

Синтез новых 3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазинов, их аналогов и исследование активности против вируса осповакцины

Ольга В. Шабунина¹, Ярослав К. Штайц¹, Дмитрий С. Копчук^{1,2*}, Алексей П. Криночкин^{1,2}, Сагата Сантра¹, Григорий В. Зырянов^{1,2}, Жуо Ванг³, Владимир Л. Русинов^{1,2}, Олег Н. Чупахин^{1,2}

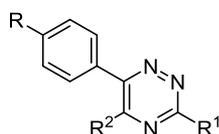
¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: dкорчук@mail.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20, Екатеринбург 620108, Россия; e-mail: chupakhin@ios.uran.ru

³ Пекинский университет химических технологий, Пекин 100029, Китай; e-mail: wangzhuo77@mail.buct.edu.cn

Поступило 30.11.2020

Принято после доработки 31.03.2021



Atom-economical synthesis
Activity against vaccinia virus
R = H, Cl
R¹ = 4-Py, 4-O₂NC₆H₄
R² = H, NR₂

С использованием атом-экономных подходов получены новые представители 3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазинов, а также их 4-нитрофенильные аналоги. Изучена их активность по отношению к вирусу осповакцины. Новые соединения показали перспективные характеристики, в частности, по сравнению с противовирусным препаратом Цидофовир.

Ключевые слова: 1,2,4-триазины, вирус осповакцины, *inco*-замещение, нуклеофильное замещение водорода, противовирусная активность, реакции без использования растворителя.

С начала 1980-х гг. в мире наблюдается устойчивый рост заболеваемости вирусом натуральной оспы.¹ При этом имеющийся набор лекарственных препаратов против оспы весьма ограничен.² В связи с этим консультативный комитет ВОЗ опубликовал рекомендации, в которых настоятельно рекомендует продолжать разработку новых противовирусных препаратов против ортопоксвирусов.³

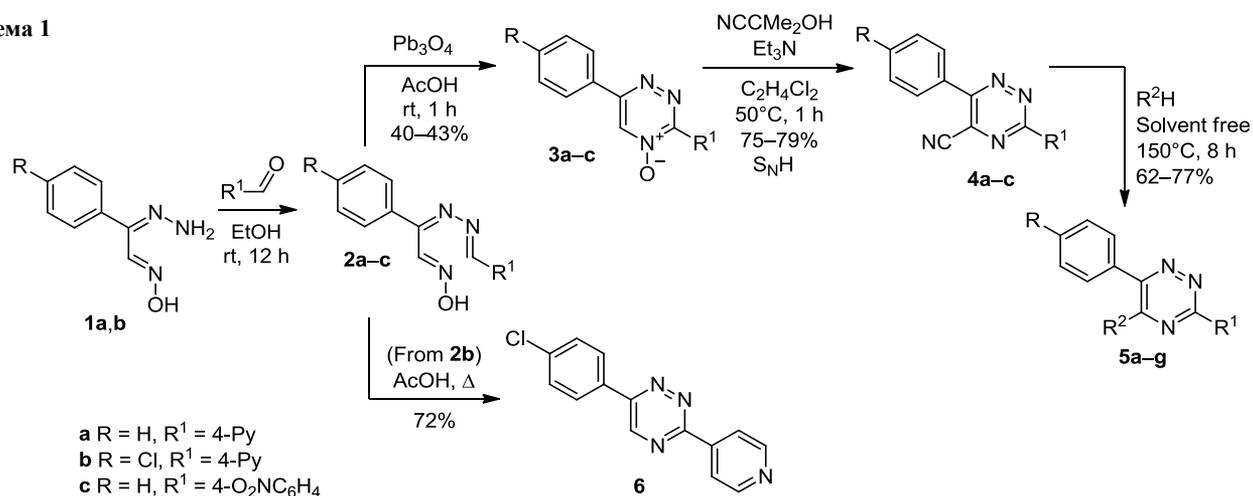
Производные 1,2,4-триазинов представляют существенный интерес благодаря своей биологической активности,^{4–7} в том числе противовирусной.^{8–10} 3-(Пиридин-4-ил)-1,2,4-триазины ранее также показали различные виды биологической активности, в частности противогрибковую,¹¹ седативно-снотворную,¹² противовоспалительную,¹³ антипролиферативную.¹⁴ Также данные соединения представляют интерес как гербициды¹⁵ и ингибиторы ферментов.¹⁶ В настоящей статье мы сообщаем результаты исследования активности новых 3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазинов и их аналогов против вируса осповакцины.

В литературе к настоящему времени представлен ряд синтетических подходов к 3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазинам. Так, могут быть отмечены такие методы получения данных гетероциклов, как конденсация с

1,2-дионами соответствующих амидразонов¹⁷ или гидразидов карбоновых кислот,¹³ реакции кросс-сочетания,¹⁸ внутримолекулярные конденсации,¹¹ синтез на основе α -диазо- β -кетозфиров и гидразидов карбоновых кислот с последующим взаимодействием с NH₄OAc,¹⁹ а также катализируемое цинком гидрогидразинирование пропаргиламидов VocNHNH₂.²⁰ Отдельно нужно отметить синтетический подход на основе гидразонов изонитрозоацетофенонов путем их конденсации с альдегидами с последующей ароматизацией дигидро-1,2,4-триазина действием окислителя с образованием 1,2,4-триазин 4-оксидов^{21,22} или путем дегидратации в кипящей АсОН с образованием 1,2,4-триазина.^{23,24}

В рамках данной работы нами был реализован первый путь, в результате которого конденсацией гидразонов изонитрозоацетофенонов **1a,b** с последующей ароматизацией интермедиатов **2a–c** были получены 1,2,4-триазин 4-оксиды **3a–c** (схема 1). Реакция нуклеофильного замещения водорода с ацетонциангидрином в присутствии Et₃N привела к 1,2,4-триазин-5-карбонитрилам **4a–c**.²⁵ Последующее нуклеофильное *inco*-замещение цианогруппы при атоме С-5, что является удобным синтетическим приемом,^{26–28} привело к целевым соединениям **5a–g**, содержащим в

Схема 1



положении С-5 фрагменты различных аминов. Данная стадия была выполнена без использования растворителя, как нами недавно было предложено.²⁹ Для сравнения свойств, помимо 3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазинов, нами были получены их аналоги – соединения **5f,g**, содержащие в положении С-3 фрагмент 4-нитрофенила. Все рассматриваемые реакции протекали в соответствии с разработанными ранее синтетическими протоколами, без существенных отклонений, с выходами, соответствующими ожидаемым, – от умеренных до хороших. Общий выход соединений **5a–g** по отношению к исходным 1,2,4-триазин 4-оксидам **3a–c** составил 49–59%.

5-Незамещенный 1,2,4-триазин **6** был получен в результате использования другого варианта ароматизации 1,2,4-триазинового цикла в результате дегидратации промежуточного соединения **2b** в кипящей АсОН.

Структуры продуктов **5a–g** и **6** подтверждены на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР ¹H 1,2,4-триазинов **5a–g** отмечаются сигналы протонов ароматического заместителя в положении С-6, фрагмента 4-пиридила (или 4-нитрофенила в случае соединений **5f,g**), а также фрагмента соответствующего амина в области резонанса алифатических протонов. В спектре ЯМР ¹H соединения **6** следует отметить наличие синглета протона триазина в положении С-5.

Соединения **5a–g** и **6** прошли испытания на противовирусную активность, полученные результаты представлены в табл. 1.

По табл. 1 видно, что во многих случаях новые соединения показали более низкие значения IC₅₀ по сравнению, в частности, с известным противовирусным препаратом Цидофовир. Наиболее низкое значение IC₅₀ показал 1,2,4-триазин **5e**. Однако в качестве его недостатка следует отметить относительно низкое значение TC₅₀, что снижает перспективы его применения. В целом наиболее перспективные противовирусные свойства показал 1,2,4-триазин **6**, не имеющий заместителей в положении С-5, что продемонстрировано его относительно низким значением IC₅₀ и высоким значением TC₅₀.

Таблица 1. Биологическая активность 1,2,4-триазинов **5a–g** и **6**

Триазин	R	R ¹	R ²	TC ₅₀ ,* мг/мл	IC ₅₀ ** (вирус оспо- вакцины), мг/мл
5a	H	4-Py		>100	4.96
5b	H	4-Py		>100	9.40
5c	H	4-Py		>100	3.41
5d	Cl	4-Py		19.71	8.44
5e	Cl	4-Py	H ₂ NNH–	57.01	0.77
5f	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄		100	16.02
5g	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄		>100	12.93
6	Cl	4-Py	H	>100	0.95
Цидофовир				>100	10.87

* TC₅₀ – токсическая концентрация.

** IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования.

Замена фрагмента пиридин-4-ила в положении С-3 1,2,4-триазина на 4-нитрофенил в целом привела к снижению противовирусной активности. В частности, в случае 1,2,4-триазинов **5c,f**, содержащих в положении С-5 фрагмент пиперидина, соединение **5c** показывает более низкие значения IC₅₀.

Таким образом, нами получены новые 3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазины, а также их 4-нитрофенилзамещенные аналоги, с использованием атом-экономных подходов, исключающих применение катализаторов, дорогих реагентов и сложных синтетических процедур. Стадия замещения цианогруппы на фрагмент амина при этом реализована в отсутствие растворителя, что важно с точки зрения снижения значения Е-фактора реакции.³⁰

Изучена активность новых соединений по отношению к вирусу осповакцины, при этом полученные значения TC_{50} и IC_{50} для ряда соединений являются более перспективными по сравнению с таковыми для известного противовирусного препарата Цидофовир.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в растворах ДМСО- d_6 (если не указано иначе), внутренин стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер 1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры записаны на спектрометре серии micrOTOF-Q II фирмы Bruker Daltonics, ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHN-анализаторе PerkinElmer PE 2400, серия II. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sigma-Aldrich 91835. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле фирмы Sigma-Aldrich (230–400 меш).

Все коммерчески доступные реагенты использованы без предварительной очистки. Исходные гидразоны изонитрозоацетофенонов **1a,b**³¹ и 1,2,4-триазин 4-оксид **3c**³² получены по описанным методикам.

Получение 1,2,4-триазин 4-оксидов 3a,b (общая методика). К раствору 3.00 ммоль соответствующего гидразона **1a,b** в 30 мл EtOH добавляют 3.00 ммоль пиридин-4-карбальдегида. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают EtOH и сушат. Полученный остаток суспендируют в 10 мл ледяной AcOH и при перемешивании порциями добавляют 2.07 г (3.00 ммоль) Pb_3O_4 при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляют 100 мл H_2O . Полученный осадок отфильтровывают и промывают H_2O . Аналитические образцы получают перекристаллизацией из PhMe.

3-(Пиридин-4-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин 4-оксид (3a). Выход 300 мг (40%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 204–206°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.54–7.62 (3H, м, H Ph); 8.22–8.30 (4H, м, H Py); 8.76–8.81 (2H, м, H Ph); 9.37 (1H, с, H-5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 251 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 67.03; H 3.88; N 22.50. $C_{14}H_{10}N_4O$. Вычислено, %: C 67.19; H 4.03; N 22.39.

3-(Пиридин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин 4-оксид (3b). Выход 370 мг (43%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 220–222°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.57–7.62 (2H, м, H хлорфенил); 8.23–8.26 (2H, м, H Py); 8.27–8.31 (2H, м, H хлорфенил); 8.77–8.80 (2H, м, H Py); 9.44 (1H, с, H-5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 285 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 58.90; H 3.26; N 19.77. $C_{14}H_9ClN_4O$. Вычислено, %: C 59.06; H 3.19; N 19.68.

Получение 5-циано-1,2,4-триазинов 4a–c (общая методика). К суспензии 2.0 ммоль 1,2,4-триазин 4-оксида **3a–c** в 50 мл 1,2-дихлорэтана добавляют 0.27 мл (3.00 ммоль) ацетонциангидрина и 0.13 мл (1.0 ммоль) Et_3N . Полученную смесь перемешивают при темпера-

туре 50°C в течение 1 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент CH_2Cl_2 , R_f 0.5. Аналитические образцы получают перекристаллизацией из PhMe.

3-(Пиридин-4-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (4a). Выход 408 мг (79%), желтые кристаллы, т. пл. 182–184°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.64–7.72 (3H, м, H Ph); 8.08–8.14 (2H, м, H Ph); 8.36–8.41 (2H, м, H Py); 8.84–8.89 (2H, м, H Py). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 260 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 69.34; H 3.63; N 27.16. $C_{15}H_9N_5$. Вычислено, %: C 69.49; H 3.50; N 27.01.

3-(Пиридин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (4b). Выход 450 мг (77%), желтые кристаллы, т. пл. 187–189°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.67–7.72 (2H, м, H хлорфенил); 8.10–8.14 (2H, м, H хлорфенил); 8.35–8.39 (2H, м, H Py); 8.84–8.88 (2H, м, H Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 115.1; 121.4; 129.3; 130.6; 131.0; 134.4; 136.9; 140.2; 151.2; 156.6; 159.5. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 294 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 61.47; H 2.79; N 23.99. $C_{15}H_8ClN_5$. Вычислено, %: C 61.34; H 2.75; N 23.84.

3-(4-Нитрофенил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (4c). Выход 455 мг (75%), желтые кристаллы, т. пл. 140–142°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.65–7.71 (3H, м, H Ph); 8.10–8.15 (2H, м, H Ph); 8.43–8.48 (2H, м, H нитрофенил); 8.76–8.81 (2H, м, H нитрофенил). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 115.2; 124.5; 129.1 (2C); 129.2; 129.3; 131.7; 134.1; 138.7; 149.8; 156.9; 159.3. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 304 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 63.43; H 3.12; N 23.22. $C_{16}H_9N_5O_2$. Вычислено, %: C 63.37; H 2.99; N 23.09.

Получение 5-аминозамещенных 1,2,4-триазинов 5a–g (общая методика). К 0.40 ммоль 5-циано-1,2,4-триазина **4a–c** добавляют 0.44 ммоль соответствующего амина (в случае гидразингидрата – 1.60 ммоль). Рационную смесь перемешивают без растворителя в атмосфере аргона при 150°C в течение 8 ч. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент CH_2Cl_2 , R_f 0.3. Аналитические образцы получают перекристаллизацией из EtOH.

1-[3-(Пиридин-4-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-ил]-азепан (5a). Выход 90 мг (68%), желтые кристаллы, т. пл. 139–141°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.33–1.43 (4H, м, CH_2 азепан); 1.55–1.70 (4H, м, CH_2 азепан); 3.36–3.60 (4H, м, CH_2 азепан); 7.46–7.56 (3H, м, H Ph); 7.59–7.65 (2H, м, H Ph); 8.25–8.30 (2H, м, H Py); 8.76–8.82 (2H, м, H Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.1; 26.7; 49.7; 121.4; 127.7; 128.5; 128.9; 137.5; 143.0; 146.3; 150.4; 152.9; 156.3. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 332 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 72.59; H 6.27; N 21.01. $C_{20}H_{21}N_5$. Вычислено, %: C 72.48; H 6.39; N 21.13.

3-(Пиридин-4-ил)-5-(пирролидин-1-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин (5b). Выход 75 мг (62%), желтые кристаллы, т. пл. 189–191°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.74–1.89 (4H, м, CH_2 пирролидин); 2.75–4.00 (4H, м, CH_2 пирролидин); 7.47–7.56 (3H, м, H Ph); 7.57–7.63 (2H, м, H Ph); 8.27–8.32 (2H, м, H Py); 8.76–8.81 (2H, м, H Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8; 49.4; 121.4; 128.1; 128.6; 128.9;

136.8; 143.1; 147.1; 150.4; 151.2; 157.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 71.18; Н 5.76; N 23.22. $C_{18}H_{17}N_5$. Вычислено, %: С 71.27; Н 5.65; N 23.09.

5-(Пиперидин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин (5c). Выход 82 мг (64%), желтые кристаллы, т. пл. 159–161°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.44–1.53 (4H, м, CH_2 пиперидин); 1.53–1.61 (2H, м, CH_2 пиперидин); 3.41–3.51 (4H, м, CH_2 пиперидин); 7.47–7.59 (3H, м, Н Ph); 8.25–8.30 (2H, м, Н Ph); 8.25–8.30 (2H, м, Н Py); 8.76–8.81 (2H, м, Н Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.5; 24.9; 47.2; 121.4; 127.0; 128.8; 129.3; 137.1; 142.8; 147.1; 150.4; 153.7; 156.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 71.79; Н 6.16; N 22.30. $C_{19}H_{19}N_5$. Вычислено, %: С 71.90; Н 6.03; N 22.07.

3-(Пиридин-4-ил)-5-(тиоморфолин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин (5d). Выход 92 мг (62%), желтые кристаллы, т. пл. 194–196°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.62–2.71 (4H, м, CH_2 тиоморфолин); 3.71–3.81 (4H, м, CH_2 тиоморфолин); 7.60–7.65 (2H, м, Н хлорфенил); 7.78–7.84 (2H, м, Н хлорфенил); 8.26–8.30 (2H, м, Н Py); 8.78–8.82 (2H, м, Н Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.7; 49.0; 121.4; 129.0; 129.1; 134.2; 135.6; 142.5; 146.5; 150.5; 154.2; 156.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 58.49; Н 4.30; N 18.99. $C_{18}H_{16}ClN_5S$. Вычислено, %: С 58.45; Н 4.36; N 18.93.

5-Гидразино-3-(пиридин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин (5e). Выход 92 мг (77%), желтые кристаллы, т. пл. 239–241°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.23 (2H, уш. с, NH_2); 6.80 (1H, уш. с, NH); 7.56–7.62 (2H, м, Н хлорфенил); 7.70–7.75 (2H, м, Н хлорфенил); 8.37–8.42 (2H, м, Н Py); 8.81–8.86 (2H, м, Н Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 121.8; 129.5; 129.9; 130.9; 137.0; 142.8; 146.1; 150.5; 154.3; 159.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 299 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 56.14; Н 3.76; N 28.22. $C_{14}H_{11}ClN_6$. Вычислено, %: С 56.29; Н 3.71; N 28.13.

3-(4-Нитрофенил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин (5f). Выход 100 мг (69%), желтые кристаллы, т. пл. 169–171°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.46–1.56 (4H, м, CH_2 пиперидин); 1.56–1.65 (2H, м, CH_2 пиперидин); 3.42–3.55 (4H, м, CH_2 пиперидин); 7.47–7.61 (3H, м, Н Ph); 7.71–7.80 (2H, м, Н Ph); 8.45–8.44 (2H, м, Н нитрофенил); 8.59–8.68 (2H, м, Н нитрофенил). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.5; 24.7; 47.3; 123.8; 127.0; 128.7; 128.8; 129.3; 137.1; 141.6; 146.7; 149.0; 154.7; 156.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 362 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 66.42; Н 5.27; N 19.32. $C_{20}H_{19}N_5O_2$. Вычислено, %: С 66.47; Н 5.30; N 19.38.

3-(4-Нитрофенил)-6-фенил-N-(фуран-2-илметил)-1,2,4-триазин-5-амин (5g). Выход 101 мг (68%), желтые кристаллы, т. пл. >250°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.71 (2H, д, $J = 5.6$, CH_2); 6.43–6.47 (2H, м, NH, Н-3 фуран); 7.56–7.64 (4H, м, Н Ph, Н-5 фуран); 7.69–7.75 (2H, м, Н Ph); 8.19 (1H, д, $J = 5.6$, $J = 5.6$, Н-4 фуран); 8.37–8.42 (2H, м, Н нитрофенил); 8.61–8.67 (2H, м, Н нитрофенил). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.0; 107.4; 110.5; 123.8; 128.5; 128.7; 129.0; 129.8; 133.4;

141.7; 142.1; 147.7; 148.9; 151.6; 152.6; 158.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 64.46; Н 3.97; N 18.61. $C_{20}H_{15}N_5O_3$. Вычислено, %: С 64.34; Н 4.05; N 18.76.

3-(Пиридин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин (6). К раствору 500 мг (2.53 ммоль) гидразона **1b** в 30 мл EtOH добавляют 0.24 мл (2.53 ммоль) пиридил-4-карбальдегида. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают EtOH и сушат. Затем остаток суспендируют в 30 мл ледяной AcOH и полученную смесь нагревают до кипения 2 раза. Растворитель упаривают при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют 30 мл EtOH, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают EtOH и сушат. Аналитический образец получают перекристаллизацией из EtOH. Выход 490 мг (72%), желтые кристаллы, т. пл. 182–184°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.67–7.73 (2H, м, Н хлорфенил); 8.29–8.34 (2H, м, Н хлорфенил); 8.34–8.40 (2H, м, Н-3,5 Py); 8.84–8.89 (2H, м, Н-2,6 Py); 9.57 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 121.3; 128.8; 129.4; 131.7; 136.4; 141.7; 147.9; 150.8; 155.0; 160.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 62.46; Н 3.27; N 20.76. $C_{14}H_9ClN_4$. Вычислено, %: С 62.58; Н 3.38; N 20.85.

Исследование противовирусной активности соединений 5a–g и 6 проведено на культуре клеток Vero в отношении вируса осповакцины (штамм ЛИВП) по литературной методике.³³

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-73-10144), а также Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-53-55002).

Жуо Ванг благодарит Государственный фонд естественных наук Китая (грант 81961138011) и Пекинский фонд естественных наук (грант 7192106).

Авторы благодарят Евгения Ф. Беланова (Новосибирск) за проведение биологических испытаний синтезированных соединений.

Список литературы

1. Кабанов, А. С.; Сергеев, Ал. А.; Булычев, Л. Е.; Бормотов, Н. И.; Шишкина, Л. Н.; Сергеев, Ар. А.; Боднев, С. А.; Скарнович, М. О.; Шевцов, А. Р.; Селиванов, Б. А.; Тихонов, А. Я.; Агафонов, А. П.; Сергеев, А. Н. *Проблемы особо опасных инфекций* **2013**, 2, 54.
2. Перекрест, В. В.; Мовсесянц, А. А.; Мухачева, А. В.; Шевцов, В. А.; Шведов, Д. В.; Борисевич, И. В. *БИОпрепараты* **2013**, 2, 4.
3. Delaune, D.; Iseni, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, 64, e01683-19.
4. Marín-Ocampo, L.; Veloza, L. A.; Abonia, R.; Sepúlveda-Agías, J. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 162, 435.
5. Verma, T.; Sinha, M.; Bansal, N. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2020**, 20, 4.
6. Kumar, R.; Sirohi, T. S.; Singh, H.; Yadav, R.; Roy, R. K.; Chaudhary, A.; Pandeya, S. N. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, 14, 168.
7. Bakhotmah, D. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2020**, 195, 437.

8. Rusinov, V. L.; Egorov, I. N.; Chupakhin, O. N.; Belanov, E. F.; Bormotov, N. I.; Serova, O. A. *Pharm. Chem. J.* **2012**, 45, 655. [*Хим.-фарм. журн.* **2011**, 45(11), 7.]
9. Tang, X.; Su, S.; Chen, M.; He, J.; Xia, R.; Guo, T.; Chen, Y.; Zhang, C.; Wang, J.; Xue, W. *RSC Adv.* **2019**, 9, 6011.
10. Karpenko, I.; Deev, S.; Kiselev, O.; Charushin, V.; Rusinov, V.; Ulomsky, E.; Deeva, E.; Yanvarev, D.; Ivanov, A.; Smirnova, O.; Kochetkov, S.; Chupakhin, O.; Kukhanova, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 2017.
11. Reich, M. F.; Fabio, P. F.; Lee, V. J.; Kuck, N. A.; Testa, R. T. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2474.
12. Bennett, G. B.; Babington, R. G.; Deacon, M. A.; Eden, P. L.; Kerestan, S. P.; Leslie, G. H.; Ryan, E. A.; Mason, R. B.; Minor, H. E. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 490.
13. El-Feky, S. A.; Thabet, H. Kh.; Ubeid, M. T. *J. Fluorine Chem.* **2014**, 161, 87.
14. Rubino, S.; Di Stefano, V.; Attanzio, A.; Tesoriere, L.; Girasolo, M. A.; Nicolò, F.; Bruno, G.; Orecchio, S.; Stocco, G. C. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, 418, 112.
15. Scutt, J. N.; Willetts, N. J.; Desson, T. R.; Armstrong, S. WO Patent 2020165310A1; *Chem. Abstr.* **2020**, 173, 422894.
16. Bilodeau, M. T.; Lindsley, C. W.; Zhao, Zh. WO Patent 2004096129A2; *Chem. Abstr.* **2004**, 141, 406036.
17. Shintou, T.; Ikeuchi, F.; Kuwabara, H.; Umihara, K.; Itoh, I. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 836.
18. Alphonse, F.-A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 803.
19. Shi, B.; Lewis, W.; Campbell, I. B.; Moody, C. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3686.
20. Lukin, A.; Vedekhina, T.; Tovpeko, D.; Zhurilo, N.; Krasavin, M. *RSC Adv.* **2016**, 6, 57956.
21. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Sidorov, E. O.; Klyuev, N. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, 38, 393. [*Журн. орган. химии* **1998**, 34, 423.]
22. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **1997**, 7, 238.
23. Kozhevnikov, V. N.; Kozhevnikov, D. N.; Shabunina, O. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1791.
24. Shabunina, O. V.; Krinochkin, A. P.; Kopchuk, D. S.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 812. [*Журн. орган. химии* **2018**, 54, 806.]
25. Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Ulomsky, E. N.; Kozhevnikov, D. N.; Neunhoeffler, H. *Mendeleev Commun.* **1997**, 7, 66.
26. Huang, J. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2293.
27. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Kovalev, I. S.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Aleksandrov, G. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 744. [*Журн. орган. химии* **2002**, 38, 780.]
28. Rykowski, A.; Branowska, D.; Makosza, M.; Van Ly, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1567.
29. Kopchuk, D. S.; Chepchugov, N. V.; Kovalev, I. S.; Santra, S.; Rahman, M.; Giri, K.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *RSC Adv.* **2017**, 7, 9610.
30. Sarkar, A.; Santra, S.; Kundu, S. K.; Hajra, A.; Zyryanov, G. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Majee, A. *Green Chem.* **2016**, 18, 4475.
31. Dey, B. B. *J. Chem. Soc.* **1914**, 105, 1039.
32. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Sidorov, E. O.; Kluev, N. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, 34, 393. [*Журн. орган. химии* **1998**, 34, 423.]
33. Baker, R. O.; Bray, M.; Huggins, J. W. *Antiviral Res.* **2003**, 57, 13.