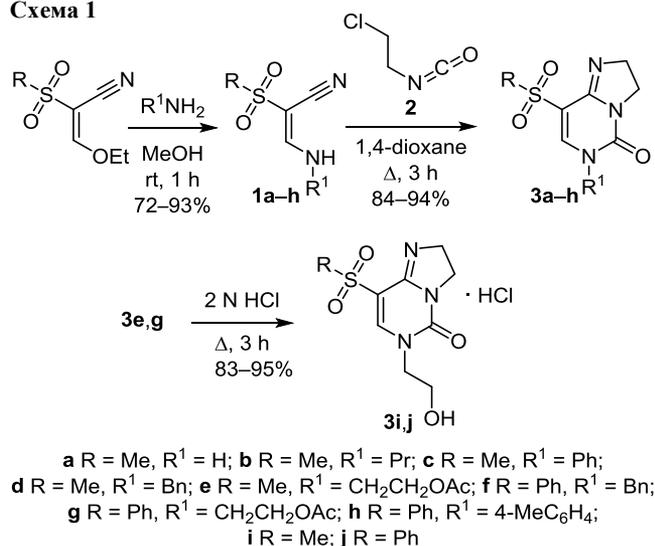
Рисунок 1. Противовирусные препараты на основе пуринов и пиримидинов.

новых заместителей, что позволит получить набор соединений с функциональными группами, необходимыми для медицинской химии.

Целью представленной работы было создание новых производных пиридина, содержащих фармакофорные метилсульфонильные и фенилсульфонильные группы. Эти функциональные группы являются важными структурными фрагментами многих биологически активных соединений,³ а метилсульфонильная группа входит в состав некоторых природных соединений.⁴

Для создания новых потенциальных противовирусных соединений на основе (метил)арилсульфонов разработана новая синтетическая методология. Так, гетероциклизация *N*-замещенных 3-амино-2-(метил(фенил)сульфонил)акрилонитрилов **1a–h** с 1-изоцианато-2-хлорэтаном (**2**) при кипячении в диоксане впервые позволила получить 2,6-дигидроимидазо[1,2-*c*]-пиридин-5(3*H*)-оны **3a–h** с сульфонильной группой в положении 8 (схема 1).

Схема 1



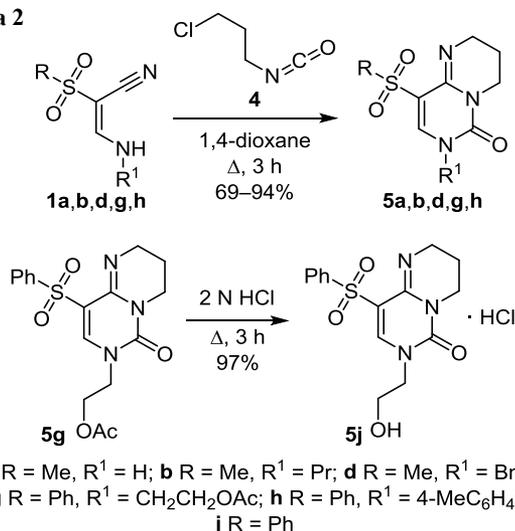
Гетероциклизация с использованием енаминонитрилов **1a,b,d,g,h** и 1-изоцианато-2-хлорпропана (**4**) позволила расширить ряд пиридиновых производных и завершилась образованием 2,3,4,7-тетрагидро-6*H*-пиримидо[1,6-*a*]пиримидин-6-онов **5a,b,d,g,h** (схема 2).

В наших предыдущих исследованиях было получено лишь одно соединение с метилсульфонильной группой (SO₂Me) в положении 9, которое является синтетическим аналогом цитозина и первым примером 2,3,4,7-дигидро-6*H*-пиримидо[1,6-*a*]пиримидин-6-она.⁵

Стоит отметить, что среди немногочисленных 2,6-дигидроимидазо[1,2-*c*]пиридин-5(3*H*)-онов, известных на сегодняшний день, есть соединения, обладающие противовирусной активностью,⁶ также данные соединения были использованы в качестве оптических зондов в исследованиях D-глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы,⁷ а нуклеозиды на основе аналогов цитозина были включены в олигомерные ДНК.⁸

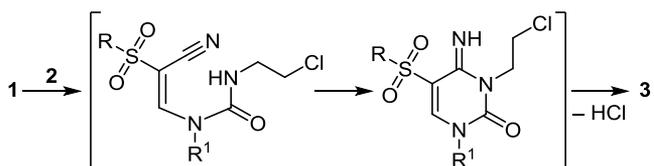
Интересно, что синтез исходных аминокрилонитрилов **1a–h**, необходимых для проведения гетеро-

Схема 2



циклизации, происходил при нуклеофильном замещении аминогруппы этокси группой соответствующих сульфонилакрилонитрилов.^{5,9} Реакция проходила достаточно быстро и в мягких условиях, что обуславливает широкие возможности варьирования заместителя R (схемы 1, 2). Гетероциклизация с применением хлоралкилизотиоцианатов **2**, **4** проходит как домино-процесс, который начинается с ацилирования изоцианатной группы фрагмента NH исходных акрилонитрилов с последующей нуклеофильной атакой нитрильной группы и *N*-алкилированием полученной иминой группы (схема 3, показано на примере 1-изоцианато-2-хлорэтана (**2**)).

Схема 3



Гидролиз эфирной группы соединений **3e,g** и **5g** проводили в разбавленной соляной кислоте, что позволило получить соответствующие соединения **3i,j** и **5j** в виде гидрохлоридов (схема 2, 3).

Строение полученных гетерилсульфонов **3a–j** и **5a,b,d,g,h,j** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, хромато-масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурным исследованием соединения **3b** (рис. 2).

Распределение длин связей и валентных углов в бициклической системе N(1)–N(3)/C(1)–C(6) типично для подобных систем. Длина связи C(2)–N(3) 1.273(2) Å типична для двойной связи C–N, а длины остальных связей в шестичленном цикле имеют промежуточные значения среди длин одинарных и двойных связей C–C и C–N, что свидетельствует о сопряжении в системе. Интересно отметить, что не только шестичленный цикл является планарным, но и вся бициклическая система – планарной (среднеквадратичное отклонение атомов от

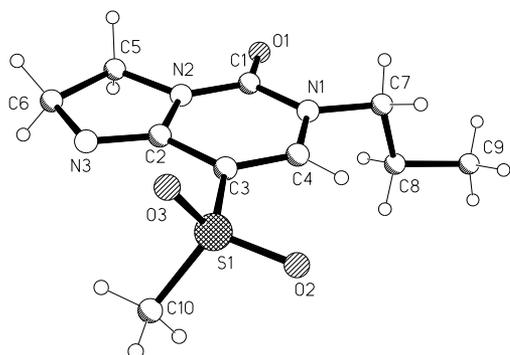


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **3b**. Основные геометрические параметры (длины связей приведены в Å, углы в град.): N(1)–C(1) 1.401(2), N(2)–C(1) 1.357(2), N(2)–C(2) 1.401(2), C(3)–C(2) 1.448(2), C(3)–C(4) 1.346(3), N(1)–C(4) 1.366(2), N(2)–C(5) 1.468(2), N(3)–C(2) 1.273(2), N(3)–C(6) 1.479(2); C(1)–N(2)–C(2) 127.46(16), N(2)–C(2)–C(3) 114.35(16), C(4)–C(3)–C(2) 119.05(16), C(3)–C(4)–N(1) 122.89(17), C(4)–N(1)–C(1) 121.67(16), N(2)–C(1)–N(1) 114.41(16), C(2)–N(2)–C(5) 108.38(15), N(3)–C(2)–N(2) 115.90(16), C(2)–N(3)–C(6) 106.78(16), C(1)–N(2)–C(5) 124.16(16).

плоскости бициклической системы составляет 0.0148 Å) несмотря на отсутствие сопряжения через sp^3 -гибридизованные атомы углерода C-5,6. Длина связи N(1)–C(7) 1.472(2) Å близка к стандартному значению одинарной связи C–N, которое составляет 1.45 Å. Связи S(1)–C(3) (1.7527(18) Å) и S(1)–C(10) (1.7501(19) Å) эквивалентны в пределах погрешности эксперимента.

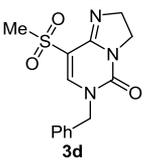
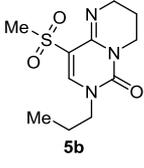
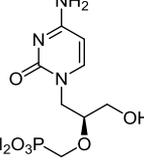
Противовирусная активность соединений **3a, d, h, j** и **5d** была исследована в отделении педиатрии Университета Алабама в Бирмингеме на линии клеток HFF, пораженных одним из полиомавирусов, вирусом ВК (штамм Gardner), и линии клеток НЕК 293, пораженных вирусом папилломы (Human papillomavirus, штамм HPV-11).

Результатом проведенных исследований стало обнаружение высокой активности соединений **3d** и **5b** по отношению к вирусу ВК. Количественные параметры противовирусной активности соединений **3d** и **5b** имели порядок показателей препарата сравнения цидофовир (табл. 1), а по параметру SI_{90} соединения **3d, 5b** значительно превосходили лекарственный препарат.

Также отметим, что соединение **3j** по отношению к вирусу папилломы показало существенно более высокую активность, чем препарат сравнения (табл. 2).

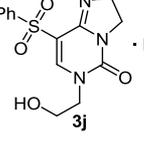
Таким образом, нами разработан удобный метод синтеза новых производных сульфонов ряда дигидроимидазопиримидин-5-она и дигидропиримидопиримидин-6-она. Предложенная синтетическая методология основана на применении доступных реагентов, а также позволяет получать разнообразные функционализированные структурные аналоги на основе ключевой пиримидиновой системы. У некоторых из полученных соединений обнаружена высокая противовирусная активность (по отношению к вирусу ВК и вирусу папилломы), что подтверждает значимость данной работы и является убедительным аргументом для продолжения исследований в данном направлении.

Таблица 1. Противовирусная активность соединений **3d, 5b** по отношению к вирусу ВК в сравнении с препаратом цидофовир*

Соединение	EC ₅₀ , мкмоль/л	EC ₉₀ , мкмоль/л	CC ₅₀ , мкмоль/л	SI ₅₀	SI ₉₀
 3d	0.66	1.03	>150.00	>229	>146
 5b	0.96	1.14	>150.00	>157	>132
 Цидофовир	0.24	9.53	>150.00	>600	>16

* EC₅₀ – концентрация, которая вызывает уменьшение репликации вирусов на 50%; EC₉₀ – концентрация, которая вызывает уменьшение репликации вирусов на 90%; CC₅₀ – концентрация, при которой выживает 50% клеток; SI₅₀ = CC₅₀/EC₅₀; SI₉₀ = CC₅₀/EC₉₀.

Таблица 2. Противовирусная активность соединения **3j** по отношению к к вирусу папилломы по сравнению с препаратом цидофовир*

Соединение	EC ₅₀ , мкмоль/л	EC ₉₀ , мкмоль/л	CC ₅₀ , мкмоль/л	SI ₅₀	SI ₉₀
 3j	4.16	44.04	>100.00	>24	>2
Цидофовир	148.00	>200.00	>200.00	>1	1

* См. примеч. к табл. 1.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian Unityplus 400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Интерпретация сигналов в спектрах ЯМР ¹³C проведена посредством методики АРТ. Хромато-мас-спектры записаны на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащенный диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL, ионизация – химическая ионизация при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен в аналитической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины им. В. П. Кухаря. Содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегля, содержание азота – газометрическим микро-

методом Дюма, а содержание серы – титриметрическим методом Шёнигера. Температуры плавления определены на установке Фишера–Джонса. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах с силикагелем 60 F₂₅₄ Мерск.

Методика синтеза и физико-химические характеристики 3-этокси-2-(метилсульфонил)акрилонитрила (**2**) приведены в литературе.¹⁰

2-[Метил(фенил)сульфонил]-3-аминоакрилонитрилы 1b–d, f–h получены по литературной методике³ из 4 ммоль соответствующего 2-сульфонил-3-этоксиакрилонитрила. Физико-химические характеристики 3-амино-2-(метилсульфонил)акрилонитрила (**1a**),¹¹ 2-{{2-(метилсульфонил)-2-циановинил}амино}этилацетата (**1e**)⁵ совпадают с ранее опубликованными. Образцы аминокрилонитрилов **1b–d, f–h** представляют собой смеси *E*- и *Z*-изомеров, ниже приведены данные спектров ЯМР преобладающей (70–95%) формы.

3-(Пропиламино)-2-(метилсульфонил)проп-2-еннитрил (1b). Выход 6.63 г (83%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 113–115 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.84 (3H, т, *J* = 7.4, NCH₂CH₂CH₃); 1.52 (2H, секстет, *J* = 7.4, NCH₂CH₂CH₃); 3.05 (3H, с, CH₃SO₂); 3.19–3.27 (2H, м, NCH₂); 7.71 (1H, д, *J* = 14.3, =CH); 8.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 11.1 (CH₃); 23.6 (CH₂); 45.1 (CH₃); 51.2 (CH₂); 79.4 (C); 115.2 (C); 158.3 (CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 189 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 44.96; H 6.22; N 14.71; S 17.12. C₇H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 44.66; H 6.43; N 14.88; S 17.03.

2-(Метилсульфонил)-3-(фениламино)проп-2-еннитрил (1c). Выход 0.69 г (78%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 190–191 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.19 (3H, с, CH₃SO₂); 7.20 (1H, уш. т, *J* = 6.5, H-4 Ph); 7.30–7.45 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 8.09 (1H, д, *J* = 13.2, =CH); 10.86 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 44.7 (CH₃); 85.5 (C); 114.3 (C); 118.6 (2CH); 125.6 (CH); 129.9 (2CH); 140.0 (C); 152.0 (CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 223 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 54.19; H 4.36; N 12.46; S 14.51. C₁₀H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: C 54.04; H 4.54; N 12.60; S 14.42.

3-(Бензиламино)-2-(метилсульфонил)проп-2-еннитрил (1d). Выход 0.68 г (72%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 121–123 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.05 (3H, с, CH₃SO₂); 4.53 (2H, с, CH₂Ph); 7.30–7.42 (5H, м, H Ph); 7.95 (1H, д, *J* = 10.8, =CH); 9.32 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 44.9 (CH₃); 51.9 (CH₂); 81.2 (C); 115.1 (C); 128.0 (2CH); 128.3 (CH); 129.5 (2CH); 137.1 (C); 156.4 (CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 237 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 56.04; H 5.28; N 11.71; S 13.33. C₁₁H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 55.92; H 5.12; N 11.86; S 13.57.

3-(Бензиламино)-2-(фенилсульфонил)проп-2-еннитрил (1f). Выход 1.06 г (89%), крупные бесцветные призмы, т. пл. 162–163 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.56 (2H, с, CH₂Ph); 7.26–7.34 (3H, м, H Ph); 7.34–7.42 (2H, м, H Ph); 7.59–7.68 (3H, м, H-3,4,5 PhSO₂); 7.84 (2H, д, *J* = 7.1, H-2,6 PhSO₂); 8.13

(1H, д, *J* = 11.9, =CH); 9.39 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 52.7 (CH₂); 80.8 (C); 114.7 (C); 126.6 (2CH); 128.2 (3CH); 129.1 (2CH); 130.0 (2CH); 133.4 (CH); 138.1 (C); 143.3 (C); 158.4 (CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 299 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 64.54; H 4.53; N 9.18; S 10.91. C₁₆H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 64.41; H 4.73; N 9.39; S 10.75.

2-{{2-(Фенилсульфонил)-2-цианоэтирил}амино}этилацетат (1g). Выход 1.10 г (93%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 92–93 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.00 (3H, с, CH₃CO₂); 3.53–3.61 (2H, м, NCH₂CH₂OAc); 4.11 (2H, т, *J* = 5.1, NCH₂CH₂OAc); 7.58–7.69 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.83 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6 Ph); 7.98 (1H, д, *J* = 14.7, =CH); 8.94–9.05 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 21.1 (CH₃); 48.2 (CH₂); 63.0 (CH₂); 80.9 (C); 114.7 (C); 126.6 (2CH); 130.0 (2CH); 133.3 (CH); 143.3 (C); 159.0 (CH); 170.6 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 295 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 53.21; H 4.53; N 9.28; S 10.98. C₁₃H₁₄N₂O₄S. Вычислено, %: C 53.05; H 4.79; N 9.52; S 10.89.

3-[(4-Метилфенил)амино]-2-(фенилсульфонил)проп-2-еннитрил (1h). Выход 1.06 г (89%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 215–216 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с, 4-CH₃ Tol); 7.21 (2H, д, *J* = 8.1, H-3,5 Tol); 7.29 (2H, д, *J* = 8.1, H-2,6 Tol); 7.64 (2H, т, *J* = 7.4, H-3,5 Ph); 7.71 (1H, т, *J* = 7.4, H-4 Ph); 7.96 (2H, д, *J* = 7.4, H-2,6 Ph); 8.24 (1H, д, *J* = 14.0, =CH); 10.95 (1H, уш. д, *J* = 14.0, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 20.9 (CH₃); 85.2 (C); 114.2 (C); 118.8 (2CH); 127.3 (2CH); 130.0 (2CH); 130.4 (2CH); 133.8 (CH); 135.2 (C); 137.5 (C); 142.2 (C); 151.2 (CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 299 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 64.54; H 4.59; N 9.21; S 10.93. C₁₆H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 64.41; H 4.73; N 9.39; S 10.75.

Синтез 8-(метил(фенил)сульфонил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-5(3H)-онов 3a–h и 9-(метил(фенил)сульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-6H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-6-онов 5a, b, d, g, (общая методика). К раствору 2.15 ммоль соответствующего аминокрилонитрила **1a–h** в 5 мл абсолютного диоксана добавляют последовательно 0.19 мл (2.26 ммоль) 1-изоцианато-2-хлорэтана (**2**) или 0.32 мл (2.30 ммоль) 1-изоцианато-3-хлорпропана (**4**) и 0.4 мл (2.29 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 2 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают осадок Et₃N·HCl. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из EtOH.

8-(Метилсульфонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-5(3H)-он (3a). Выход 0.41 г (89%), крупные светло-бежевые кристаллы, т. пл. 283–285 °С. Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOD), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.77 (3H, с, CH₃SO₂); 4.78 (2H, т, *J* = 9.4, CH₂); 4.97 (2H, т, *J* = 9.4, CH₂); 9.10 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOD), δ, м. д.: 44.2 (CH₃); 45.2 (CH₂); 45.3 (CH₂); 105.5 (C); 146.5 (C); 154.1 (CH); 157.3 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 216 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 38.89; H 4.38; N 19.63; S 14.78. C₇H₉N₃O₃S. Вычислено, %: C 39.06; H 4.22; N 19.52; S 14.90.

8-(Метилсульфонил)-6-пропил-2,6-дигидроимидазо-[1,2-с]пиримидин-5(3H)-он (3b). Выход 0.51 г (92%), крупные бесцветные кристаллы, т. пл. 152–154 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.86 (3H, т, $J = 5.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.59 (2H, секстет, $J = 5.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.22 (3H, с, CH_3SO_2); 3.70 (2H, т, $J = 5.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.78 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2); 3.93 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2); 8.01 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.1 (CH_3); 22.5 (CH_2); 42.2 (CH_3); 44.2 (CH_2); 50.1 (CH_2); 54.1 (CH_2); 108.8 (C); 147.2 (CH); 148.2 (C); 149.2 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 46.49; H 5.95; N 16.21; S 12.53. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 46.68; H 5.88; N 16.33; S 12.46.

8-(Метилсульфонил)-6-фенил-2,6-дигидроимидазо-[1,2-с]пиримидин-5(3H)-он (3c). Выход 0.52 г (84%), мелкие бежевые кристаллы, т. пл. 189–191 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.26 (3H, с, CH_3SO_2); 3.84 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2); 4.00 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2); 7.40–7.55 (5H, м, H Ph); 7.72 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 42.3 (CH_3); 44.3 (CH_2); 54.3 (CH_2); 110.0 (C); 127.4 (2CH); 129.2 (CH); 129.8 (2CH); 140.0 (C); 146.7 (CH); 147.5 (C); 149.0 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 53.45; H 4.56; N 14.51; S 11.09. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 53.60; H 4.50; N 14.42; S 11.00.

6-Бензил-8-(метилсульфонил)-2,6-дигидроимидазо-[1,2-с]пиримидин-5(3H)-он (3d). Выход 0.56 г (86%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 203–205 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.21 (3H, с, CH_3SO_2); 3.79 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2); 3.93 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2); 4.96 (2H, с, CH_2Ph); 7.26–7.42 (5H, м, H Ph); 8.09 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 42.2 (CH_3); 44.2 (CH_2); 51.2 (CH_2); 54.2 (CH_2); 109.6 (C); 128.1 (2CH); 128.3 (CH); 129.6 (2CH); 137.1 (C); 146.9 (CH); 148.2 (C); 149.1 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 54.96; H 5.03; N 13.82; S 10.62. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 55.07; H 4.95; N 13.76; S 10.50.

2-[8-(Метилсульфонил)-5-оксо-2,3-дигидроимидазо-[1,2-с]пиримидин-6(5H)-ил]этилацетат (3e). Выход 0.60 г (92%), мелкие светло-бежевые кристаллы, т. пл. 146–147 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.00 (3H, с, CH_3CO_2); 3.20 (3H, с, CH_3SO_2); 3.78 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2); 3.93 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2); 4.00 (2H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$); 4.20 (2H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$); 7.96 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.1 (CH_3); 42.3 (CH_3); 44.1 (CH_2); 47.4 (CH_2); 54.1 (CH_2); 62.0 (CH_2); 109.1 (C); 147.5 (CH); 148.1 (C); 149.0 (C); 170.6 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 43.73; H 5.13; N 14.01; S 10.78. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 43.85; H 5.02; N 13.95; S 10.64.

6-Бензил-8-(фенилсульфонил)-2,6-дигидроимидазо-[1,2-с]пиримидин-5(3H)-он (3f). Выход 0.74 г (94%), мелкие светло-бежевые кристаллы, т. пл. 190–191 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.68 (2H, т, $J = 8.9$, CH_2); 3.80 (2H, т, $J = 8.9$, CH_2); 4.99 (2H, с, CH_2Ph); 7.28–7.42 (5H, м, H Ph); 7.59 (2H, т, $J = 7.2$, H-3,5 PhSO_2); 7.69 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 PhSO_2); 7.99 (2H, д, $J = 7.2$,

H-2,6 PhSO_2); 8.34 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 43.9 (CH_2); 51.3 (CH_2); 54.2 (CH_2); 109.1 (C); 128.1 (2CH); 128.3 (CH); 128.4 (2CH); 129.2 (2CH); 129.5 (2CH); 134.1 (CH); 137.1 (C); 140.6 (C); 148.0 (2C); 148.4 (CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 61.99; H 4.76; N 11.45; S 8.74. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.11; H 4.66; N 11.44; S 8.73.

2-[5-Оксо-8-(фенилсульфонил)-2,3-дигидроимидазо-[1,2-с]пиримидин-6(5H)-ил]этилацетат (3g). Выход 0.72 г (92%), мелкие бежевые кристаллы, т. пл. 92–93 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.00 (3H, с, CH_3CO_2); 3.67 (2H, т, $J = 9.4$, CH_2); 3.81 (2H, т, $J = 9.4$, CH_2); 4.03 (2H, т, $J = 4.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$); 4.22 (2H, т, $J = 4.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$); 7.61 (2H, т, $J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.69 (1H, т, $J = 7.6$, H-4 Ph); 8.00 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 8.22 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.1 (CH_3); 43.8 (CH_2); 47.6 (CH_2); 54.1 (CH_2); 62.0 (CH_2); 108.5 (C); 128.3 (2CH); 129.5 (2CH); 134.1 (CH); 140.8 (C); 147.9 (C); 148.0 (C); 149.0 (CH); 170.6 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 52.80; H 4.75; N 11.38; S 8.91. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 52.88; H 4.72; N 11.56; S 8.82.

6-(4-Метилфенил)-8-(фенилсульфонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-5(3H)-он (3h). Выход 0.70 г (88%), мелкие игольчатые бесцветные кристаллы, т. пл. 215–216 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.37 (3H, с, 4- CH_3 Tol); 3.72 (2H, т, $J = 8.9$, CH_2); 3.87 (2H, т, $J = 8.9$, CH_2); 7.30 (2H, д, $J = 8.1$, H-3,5 Ar); 7.36 (2H, д, $J = 8.1$, H-2,6 Ar); 7.60 (2H, т, $J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.69 (1H, т, $J = 7.6$, H-4 Ph); 7.97 (1H, с, H-7); 8.07 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.2 (CH_3); 44.0 (CH_2); 54.3 (CH_2); 109.5 (C); 127.2 (2CH); 128.7 (2CH); 129.4 (2CH); 130.1 (2CH); 134.1 (CH); 136.5 (C); 138.8 (C); 140.5 (C); 147.4 (C); 148.0 (CH, C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 62.02; H 4.75; N 11.50; S 8.81. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.11; H 4.66; N 11.44; S 8.73.

9-(Метилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-6H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-6-он (5a). Выход 0.34 г (69%), мелкие светло-бежевые кристаллы, т. пл. 205–205.5 °С. Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOD), δ , м. д. (J , Гц): 2.69–2.77 (2H, м, 3- CH_2); 3.73 (3H, с, CH_3SO_2); 4.22 (2H, уш. т, $J = 5.2$, CH_2); 4.63 (2H, уш. т, $J = 5.2$, CH_2); 8.97 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CF_3COOD), δ , м. д.: 17.0 (CH_2); 40.6 (CH_2); 43.1 (CH_2); 44.3 (CH_3); 107.3 (C); 147.8 (C); 150.2 (CH); 154.5 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 41.81; H 4.90; N 18.42; S 14.05. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 41.91; H 4.84; N 18.33; S 13.98.

9-(Метилсульфонил)-7-пропил-2,3,4,7-тетрагидро-6H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-6-он (5b). Выход 0.44 г (76%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 137–139 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.85 (3H, т, $J = 7.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.58 (2H, секстет, $J = 7.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.74–1.83 (2H, м, 3- CH_2); 3.22 (3H, с, CH_3SO_2); 3.40 (2H, т, $J = 5.3$, CH_2); 3.65–3.74 (4H, м, CH_2 , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.92 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.1 (CH_3); 20.0 (CH_2); 22.3 (CH_2);

41.8 (CH₂); 42.8 (CH₃); 43.7 (CH₂); 50.8 (CH₂); 113.5 (C); 142.1 (C); 143.9 (CH); 150.0 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 48.51; Н 6.43; N 15.63; S 11.98. C₁₁H₁₇N₃O₃S. Вычислено, %: С 48.69; Н 6.32; N 15.49; S 11.82.

7-Бензил-9-(метилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-6H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-6-он (5d). Выход 0.55 г (80%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 168–169 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.75–1.83 (2H, м, 3-CH₂); 3.23 (3H, с, CH₃SO₂); 3.42 (2H, т, *J* = 5.1, CH₂); 3.74 (2H, т, *J* = 5.1, CH₂); 4.97 (2H, с, CH₂Ph); 7.27–7.40 (5H, м, Н Ph); 8.08 (1H, с, Н-8). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 19.9 (CH₂); 41.9 (CH₂); 42.8 (CH₃); 43.7 (CH₂); 51.9 (CH₂); 114.2 (C); 128.2 (2CH); 128.3 (CH); 129.2 (2CH); 137.1 (C); 142.0 (C); 143.6 (CH); 150.1 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 320 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 56.26; Н 5.48; N 13.03; S 10.16. C₁₅H₁₇N₃O₃S. Вычислено, %: С 56.41; Н 5.37; N 13.16; S 10.04.

2-[6-Оксо-9-(фенилсульфонил)-3,4-дигидро-2H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-7(6H)-ил]этилацетат (5g). Выход 0.64 г (79%), мелкие светло-бежевые кристаллы, т. пл. 125–126 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.70 (2H, м, 3-CH₂); 2.02 (3H, с, CH₃CO₂); 3.20–3.28 (2H, м, CH₂); 3.57–3.65 (2H, м, CH₂); 4.04 (2H, т, *J* = 4.6, NCH₂CH₂OAc); 4.22 (2H, т, *J* = 4.6, NCH₂CH₂OAc); 7.56 (2H, т, *J* = 7.4, Н-3,5 Ph); 7.65 (1H, т, *J* = 7.4, Н-4 Ph); 7.92 (2H, д, *J* = 7.4, Н-2,6 Ph); 8.19 (1H, с, Н-8). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 19.9 (CH₂); 21.1 (CH₃); 41.8 (CH₂); 43.5 (CH₂); 48.3 (CH₂); 62.0 (CH₂); 112.9 (C); 128.6 (2CH); 129.0 (2CH); 133.6 (CH); 140.6 (C); 141.4 (C); 145.7 (CH); 150.0 (C); 170.6 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 378 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 53.98; Н 5.19; N 11.20; S 8.39. C₁₇H₁₉N₃O₅S. Вычислено, %: С 54.10; Н 5.07; N 11.13; S 8.49.

7-(4-Метилфенил)-9-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-6H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-6-он (5h). Выход 0.77 г (94%), мелкие светло-бежевые игольчатые кристаллы, т. пл. 206–207 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.65–1.74 (2H, м, 3-CH₂); 2.36 (3H, с, 4-CH₃ Tol); 3.24–3.31 (2H, м, CH₂); 3.59–3.69 (2H, м, CH₂); 7.31 (2H, д, *J* = 8.2, Н-3,5 Ar); 7.37 (2H, д, *J* = 8.2, Н-2,6 Ar); 7.57 (2H, т, *J* = 7.5, Н-3,5 Ph); 7.66 (1H, т, *J* = 7.5, Н-4 Ph); 7.94 (1H, с, Н-8); 8.00 (2H, д, *J* = 7.5, Н-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 19.9 (CH₂); 21.2 (CH₃); 41.9 (CH₂); 43.7 (CH₂); 113.8 (C); 127.2 (2CH); 128.9 (2CH); 129.0 (2CH); 130.1 (2CH); 133.6 (CH); 137.2 (C); 138.7 (C); 140.8 (C); 141.2 (C); 144.6 (CH); 149.6 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 62.76; Н 5.11; N 11.14; S 8.28. C₂₀H₁₉N₃O₃S. Вычислено, %: С 62.98; Н 5.02; N 11.02; S 8.40.

Синтез спиртов 3i, j, и 5j (общая методика). К сухому остатку неочищенного соединения **3e, g** или **5g**, полученного по предыдущей методике, добавляют 15 мл 2 н. HCl. Полученную смесь кипятят в течение 3 ч, после чего упаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают 10–15 мл *i*-PrOH, вследствие чего формируется кристаллический осадок, который

отфильтровывают и промывают холодным *i*-PrOH, получают спектрально-чистый продукт (ниже указан суммарный выход по двум стадиям в расчете на исходные аминокрилонитрилы).

6-(2-Гидроксиэтил)-8-(метилсульфонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-5(3H)-она гидрохлорид (3i). Выход 0.53 г (83%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 270 °С (субл.). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.22 (3H, с, CH₃SO₂); 3.75 (2H, т, *J* = 5.2, CH₂); 4.04 (2H, т, *J* = 5.2, CH₂); 4.09 (2H, т, *J* = 8.0, NCH₂CH₂OH); 4.26 (2H, т, *J* = 8.0, NCH₂CH₂OH); 8.63 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ, м. д.: 42.0 (CH₃); 45.0 (CH₂); 45.1 (CH₂); 52.9 (CH₂); 58.4 (CH₂); 103.5 (C); 146.6 (C); 155.3 (C); 156.3 (CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 260 [M+H-Cl]⁺ (100). Найдено, %: С 36.33; Н 4.89; N 14.28; S 10.97. C₉H₁₄ClN₃O₄S. Вычислено, %: С 36.55; Н 4.77; N 14.21; S 10.84.

6-(2-Гидроксиэтил)-8-(фенилсульфонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-5(3H)-она гидрохлорид (3j). Выход 0.73 г (95%), мелкие светло-бежевые кристаллы, т. пл. 290 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.70 (2H, т, *J* = 5.0, CH₂); 3.98–4.05 (4H, м, CH₂, NCH₂CH₂OH); 4.17 (2H, т, *J* = 8.4, NCH₂CH₂OH); 7.55 (2H, т, *J* = 7.6, Н-3,5 Ph); 7.66 (1H, т, *J* = 7.6, Н-4 Ph); 7.86 (2H, д, *J* = 7.6, Н-2,6 Ph); 8.76 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ, м. д.: 45.0 (CH₂); 52.9 (CH₂); 58.2 (CH₂); 104.4 (C); 127.1 (2CH); 130.1 (2CH); 135.4 (CH); 138.2 (C); 146.4 (C); 151.5 (C); 154.8 (C); 156.1 (CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 [M+H-Cl]⁺ (100). Найдено, %: С 46.87; Н 4.69; N 11.78; S 9.03. C₁₄H₁₆ClN₃O₄S. Вычислено, %: С 47.00; Н 4.51; N 11.74; S 8.96.

7-(2-Гидроксиэтил)-9-(фенилсульфонил)-2,3,4,7-тетрагидро-6H-пиримидо[1,6-а]пиримидин-6-она гидрохлорид (5j). Выход 0.78 г (97%), мелкие бесцветные кристаллы, т. пл. 170–172 °С. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.03–1.94 (2H, м, 3-CH₂); 3.49 (2H, уш. т, *J* = 5.6, CH₂); 3.72 (2H, т, *J* = 5.0, NCH₂CH₂OH); 3.89 (2H, уш. т, *J* = 5.6, CH₂); 4.04 (2H, т, *J* = 5.0, NCH₂CH₂OH); 7.56 (2H, т, *J* = 7.6, Н-3,5 Ph); 7.68 (1H, т, *J* = 7.6, Н-4 Ph); 7.88 (2H, д, *J* = 7.6, Н-2,6 Ph); 8.72 (1H, с, Н-8). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ, м. д.: 16.9 (CH₂); 39.9 (CH₂); 43.1 (CH₂); 53.6 (CH₂); 58.0 (CH₂); 105.9 (C); 127.0 (2CH); 130.1 (2CH); 135.3 (CH); 138.1 (C); 147.5 (C); 152.4 (C); 152.9 (CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 [M+H-Cl]⁺ (100). Найдено, %: С 48.35; Н 4.99; N 11.43; S 8.78. C₁₅H₁₈ClN₃O₄S. Вычислено, %: С 48.45; Н 4.88; N 11.30; S 8.62.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 3b с линейными размерами 0.14 × 0.18 × 0.39 мм проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λMoKα-излучение, графитовый монохроматор, θ_{макс} 25.49°, сегмент сферы -13 ≤ *h* ≤ 13, -15 ≤ *k* ≤ 15, -9 ≤ *l* ≤ 10). Кристаллы соединения **3b** (C₃H₂BrF₂N₃, *M* 197.99) моноклинные; пространственная группа *P*₂₁/*c*; *a* 11.2085(3), *b* 13.2041(3), *c* 8.6048(2) Å; β 108.865(2)°; *V* 1205.09(5) Å³; *Z* 4, *d*_{выч} 1.418 г/см³; μ 0.270 мм⁻¹; *F*(000) 544. Всего собрано 8932 отражения, из которых 2224 являются независимыми (*R*-фактор усреднения 0.0255). Структура

расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL.¹² Положения всех атомов водорода при атомах С рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник". В уточнении использовано 2224 независимых отражения, из которых 1939 с $I > 2\sigma(I)$ (154 параметра в уточнении, использована весовая схема $\omega = 1/(\sigma^2(Fo^2) + (0.0593P)^2 + 07456P)$, где $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, отношение максимального(среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.015(0.002)). Окончательные значения факторов расходимости $R_1(F)$ 0.0328, $wR_2(F^2)$ 0.0961 по отражениям с $I > 2\sigma(I)$, $R_1(F)$ 0.0387, $wR_2(F^2)$ 0.1018, GOF 1.016 по всем независимым отражениям. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения – 0.33 и –0.34 е/Å³. Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1899486).

Список литературы

1. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845.
2. Razonable, R. R. *Mayo Clin. Proc.* **2011**, 86, 1009.
3. Straub, A.; Stasch, J.-P.; Alonso-Alija, C.; Benet-Buchholz, J.; Duche, B.; Feurer, A.; Fürstner, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 781.
4. Семенов, А. А.; Карцев, В. Г. *Основы химии природных соединений*; ICSPF: Москва, 2009, т. 2, с. 420.
5. Brovarets, V.; Solomyanyi, R.; Slivchuk, S.; Zhirnov, V.; Rusanov, E.; Smee, D.; Choi, J. *Curr. Bioact. Compd.* **2018**, 14, (E-pub Ahead of Print), DOI: 10.2174/1573407214666180720120509.
6. Kifli, N.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Simons, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4245.
7. Ермолин, С. В.; Кост, А. А.; Иванов, М. В.; Наградова, Н. К. *Докл. АН СССР* **1978**, 238(1), 245.
8. Zhang, W.; Rieger, R.; Iden, C.; Johnson, F. *Chem. Res. Toxicol.* **1995**, 8, 148.
9. Сливчук, С. Р.; Броварець, В. С.; Драч, Б. С. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2006**, 3, 146.
10. Lunt, E.; Newton, C. G.; Smith, C.; Stevens, G. P.; Stevens, M. F. G.; Straw, C. G.; Walsh, R. J. A.; Warren, P. J.; Fizames, C.; Lavelle, F.; Langdon, S. P.; Vickers, L. M. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 357.
11. Pigošová, J.; Gatíal, A.; Milata, V.; Černuchová, P.; Prónayová, N.; Liptaj, T.; Matějka, P. *J. Mol. Struct.* **2005**, 744–747, 315.
12. Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.