

УДК 615.281.8:547.854

## СИНТЕЗ 6-ДИАРИЛЗАМЕЩЁННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНА

Гейсман А.Н., Озеров А.А., Новиков М.С.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1), e-mail: geisman-1@mail.ru

Конденсацией этил-3-оксобуаноатов, содержащих в положении 4 диарилэфирный фрагмент или дифенилметилокси группу, с производными тиомочевины и гуанидина в присутствии основания были получены 6-[[3-феноксibenзил)окси]метил]- и 6-[(дифенилметокси)метил]производные пириимидин-4(3H)-она. Выходы целевых продуктов в случае использования в качестве исходного этил-4-(дифенилметокси)-3-оксобуаноата были меньше, чем в случае диарилэфирных производных, что связано с экранированием атома кислорода в  $\beta$ -положении кетозфира. Десульфуривание 2-тио-6-[[3-феноксibenзил)окси]метил]урацила водным раствором монохлоруксусной кислоты в присутствии диметилформамида в качестве соразтворителя привело к образованию соответствующего производного урацила, а бромирование последнего в гетероциклический фрагмент в присутствии пиридина в качестве акцептора бромоводорода привело к образованию 5-бромпроизводного. Изучены физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ. Соединения данного рассматриваются как кандидаты в антивирусные агенты.

Ключевые слова: производные урацила, производные пириидона,  $\beta$ -кетозфиры, антивирусные агенты.

## THE SYNTHESIS OF 6-DIARYL SUBSTITUTED PYRIMIDIN-4(3H)-ONE DERIVATIVES

Geisman A.N., Ozerov A.A., Novikov M.S.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia (400131, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov Sq., 1, Volgograd 400131, Russia), e-mail: geisman-1@mail.ru

6-[[3-Phenoxybenzyl)oxy]methyl]- and 6-[(diphenylmethoxy)methyl]derivatives of pyrimidine-4(3H)-one were obtained via condensation of ethyl 3-oxobutanoates containing diaryl ether or diphenylmethoxy group as substituent at position 4 with thiourea and guanidine derivatives in presence of base. The use of ethyl 4-(diphenylmethoxy)-3-oxobutanoate led to lower yields of target products than in case of diaryl ether derivatives due to shielding of oxygen atom at  $\beta$ -position of ketoester. Desulfuration of 2-thio-6-[[3-phenoxybenzyl)oxy]methyl]uracil with aqueous solution of monochloroacetic acid in presence of dimethylformamide as additional solvent led to corresponding uracil derivative, which was brominated in presence of hydrogen bromide acceptor to afford 5-bromosubstituted derivative. All the synthesized compounds were characterized by their physicochemical and spectral properties. Synthesized compounds are considered as potential antiviral agents.

Keywords: uracil derivatives, pyridone derivatives,  $\beta$ -ketoesters, antiviral agents.

### Введение

Производные гетероциклических систем, содержащие в качестве заместителей два ароматических остатка, связанные коротким мостиком, известны как соединения, обладающие широким спектром биологической активности [4; 5]. Особое значение имеют соединения, содержащие диарильный фрагмент, связанный линкером с атомом азота в гетероцикле, известные как мощные противовирусные агенты [2; 6]. Однако фармакологический потенциал и подходы к химическому синтезу соединений, содержащих диарильный фрагмент у атома углерода гетероциклического ядра, остаются малоизученными.

### Цель исследования

Разработка методов синтеза производных урацила и пиридин-4(3*H*)-она, содержащих два ароматических остатка, связанных между собой и с положением 6 гетероцикла короткими мостиками.

### Материалы и методы исследования

В работе использовались коммерчески доступные растворители и реактивы (Sigma-Aldrich, Merck, Acros Organics).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -регистрировали на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц для  $^1\text{H}$ -, 100 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) в ДМСО- $\text{D}_6$ , внутренний стандарт тетраметилсилан (ТМС). Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, проявление в УФ-свете с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

### Результаты и их обсуждение

С целью получения структур, содержащих диарильный фрагмент у атома С<sup>6</sup> гетероциклического ядра, были проведены конденсации производных 4-[(3-феноксипензил)окси]ацетоуксусного эфира и 4-(дифенилметокси)ацетоуксусного эфира с тиомочевинной, а также соевыми формами S-метилизотиомочевины и гуанидина. Общая схема проведённых реакций представлена на рисунке 1.

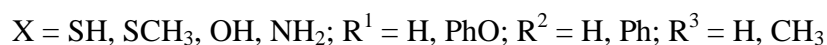
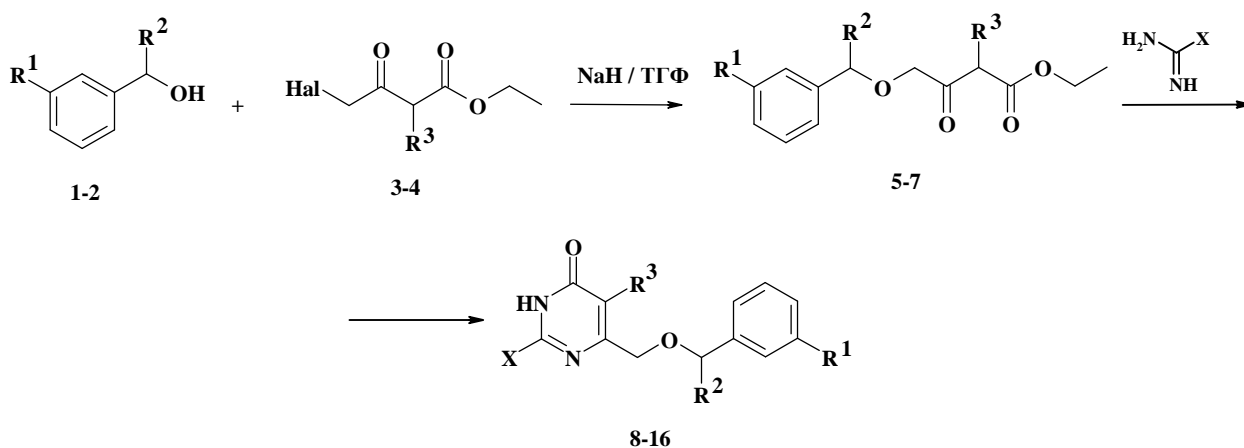


Рисунок 1 – Схема синтеза диарильных производных пиридин-4(3*H*)-она

Производные этил-4-(бензилокси)-3-оксобутаноата **5-7** были синтезированы путём взаимодействия 3-феноксibenзилового спирта (**1**) и бензгидрола (**2**) с галогенпроизводными ацетоуксусного эфира **3-4** в присутствии натрия гидроксида в среде безводного тетрагидрофурана по известной методике [10]. Этил-4-бром-2-метил-3-оксобутаноат (**4**) был получен путём бромирования этил-2-метил-3-оксобутаноата молекулярным бромом в среде безводного тетрахлорметана [9].

Продукты конденсации полученных кетоэфиров с 2-кратным избытком тиомочевины в среде метанола в присутствии метилата натрия образовывались с выходами 52-67%.

Циклизация сульфата S-метилизотиурония с этил-3-оксо-4-[(3-феноксibenзил)окси]бутаноатом (**5**) проводилась в присутствии карбоната калия в водно-этанольной среде в течение 48 часов. Выход целевого продукта **11** составил 75% [7].

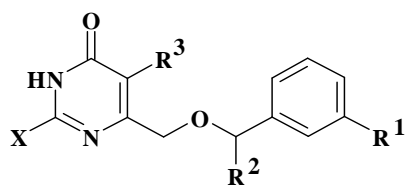
Конденсация диарилсодержащих кетоэфиров с применением четырёхкратного мольного избытка метилата натрия и двухкратного избытка гуанидина ацетата [1] привела к получению целевых продуктов **12-14** с выходами 56-71%.

Десульфурование 2-тио-6-{[(3-феноксibenзил)окси]метил}урацила (**8**) проводилось путём кипячения с 10%-ным водным раствором монохлоруксусной кислоты (МХУК) при мольном соотношении тиоурацила и кислоты 1:3 [3]. Однако было обнаружено, что процесс в данных условиях протекает крайне медленно (>48 часов) в связи с низкой растворимостью субстрата и промежуточных продуктов его взаимодействия с МХУК (S-карбоксиметилпроизводного тиоурацила и соответствующего илида) даже при длительном кипячении. Использование в качестве соразтворителя ДМФА позволило сократить время реакции до 16 часов (контроль по ТСХ). Выход продукта **15** составил 73%.

Галогенирование 6-{[(3-феноксibenзил)окси]метил}урацила (**15**) проводилось путём обработки раствором брома в безводном ДМФА в присутствии пиридина в качестве акцептора бромоводорода при температуре 60 °С [8]. Выход продукта бромирования **16** составил 39%, что может быть связано со стерическим влиянием диарилэфирного радикала.

Физико-химические свойства и выходы целевых продуктов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Физико-химические данные диарильных производных пиримидин-4(3*H*)-она



Соед.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %	Тпл, °С	R <sub>f</sub> (система)*
<b>8</b>	SH	PhO	H	H	67	163-164	0,51 (A)
<b>9</b>	SH	PhO	H	CH <sub>3</sub>	55	150-151	0,58 (A)
<b>10</b>	SH	H	Ph	H	52	202-204	0,65 (A)
<b>11</b>	SCH <sub>3</sub>	PhO	H	H	75	137-138	0,57 (A)
<b>12</b>	NH <sub>2</sub>	PhO	H	H	71	203,5-204,5	0,40 (B)
<b>13</b>	NH <sub>2</sub>	PhO	H	CH <sub>3</sub>	68	213-215	0,43 (B)
<b>14</b>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	H	56	218,5-220,5	0,50 (B)
<b>15</b>	OH	PhO	H	H	73	180-183	0,39 (C)
<b>16</b>	OH	PhO	H	Br	39	182-183	0,72 (C)

\* А – толуол-ацетон 2:1, В – хлороформ-этанол 8:1, С – этилацетат.

### Экспериментальная химическая часть

**2-Тио-6-[[3-(феноксипбензил)окси]метил]урацил (8).** К 30 мл абсолютного метанола добавляли 1,15 г (50,00 ммоль) металлического натрия. После полного растворения натрия к полученному раствору метилата натрия в абсолютном метаноле добавляли 3,04 г (40,00 ммоль) тиомочевинны и раствор 6,57 г (20,00 ммоль) этил 3-оксо-4-[[3-(феноксипбензил)окси]бутаноата (**5**) в 10 мл абсолютного метанола. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником с защитой от влаги воздуха в течение 20 часов. Затем реакцию смесь концентрировали в вакууме, к остатку прибавили 50 мл воды и подкислили 0,1 М уксусной кислотой до pH = 5,0, после чего поместили в холодильник на ночь. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, сушили на воздухе и перекристаллизовали из 35 мл ледяной уксусной кислоты. Получили 4,56 г (выход 67%) продукта в виде светло-жёлтого кристаллического вещества. R<sub>f</sub> = 0,51 (толуол-ацетон 2:1). Тпл = 163-164 °С. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>, 400 МГц), δ, м.д., J (Гц): 4,27 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>6</sup>); 4,56 с (2H, CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>-C<sup>1</sup>); 5,81 с (1H, H-5); 6,93-6,95 дд (1H, J = 8,1 и 1,8, H-4'); 6,98-7,05 м (3H, H-2', H-2'', H-6''); 7,09-7,18 м (2H, H-6', H-4''); 7,33-7,44 м (3H, H-5', H-3'', H-5''); 12,30 с (1H, N<sup>1</sup>-H); 12,41 с (1H, N<sup>3</sup>-H). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>, 100 МГц), δ, м.д.: 66,3; 71,8; 102,2; 117,5; 117,8; 118,8; 122,5; 123,6; 130,1; 130,1; 139,9; 153,1; 156,5; 156,8; 161,0; 176,0.

Соединения **9-10** были получены аналогично из соответствующих кетоэфиров.

**5-Метил-6-[[3-(феноксипбензил)окси]метил]-2-тиоурацил (9).** Выход 55%. R<sub>f</sub> = 0,58 (толуол-ацетон 2:1). Тпл = 150-151 °С. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>, 400 МГц), δ, м.д., J (Гц): 1,77 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4,32 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>6</sup>); 4,51 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>1</sup>); 6,92-6,93 м (1H, H-4'); 6,99-7,00 м (3H, H-2',

H-2", H-6"); 7,10-7,14 м (2H, H-6', H-4"); 7,34-7,39 м (3H, H-5', H-3", H-5"); 12,05 с (1H, N<sup>1</sup>-H); 12,39 с (1H, N<sup>3</sup>-H). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (DMCO-D<sub>6</sub>, 100 МГц), δ, м.д.: 13,6; 69,5; 75,9; 117,1; 121,76; 122,0; 123,0; 126,9; 127,8; 134,1; 134,3; 144,2; 150,4; 160,7; 161,0; 166,2; 178,2.

**2-Тио-6-[(дифенилметокси)метил]урацил (10).** Выход 52%. R<sub>f</sub> = 0,65 (толуол-ацетон 2:1). T<sub>пл</sub> = 202-204 °C. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (DMCO-D<sub>6</sub>, 400 МГц), δ, м.д., J (Гц): 4,23 с (2H, CH<sub>2</sub>); 5,60 с (1H, CH); 5,85 с (1H, H-5); 7,25-7,41 м (10 H, ароматические H); 12,25 с (1H, NH); 12,39 с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (DMCO-D<sub>6</sub>, 100 МГц), δ, м.д.: 64,9; 82,7; 101,9; 126,6; 127,6; 128,5; 141,7; 153,3; 161,0; 176,0.

**2-(Метилсульфанил)-6-[(3-феноксibenзил)окси]метил}пиримидин-4(3H)-он (11).** К смеси 15 мл воды и 15 мл этанола добавили 2,70 г (8,22 ммоль) этил-3-оксо-4-[(3-феноксibenзил)окси]бутаноата (5), 3,10 г (16,44 ммоль) сульфата S-метилизотиурония и 4,54 г (32,88 ммоль) калия карбоната. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, после чего осторожно подкислили соляной кислотой до pH = 6,0, выпавший осадок отфильтровали, сушили на воздухе и перекристаллизовали из 30 мл этанола. Получили 2,18 г (выход 75%) продукта в виде белого кристаллического вещества. R<sub>f</sub> = 0,57 (толуол-ацетон 2:1). T<sub>пл</sub> = 137-138 °C. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (DMCO-D<sub>6</sub>, 400 МГц), δ, м.д., J (Гц): 2,43 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4,31 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>6</sup>); 4,58 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>1</sup>); 6,07 с (1H, H-5); 6,91-6,93 дд (1H, J = 8,1 и 2,3, H-4'); 7,00-7,01 м (3H, H-2', H-2", H-6"); 7,11-7,14 м (2H, H-6', H-4"); 7,35-7,39 м (3H, H-5', H-3", H-5"). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (DMCO-D<sub>6</sub>, 100 МГц), δ, м.д.: 17,0; 75,0; 75,7; 121,4; 121,9; 122,9; 126,5; 127,8; 134,2; 134,3; 144,5; 160,7; 161,0.

**6-[(3-феноксibenзил)окси]метил}изоцитозин (12).** К 30 мл абсолютного метанола добавляли 0,92 г (40,00 ммоль) металлического натрия. После полного растворения натрия к полученному раствору метилата натрия в абсолютном метаноле добавляли 2,39 г (20,00 ммоль) гуанидина ацетата и раствор 3,30 г (10,00 ммоль) этил-3-оксо-4-[(3-феноксibenзил)окси]бутаноата (5) в 10 мл абсолютного метанола. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником с защитой от влаги воздуха в течение 30 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, к остатку прибавили 50 мл воды и подкислили 0,1 М уксусной кислотой до pH = 5,0, после чего поместили в холодильник на ночь. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, сушили на воздухе и перекристаллизовали из смеси 15 мл этанола и 10 мл ДМФА. Получили 2,30 г (выход 71%) продукта в виде мелких лимонно-жёлтых кристаллов. R<sub>f</sub> = 0,40 (хлороформ-этанол 8:1). T<sub>пл</sub> = 203,5-204,5 °C. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (DMCO-D<sub>6</sub>, 400 МГц), δ, м.д., J (Гц): 4,16 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>6</sup>); 4,54 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>1</sup>); 5,60 с (1H, H-5); 6,54 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>); 6,91-6,93 дд (1H, J = 8,0 и 1,6, H-4'); 6,99-7,02 м (3H, H-2', H-2", H-6"); 7,11-7,15 м (2H, H-

6', Н-4"); 7,37 к (3Н,  $J = 7,5$ , Н-5', Н-3", Н-5"); 10,76 уш. с (1Н, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $\text{D}_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 71,4; 97,7; 117,2; 117,6; 118,8; 122,3; 123,6; 130,0; 130,1; 140,5; 148,5; 149,3; 155,8; 156,6; 156,8.

Соединения **13** и **14** были получены аналогично из гуанидина ацетата и соответствующих кетоэфиров.

**5-Метил-6-[[3-феноксибензил)окси]метил]изоцитозин (13).** Выход 68%.  $R_f = 0,43$  (хлороформ-этанол 8:1). Тпл = 213-215 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $\text{D}_6$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц): 1,80 с (3Н,  $\text{CH}_3$ ); 4,25 с (2Н,  $\text{CH}_2\text{-C}^6$ ); 4,50 с (2Н,  $\text{CH}_2\text{-C}^1$ ); 6,32 уш. с. (2Н,  $\text{NH}_2$ ); 6,90-6,92 дд (1Н,  $J = 8,1$  и  $1,9$ , Н-4'); 6,97 с (1Н, Н-2'); 6,99-7,00 д (2Н,  $J = 7,9$ , Н-2", Н-6"); 7,09-7,14 м (2Н, Н-6', Н-4"); 7,33-7,39 м (3Н, Н-5', Н-3", Н-5").  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $\text{D}_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 13,7; 75,6; 112,9; 121,7; 121,8; 122,9; 126,7; 127,7; 134,0; 134,2; 144,8; 157,7; 160,9; 161,1.

**6-[[Дифенилметокси)метил]изоцитозин (14).** Выход 56%.  $R_f = 0,50$  (хлороформ-этанол 8:1). Тпл = 218,5-220,5 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $\text{D}_6$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц): 4,10 с (2Н,  $\text{CH}_2$ ); 5,56 с (1Н, Н-5); 5,73 с (1Н, CH); 6,53 уш. с. (2Н,  $\text{NH}_2$ ); 7,23-7,41 м (10Н, ароматические Н); 10,77 уш. с. (1Н, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $\text{D}_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 69,6; 82,3; 97,7; 126,5; 127,5; 128,5; 142,2; 155,7; 163,0; 166,5.

**6-[[3-феноксибензил)окси]метил]урацил (15).** К 2,55 г (27,00 ммоль) монохлоруксусной кислоты добавляли 60 мл воды и 20 мл ДМФА. После полного растворения кислоты добавляли 3,08 г (9,00 ммоль) 2-тио-6-[[3-феноксибензил)окси]метил]урацила (**8**). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 часов. Образовавшийся осадок отфильтровали, обильно промывая на фильтре водой, сушили на воздухе и перекристаллизовали из смеси 10 мл этанола и 5 мл ДМФА. Получили 2,13 г (выход 73%) продукта.  $R_f = 0,39$  (этилацетат). Тпл = 180-183 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $\text{D}_6$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц): 4,21 с (2Н,  $\text{CH}_2\text{-C}^6$ ); 4,54 с (2Н,  $\text{CH}_2\text{-C}^1$ ); 5,48 с (1Н, Н-5); 6,92-6,94 дд (1Н,  $J = 8,1$  и  $1,7$ , Н-4'); 6,98-7,06 м (3Н, Н-2', Н-2", Н-6"); 7,09-7,20 м (2Н, Н-6', Н-4"); 7,31-7,44 м (3Н, Н-5', Н-3", Н-5"); 10,83 с (1Н,  $\text{N}^1\text{-H}$ ); 10,94 с (1Н,  $\text{N}^3\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $\text{D}_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 66,8; 71,7; 97,5; 117,6; 117,8; 118,7; 122,5; 123,6; 130,0; 130,1; 140,0; 151,5; 152,7; 156,6; 156,8; 164,1.

**5-Бром-6-[[3-феноксибензил)окси]метил]урацил (16).** В плоскодонную колбу объёмом 250 мл помещали 30 мл безводного ДМФА, 2,60 г (8,00 ммоль) 6-[[3-феноксибензил)окси]метил]урацила (**15**) и 0,64 мл (8,00 ммоль) пиридина, предварительно перегнанного над гидроксидом калия. К полученной смеси по каплям при перемешивании добавляли раствор 0,41 мл (8,00 ммоль) брома в 20 мл безводного ДМФА в течение 1 часа. Смесь перемешивали в течение дополнительных 4 часов при 60 °С, после чего добавили 50 мл

воды. Полученный осадок отфильтровали, промыли на фильтре водой и перекристаллизовали из смеси 20 мл ДМФА и 10 мл воды. Получили 1,26 г (выход 39%) продукта в виде белого мелкокристаллического вещества.  $R_f = 0,72$  (этилацетат).  $T_{пл} = 182-183$  °С.  $^1H$  ЯМР-спектр (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц): 4,41 с (2H,  $CH_2-C^6$ ); 4,55 с (2H,  $CH_2-C^1$ ); 6,93-6,94 дд (1H,  $J = 8,0$  и  $1,7$ , H-4'); 6,99-7,00 д (2H,  $J = 7,7$ , H-2'', H-6''); 7,05 с (1H, H-2'); 7,11-7,15 м (2H, H-6', H-4''); 7,34-7,39 ддд (3H, H-5', H-3'', H-5''); 11,19 с (1H, N<sup>1</sup>-H); 11,51 с (1H, N<sup>3</sup>-H).  $^{13}C$  ЯМР-спектр (ДМСО- $D_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 71,7; 76,1; 99,9; 122,0; 122,2; 122,9; 127,0; 127,7; 134,3; 144,0; 153,6; 154,4; 160,8; 160,9; 164,3.

### Выводы

В ходе проведённой работы осуществлён синтез 9 новых производных пиримидин-4(3H)-она, содержащих диарильный фрагмент, связанный коротким мостиком с положением 6 гетероцикла. Показано, что на выход продуктов оказывает влияние строение диароматического радикала. Полученные соединения представляют интерес как потенциальные противовирусные агенты.

### Список литературы

1. Новаков И.А. Синтез новых производных 6-(1-адамантилметил)-4(3H)-пиримидинона / И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, М.Б. Навроцкий // Журн. орг. химии. – 2009. – Т. 45, № 2. – С. 325-326.
2. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents / M.S. Novikov [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, № 19. – P. 5794-5802.
3. Discovery of a novel non-steroidal GR antagonist with in vivo efficacy in the olanzapine-induced weight gain model in the rat / H.J. Hunt [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – Vol. 22, № 24. – P. 7376-7380.
4. Investigation of acyclic uridine amide and 5'-amido nucleoside analogues as potential inhibitors of the Plasmodium falciparum dUTPase / S.E. Hampton [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21, № 18. – P. 5876-5885.
5. Novel 2-(2-(4-aryloxybenzylidene)hydrazinyl)benzothiazole derivatives as anti-tubercular agents / V.N. Telvekar [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 649-652.
6. Potent inhibition of Norwalk virus by cyclic sulfamide derivatives / D. Dou [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, № 20. – P. 5975-5983.

7. Synthesis and antiviral study of dihydrothieno and thianopyrimidine diones acyclic nucleosides as potential anti-HIV agents / J. Renault [et al.] // *Nucleosides Nucleotides*. – 1994. – Vol. 13, № 5. – P. 1135-1145.
8. Smicius R. Reactions of 5-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione with electrophiles / R. Smicius, V. Jakubkiene, M.M. Burbuliene // *Monatsh. Chem.* – 2002. – Vol. 133, № 2. – P. 173-182.
9. Svendsen A. Naturally occurring lactones and lactames-V / A. Svendsen, P.M. Boll // *Tetrahedron*. – 1973. – Vol. 29, № 24. – P. 4251-4258.
10. Zheng S.-L. Ruthenium(II) porphyrin catalyzed formation of (Z)-4-alkyloxycarbonyl- methylidene-1,3-dioxolanes from  $\gamma$ -alkoxy- $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters / S.-L. Zheng, W.-Y. Yu, C.-M. Che // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 889-892.

**Рецензенты:**

Симонян А.В., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.

Ганичева Л.М., д.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.