

СИНТЕЗ, ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ 6-АРИЛ-5-ЦИАНО-2-ТИОУРАЦИЛОВ

© 2022 г. А. А. Бабушкина^а, Ю. Л. Питерская^б, А. А. Штро^с, Ю. В. Николаева^с,
А. В. Галочкина^с, А. М. Клабуков^с, Д. М. Егоров^{б,*}

^а Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034, Россия

^б Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

^с Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступило в Редакцию 14 октября 2021 г.

После доработки 18 ноября 2021 г.

Принято к печати 29 ноября 2021 г.

Синтезирован ряд 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов, реакция которых с диэтилхлорэтинилфосфонатом селективно приводит к образованию новых 3-фосфонилированных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Для исходных 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов и их фосфонилированных производных изучена противовирусная активность в отношении вируса гриппа А (H₁N₁) и цитотоксичность.

Ключевые слова: тиоурацил, фосфонилирование, тиазоло[3,2-*a*]пиримидин, противовирусная активность, цитотоксичность, вирус гриппа

DOI: 10.31857/S0044460X2201005X

Пиримидиновое кольцо привлекает большое внимание ученых. Для химиков пиримидин интересен благодаря широким возможностям вариативности строения [1–4], а для биологов пиримидин – это молекула с широким спектром доказанной биологической активности [5–8], которая играет уникальную роль в организме человека.

Среди противовирусных препаратов существует ряд соединений, в состав которых входит пиримидиновый (ральтегравир, софосбивур, цидофовир), тиазольный (нитазоксанид, тизоксанид, ритонавир) или фосфонатный (фоскавир) фрагмент (схема 1). При этом софосбивур и цидофовир сочетают одновременно в структуре пиримидиновый и фосфорный фрагменты.

Исходные 6-арил-5-циано-2-тиоурацилы были получены по традиционной методике на основе трехкомпонентной реакции между тиомочевинной,

этилцианоацетатом и ароматическим альдегидом в метаноле в присутствии метилата натрия [9]. Выходы полученных 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов составили 62–90% (схема 2).

Ранее нами уже были осуществлены реакции фосфонилирования ряда 2-тиоурацилов. Было показано, что основным направлением реакции с хлорэтинилфосфонатами является внутримолекулярная циклизация, приводящая к образованию тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов [10]. Нами установлено, что в зависимости от строения используемых 2-тиоурацилов возможно образование различных продуктов циклизации как с участием атома азота N³, так и атома азота N¹. Введение в положение 6 молекулы 2-тиоурацила сильного акцептора (CF₃-группы) направляет первоначальную атаку хлорэтинилфосфоната по атому азота N³. Таким образом, реакционная способность 2-тиоурацилов

Схема 1.

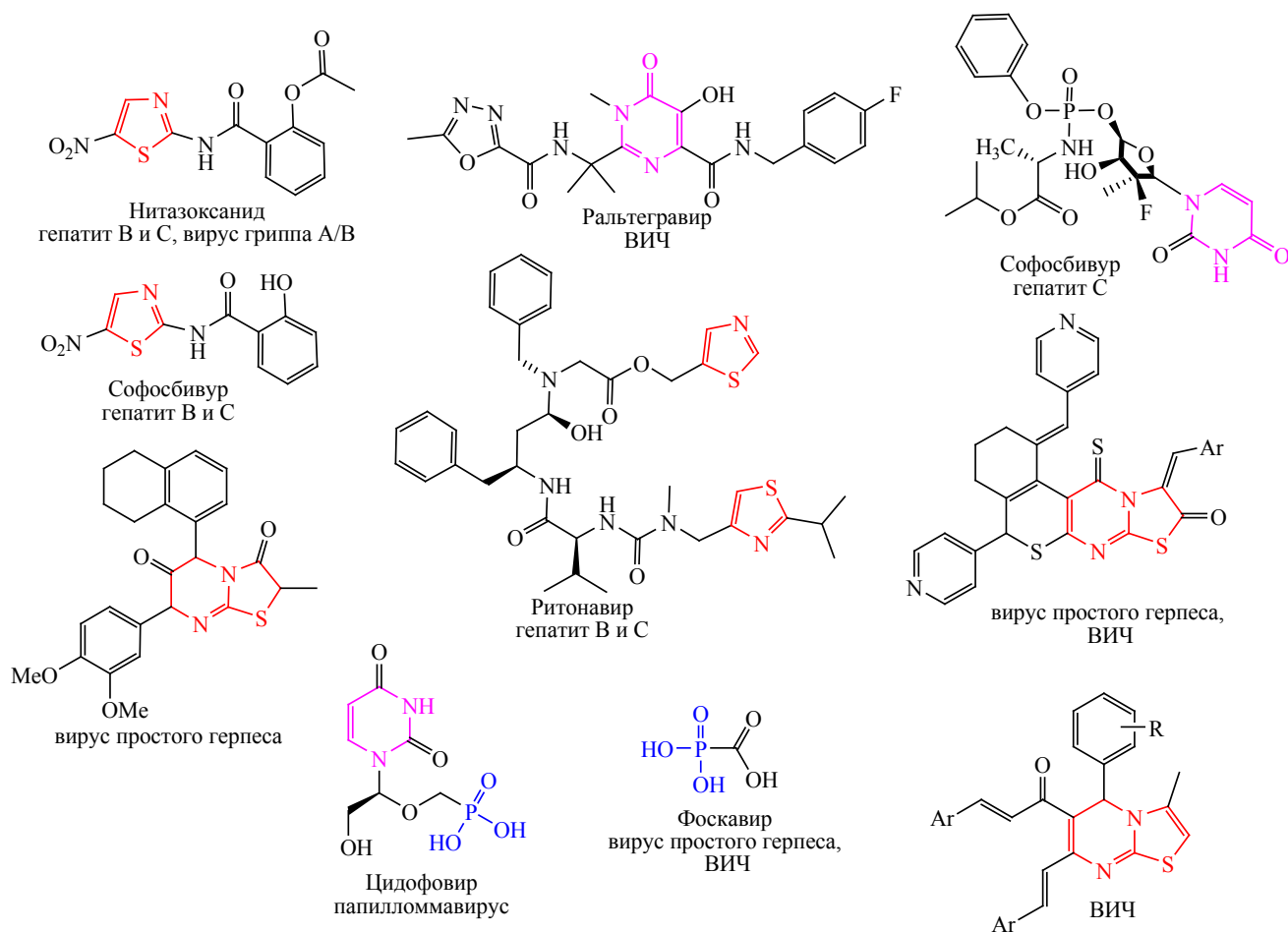
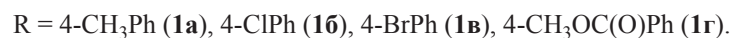
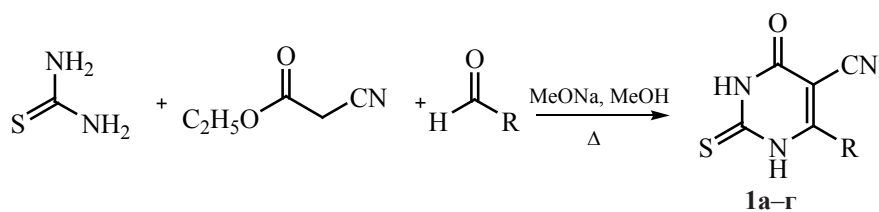


Схема 2.

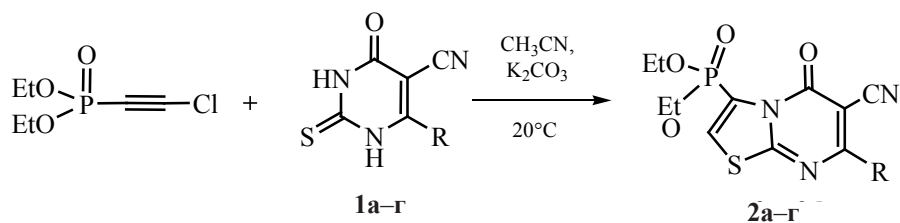


разнообразна, ее изучение актуально и может привести к новым неожиданным результатам.

В представленной работе нами изучены особенности взаимодействия хлорэтинфосфоната с рядом 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов, а также изучена цитотоксичность и противовирусная ак-

тивность исходных соединений и их фосфонилованных производных. Установлено, что независимо от природы арильного заместителя реакция 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов с диэтилхлорэтинилфосфонатами протекает с высокой хемо- и региоселективностью, приводя к образованию

Схема 3.



R = 4-CH₃Ph (а), 4-ClPh (б), 4-BrPh (в), 4-CH₃OC(O)Ph (г).

диэтил-(6-циано-5-оксо-7-арил-5H-тиазоло[3,2-a]-пиримидин-3-ил)фосфонатов **2а–г** с выходом 62–90% (схема 3). Строение полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P.

Результаты по изучению противовирусной активности полученных соединений в отношении вируса гриппа А, а также их цитотоксичность в отношении клеточной культуры MDCK представлена в табл. 1. Установлено, что исходные 6-арил-5-циано-2-тиоурацилы **1а–г** обладают низкой цитотоксичностью. Введение фосфонатной группы приводит к некоторому повышению цитотоксичности, что особенно видно при сравнении значений для пар соединений **1а–2а** и **1г–2г**. В обоих случаях цитотоксичность препаратов возрастала. Из данных, представленных в табл. 1, видно, что исследованные соединения не обладают противовирусной активностью в отношении исследуемого вируса гриппа. Большую активность проявило соединение **2б**, содержащее в бензольном кольце атом хлора в четвертом положении. В проведенных ранее исследованиях [11] наибольшую актив-

ность проявляли соединения, в бензольном кольце которых содержалось два атома хлора, один из которых находился в положении 4. Эти результаты позволяет сделать предположение о влиянии данного атома в появлении противовирусной активности. Исследования в отношении других вирусов продолжаются в настоящее время.

Таким образом, осуществлен синтез ряда 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов и их фосфорилированных производных. Установлено, что реакция протекает с высокой регио- и хемоселективностью, приводя к образованию продукта циклизации с участием атома азота N³. Для всех полученных 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов и их фосфорилированных производных определена цитотоксичность и противовирусная активность в отношении вируса гриппа А (H₁N₁).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ³¹P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на частотах 400.17 (¹H), 100.62 (¹³C), 161.98 МГц

Таблица 1. Противовирусная активность соединений **1а–г** и **2а–г** в отношении вируса гриппа А и цитотоксичность в отношении клеточной культуры MDCK

Препарат	CC ₅₀	IC ₅₀	SI
1а	>1000	>300	3.3
1б	>1000	>300	3.3
1в	>1000	>300	3.3
1г	146.6	>147	<1
2а	498	>300	<1.7
2б	>1000	170.3	>5.8
2в	>1000	>300	3.3
2г	76.3	>77	<1

(^{31}P). Масс-спектроскопические исследования были проведены на приборе Bruker micrOTOF. Температуры плавления измеряли на столике Кофлера (VEB Wägetechnik Rapido, РНМК 81/2969).

Общая методика получения соединений 1а–г. К раствору 0.02 моль метилата натрия в 20 мл абсолютированного метанола добавляли 0.02 моль тиомочевины, 0.02 моль соответствующего ароматического альдегида и 0.02 моль этилового эфира цианоуксусной кислоты. Смесь кипятили в течение 12–18 ч при постоянном перемешивании. После охлаждения смесь выливали в ледяную воду и подкисляли концентрированной соляной кислотой до кислой реакции среды. Осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этилового спирта.

4-Оксо-2-тио-6-(4-толил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (1а). Выход 88%, белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.38 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.57 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 13.14 с (1H, NH), 13.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 30.73 (C^{14}), 90.39 (C^5), 114.89 (C^7), 126.40 (C^{Ar}), 128.78 (C^{Ar}), 129.00 (C^{Ar}), 142.51 (C^{Ar}), 158.59 (C^6), 160.93 (C^4), 176.22 (C^2).

6-(4-Хлорфенил)-4-оксо-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (1б). Выход 83%, белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.68 м (4H, H^{Ar}), 13.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 91.08 (C^5), 114.56 (C^7), 128.16 (C^{Ar}), 128.61 (C^{Ar}), 130.77 (C^{Ar}), 136.94 (C^{Ar}), 158.38 (C^6), 159.91 (C^4), 176.16 (C^2).

6-(4-Бромфенил)-4-оксо-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (1в). Выход 81%, белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.62 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 7.80 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 13.21 с (1H, NH), 13.37 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 90.97 (C^5), 114.64 (C^7), 125.86 (C^{Ar}), 130.87 (C^{Ar}), 131.55 (C^{Ar}), 132.50 (C^{Ar}), 158.44 (C^6), 160.07 (C^4), 176.25 (C^2).

6-(4-Карбометокси)-4-оксо-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (1г). Выход 91%, белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.82 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 8.11 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 13.22 с (1H, NH), 13.45 с

(1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 52.58 (C^{14}), 91.28 (C^5), 114.46 (C^7), 129.08 (C^{Ar}), 129.33 (C^{Ar}), 132.48 (C^{Ar}), 158.36 (C^{Ar}), 160.09 (C^6), 166.48 (C^4), 176.22 (C^2).

Общая методика получения соединений 2а–г. Смесь 0.001 моль диэтилхлорэтинфосфоната, 0.001 моль соответствующего 2-тиоурацила 1а–г и 0.0012 моль карбоната калия в 10 мл безводного ацетонитрила интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 2–3 ч. Степень протекания реакции контролировали методом ЯМР ^{31}P . По окончании реакции смесь фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этилацетата.

Диэтил-{5-оксо-7-(*n*-толил)-6-циано-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил}фосфонат (2а). Выход 79%, белые кристаллы, т. пл. 183°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 т (6H, $\text{H}^{18,20}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 2.41 с (3H, H^{21}), 4.21–4.23 м (4H, $\text{H}^{17,19}$), 7.40 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 7.87 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 8.28 д (1H, H^2 , $^3J_{\text{HP}}$ 7.3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 16.21 д ($\text{C}^{18,20}$, $^3J_{\text{CP}}$ 6.4), 21.10 (C^{21}), 63.61 д ($\text{C}^{17,19}$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.0), 89.06 (C^6), 116.14 (C^{10}), 127.19 д (C^3 , $^1J_{\text{CP}}$ 216.6), 128.82 (C^{Ar}), 129.23 (C^{Ar}), 129.90 д (C^2 , $^2J_{\text{CP}}$ 13.9), 132.16 (C^{Ar}), 142.09 (C^{Ar}), 157.06 (C^7), 165.89 (C^5), 166.87 д (C^9 , $^3J_{\text{CP}}$ 9.6). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 0.48 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 404.0828 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$: 403.0832).

Диэтил-{5-оксо-7-(4-хлорфенил)-6-циано-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил}фосфонат (2б). Выход 90%, белые кристаллы, т. пл. 202°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 т (6H, $\text{H}^{18,20}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 4.21–4.23 м (4H, $\text{H}^{17,19}$), 7.68 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 7.96 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 8.31 д (1H, H^2 , $^3J_{\text{HP}}$ 7.4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 16.20 д ($\text{C}^{18,20}$, $^3J_{\text{CP}}$ 6.3), 63.64 д ($\text{C}^{17,19}$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.0), 89.69 (C^6), 115.83 (C^{10}), 127.26 (C^3 , $^1J_{\text{CP}}$ 216.4), 128.84 (C^{Ar}), 130.18 д (C^2 , $^2J_{\text{CP}}$ 14.4), 130.63 (C^{Ar}), 133.82 (C^{Ar}), 136.61 (C^{Ar}), 156.89 (C^7), 164.83 (C^5), 167.10 д (C^9 , $^3J_{\text{CP}}$ 9.5). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 0.41 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 446.0072 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{PS}$: 423.01133).

Диэтил-{7-(4-бромфенил)-5-оксо-6-циано-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил}фосфонат (2в). Выход 62%, белые кристаллы, т. пл. 225°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 т (6H, $\text{H}^{18,20}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 4.21–4.23 м (4H, $\text{H}^{17,19}$), 7.82 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 7.88 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 8.31 д (1H, H^2 , $^3J_{\text{HP}}$ 7.3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 16.22 д ($\text{C}^{18,20}$, $^3J_{\text{CP}}$ 6.3), 63.66 д ($\text{C}^{17,19}$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.0), 89.68 (C^6), 115.85 (C^{10}), 125.58 (C^{Ar}), 127.26 д (C^3 , $^1J_{\text{CP}}$ 216.5), 130.20 д (C^2 , $^2J_{\text{CP}}$ 13.9), 130.79 (C^{Ar}), 131.80 (C^{Ar}), 134.20 (C^{Ar}), 156.90 (C^7), 164.96 (C^5), 167.14 д (C^9 , $^3J_{\text{CP}}$ 9.5). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 0.42 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 491.9376 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{PS}$: 468.9575).

Диэтил-{7-(4-карбометоксифенил)-5-оксо-6-циано-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил}-фосфонат (2г). Выход 83%, белые кристаллы, т. пл. 207°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.39 т (6H, $\text{H}^{18,20}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 3.93 с (3H, H^{21}), 4.37–4.39 м (4H, $\text{H}^{17,19}$), 7.97 д (1H, H^2 , $^3J_{\text{HP}}$ 7.4), 8.06 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.2), 8.15 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 16.53 д ($\text{C}^{18,20}$, $^3J_{\text{CP}}$ 6.4), 52.55 (C^{21}), 64.70 д ($\text{C}^{17,19}$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.3), 91.65 (C^6), 114.80 (C^{10}), 127.64 д (C^2 , $^2J_{\text{CP}}$ 13.1), 129.18 (C^{Ar}), 129.61 д (C^3 , $^1J_{\text{CP}}$ 215.5), 129.89 (C^{Ar}), 133.06 (C^{Ar}), 138.67 (C^{Ar}), 156.72 (C^7), 165.82 (C^5), 166.02 д (C^9 , $^3J_{\text{CP}}$ 9.6). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} –0.39 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 470.0360 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}$: 447.0552).

Определение цитотоксичности препаратов.

Разведение препаратов проводили в поддерживающей питательной среде для клеток MDCK. Состав поддерживающей среды: на 100 мл среды альфа-МЕМ (питательная среда альфа-МЕМ с глутамином, Биолот, Санкт-Петербург) вносили 1 мл раствора антибиотика (ципрофлоксацин, Синтез, Курган) и 0.1 мл раствора ТРСК-трипсина (конечная концентрация в среде – 2 мкг/мл, кат. номер T1426, Sigma, Германия). Готовили серию двукратных последовательных разведений препаратов (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 7.8 мкг/мл соответственно).

Односуточную культуру клеток MDCK, выращенную на 96-луночных планшетах (Nunc, Дания), концентрация клеток (10^4 /лунку планшета) проверяли визуально в инвертированном микроскопе на целостность монослоя. В работу отбирали планшеты, где сомкнутость клеток составляла 95% и выше. Планшеты двукратно отмывали теплой

средой альфа-МЕМ, не содержащей сыворотки, после чего на клетки монослоя в планшете вносили разведения препаратов в соответствующей концентрации в объеме 100 мкл в каждую лунку в 3 повторах на каждую тестируемую концентрацию. Планшеты инкубировали 24 ч при 37°C в присутствии 5% CO_2 . На конечном сроке проводили оценку результата визуально в инвертированном микроскопе, оценивая состояние монослоя в присутствии разных концентраций препарата по сравнению с клетками в контрольных лунках.

Оценку жизнеспособности клеток вели при помощи микротетразолиевого теста (МТТ). Раствор МТТ готовили в физиологическом растворе в концентрации 0.5 мг/мл. Перед внесением раствора МТТ клетки промывали 0.1 мл физиологического раствора. Далее вносили 0.1 мл раствора МТТ в каждую лунку. После 1.5 ч контакта МТТ при 37°C при концентрации CO_2 5% с клетками лунки промывали и заливали 0.1 мл этилового спирта (96%), после чего оптическую плотность в лунках измеряли на ридере Victor 2 1440 (Perkin-Elmer, США) при длине волны 535 нм. Основываясь на полученных данных, рассчитывали CC_{50} , т. е. дозу препарата в лунке, при которой погибает 50% клеток с помощью метода нелинейной регрессии.

Определение противовирусной активности препаратов. Клетки MDCK (посевная концентрация 3×10^5 кл/мл) были рассеяны по 100 мкл/лунку в плоскодонные планшеты 96ЛП и инкубированы 24 ч при 37°C (5% CO_2). Через 24 ч по достижении 100% конfluenceности монослоя клетки были однократно промыты поддерживающей средой по 100 мкл/лунку. Для анализируемых веществ готовили серию трехкратных разведений таким образом, чтобы максимальная концентрация соответствовала CC_{50} , после чего готовили разведение вируса гриппа штамма A/PR/8/34 (H_1N_1), соответствующее множественности заражения (m.o.i) 1. Далее 200 мкл соответствующего разведения препарата в удвоенной концентрации смешивали с 200 мкл разведения вируса, для контроля вируса вместо разведения препарата использовали 200 мкл поддерживающей среды. Данную смесь вносили по 100 мкл в лунки 96ЛП по 4 повторности на каждое разведение препарата и инкубировали 1 ч при 37°C (5% CO_2). По истечении часа клет-

ки были однократно промыты поддерживающей средой по 100 мкл/лунку и после чего в лунки, за исключением лунок с контролем вируса, добавляли 100 мкл препарата в соответствующей концентрации. Далее клетки инкубировали 24 ч при 37°C (5% CO₂). Через 24 ч отбирали культуральную жидкость из каждой лунки и делали общий сток для каждой концентрации препарата и также контроля вируса. Далее готовили серию десятикратных разведений каждого стока от 10⁻¹ до 10⁻⁷, вносили по 100 мкл в лунки 96ЛП с суточной культурой клеток МДСК по 2 повторности на каждое разведение и инкубировали 72 ч при 37°C (5% CO₂). Титр вируса определяли с помощью реакции гемагглютинации (РГА). Через 72 ч отбирали по 90 мкл культуральной среды и вносили ее в круглодонный планшет 96ЛП для иммунологических реакций (Медполимер, РФ). Затем в этот же круглодонный планшет вносили по 90 мкл 1%-ной суспензии куриных эритроцитов в физиологическом растворе и оставляли при комнатной температуре на 40 мин. По истечении данного времени производили учет результатов. Основываясь на полученных данных, рассчитывали IC₅₀ (дозу препарата, при которой титр вируса снижается вдвое).

По результатам экспериментов по определению цитотоксичности и противовирусной активности соединений рассчитывали такой показатель, как SI (химиотерапевтический индекс), равный отношению CC₅₀ к IC₅₀. Перспективными считают препараты, имеющие SI более 10.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бабушкина Анастасия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6454-6465>

Питерская Юлия Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-9904>

Штро Анна Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-1881>

Егоров Дмитрий Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3744-9306>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства науки и высшего образования (№ 785.00.X6019) с использованием оборудования Инжинирингового

центра Санкт-Петербургского государственного технологического института, а также оборудования Ресурсного центра «Методы анализа состава вещества» Санкт-Петербургского государственного университета при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00365).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gore R.P., Rajput A.P. // Drug Invention Today 2013. Vol. 5. Is. 2. P. 148. doi 10.1016/j.dit.2013.05.010
2. Aparna E.P., Devaky K.S. // ACS Comb. Sci. 2019. Vol. 21. N 2. P. 35. doi 10.1021/acscombsci.8b00172
3. Mahfoudh M., Abderrahim R., Leclerc E., Campagne J.-M. // Eur. J. Org. Chem. 2017. Vol. 2017. N 20. P. 2856. doi 10.1002/ejoc.201700008
4. Bhat A.R., Dongre R.S., Naikoo G.A., Hassan I.U., Ara T. // J. Taibah Univ. Sci. 2017. Vol. 11. N 6. P. 1047. doi 10.1016/j.jtusci.2017.05.005
5. Kumar S., Deep A., Narasimhan B. // Cur. Bioactive Compd. 2019. Vol. 15. N 3. P. 289. doi 10.2174/1573407214666180124160405
6. Bhat A.R. // Org. & Med. Chem. Int. J. 2017. Vol. 2 N 2. P. 555581. doi 10.19080/OMCIJ.2017.02.555581
7. Prachayasittikul S., Pingaew R., Worachartcheewan A., Sinthupoom N., Prachayasittikul V., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. // Mini-Rev. Med. Chem. 2017. Vol. 17. N 10. P. 869. doi 10.2174/1389557516666160923125801
8. Jubeen F., Iqbal S.Z., Shafiq N., Khan M., Parveen S., Iqbal M., Nazir A. // Synth. Commun. Vol. 48. N 6. P. 601. doi 10.1080/00397911.2017.1408840
9. Kidwai M., Saxena S., Mohan R., Venkataramanan R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 2002. Vol. 1. P. 1845. doi 10.1039/b205539m
10. Kaskevich K.I., Babushkina A.A., Gurzhiy V.V., Egorov D.M., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Beilstein J. Org. Chem. 2020. Vol. 16. P. 1947. doi 10.3762/bjoc.16.161
11. Babushkina A.A., Dogadina A.V., Egorov D.M., Piteraskaia J.L., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Galochkina A.V., Kornev A.A., Boitsov V.M. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. P. 2203. doi 10.1007/s00044-021-02801-x

Synthesis, Phosphonylation and Anti-Viral Activity of Some 6-Aryl-5-cyano-2-thiouracils

A. A. Babushkina^a, Yu. L. Piterskaya^b, A. A. Shtro^c, Yu. V. Nikolaeva^c, A. V. Galochkina^c,
A. M. Klabukov^c, and D. M. Egorov^{b,*}

^a St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

^b St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

^c A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, 197376 Russia

*e-mail: diavoly@mail.ru

Received October 14, 2021; revised November 18, 2021; accepted November 29, 2021

A series of 6-aryl-5-cyano-2-thiouracils was synthesized, the reaction of which with diethyl chloroethynylphosphonate selectively leads to the formation of new 3-phosphonylated thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines. For the starting 6-aryl-5-cyano-2-thiouracils and their phosphonylated derivatives, antiviral activity against influenza A (H₁N₁) virus and cytotoxicity were studied.

Keywords: thiouracil, phosphonylation, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, antiviral activity, cytotoxicity, influenza virus