

Синтез и противогерпетическая активность новых конъюгатов пурина с 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазином

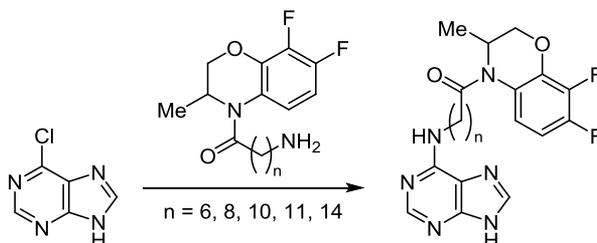
Ольга А. Воздвиженская¹, Валерия Л. Андропова², Георгий А. Галегов²,
Галина Л. Левит¹, Виктор П. Краснов^{1,3*}, Валерий Н. Чарушин^{1,3}

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

² Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского
Национального исследовательского центра эпидемиологии
и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России,
ул. Гамалеи, 16, Москва 123098, Россия; e-mail: andronova.vl@yandex.ru

³ Химико-технологический институт
Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия

Поступило 9.11.2020
Принято 4.02.2021



Разработан метод синтеза новых конъюгатов пурина с 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазином, содержащих в качестве линкера фрагменты ω-аминокислот с различной длиной полиметиленовой цепи. В экспериментах *in vitro* установлено, что полученные соединения активны в отношении вируса простого герпеса 1-го типа, в том числе и ацикловир-резистентного штамма.

Ключевые слова: ω-аминокислоты, 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин, 6-хлорпурин, вирус простого герпеса 1-го типа, противовирусная активность.

Вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1 или HSV-1) является широко распространенной вирусной инфекцией. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. около 3.7 млрд человек в возрасте до 50 лет (67% мирового населения) были инфицированы ВПГ-1.¹ После внедрения в организм ВПГ-1 сохраняется в скрытой (латентной) форме в течение всей жизни человека с периодическими эпизодами реактивации.² ВПГ является одной из значимых причин смертности среди пациентов с ослабленным иммунитетом.³

Наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения герпесвирусной инфекции являются такие производные пурина (имидазо[4,5-*d*]-пиримидина), как ацикловир, фамцикловир, пенцикловир, валацикловир и др. (рис. 1).^{1,4} Механизм противовирусного действия этих препаратов основан

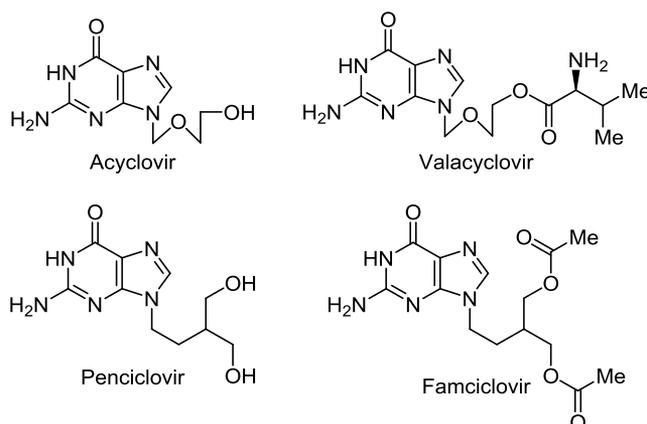


Рисунок 1. Ацикловир и другие противогерпетические препараты.

на их способности подвергаться фосфорилированию (с участием вирусной тимидинкиназы) с образованием соответствующих трифосфатов – селективных ингибиторов вирусной ДНК-полимеразы, которые конкурируют с 2'-дезоксигуанозинтрифосфатом, вызывая после включения в синтезирующуюся цепь ДНК терминацию репликации.

Одной из основных проблем в терапии герпес-вирусных инфекций является возникновение штаммов ВПГ, резистентных к действию ацикловира и его аналогов.⁵ В связи с этим важной задачей представляется поиск новых противогерпетических агентов с иными механизмами действия, активных в отношении резистентных штаммов.

В последние годы наши усилия сосредоточены на синтезе новых производных пурина и поиске в их ряду соединений с высокой биологической активностью.⁶ В частности, нами синтезирован ряд конъюгатов пурина и 2-аминопурина, содержащих в положении С-6 фрагменты различных гетероциклических аминов, связанных с пуриновым циклом напрямую^{6b} или через аминокислотный линкер.^{6c,d,i} Результаты биологического тестирования показали, что конъюгаты пурина с рацемическим 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазином, содержащие в качестве линкера фрагмент ω-аминокислоты NH(CH₂)_nCO (n = 5 или 7, соединения **1a,b**, рис. 2), проявляют высокую противовирусную активность *in vitro* в отношении ВПГ-1, в том числе ацикловир-резистентного штамма.⁶ⁱ Было также установлено, что производные, содержащие фрагмент более "короткой" ω-аминокислоты (глицина, β-аланина, γ-аминоасляной или 5-аминопентановой кислоты (n = 1–4)), не обладают ингибирующей активностью в отношении ВПГ-1.⁶ⁱ

Цель настоящей работы – синтезировать и исследовать противогерпетическую активность новых производных пурина – аналогов соединений **1a,b**, содержащих в качестве линкера фрагмент другой более "длинной" ω-аминокислоты.

В качестве исходных соединений были использованы ω-аминокислоты с различной длиной алифатической цепи: 7-аминогептановая (соединение **2a**, n = 6), 9-аминононановая (соединение **2b**, n = 8), 11-амиоундекановая (соединение **2c**, n = 10),

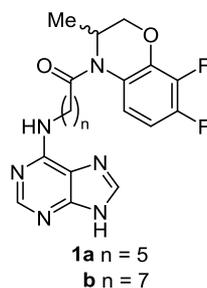


Рисунок 2. Конъюгаты пурина с 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазином, обладающие высокой противогерпетической активностью.

12-аминододекановая (соединение **2d**, n = 11) и 15-аминопентадекановая (соединение **2e**, n = 14) кислоты (схема 1). Аминокислоты **2a,c,d** коммерчески доступные, аминокислоты **2b,e** получены по аналогии с известными методами.

Аминокислоту **2b** получали из себациновой кислоты (**3**) по аналогии с известными методами⁷ путем этерификации и последующего селективного деметилирования в присутствии Ва(ОН)₂, которое приводило к образованию монометилового эфира **4** (схема 1). В результате взаимодействия эфира **4** с (СОСl)₂ в СH₂Сl₂ образовывался соответствующий хлорангидрид, который превращали в ацилазид и вводили в реакцию Курциуса с последующим кислотным гидролизом образующегося изоцианата до гидрохлорида 9-аминононановой кислоты (**2b**).^{7a} Аминокислота **2e** также синтезирована по аналогии с описанными методами⁸ из циклопентадеканона (**5**) путем образования *in situ* циклооксима при действии гидроксилламин-*O*-сульфоновой кислоты с последующей внутримолекулярной перегруппировкой Бекмана с образованием лактама **6** и его кислотным гидролизом НСl (схема 1).

Аминогруппу ω-аминокислот защищали фталоилированием путем сплавления соединений **2a,c-e** с фталевым ангидридом (PhthO) по аналогии с известной методикой (схема 2).⁹ *N*-Фталоилпроизводное **7b** было получено при кипячении гидрохлорида аминокислоты **2b** и PhthO в PhMe в присутствии Et₃N. Хлорангидриды **8a-e** получали из *N*-фталоиламинокислот **7a-e** под

Схема 1

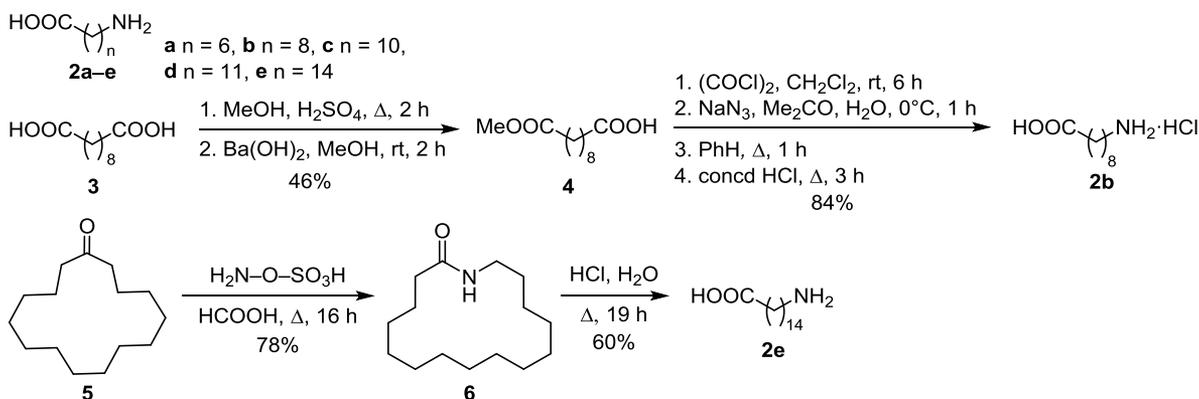
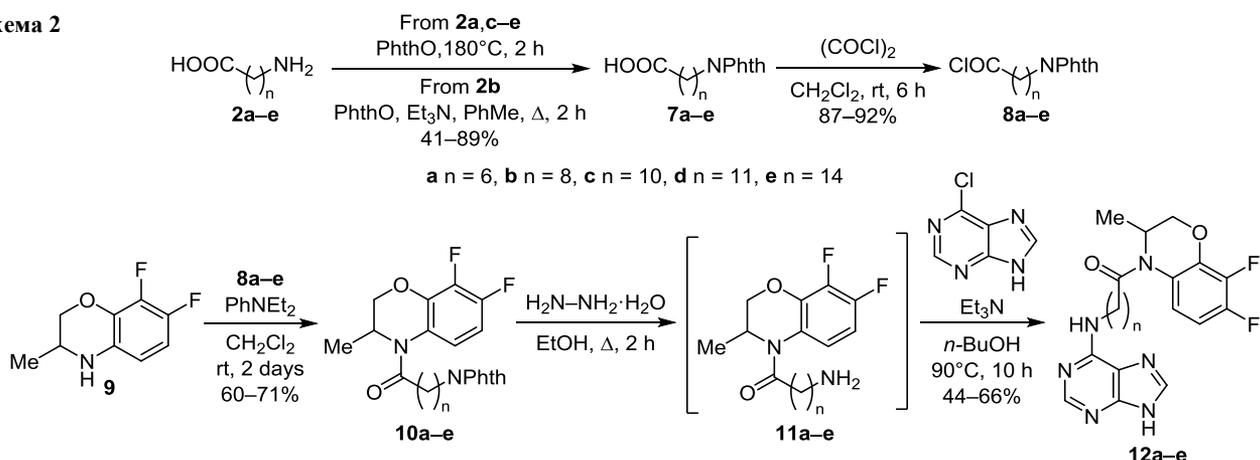


Схема 2



действием (COCl)₂¹⁰ и использовали далее в реакции ацилирования без дополнительной очистки. Ацилирование 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина (**9**) соответствующими хлорангидридами **8a-e** проводили в CH₂Cl₂ при комнатной температуре в присутствии *N,N*-диэтиланилина (схема 2). Фталоилпроизводные **10a-e**, содержащие фрагменты 7-аминогептановой, 9-аминононановой, 11-аминоундекановой, 12-аминододекановой и 15-аминопентадекановой кислот, были получены с выходами 60–71%.

N-Фталоильную защитную группу соединений **10a-e** удаляли гидразинолизом при кипячении в EtOH, после чего амины **11a-e** без выделения вводили в реакцию нуклеофильного замещения атома хлора в 6-хлорпурине и с хорошими выходами (44–66%) получали конъюгаты пурина и 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина (соединения **12a-e**), соединенные линкерами различной длины (схема 2).

Исследование противовирусной активности синтезированных соединений **1a,b** и **12a-e** проводили в отношении эталонного штамма HSV-1/L₂ и штамма HSV-1/L₂/R,

устойчивого к действию ацикловира, в клетках Vero E6 (табл. 1) методом подавления индуцированного вирусом цитопатического эффекта (ЦПЭ), как описано ранее.⁶¹ Штамм HSV-1/L₂ получен из Государственной коллекции вирусов Института вирусологии им. Д. И. Иванковского, штамм HSV-1/L₂/R получен путем серийного пассирования HSV-1/L₂ в присутствии ацикловира с последующим клонированием. В качестве препаратов сравнения использовали ацикловир и фоскарнет (гексагидрат фосфоноформата натрия) – препарат выбора в клинической практике в случае неэффективности ацикловира и родственных соединений, включая случаи развития лекарственной резистентности. Для оценки цитотоксичности синтезированных соединений процент жизнеспособных клеток определяли методом окрашивания трипановым синим.

Среди синтезированных соединений наибольшей активностью обладает конъюгат **12b**, содержащий фрагмент 9-аминононановой кислоты (ID₅₀ 4.26 мкМ), близкий по структуре к активному гомологу **1b**, производному 8-аминооктановой кислоты. Следует

Таблица 1. Цитотоксичность и противовирусная активность соединений **1a,b** и **12a-e** в отношении штаммов вируса простого герпеса 1-го типа в клетках Vero E6*

Соединение	CD ₅₀ , ** мкМ	Штамм HSV-1/L ₂		Штамм HSV-1/L ₂ /R	
		ID ₅₀ , *** мкМ	SI* ⁴	ID ₅₀ , *** мкМ	SI* ⁴
1a (n = 5) ⁶¹	293.37 ± 21.64	9.3	32	9.3	32
12a (n = 6)	249.43 ± 4.79	72.60	3	74.22	3
1b (n = 7) ⁶¹	89.99 ± 12.55	2.3	39	2.3	39
12b (n = 8)	79.15 ± 3.75	4.26	19	8.52	9
12c (n = 10)	21.54 ± 0.72	4.64	5	9.28	2
12d (n = 11)	196.17 ± 7.33	18.56	10	37.11	5
12e (n = 14)	51.48 ± 3.19	7.14	7	7.14	7
Ацикловир	> 444	1.73	> 256	> 444	1
Фоскарнет	> 667	104	> 6.4	104	> 6.4

* Множественность инфицирования 0.1 БОЕ/кл. Результаты учитывали через 48 ч, когда контрольная инфицированная культура клеток была полностью поражена, то есть развивался 100% ЦПЭ; представлены результаты двух независимых экспериментов.

* CD₅₀ – концентрация соединения, вызывающая гибель 50% культивируемых клеток.

** ID₅₀ – концентрация соединения, ингибирующая развитие вирусиндуцированного ЦПЭ на 50%.

*** SI – индекс селективности, вычисленный как отношение CD₅₀/ID₅₀.

отметить высокую избирательность его антивирусного действия, на что указывает высокий индекс селективности (SI 19). Сравнимым по активности с конъюгатом **12b** является соединение **12c** (ID₅₀ 4.64 мкМ), содержащее в качестве линкера фрагмент 11-аминоундекановой кислоты. Однако соединение **12c** обладает высокой цитотоксичностью (CD₅₀ 21.54 мкМ) и соответственно меньшей селективностью (SI 5). Соединение **12e** с максимальной длиной линкера в изученном ряду (n = 14) также проявляет высокую противогерпетическую активность (ID₅₀ 7.14 мкМ).

Таким образом, нами был получен ряд конъюгатов пурина с 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазином, содержащих в качестве линкера фрагменты ω-аминокислот с различной длиной алифатической цепи. Полученные соединения обладают высокой противовирусной активностью как в отношении штамма вируса простого герпеса 1-го типа, так и в отношении штамма, резистентного к ацикловиру. Дальнейшая модификация структуры указанных соединений может привести к более активным противогерпетическим агентам с новым механизмом действия.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F зарегистрированы на приборе Bruker Avance 500 (500, 125 и 470 МГц соответственно) в ДМСO-d₆. Внутренние стандарты – ТМС (для ядер ¹H), C₆F₆ (для ядер ¹⁹F) или сигналы растворителя ДМСO-d₆ (39.5 м. д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400 II. Температуры плавления определены на приборе SMP3 (Barloworld Scientific, Великобритания). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ООО "Имид", Россия). Колоночная хроматография проведена на Silica gel 60 (230–400 меш) (Alfa Aesar, Великобритания).

Растворители очищены по стандартным методикам. 3-Метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин (**9**) получен по известной методике.¹¹ Остальные реагенты коммерчески доступные и приобретены в компании Alfa Aesar; растворители приобретены в компании "Вектон" (Россия).

Монометилловый эфир себаценовой кислоты (4). К раствору 5.0 г (24.7 ммоль) кислоты **3** в 25 мл MeOH добавляют 2.4 мл (44.2 ммоль) концентрированной H₂SO₄. Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в 100 мл H₂O. Далее экстрагируют PhH (5 × 25 мл). Объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 25 мл), 5% раствором NaHCO₃ (3 × 25 мл) и H₂O (3 × 25 мл). Органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл MeOH, затем добавляют суспензию 4.8 г (15.2 ммоль) Ba(OH)₂ в 30 мл MeOH. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок отфильтровывают, промывают MeOH, суспендируют в 200 мл H₂O, добавляют 4 М

HCl до pH 3 и экстрагируют CH₂Cl₂ (5 × 25 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, упаривают досуха. Выход 2.5 г (46%), белый порошок, т. пл. 43–44°C (т. пл. 41–43°C (EtOAc)¹²). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.24 (8H, уш. с, (CH₂)₄); 1.45–1.54 (4H, м, CH₂(CH₂)₄CH₂); 2.18 (2H, т, J = 7.4, CH₂CO); 2.28 (2H, т, J = 7.4, CH₂CO); 3.58 (3H, с, COOCH₃). Найдено, %: C 61.04; H 9.55. C₁₁H₂₀O₄. Вычислено, %: C 61.09; H 9.32.

Гидрохлорид 9-аминононановой кислоты (2b). К раствору 2.5 г (11.6 ммоль) эфира **4** в 20 мл CH₂Cl₂ добавляют 2.5 мл (3.67 г, 28.9 ммоль) (COCl)₂. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, затем упаривают досуха. Остаток растворяют в 30 мл Me₂CO, к полученному раствору при охлаждении и перемешивании добавляют раствор 3.7 г (56.5 ммоль) NaN₃ в 15 мл H₂O. Реакционную смесь выдерживают при 0°C в течение 1 ч, затем выливают в 300 мл H₂O, затем экстрагируют AcOEt (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, упаривают досуха. Остаток кипятят в 100 мл PhH в течение 1 ч, затем упаривают. К полученному остатку добавляют 15 мл концентрированной HCl, кипятят в течение 3 ч, упаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают из смеси MeOH–Et₂O, 4:1. Выход 2.0 г (84%), белый порошок, т. пл. 132–133°C (MeOH–Et₂O) (т. пл. 133–134°C (MeOH–Et₂O)^{7a}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.20–1.34 (8H, м, (CH₂)₄); 1.42–1.60 (4H, м, CH₂(CH₂)₄CH₂); 2.14–2.24 (2H, м, CH₂CO); 2.68–2.80 (2H, м, CH₂N); 7.75–8.05 (3H, м, NH₃Cl); 11.99 (1H, с, COOH). Найдено, %: C 51.61; H 9.69; Cl 16.63; N 6.78. C₉H₂₀ClNO₂. Вычислено, %: C 51.55; H 9.61; Cl 16.91; N 6.68.

Лактам 15-аминопентадекановой кислоты (6). К раствору 5.0 г (22.0 ммоль) циклопентадеканона (**5**) в 25 мл HCOOH добавляют суспензию 3.7 г (33.0 ммоль) гидроксилламин-О-сульфоновой кислоты в 25 мл HCOOH. Реакционную смесь кипятят в течение 16 ч, затем выливают в 200 мл H₂O и экстрагируют AcOEt (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывают 5% раствором NaHCO₃ (5 × 20 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 20 мл), сушат над MgSO₄, упаривают досуха. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент AcOEt). Выход 4.1 г (78%), белый порошок, т. пл. 134–135°C (т. пл. 134–135.5°C (CH₂Cl₂ – петролейный эфир)¹³). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.20–1.32 (20H, м, (CH₂)₁₀); 1.32–1.40 (2H, м, CH₂CH₂N); 1.45–1.55 (2H, м, CH₂CH₂CO); 2.02–2.06 (2H, м, CH₂CO); 3.04–3.12 (2H, м, CH₂N); 7.72–7.80 (1H, м, NHCO). Найдено, %: C 75.26; H 12.21; N 5.85. C₁₅H₂₉NO. Вычислено, %: C 75.43; H 12.43; N 5.81.

15-Аминопентадекановая кислота (2e). Раствор 4.1 г (17.1 ммоль) лактама **6** в 150 мл 6 М HCl кипятят в течение 19 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, суспендируют в 100 мл H₂O и добавляют 5% раствор NaHCO₃ до pH 6. Осадок отфильтровывают и промывают на фильтре охлажденной смесью H₂O–ДМСO, 1:1. Выход 2.6 г (60%), белый порошок, т. пл. 180–181°C (т. пл. 180–182°C (MeOH)¹⁴). Спектр ЯМР ¹H,

δ , м. д.: 1.26–1.42 (20H, м, $(\text{CH}_2)_{10}$); 1.57–1.66 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.66–1.74 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.33–2.39 (2H, м, CH_2CO); 3.02–3.10 (2H, м, CH_2N). Найдено, %: С 70.16; Н 12.01; N 5.32. $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 69.99; Н 12.14; N 5.44.

Получение соединений 7а,с–е (общая методика). Смесь 10 ммоль аминокислоты **2а,с–е** и 1.5 г (10 ммоль) PhthO нагревают в течение 2 ч при 180°C. Реакционную смесь охлаждают, обрабатывают гексаном, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси H_2O –EtOH, 1:1.

7-Фталимидогептановая кислота (7а). Выход 2.6 г (89%), белый порошок, т. пл. 117–118°C (H_2O –EtOH) (т. пл. 115–118°C (H_2O –EtOH)¹⁵). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.20–1.35 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 1.41–1.51 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.52–1.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.13–2.21 (2H, м, CH_2CO); 3.52–3.59 (2H, м, CH_2N); 7.80–7.90 (4H, м, Н фталимид); 11.96 (1H, с, COOH). Найдено, %: С 65.49; Н 6.53; N 5.06. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.22; N 5.09.

11-Фталимидоундекановая кислота (7с). Выход 2.8 г (84%), белый порошок, т. пл. 89–90°C (H_2O –EtOH) (т. пл. 86–88°C (H_2O –EtOH)¹⁵). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.17–1.31 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6$); 1.40–1.52 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.52–1.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.13–2.21 (2H, м, CH_2CO); 3.52–3.59 (2H, м, CH_2N); 7.80–7.90 (4H, м, Н фталимид); 11.95 (1H, с, COOH). Найдено, %: С 68.96; Н 7.52; N 4.45. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 68.86; Н 7.60; N 4.23.

12-Фталимидодodeкановая кислота (7д). Выход 1.7 г (48%), белый порошок, т. пл. 93–94°C (H_2O –EtOH) (т. пл. 90–92°C (CH_2Cl_2)¹⁶). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.18–1.30 (14H, м, $(\text{CH}_2)_7$); 1.40–1.52 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.52–1.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.14–2.20 (2H, м, CH_2CO); 3.51–3.59 (2H, м, CH_2N); 7.80–7.90 (4H, м, Н фталимид); 11.95 (1H, с, COOH). Найдено, %: С 69.54; Н 7.81; N 3.91. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 69.54; Н 7.88; N 4.05.

15-Фталимидопентадекановая кислота (7е). Выход 2.8 г (71%), белый порошок, т. пл. 95–96°C (H_2O –EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.16–1.30 (20H, м, $(\text{CH}_2)_{10}$); 1.42–1.52 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.52–1.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.13–2.22 (2H, м, CH_2CO); 3.52–3.59 (2H, м, CH_2N); 7.80–7.90 (4H, м, Н фталимид); 11.96 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 24.5; 26.2; 27.8; 28.4; 28.5; 28.7; 28.8; 28.9 (2С); 29.0 (3С); 33.6; 37.3; 122.9 (2С); 131.6 (2С); 134.3 (2С); 167.9 (2С); 174.5. Найдено, %: С 71.37; Н 8.81; N 3.75. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 71.29; Н 8.58; N 3.61.

9-Фталимидононановая кислота (7б). К суспензии 1.5 г (7.15 ммоль) гидрохлорида аминокислоты **2б** в 25 мл PhMe добавляют 1.1 мл (0.80 г, 7.87 ммоль) Et₃N, затем добавляют 1.1 г (7.15 ммоль) PhthO. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 2 ч, затем охлаждают и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси H_2O –EtOH. Выход 0.9 г (41%), белый порошок, т. пл. 89–90°C (H_2O –EtOH) (т. пл. 82–83°C (H_2O –EtOH)¹⁵). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.20–1.30 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.41–1.52 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.52–1.62

(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.13–2.20 (2H, м, CH_2CO); 3.52–3.58 (2H, м, CH_2N); 7.80–7.89 (4H, м, Н фталимид); 11.96 (1H, с, COOH). Найдено, %: С 67.38; Н 7.00; N 4.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 67.31; Н 6.98; N 4.62.

Получение соединений 8а–е (общая методика). К раствору 10 ммоль *N*-фталиоламиноокислоты **7а–е** в 20 мл CH_2Cl_2 добавляют 2.1 мл (3.17 г, 25 ммоль) $(\text{COCl})_2$, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, затем упаривают досуха. Остаток растирают в сухом гексане, отфильтровывают и без дополнительной очистки используют в последующих превращениях.

Получение соединений 10а–е (общая методика). Раствор 3.90 ммоль хлорангидрида **8а–е** в 20 мл CH_2Cl_2 добавляют к раствору 0.72 г (3.90 ммоль) 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазина (**9**) и 630 мкл (582 мг, 3.90 ммоль) *N,N*-диэтиланилина в 20 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 сут, затем промывают 4 М HCl (3 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (5 × 10 мл), 5% раствором NaHCO_3 (3 × 10 мл) и H_2O (3 × 10 мл). Органический слой отделяют, сушат над MgSO_4 , упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент гексан–AcOEt, 65:35 или PhH–AcOEt, 95:5).

3-Метил-4-(7-фталимидогептанойл)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин (10а). Выход 1.2 г (71%), белый порошок, т. пл. 93–94°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.11 (3H, д, *J* = 6.9, CH₃); 1.25–1.40 (4H, м, CH_2CH_2); 1.54–1.66 (4H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); 2.41–2.51 (1H, м, CH_2CO , частично перекрывается сигналом ДМСО-*d*₆); 2.58 (1H, д. т, *J* = 16.0, *J* = 7.3, CH_2O); 3.54–3.61 (2H, м, CH_2N); 4.13 (1H, д. д, *J* = 11.0, *J* = 2.8, 2-CH₂); 4.32 (1H, д. д, *J* = 11.0, *J* = 1.5, 2-CH₂); 4.72 (1H, к. д. д, *J* = 6.9, *J* = 2.8, *J* = 1.5, 3-CH); 6.83 (1H, д. д. д, *J* = 9.9, *J* = 9.9, *J* = 8.2, H-6); 7.50–7.58 (1H, м, H-5); 7.77–7.84 (4H, м, Н фталимид). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 15.1; 24.5; 26.0; 27.7; 28.1; 33.3; 37.3; 44.9; 69.8; 106.7 (д, *J* = 17.9); 119.2; 121.8; 122.9 (2С); 131.5 (2С); 134.3 (2С); 135.6 (д, *J* = 7.9); 138.9 (д. д, *J* = 243.2, *J* = 15.4); 146.4 (д, *J* = 242.0); 167.9 (2С); 170.9. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.97 (1F, д. д. д, *J* = 21.0, *J* = 8.2, *J* = 2.2, F-8); 20.00–20.15 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 65.03; Н 5.61; F 8.68; N 6.32. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.15; Н 5.47; F 8.59; N 6.33.

3-Метил-4-(9-фталимидононанойл)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин (10б). Выход 1.1 г (62%), белый порошок, т. пл. 79–80°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, д, *J* = 6.9, CH₃); 1.23–1.35 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.52–1.68 (4H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 2.41–2.48 (1H, м, CH_2CO , частично перекрывается сигналом ДМСО-*d*₆); 2.57 (1H, д. т, *J* = 15.9, *J* = 7.5, CH_2CO); 3.50–3.62 (2H, м, CH_2N); 4.13 (1H, д. д, *J* = 11.0, *J* = 2.8, 2-CH₂); 4.33 (1H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 1.5, 2-CH₂); 4.73 (1H, к. д. д, *J* = 6.9, *J* = 2.8, *J* = 1.4, 3-CH); 6.84 (1H, д. д. д, *J* = 9.8, *J* = 9.8, *J* = 8.3, H-6); 7.52–7.58 (1H, м, H-5); 7.78–7.84 (4H, м, Н фталимид). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 15.1; 24.6; 26.1; 27.8; 28.4; 28.5; 28.6; 33.4; 37.3;

44.8; 69.8; 106.7 (д, $J = 17.9$); 119.2; 121.8; 122.9 (2C); 131.5 (2C); 134.3 (2C); 135.7 (д, $J = 7.9$); 138.9 (д. д, $J = 243.2$, $J = 15.4$); 146.5 (д, $J = 242.0$); 167.8 (2C); 170.9. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 1.97 (1F, д. д. д, $J = 21.0$, $J = 8.2$, $J = 2.3$, F-8); 20.00–20.18 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 66.32; Н 5.97; F 8.04; N 5.92. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.37; Н 6.00; F 8.08; N 5.95.

3-Метил-4-(11-фталимидоундеканонил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин (10c). Выход 1.3 г (65%), белый порошок, т. пл. 87–88°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, д, $J = 6.9$, CH_3); 1.20–1.35 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6$); 1.52–1.66 (4H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$); 2.42–2.48 (1H, м, CH_2CO , частично перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 2.57 (1H, д. т, $J = 15.9$, $J = 7.3$, CH_2CO); 3.54–3.60 (2H, м, CH_2N); 4.13 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 2.8$, 2- CH_2); 4.33 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 1.5$, 2- CH_2); 4.73 (1H, к. д. д, $J = 7.0$, $J = 2.8$, $J = 1.5$, 3-CH); 6.84 (1H, д. д. д, $J = 9.9$, $J = 9.8$, $J = 8.2$, H-6); 7.52–7.58 (1H, м, H-5); 7.76–7.86 (4H, м, H фталиimid). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 15.1; 24.6; 26.1; 27.8; 28.4; 28.5; 28.6; 33.4; 37.3; 44.8; 69.8; 106.7 (д, $J = 17.9$); 119.2; 121.8; 122.9 (2C); 131.5 (2C); 134.3 (2C); 135.7 (д, $J = 7.8$); 138.9 (д. д, $J = 243.3$, $J = 15.4$); 146.5 (д, $J = 242.5$); 167.8 (2C); 170.9. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 1.97 (1F, д. д. д, $J = 20.9$, $J = 8.2$, $J = 2.4$, F-8); 20.00–20.15 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 67.25; Н 6.70; F 7.31; N 5.51. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.45; Н 6.47; F 7.62; N 5.62.

3-Метил-4-(12-фталимидододеканонил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин (10d). Выход 1.4 г (70%), белый порошок, т. пл. 63–64°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, д, $J = 6.9$, CH_3); 1.20–1.33 (14H, м, $(\text{CH}_2)_7$); 1.53–1.65 (4H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2$); 2.43–2.50 (1H, м, CH_2CO , частично перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 2.57 (1H, д. т, $J = 15.6$, $J = 7.3$, CH_2CO); 3.43–3.60 (2H, м, CH_2N); 4.13 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 2.9$, 2- CH_2); 4.33 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 1.4$, 2- CH_2); 4.74 (1H, к. д. д, $J = 6.9$, $J = 2.7$, $J = 1.5$, 3-CH); 6.84 (1H, д. д. д, $J = 9.8$, $J = 9.7$, $J = 8.3$, H-6); 7.52–7.60 (1H, м, H-5); 7.77–7.85 (4H, м, H фталиimid). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 15.1; 24.6; 26.1; 27.8; 28.4; 28.5; 28.7 (2C); 28.8 (2C); 33.4; 37.3; 44.9; 69.8; 106.7 (д, $J = 17.9$); 119.2; 121.8; 122.9 (2C); 131.5 (2C); 134.3 (2C); 135.7 (д. д, $J = 9.7$, $J = 2.5$); 138.9 (д. д, $J = 243.3$, $J = 15.4$); 146.5 (д, $J = 241.9$); 167.8 (2C); 171.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 1.97 (1F, д. д. д, $J = 21.1$, $J = 8.2$, $J = 2.3$, F-8); 20.02–20.16 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 67.89; Н 6.64; F 7.50; N 5.26. $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.95; Н 6.69; F 7.41; N 5.47.

3-Метил-4-(15-фталимидопентадеканоил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин (10e). Выход 1.3 г (60%), белый порошок, т. пл. 86–87°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, д, $J = 6.9$, CH_3); 1.20–1.34 (20H, м, $(\text{CH}_2)_{10}$); 1.54–1.65 (4H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2$); 2.42–2.50 (1H, м, CH_2CO , частично перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 2.57 (1H, д. т, $J = 15.8$, $J = 7.2$, CH_2CO); 3.54–3.60 (2H, м, CH_2N); 4.13 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 3.0$, 2- CH_2); 4.33 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 1.5$, 2- CH_2); 4.74 (1H, к. д. д, $J = 6.8$, $J = 2.7$, $J = 1.5$, 3-CH); 6.84 (1H, д. д. д, $J = 9.8$, $J = 9.8$, $J = 8.3$, H-6); 7.52–7.58 (1H, м, H-5);

7.78–7.85 (4H, м, H фталиimid). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 15.1; 24.6; 26.1; 27.8; 28.4; 28.5; 28.7 (2C); 28.8 (2C); 28.9 (3C); 33.4; 37.3; 44.7; 69.9; 106.7 (д, $J = 17.9$); 119.2; 121.8; 122.9 (2C); 131.5 (2C); 134.3 (2C); 135.7 (д, $J = 8.5$); 138.9 (д. д, $J = 243.4$, $J = 15.4$); 146.5 (д, $J = 239.3$); 167.9 (2C); 171.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 1.99 (1F, д. д. д, $J = 21.0$, $J = 8.3$, $J = 2.3$, F-8); 20.00–20.18 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 69.37; Н 7.39; F 6.78; N 4.84. $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69.29; Н 7.27; F 6.85; N 5.05.

Получение соединений 12a–e (общая методика). К раствору 1.91 ммоль соединения **10a–e** в 14 мл EtOH добавляют 170 мкл (172 мг, 3.43 ммоль) $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч, затем упаривают досуха. К полученному остатку добавляют 25 мл Et₂O и выдерживают при температуре –16°C в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровывают, промывают Et₂O (3 × 3 мл). Маточный раствор упаривают досуха, остаток растворяют в 4 мл *n*-BuOH. К раствору добавляют 0.12 г (0.80 ммоль) 6-хлорпурина и 190 мкл (137 мг, 1.35 ммоль) Et₃N в 4 мл *n*-BuOH. Реакционную смесь нагревают в течение 10 ч при 90°C, затем охлаждают и добавляют 12 мл *n*-BuOH, промывают 1 М HCl (3 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (5 × 10 мл), H₂O (3 × 10 мл) и упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент CHCl₃–EtOH).

3-Метил-4-[7-(пурин-6-иламино)гептаноил]-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин (12a). Выход 0.54 г (62%), светло-желтый порошок, т. пл. 93–94°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); 1.33–1.42 (4H, м, CH_2CH_2); 1.55–1.67 (4H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); 2.42–2.50 (1H, м, CH_2CO , частично перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 2.54–2.63 (1H, м, CH_2CO); 3.53–3.61 (2H, м, CH_2NH); 4.13 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 2.8$, 2- CH_2); 4.33 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 1.5$, 2- CH_2); 4.73 (1H, к. д. д, $J = 6.9$, $J = 2.8$, $J = 1.5$, 3-CH); 6.83 (1H, д. д. д, $J = 9.9$, $J = 9.8$, $J = 8.3$, H-6); 7.10 (1H, уш. с, CH_2NH); 7.52–7.58 (1H, м, H-5); 7.98 (1H, с, H-8 пурина); 8.16 (1H, с, H-2 пурина). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 15.1; 24.6; 26.2; 28.3; 29.0; 33.4; 40.3 (перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 45.0; 69.8; 106.7 (д, $J = 17.9$); 117.4; 119.2; 121.8; 135.7 (д, $J = 7.9$); 138.9 (д. д, $J = 243.2$, $J = 15.3$); 139.1; 146.5 (д, $J = 238.3$); 150.0; 151.8; 153.8; 171.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 1.99 (1F, д. д. д, $J = 21.0$, $J = 8.2$, $J = 2.3$, F-8); 20.00–20.15 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 58.40; Н 5.70; F 8.78; N 19.24. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.60; Н 5.62; F 8.83; N 19.52.

3-Метил-4-[9-(пурин-6-иламино)нонаноил]-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин (12b). Выход 0.25 г (44%), светло-желтый порошок, т. пл. 74–75°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, д, $J = 6.9$, CH_3); 1.22–1.40 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.52–1.68 (4H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 2.42–2.48 (1H, м, CH_2CO , частично перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 2.52–2.62 (1H, м, CH_2CO); 3.52–3.60 (2H, м, CH_2NH); 4.13 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 2.9$, 2- CH_2); 4.33 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 1.4$, 2- CH_2);

4.74 (1H, к. д. д, $J = 6.9, J = 2.8, J = 1.4$, 3-CH); 6.84 (1H, д. д. д, $J = 9.8, J = 9.8, J = 8.3$, H-6); 7.04 (1H, уш. с, CH₂NH); 7.52–7.58 (1H, м, H-5); 7.97 (1H, с, H-8 пурин); 8.15 (1H, с, H-2 пурин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 15.1; 24.6; 26.3; 28.5; 28.7; 28.8; 29.1; 33.4; 40.3 (перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 45.0; 69.9; 106.8 (д, $J = 17.9$); 117.6; 119.3; 121.8; 135.7 (д, $J = 8.3$); 138.9 (д. д, $J = 243.3, J = 15.4$); 139.0; 146.4 (д, $J = 242.4$); 150.1; 151.9; 153.8; 171.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 1.94–2.04 (1F, м, F-8); 20.00–20.16 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 60.33; Н 6.35; F 8.51; N 18.58. C₂₃H₂₈F₂N₆O₂. Вычислено, %: С 60.25; Н 6.16; F 8.29; N 18.33.

3-Метил-4-[11-(пуриин-6-иламино)ундеканонил]-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин (12c). Выход 0.29 г (47%), светло-желтый порошок, т. пл. 74–75°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, д, $J = 6.9$, CH₃); 1.22–1.38 (12H, м, (CH₂)₆); 1.52–1.66 (4H, м, CH₂(CH₂)₆CH₂); 2.42–2.48 (1H, м, CH₂CO, частично перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 2.52–2.62 (1H, м, CH₂CO); 3.52–3.60 (2H, м, CH₂NH); 4.13 (1H, д. д, $J = 10.9, J = 2.9$, 2-CH₂); 4.33 (1H, д. д, $J = 10.9, J = 1.4$, 2-CH₂); 4.74 (1H, к. д. д, $J = 6.8, J = 2.7, J = 1.4$, 3-CH); 6.84 (1H, д. д. д, $J = 9.8, J = 9.8, J = 8.3$, H-6); 6.94 (1H, уш. с, CH₂NH); 7.53–7.58 (1H, м, H-5); 7.95 (1H, с, H-8 пурин); 8.15 (1H, с, H-2 пурин), 12.42 (1H, уш. с, 9-NH пурин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 15.1; 24.6; 26.4; 28.5; 28.7 (2C); 28.8; 28.9; 29.1; 33.4; 39.5 (перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 44.6; 69.9; 106.7 (д, $J = 17.9$); 118.6; 119.2; 121.8; 135.7 (д. д, $J = 9.7, J = 2.5$); 138.4; 138.9 (д. д, $J = 243.4, J = 15.4$); 146.5 (д, $J = 242.5$); 149.3; 152.3; 154.5; 171.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (J , Гц): 1.98 (1F, д. д. д, $J = 21.0, J = 8.2, J = 2.4$, F-8); 20.02–20.16 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 60.33; Н 6.35; F 8.51; N 18.58. C₂₃H₂₈F₂N₆O₂. Вычислено, %: С 60.25; Н 6.16; F 8.29; N 18.33.

3-Метил-4-[12-(пуриин-6-иламино)додеканонил]-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин (12d). Выход 0.42 г (66%), светло-желтый порошок, т. пл. 62–63°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, д, $J = 6.9$, CH₃); 1.20–1.40 (14H, м, (CH₂)₇); 1.53–1.65 (4H, м, CH₂(CH₂)₇CH₂); 2.42–2.50 (1H, м, CH₂CO, частично перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 2.53–2.62 (1H, м, CH₂CO); 3.51–3.62 (2H, м, CH₂NH); 4.13 (1H, д. д, $J = 10.9, J = 2.7$, 2-CH₂); 4.33 (1H, д, $J = 11.0$, 2-CH₂); 4.70–4.78 (1H, м, 3-CH); 6.84 (1H, д. д. д, $J = 9.8, J = 9.7, J = 8.4$, H-6); 6.94 (1H, уш. с, CH₂NH); 7.50–7.60 (1H, м, H-5); 7.94 (1H, с, H-8 пурин); 8.14 (1H, с, H-2 пурин), 12.49 (1H, уш. с, 9-NH пурин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 15.1; 24.6; 26.4; 28.5; 28.8 (2C); 28.9 (2C); 29.0; 29.1; 33.4; 40.0 (перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 44.7; 69.9; 106.8 (д, $J = 17.9$); 118.7; 119.3; 121.8; 135.7 (д, $J = 8.4$); 138.4; 138.9 (д. д, $J = 243.4, J = 15.4$); 146.5 (д, $J = 240.4$); 149.3; 152.3; 154.4; 171.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (J , Гц): 1.98 (1F, д. д. д, $J = 21.0, J = 8.3, J = 1.9$, F-8); 20.00–20.20 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 62.29; Н 6.75; F 7.51; N 17.01. C₂₆H₃₄F₂N₆O₂. Вычислено, %: С 62.38; Н 6.85; F 7.59; N 16.79.

Гидрат 3-метил-4-[15-(пуриин-6-иламино)пентадеканонил]-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина

(12e). Выход 0.32 г (46%), светло-желтый порошок, т. пл. 65–66°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, д, $J = 6.9$, CH₃); 1.20–1.40 (20H, м, (CH₂)₁₀); 1.52–1.70 (4H, м, CH₂(CH₂)₁₀CH₂); 2.40–2.50 (1H, м, CH₂CO, частично перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 2.53–2.63 (1H, м, CH₂CO); 3.55–3.65 (2H, м, CH₂NH); 4.13 (1H, д. д, $J = 11.0, J = 2.8$, 2-CH₂); 4.33 (1H, д. д, $J = 10.9, J = 1.4$, 2-CH₂); 4.74 (1H, к. д. д, $J = 6.9, J = 2.6, J = 1.4$, 3-CH); 6.84 (1H, д. д. д, $J = 9.8, J = 9.8, J = 8.3$, H-6); 7.50–7.58 (1H, м, H-5); 7.61 (1H, уш. с, CH₂NH); 8.08 (1H, с, H-8 пурин); 8.23 (1H, с, H-2 пурин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 15.1; 24.6; 26.3; 28.5; 28.7; 28.8; 28.9 (6C); 33.4; 40.3 (перекрывается сигналом ДМСО- d_6); 44.8; 69.9; 106.8 (д, $J = 17.9$); 116.3; 119.3; 121.8; 135.7 (д, $J = 8.6$); 139.0 (д. д, $J = 243.4, J = 15.4$); 140.0; 146.5 (д, $J = 239.3$); 149.4; 150.5; 153.0; 171.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (J , Гц): 2.00 (1F, д. д. д, $J = 21.0, J = 8.2, J = 2.2$, F-8); 20.00–20.22 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 63.81; Н 7.37; F 6.67; N 15.36. C₂₉H₄₀F₂N₆O₂·0.2H₂O. Вычислено, %: С 63.76; Н 7.45; F 6.96; N 15.38.

Исследование цитотоксичности и противовирусной активности соединений 12a–e проведено в отношении штаммов HSV-1/L₂ и HSV-1/L₂/R в клетках Vero E6 методом подавления вирусиндуцированного цитопатического эффекта (ЦПЭ), как описано ранее.⁶¹ Монослои клеток Vero E6 в 96-луночных планшетах обрабатывают двукратными серийными разведениями тестируемых соединений в поддерживающей среде, начинают с концентрации 1188 мкМ и разбавляют до концентрации примерно 9.28 мкМ, затем клетки заражают вирусом при множественности инфицирования ~0.1 БОЕ/кл. Инфицированные клетки инкубируют во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37°C в течение 48 ч, после чего оценивают противовирусный эффект соединений, который выражается как концентрация, при которой ЦПЭ снижается на 50% (ID₅₀). Для оценки цитотоксичности синтезированных соединений процент жизнеспособных клеток определяют методом окрашивания трипановым синим.

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

Список литературы

1. *Herpes Simplex Virus*; WHO Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>, 2020.
2. Suzich, J. B.; Cliffe, A. R. *Virology* **2018**, 522, 81.
3. Andrei, G.; Georgala, A.; Topalis, D.; Fiten, P.; Aoun, M.; Opendakker, G.; Snoeck R. *J. Infect. Dis.* **2013**, 207, 1295.
4. (a) Brady, R. C.; Bernstein, D. I. *Antiviral Res.* **2004**, 61, 73. (b) Kukhanova, M. K.; Korovina, A. N.; Kochetkov, S. N. *Biochemistry (Moscow)* **2014**, 79, 1635. [Успехи биол. химии **2014**, 54, 457.]
5. Piret, J.; Boivin, G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, 55, 459.

6. (a) Vigorov, A. Yu.; Krasnov, V. P.; Gruzdev, D. A.; Men'shikova, A. A.; Demin, A. M.; Levit, G. L.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2014**, 24, 35. (b) Gruzdev, D. A.; Musiyak, V. V.; Chulakov, E. N.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 738. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 738.] (c) Krasnov, V. P.; Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Vigorov, A. Yu.; Musiyak, V. V.; Matveeva, T. V.; Tumashov, A. A.; Levit, G. L.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 412. (d) Eletskaia, B. Z.; Konstantinova, I. D.; Paramonov, A. S.; Esipov, R. S.; Gruzdev, D. A.; Vigorov, A. Yu.; Levit, G. L.; Miroshnikov, A. I.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2016**, 26, 6. (e) Krasnov, V. P.; Vigorov, A. Yu.; Musiyak, V. V.; Nizova, I. A.; Gruzdev, D. A.; Matveeva, T. V.; Levit, G. L.; Kravchenko, M. A.; Skornyakov, S. N.; Bekker, O. B.; Danilenko, V. N.; Charushin, V. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2645. (f) Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Levit, G. L.; Kravchenko, M. A.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 547. (g) Gruzdev, D. A.; Musiyak, V. V.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 604. [Ученые химии **2018**, 87, 604.] (h) Musiyak, V. V.; Gruzdev, D. A.; Kravchenko, M. A.; Vakhrusheva, D. V.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 11. (i) Krasnov, V. P.; Musiyak, V. V.; Vozdvizhenskaya, O. A.; Galegov, G. A.; Andronova, V. L.; Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Vigorov, A. Yu.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Levit, G. L.; Charushin, V. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 30, 4811. (j) Krasnov, V. P.; Levit, G. L.; Musiyak, V. V.; Gruzdev, D. A.; Charushin, V. N. *Pure Appl. Chem.* **2020**, 92, 1277.
7. (a) Kalgutkar, A. S.; Crews, B. C.; Marnett, L. J. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1692. (b) Haulotte, E.; Laurent, P.; Braekman, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 10, 1907.
8. (a) Gao, L.; Xia, H.; Wang, X.; Li, L.; Chen, H. *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, 139, 222. (b) Stephens, T. C.; Lodi, M.; Steer, A. M.; Lin, Y.; Gill, M. T.; Unsworth, W. P. *Chem.–Eur. J.* **2017**, 23, 13314.
9. Cook, E. S.; Fujii, A.; Tanaka, K.; Tsuchiya, Y. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 354.
10. Guénin, E.; Monteil, N.; Bouchemal, N.; Prangé, T.; Lecouvey, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 20, 3380.
11. Charushin, V. N.; Gorbunov, E. B.; Rusinov, G. L.; Likholobov, V. A.; Rodionov, V. A. RU Patent 2434005; *Chem. Abstr.* **2011**, 155, 683753.
12. Zav'yalov, S. I.; Kravchenko, N. E. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1988**, 37, 1514. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1988**, 1696.]
13. Nagasawa, H. T.; Elberling, J. A.; Fraser, P. S.; Mizuno, N. S. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 501.
14. Ballini, R.; Papa, F.; Abate, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 87.
15. Itoh, K.; Kori, M.; Inada, Y.; Nishikawa, K.; Kawamatsu, Y.; Sugihara H. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2078.
16. Tomar, R.; Bhattacharya, D.; Arulananda Babu, S. *Tetrahedron* **2019**, 75, 2447.