

АННОТАЦИЯ

Объектом исследования в представленной работе является применение оксона в качестве окисляющего агента в синтезе 2-сульфонилпиримидинов.

В работе разработан подход к получению пиримидинсульфонов и синтезирован ряд новых соединений, которые охарактеризованы посредством ВЭЖХ, элементного анализа и ЯМР-спектроскопии. Полученные соединения исследованы на цитотоксичность по отношению к 7 типам клеточных линий.

Выпускная работа состоит из 61 страницы, содержит 37 схем химических реакций, 3 рисунка и 15 таблиц, а так же, содержит 83 литературных источника, которых являются зарубежными.

ABSTRACT

The title of the thesis: "Oxone in the synthesis of pyrimidinesulfones". This work is devoted to obtaining new derivatives of 2-sulfonylpyrimidines by oxidation of the corresponding sulfides using oxone. The key issue of the thesis is the development of a methodology for these derivatives. We studied a large literary corpus to find the best synthesis method. Then we perform the experimental part of the work and analyze the substances obtained. The final work consists of an introduction, two chapters, a conclusion, a list of 59 references, all of which are foreign sources.

The text of the work contains 37 schemes of chemical reactions, 75 structural formulas, 15 tables and 3 pictures. The first part of the paper contains some information on the methods of oxidation of organic sulfides by various reagents. The biological activity of some 2-sulfonylpyrimidine derivatives is also considered. In the second part, the synthetic path is chosen and its relevance is proved. Using the example of one of the target products, its NMR spectra are considered. The experimental part describes the procedures for the synthesis of the starting compounds and reaction products. All the substances obtained were analyzed by NMR (^1H , ^{13}C , ^{19}F).

In conclusion, we emphasize that a synthetic approach to the design of these 2-sulfonylpyrimidine derivatives was developed, and a number of new compounds were obtained. It can be further functionalized to obtain biologically active substances.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1 Методы окисления сульфидов до сульфонов	7
1.1.1 Использование перекисей	7
1.1.1.1 Использование соединений переходных металлов в качестве катализаторов .	8
1.1.1.2 Использование комплекса с карбамидом	10
1.1.1.3 Использование соединений фосфора.....	11
1.1.2 Использование перкислот	11
1.1.3 Использование перманганата калия	12
1.1.4 Использование галогенов и их производных	12
1.1.5 Использование оксона	15
1.2 Биологическая активность производных пиримидинсульфона	26
1.2.1 Противоопухолевая активность.....	26
1.2.1.1 Активность к гену p53	26
1.2.1.2 Ингибирование РКМ2	29
1.2.2 Противовирусная активность.....	30
1.2.3 Антитромбоцитарная активность	34
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	36
2.1 Синтез производных пиримидинсульфонов	36
2.2 Биологические испытания	40
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	45
3.1 Реагенты и оборудование.....	45
3.2 Получение исходных соединений	46
3.3 Синтез целевых соединений	47
3.4 Биологические испытания	54
3.4.1 Культивирование клеток	54
3.4.2 Исследование цитотоксичности	54
ВЫВОДЫ	55
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ	56

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей работе применяют следующие сокращения и термины:

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДАБЦО	1,4-дiazобикакло[2.2.2]октан
ДБУ	дiazабикаклоундецен
ДМАП	4-диметиламинопиридин
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭА	диэтиламин
РНК	рибонуклеиновая кислота
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
АА	арахидоновая кислота
АДР	аденозиндифосфат
DCE	1,2-дихлорэтан
ЕС	1,3-диоксолан-2-он
mCPBA	<i>мета</i> -хлорнадбензойная кислота
P2Y	семейство пуриnergических рецепторов
PC	4-метил-1,3-диоксолан-2-он
PKM2	пируваткиназа M2
TAPC	1,3,5-триазо-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-тетрахлорид
TNBC	тройной негативный рак молочной железы
UHP	гидроперит

ВВЕДЕНИЕ

Создание эффективных лекарственных средств является одной из приоритетных областей в современной фармацевтической индустрии. На протяжении последних лет актуальным остается использование изученных биологически активных веществ в качестве основы для создания новых структур. Поиск соединений, близких по структуре к природным производным пириимидина, является одним из перспективных направлений в данной области [1]. Данный факт объясняется тем, что препараты на основе производных пириимидина проявляют противовирусные, противоопухолевые и многие другие свойства [1,2].

Не менее важным является изучение свойств сульфонов в качестве прекурсоров в органическом синтезе [3] и биологически активных соединений, так как в ходе исследований показано, что структуры, содержащие сульфонильную группу, проявляют ряд важных биологических свойств: противоопухолевые, антибактериальные, анестетические, противовирусные и другие [4]. Сульфоны обладают значительной липофильностью, что дает всей структуре хорошие данные фармакинетики.

Ряд последних исследований подтверждает, что использование пириимидинового кольца совместно с сульфонильной группой является перспективным сочетанием в современном дизайне лекарственных средств [5–7].

Наиболее удобным методом синтеза пириимидинсульфонов является окисление соответствующих сульфидов с применением различных окислителей. Оксон является наиболее практичной альтернативой окисляющего агента в органическом синтезе. Актуальность данного способа окисления обусловлена тем, что метод характеризуется, универсальностью, селективностью, экологичностью и коммерческой доступностью оксона [8].

Целью данной работы является: поиск оптимальных условий синтеза пириимидинсульфонов путем окисления соответствующих сульфидов оксоном и исследование полученных соединений на цитотоксичность.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Разработать эффективный подход к получению производных пириимидинсульфонов, применяя оксон в качестве окисляющего агента.
2. Получить серии сульфонов, имеющие две основные структуры: 4-амино-2-(алкилсульфонил)-6-арилпириимидин-5-карбонитрилы и 2-(алкилсульфонил)-4-арил-6-(пирролидин-1-ил)пириимидин-5-карбонитрилы.
3. Исследовать серии полученных пириимидинсульфонов на цитотоксичность относительно 7 клеточных линий.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

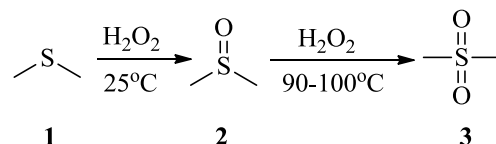
1.1 Методы окисления сульфидов до сульфонов

В рамках концепции «зеленой» химии [9] предполагается замена токсичных органических растворителей на альтернативные нетоксичные среды, так же поощряются процессы, проходящие без участия катализатора. Наиболее простым и селективным методом получения сульфоксидов и сульфонов является окисление сульфидов различными окисляющими агентами, такими как перекись водорода, перкислоты[10–13], поливалентный йод и другие производные галогенов[14–17], также применяются многие другие окислители[18–20]. Использование таких реагентов сопровождается рядом недостатков с точки зрения токсичности и ограничения использования тяжелых металлов. В большинстве случаев применяются катализаторы на основе переходных металлов, например Mn, Os, V, W и другие[21–24]. Условия проведения окисления могут варьироваться в широком спектре: могут быть использованы условия межфазного катализа[25], может изменяться уровень pH среды реакционной смеси, используются различные промоторы[25], ионообменные смолы и полимеры[26]. Вследствие чего, требуется простой, удобный, селективный, экологически безопасный метод окисления сульфидов.

1.1.1 Использование перекисей

Сульфиды легко окисляются при действии перекиси водорода. В мягких условиях окисление приводит к получению сульфоксида, а при более жестких условиях – к сульфону. Например, при окислении диметилсульфида **1** образуются сульфоксид **2** и сульфон **3** (Схема 1).

Схема 1



Для увеличения селективности реакции, ее выхода и скорости применяют различные катализаторы, например, соли металлов, такие как: TaCl₅, Na₂WO₄ и другие.

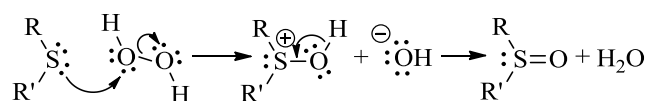
Механизм окисления пероксидом водорода включает в себя две стадии и обобщенно его можно записать, как[27]:

1) Окисление сульфида до сульфоксида

На первом этапе реакции атом серы атакует атом кислорода пероксидной группы. Разрыв пероксидной связи приводит к образованию гидроксид-аниона и сульфоксида,

протонированного по атому кислорода. Вследствие быстрого протонного перехода образуется сульфоксид и вода (Схема 2).

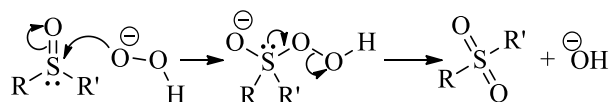
Схема 2



2) Окисление сульфоксида до сульфона

В кислой или нейтральной среде реакция проходит по аналогичному механизму, как окисление сульфида. Но в основной среде происходит нуклеофильная атака аниона по атому серы (Схема 3).

Схема 3

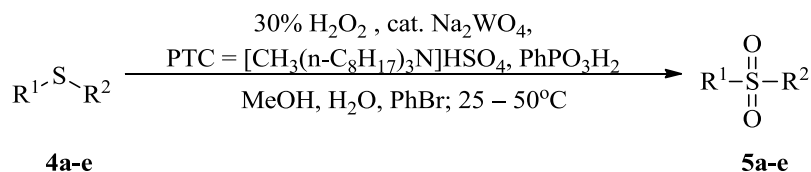


1.1.1.1 Использование соединений переходных металлов в качестве катализаторов

Вольфрам

Эффективный метод окисления, не затрагивающий заместители, основан на использовании перекиси водорода и вольфрамового катализатора. Этот способ экологичен и экономически выгоден для предприятий. В данном синтезе используется межфазный катализатор – четвертичная соль аммония, промотор – фенилфосфористая кислота, катализатор – вольфрамат натрия, в качестве растворителя использованы: метанол, вода и бромбензол (Схема 4)[25].

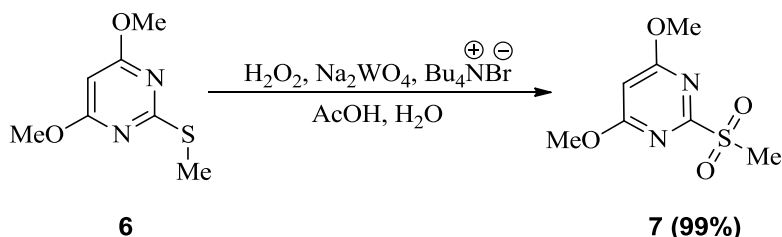
Схема 4



5a: R¹=Ph, R²=Ph, yield=96%; **5b:** R¹=4-NO₂C₆H₄, R²=4-NO₂C₆H₄, yield=93%; **5c:** R¹=Allyl, R²=Allyl, yield=97%; **5d:** R¹=Bu, R²=Bu, yield=95%; **5e:** R¹=Ph, R²=Me, yield=97%

Синтез гербицида 4,6-диметокси-2-метилсульфонилпиримидина**7**, используемого для борьбы с сорняками на плантациях риса в промышленных масштабах, также осуществлен с применением реакции окисления сульфида до сульфона при помощи перекиси водорода с ванадиевым катализатором. Реакция проведена с количественным выходом (Схема 5) [28].

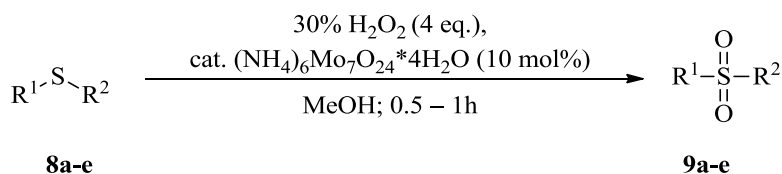
Схема 5



Молибден

Метод с использованием гептамолибдата аммония оказался достаточно эффективным. Эксперимент проведен на различных субстратах, содержащих чувствительные группы, такие как: аллильная, пропаргиловая, гидроксильная и карбонильная, пиридиновая и нитрильная. Реакция осуществлялась за короткое время и приводила к количественным выходам соединений **9a-e** (Схема 6) [29].

Схема 6

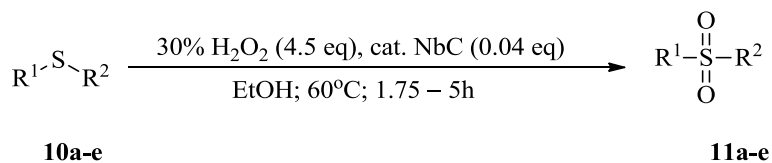


9a: R¹=Ph, R²=Propargyl, yield=99%; **9b:** R¹=Ph, R²=Et, yield=100%; **9c:** R¹=Ph, R²=Ph, yield=99%; **9d:** R¹=Bn, R²=Et, yield=97%; **9e:** R¹=Ph, R²=Allyl, yield=92%

Ниобий

Использование карбида ниобия при окислении сульфидов **10a-e** перекисью водорода увеличивает выход соответствующих сульфонов **11a-e**. Преимущество данного метода заключается в возможности многократного восстановления и использования такого катализатора без потери его активности. Реакция была исследована для метилфенилсульфида в различных растворителях, при разных количествах перекиси водорода и катализатора – во всех случаях наблюдался ~100% выход. При рассмотрении реакции на различных субстратах выход оказался количественный (Схема 7) [30].

Схема 7

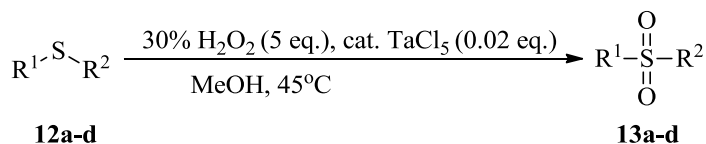


11a: R¹=Ph, R²=Me, yield=98%; **11b:** R¹=Ph, R²=Allyl, yield=97%; **11c:** R¹=4-MeOC₆H₄, R²=Me, yield=98%; **11d:** R¹=Ph, R²=Bn, yield=96%; **11e:** R¹=Bn, R²=Bn, yield=93%

Тантал

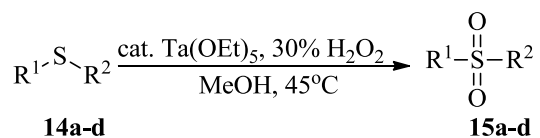
Исследование реакции сульфидов **12a-d**, **14a-d** с 30% перекисью водорода, катализируемой хлоридом или этилатом тантала (V) в различных растворителях, показало, что в ацетонитриле, изопропанол и в трет-бутаноле селективно и с большими выходами образуется соответствующие сульфоксиды, а при использовании в качестве растворителя метанола – с большими выходами получались сульфоны **13a-d** (Схема 8), **15a-d** (Схема 9)[31].

Схема 8



13a: R¹=Ph, R²=Allyl, yield=99%; **13b**: R¹=Ph, R²=Bn, yield=96%; **13c**: R¹=Bn, R²=Bn, yield=99%; **13d**: R¹=Bn, R²=Me, yield=97%

Схема 9

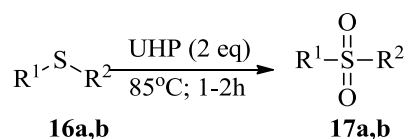


15a: R¹=Ph, R²=Me, yield=99%; **15b**: R¹=Ph, R²=Allyl, yield=100%; **15c**: R¹=Ph, R²=Bn, yield=99%; **15d**: R¹=Bn, R²=Bn, yield=97%;

1.1.1.2 Использование комплекса с карбамидом

Эффективным способом окисления сульфидов до сульфоксидов и сульфонов является использование коммерчески доступного комплекса мочевины и перекиси водорода. Метод имеет преимущество в промышленном использовании по сравнению со стандартными методами гетерогенного и гомогенного катализа окисления. Использование такого комплекса повышает экологичность процесса, делает его более экономичным и доступным (Схема 10)[32].

Схема 10

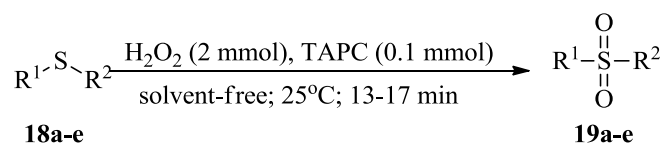


17a: R¹=Ph, R²=Me, yield=87%;
17b: R¹=Bn, R²=Me, yield=90%;

1.1.1.3 Использование соединений фосфора

1,3,5-Триазо-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-тетрахлорид является эффективным промотором для окисления сульфидов. Основными преимуществами метода являются: высокие выходы, короткое время реакции, легкое выделение продуктов, отсутствие необходимости использования растворителя. Реакция проходит в мягких условиях. В данном методе не используется растворитель, что снижает количество отходов и делает его более экологичным, кроме того отсутствие растворителя значительно сокращает время реакции за счет высокой концентрации реагентов (Схема 11)[33].

Схема 11



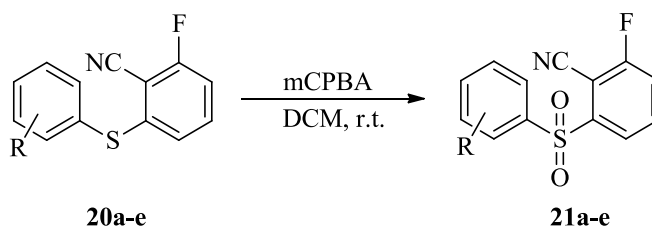
19a: R¹=Ph, R²=Bn, yield=99%; **19b:** R¹=Ph, R²=4-NO₂C₆H₄, yield=96%; **19c:** R¹=Bn, R²=4-BrC₆H₄CH₂, yield=93%; **19d:** R¹=Ph, R²=Ph, yield=95%; **19e:** R¹=4-MeOC₆H₄, R²=4-MeOC₆H₄, yield=97%

1.1.2 Использование перкислот

Наиболее используемая перкислота –*мета*-хлорпербензойная кислота. Ее применение приводит к хорошим и количественным выходам в зависимости от строения субстрата.

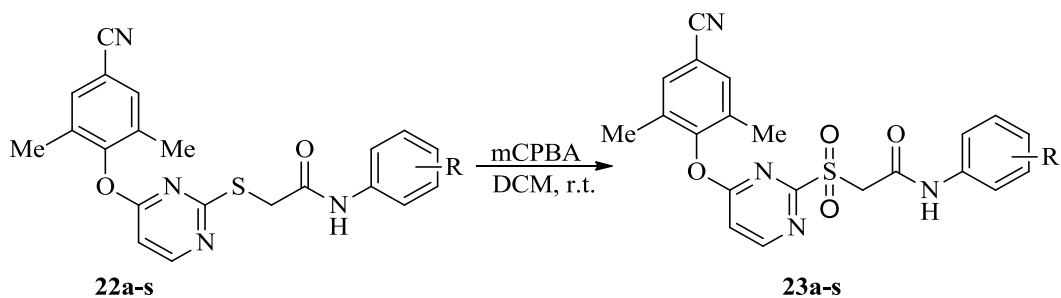
В синтезе противовирусных препаратов, действующих на ВИЧ-1, серии 2-(арилсульфонил)бензонитрилов **21a-e** (Схема 12)[34] и серии 2-сульфонилпиримидинов **23a-s** (Схема 13) [35] использован подход к окислению сульфидов с помощью перкислоты с высокими и хорошими выходами соответственно.

Схема 12



21a: R=H, yield=88%; **21b:** R=4-MeO, yield=86%;
21c: R=4-Me, yield=83%; **21d:** R=2-Cl, yield=89%;
21e: R=3-CF₃, yield=94%

Схема 13

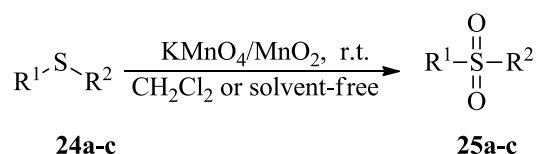


23a: R=H, yield=52%; **23b:** R=3-Me, yield=54%; **23c:** R=4-Me, yield=57%; **23d:** R=3,4-DiMe, yield=58%; **23e:** R=4-MeO, yield=59%; **23f:** R=2-F, yield=61%; **23g:** R=3-F, yield=57%; **23h:** R=4-F, yield=55%; **23i:** R=2-Cl, yield=56%; **23j:** R=3-Cl, yield=59%; **23k:** R=4-Cl, yield=62%; **23l:** R=2,4-DiCl, yield=64%; **23m:** R=3,4-DiCl, yield=49%; **23n:** R=3,5-DiCl, yield=57%; **23o:** R=4-Br, yield=56%; **23p:** R=4-CN, yield=58%; **23q:** R=2-F-4-CN, yield=49%; **23r:** R=3-NO₂, yield=59%; **23s:** R=4-NO₂, yield=56%

1.1.3 Использование перманганата калия

Перманганат, нанесенный на диоксид марганца, может быть эффективно использован для окисления органических соединений в гетерогенных условиях или при отсутствии растворителя. Остаток диоксида марганца после реакции, подлежит переработке. Использование этого подхода сокращает время реакции и снижает количество побочных продуктов (Схема 14, Таблица 1)[36].

Схема 14



25a: R¹=Ph, R²=Me; **25b:** R¹=Ph, R²=Ph;
25c: R¹=Bn, R²=Ph; **25d:** R¹=Et, R²=Et;
25e: R¹=Bu, R²=Bu; **25f:** R¹=Pr, R²=Pr

Таблица 1 – Данные окисления перманганатом калия с растворителем и без него.

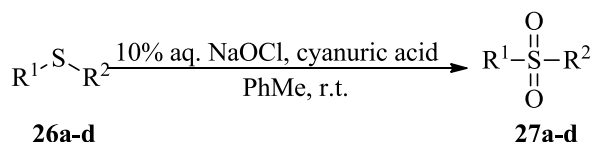
№	CH ₂ Cl ₂		Без растворителя	
	Время, час	Выход, %	Время, час	Выход, %
25a	3	93	0.5	83
25b	8	94	1	90
25c	29	72	4	82
25d	3.5	90	0.3	84
25e	4	92	0.75	90
25f	4.5	86	0.5	79

1.1.4 Использование галогенов и их производных

Применение гипохлорита натрия

Водный гипохлорит натрия в присутствии каталитического количества циануровой кислоты эффективно окисляет сульфиды до сульфоксидов и сульфонов. Окисление проходит в условиях межфазного катализа с высокими выходами (Схема 15) [37].

Схема 15

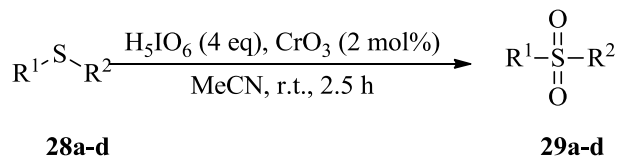


27a: R¹=Ph, R²=Me, yield=96%; **27b:** R¹=4-MeOC₆H₄, R²=Me, yield=96%; **27c:** R¹=4-NO₂C₆H₄, R²=Me, yield=95%; **27d:** R¹=4-ClC₆H₄, R²=Me, yield=98%

Применение йодной кислоты

Использование йодной кислоты в присутствии в качестве катализатора оксида хрома (VI) является высокоэффективным и селективным методом окисления сульфидов **28a-d** до сульфонов **29a-d**. Система обладает высокой окислительной силой и она эффективно окисляет сульфиды, содержащие электрондефицитные заместители (Схема 16) [38].

Схема 16

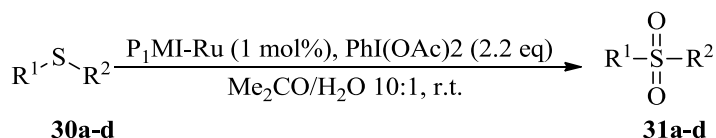


29a: R¹=Ph, R²=CF₃, yield=96%; **29b:** R¹=4-FC₆H₄, R²=CF₃, yield=96%; **29c:** R¹=4-CNC₆H₄, R²=Me, yield=97%; **29d:** R¹=4-NO₂C₆H₄, R²=4-NO₂C₆H₄, yield=97%

Применение йодбензола диацетата

На основе метода полимерно-мицеллярного заключения (PMI) разработаны высокоактивные иммобилизованные рутениевые катализаторы, используемые для окисления спиртов и сульфидов. Катализаторы могут быть регенерированы и использованы повторно многократно до потери активности. В качестве окислителя использован йодбензола диацетат, обладающий поливалентным йодом. Окисление проведено в смеси растворителей ацетон-вода с высокими выходами (Схема 17)[26].

Схема 17

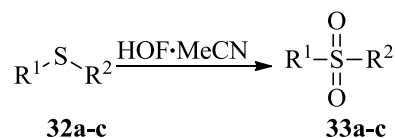


31a: R¹=Ph, R²=Me, yield=100%; **31b:** R¹=Ph, R²=Ph, yield=98%; **31c:** R¹=4-ClC₆H₄, R²=Me, yield=96%; **31d:** R¹=n-Bu, R²=n-Bu, yield=100%

Применение комплекса HOF·MeCN

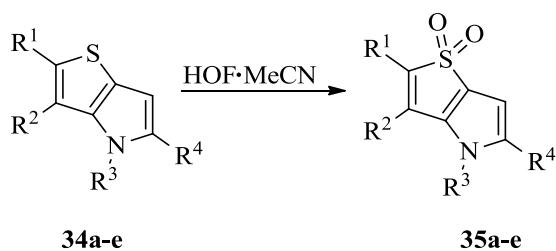
Раствор фторноватистой кислоты в ацетонитриле эффективно окисляет сульфиды в достаточно мягких условиях при комнатной температуре и ниже. Реакция проходит с высокими выходами для большинства субстратов. Превращение сульфидов в соответствующие сульфоны осуществляется в течение нескольких минут при электроакцепторных, электрондонорных (Схема 18) и стерически затрудненных заместителях (Схема 19)[39,40].

Схема 18



33a: R¹=4-MeC₆H₄, R²=Me, yield=100%;
33b: R¹=4-NO₂C₆H₄, R²=Me, yield=99%;
33c: R¹=t-Bu, R²=t-Bu, yield=99%;

Схема 19



35a: R¹=Me, R²=H, R³=H, R⁴=COOEt, yield=90%; **35b:** R¹=Br, R²=Me, R³=H, R⁴=COOEt, yield=85%; **35c:** R¹=t-Bu, R²=t-Bu, R³=Br, R⁴=COOEt, yield=95%; **35d:** R¹=Me, R²=Me, R³=H, R⁴=COOEt, yield=95%; **35e:** R¹=Br, R²=H, R³=COOEt, R⁴=Me, yield=90%;

1.1.5 Использование оксона

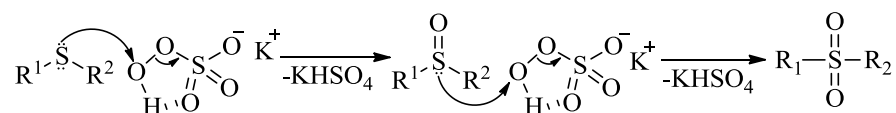
Оксон ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) – это коммерчески доступная соль кислоты Каро (H_2SO_5), представляющая собой белый гранулированный сыпучий твердый пероксимоносульфат калия, который обеспечивает мощное окисление стабильным и простым в обращении способом. Кроме того, побочно образующиеся продукты в большинстве случаев не токсичны. В настоящее время оксон широко применяют для окисления различных субстратов: аминов, спиртов, альдегидов, кетонов, сульфидов[41–43].

Окисление сульфидов проходит селективно с использованием этанола или воды в качестве растворителя. Процесс не требует дополнительного катализатора и в большинстве случаев протекает очень избирательно[44].

Механизм окисления сульфидов

Механизм окисления сульфидов под действием пероксимоносульфата калия включает две стадии: окисление до сульфоксида и далее окисление до сульфона. При этом на скорость реакции влияет растворитель, который сольватирует молекулу пероксимоносульфата с образованием пятичленного кольца (Схема 20).

Схема 20



Обнаружено, что применение воды в качестве растворителя увеличивает эффективность растворения оксона, что, вероятно, повышает выход продукта. Этот эффект связан с образованием межмолекулярных водородных связей. При этом образуется пятичленное кольцо, сочлененное с шестичленным кольцом. Наличие водородных связей облегчает процесс переноса кислорода от пероксимоносульфата к сульфиду и далее аналогично к сульфоксиду, что приводит к ускорению реакции (Схема 21). При использовании этанола в качестве растворителя подобные внутримолекулярные водородные связи образоваться не могут, поэтому в этом случае реакция идет более медленно (Схема 22, Таблица 2)[44].

Схема 21

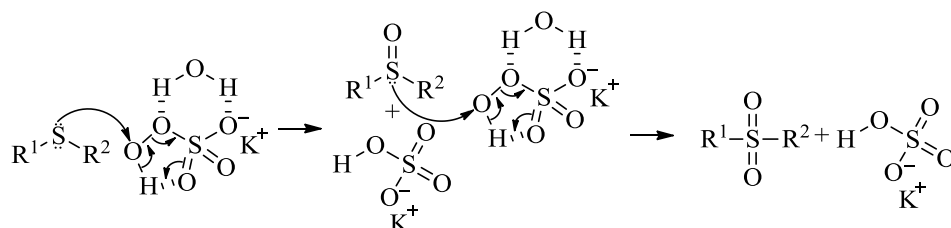


Схема 22

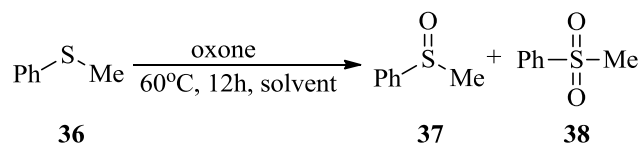


Таблица 2 – Данные окисления с применением оксона в этаноле и в воде.

№	Растворитель	Конверсия, %	Выход, %	
			37	38
1	EtOH	7	6	<1
2	H ₂ O	82	76	5

Влияние продолжительности окисления

Сульфиды могут быть селективно окислены без растворителей до сульфоксидов и сульфонов с использованием небольшого избытка оксона (1.6 экв.) в условиях механического измельчения с высокими выходами и конверсиями субстратов **39-43**. При проведении реакции 30 минут наблюдались низкие выходы сульфона и маленький процент конверсии исходного сульфида, а после 90 минут конверсия была полной и получили количественные выходы (Таблица 3) [45].

Таблица 3 – Данные окисления с применением оксона при разной продолжительности реакции.

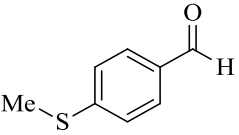
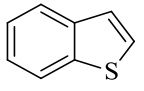
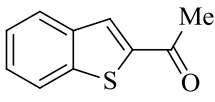
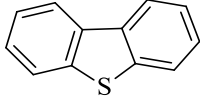
Субстрат	Время, мин	Конверсия, %	Выход, %
 39	30	13	11
	90	100	97
 40	30	35	34
	90	100	96
 41	30	31	27
	90	100	97
 42	30	20	19
	90	100	99

Таблица 3 – Продолжение.

<p style="text-align: center;">43</p>	30	27	25
	90	100	99

Оптимизация условий реакции

Влияние изменения параметров реакции, таких как время, температура, количество оксона, исследовали путем проведения реакции в этаноле и воде, как указано в Таблице 4.

Реакция практически не осуществлялась при 25°C, однако с повышением температуры до 100°C уменьшалась селективность реакции. Оптимальной температурой для синтеза было определено значение 60°C, при которой достигнута умеренная конверсия и хорошая селективность.

С другой стороны на конверсию исходного соединения влияет продолжительность реакции, и она может достигать 90% и больше при увеличении времени реакции с 2 до 12 часов.

Увеличение количества оксона повышает конверсию сульфида, но селективность при этом не изменяется. Однако при эквивалентном соотношении сульфид:оксон реакция проходит за 2 часа с высокой конверсией.

При использовании в качестве растворителя воды преимущественно образовывались соответствующие сульфоны. В этом случае практически полная конверсия и количественный выход наблюдались при 1.5-кратном количестве оксона и при длительности реакции 12 часов (Таблица 4)[44].

Таблица 4 – Данные окисления с применением оксона при оптимизации условий реакции.

№	Растворитель	Соотношение сульфид:оксон	Температура, °C	Время, час	Конверсия, %	Выход, %	
						37	38
1	EtOH	1.00:0.55	25	0.5	9	5	0
2	EtOH	1.00:0.55	60	0.5	51	44	<1
3	EtOH	1.00:0.55	100	0.5	55	48	4
4	EtOH	1.00:0.55	60	12	90	85	2
5	EtOH	1.00:0.60	60	12	>99	89	9
6	EtOH	1.00:1.00	60	2	94	90	8
7	H ₂ O	1.00:1.00	60	2	98	7	89
8	H ₂ O	1.00:1.50	60	12	>99	0	>99

Влияние растворителя

Для определения влияния растворителя на ход окисления в качестве модели субстрата взят тиоанизол. Результаты исследования приведены в Таблице 5. После экспериментов по подбору растворителя обнаружено, что использование менее полярного растворителя (толуол, 1,4-диоксан) ведет к низкому выходу сульфоксида. Другие апротонные растворители (этилацетат, ацетон, пропиленкарбонат, этиленкарбонат, диметоксиэтан, 1,2-дихлорэтан) оказались неэффективными. Высокополярные (ДМФА) и протонные растворители (метанол, уксусная кислота) приводят к высокой конверсии, но низкой селективности. Реакция в ацетонитриле и в этаноле показала высокую конверсию и селективность по отношению к сульфоксиду. Хороший протонный растворитель (вода) приводил к селективности по отношению к сульфону 36. В результате эксперимента показано, что выбор растворителя влияет на селективность образования сульфоксида 37 и сульфона 38 (Схема 23, Таблица 5)[44].

Схема 23

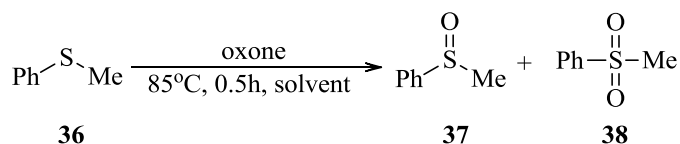


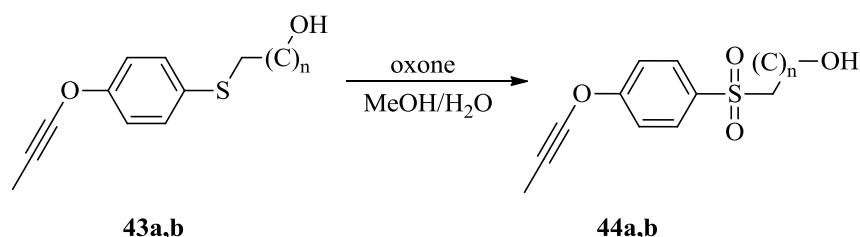
Таблица 5 – Данные окисления в различных растворителях.

№	Растворитель	Конверсия, %	Выход, %	
			37	38
1	Toluene	3	<1	<1
2	1,4-Dioxane	32	24	<1
3	Ethyl acetate	12	3	<1
4	Acetone	8	5	<1
5	EC	10	7	<1
6	DME	27	23	2
7	DCE	13	9	<1
8	AcOH	>99	59	40
9	DMF	92	60	28
10	MeOH	>99	82	15
11	MeCN	73	65	4
12	EtOH	94	86	6
13	H ₂ O	65	4	57

Применение смеси растворителей

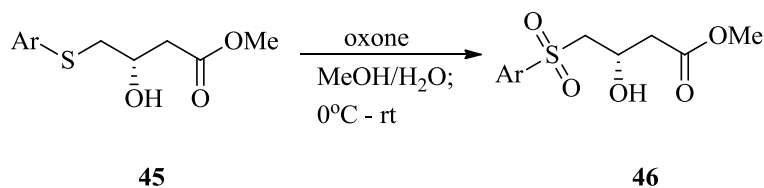
Большинство сульфидов хорошо растворяются в этаноле и других органических растворителях, но практически не растворяются в воде. В то же время пероксимонсульфат калия имеет плохую растворимость в органических растворителях и хорошо растворяется в холодной воде, а в горячей - разлагается. Низкий выход целевого сульфона при использовании органического растворителя может быть связан с плохой растворимостью оксона в данных условиях. Для повышения эффективности растворения реагентов и увеличения выхода продуктов реакции часто применяют смеси растворителей, такие как: MeOH/H₂O (Схема 24, 25)[46,47], ТГФ/MeOH/H₂O (Схема 26), ТГФ/H₂O (Схема 27, 28)[48,49]. При использовании таких комбинаций оксон остается достаточно селективным реагентом и не затрагивает другие функциональные группы в субстратах.

Схема 24



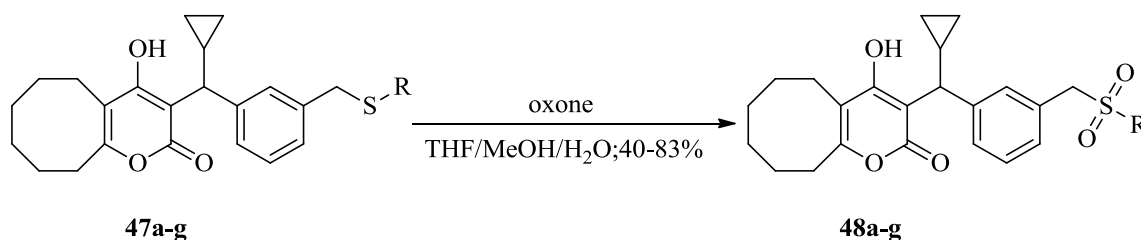
44a: n=1, yield=82%; **44b:** n=1, yield=82%

Схема 25



46: Ar=2-naphthyl, yield=92%

Схема 26



48a: R= Ph; **48b:** R= 4-MeC₆H₄; **48c:** R= 4-FC₆H₄; **48d:** R= 4-carboxyC₆H₄;
48e: R= 4-CNC₆H₄; **48f:** R= 2-pyridinyl; **48g:** R= 2-(1-Me-imidazolyl)

Схема 27

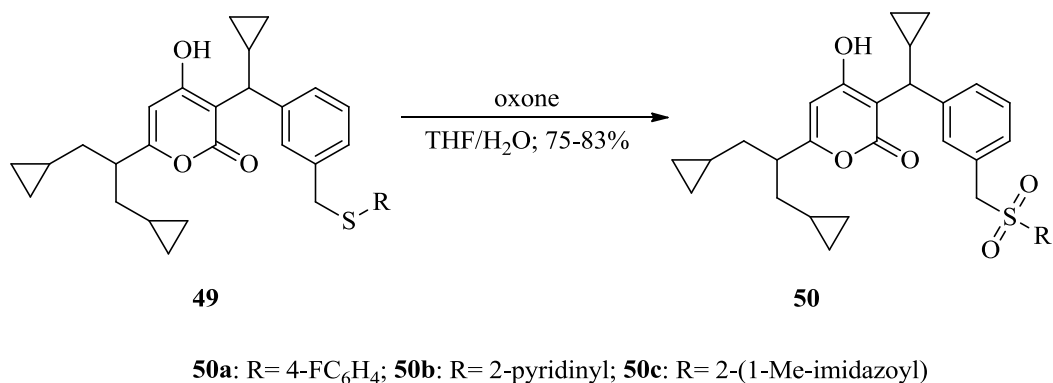
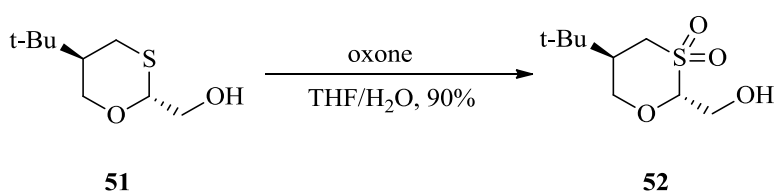


Схема 28



Использование катализаторов

Большая часть статей, описывающих окисление сульфидов в сульфоны, имеют недостатки в условиях реакции. Trosti Morimoto сообщают, соответственно, об использовании оксона и комбинации глинистого минерала с оксоном для такого окисления [10,50]. Однако, кроме использования глинистого минерала, оба этих протокола требуют использования избытка оксона. Yu сообщил об окислении сульфидов в сульфоны с помощью оксона без использования катализаторов [44]. Однако это исследование имеет недостатки, связанные с очень длительным временем реакции и повышенной температурой (кипячение, 12 ч). Webb также сообщал об использовании оксона при прямом окислении сульфидов в сульфоны [51]. Их условия требуют использования оксона в качестве раствора в ЭДТА в качестве растворителя и контроля pH между 7,5–8,0 с помощью натрий-карбонатного буфера.

Sescherelli использовал комбинации основание-оксон в окислительной реакции Нефа [52]. Опираясь на данную статью Kurwadei и его коллеги исследовали основные катализаторы в реакции окисления сульфидов с помощью оксона.

В качестве модели сульфида выбран тиоанизол, к его смеси с основным катализатором в ацетонитриле добавляли раствор оксона в воде. Отмечено, что при выборе неорганических основных катализаторов окисление сульфида соответствующего сульфона не достаточно селективно. С другой стороны, при выборе основных органических катализаторов, таких как: ДБУ, ДАБЦО, пиперидин, ДЭА и ДМАП, а также

триэтиламин – тиоанизол непосредственно подвергается окислению до соответствующего сульфона. Каждая модельная реакция была экзотермической, быстрой и, что наиболее интересно, ни в одной из реакций, катализируемых органическим основанием, не замечено присутствия сульфоксида в конечном продукте. Среди отобранных катализаторов, исходя из параметров стоимости, коммерческой доступности, простоты обращения и легкого удаления из реакционной смеси во время обработки, было замечено, что диэтиламин является наиболее подходящим катализатором. При дальнейшей оптимизации условий реакции было замечено, что с использованием 1,5 эквивалента оксона превращение тиоанизола в соответствующий сульфон происходит примерно за то же время и с тем же выходом (Схема 29, Таблица 6)[43].

Схема 29

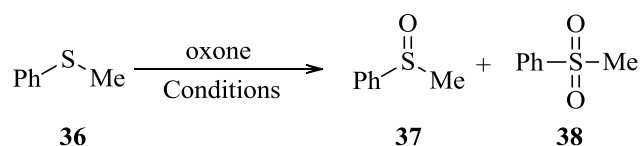


Таблица 6 – Данные окисления при использовании основных катализаторов.

№	Оксон, экв.	Катализатор	Время, мин.	Выход, %	
				37	38
1	2.0	K ₃ PO ₄	60	20	80
2	2.0	K ₂ CO ₃	120	50	50
3	2.0	ДАБЦО	5	-	85
4	2.0	ДБУ	5	-	90
5	2.0	Пиперидин	5	-	90
6	2.0	Триэтиламин	30	-	82
7	2.0	ДМАП	30	-	85
8	2.0	ДЭА	5	-	97
9	1.5	ДЭА	5	-	96

Использование бромида калия

С целью разработки простого и универсального пути окисления, исследована комбинация оксон-КВг. Окисление сульфида в сульфон достигнуто более легким путем при выборе больших чем стехиометрических количеств оксона-КВг или оксона. Заинтересованность в изучении использования оксона или комбинации оксон-КВг в этом окислении привела к окислению тиоанизола **36** до соответствующего сульфона **38** с

использованием оксона и KBr в различных пропорциях (Таблица 7). Однако обнаружено, что полученный продукт представляет собой сульфон с небольшим количеством сульфоксида (Таблица 7, позиции 1–3). После этого провели некатализируемое окисление тиоанизола с использованием разных пропорций оксона (Таблица 7, позиции 4–6). Аналогично во всех случаях было замечено, что полученный продукт представляет собой смесь сульфоксида и сульфона (Схема 30, Таблица 7)[43].

Схема 30

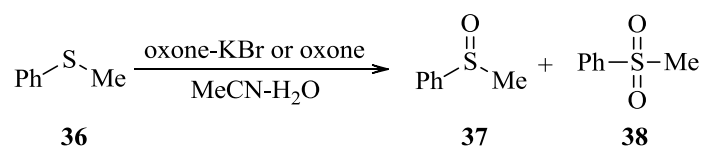


Таблица 7 – Данные окисления при использовании бромида калия.

№	Оксон, экв.	KBr, экв.	Время, мин	Выход, %	
				37	38
1	1.5	1.5	90	10	90
2	2.0	2.0	90	10	90
3	2.0	1.0	90	20	80
4	1.5	-	90	15	85
5	2.0	-	90	10	90
6	2.5	-	90	10	90

Использование диэтиламина

Разработан химически селективный метод для окисления сульфидов в сульфоны с использованием диэтиламин-оксон в качестве уникальной комбинации катализатор-окислитель. Среди отобранных катализаторов (Таблица 8), исходя из параметров стоимости, коммерческой доступности, простоты обращения и легкого удаления из реакционной смеси во время обработки, замечено, что диэтиламин является наиболее подходящим катализатором.

Используя оптимизированные условия реакции, различно замещенные тиоанизолы подвергались окислению, когда соответствующие сульфоны получены с почти количественным выходом (Таблица 8, позиции **38-55e**). Впоследствии серию структурно разнообразных сульфидов, содержащих легко окисляемые заместители, такие как карбонильная группа, а также вторичная спиртовая группа, подвергалась окислению в одинаковых условиях реакции. Реакция привела к превосходному выходу (Таблица 8, записи **55h-55m**). Сульфиды, содержащие аллильную, сложноэфирную, нитрильную и амидную функциональные группы, так же подвергались окислению (Таблица 8, **55n – 55s**). Правдоподобный механизм каталитического окисления сульфидов в сульфоны в диэтилаmine показан на схеме 31[43].

Схема 31

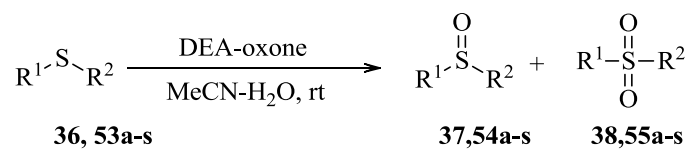


Таблица 8 – Данные окисления различных субстратов при использовании диэтиламина.

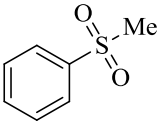
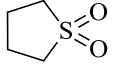
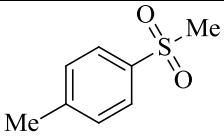
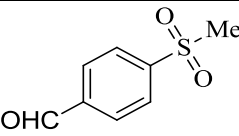
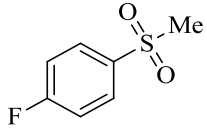
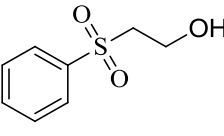
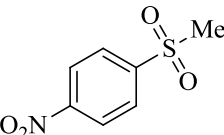
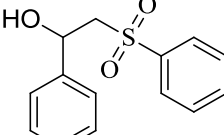
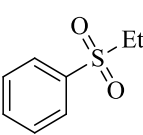
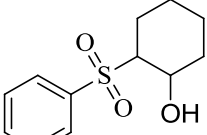
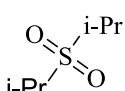
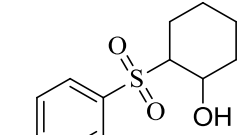
Сульфон	Время, мин.	Выход, %	Сульфон	Время, мин.	Выход, %
 38	5	98	 55f	5	98
 55a	5	98	 55g	10	88
 55b	5	99	 55h	5	88
 55c	5	97	 55i	10	90
 55d	5	91	 55j	15	95
 55e	5	90	 55k	15	90

Таблица 8 – Продолжение

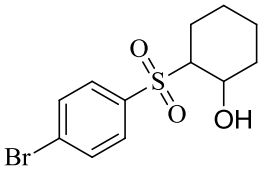
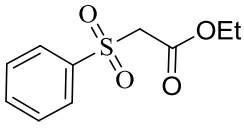
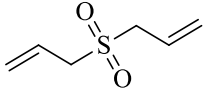
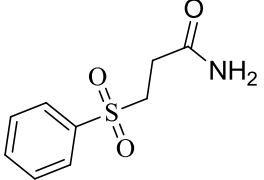
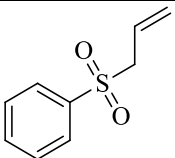
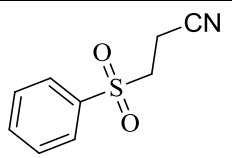
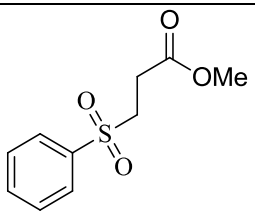
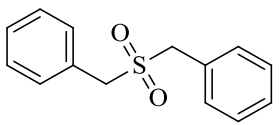
Сульфон	Время, мин.	Выход, %	Сульфон	Время, мин.	Выход, %
 55l	15	90	 55p	10	90
 55m	10	88	 55q	10	99
 55n	5	99	 55r	5	97
 55o	10	96	 55s	10	95

Схема 32

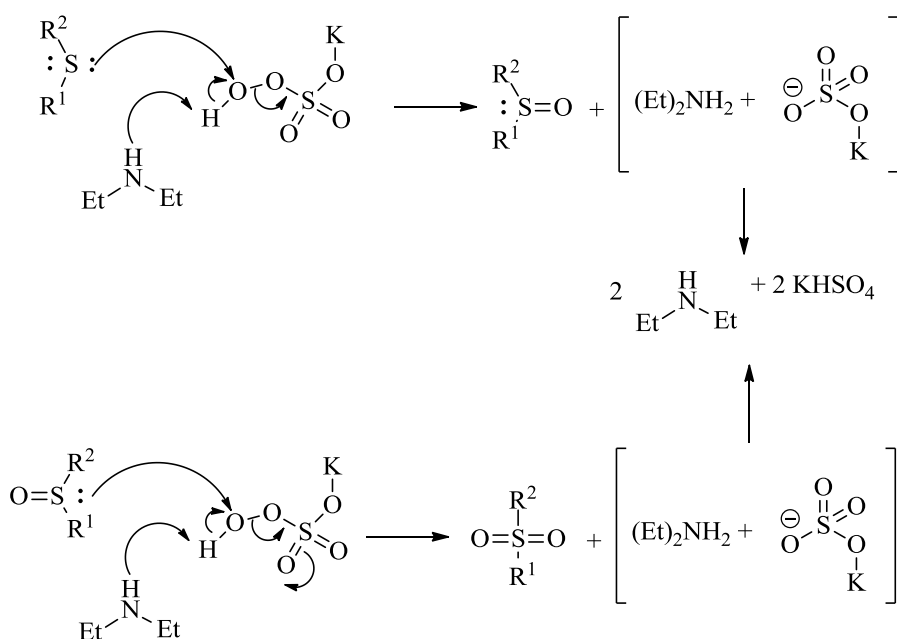
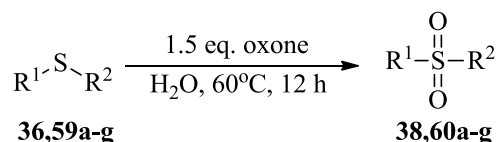


Схема 34



38: R¹=Ph, R²=Me, yield=97%; **59a:** R¹=4-MeC₆H₄, R²=Me, yield=95%;
59b: R¹=4-MeOC₆H₄, R²=Me, yield=94%; **59c:** R¹=4-ClC₆H₄, R²=Me, yield=95%;
59d: R¹=4-CNC₆H₄, R²=Me, yield=97%; **59e:** R¹=Ph, R²=Ph, yield=94%;
59f: R¹=Pr, R²=Pr, yield=94%; **59g:** R¹=Me, R²=Me, yield=93%;

1.2 Биологическая активность производных пиримидинсульфона

Производные пиримидинсульфонов играют значимую роль в фармакологической индустрии, в виду того, что синтетические производные имеют важные фармакологические свойства. Они обладают активностью к опухолевым, вирусным, бактериальным заболеваниям, проявляют анестетические, спазмолитические, противовоспалительные и противосудорожные свойства[5,6,60–62,7,35,54–59].

1.2.1 Противоопухолевая активность

1.2.1.1 Активность к гену p53

В природе широкий спектр посттрансляционных модификаций белка регулирует его активность и значительно увеличивает разнообразие структур и функций[63,64]. Изучение функциональных и структурных последствий модификаций ковалентных белков является сложной задачей из-за ограниченной доступности чистых, селективно модифицированных белков[63]. Для достижения селективной модификации цистеинов, лизинов, N-концевых аминокислот и искусственно включенных неприродных аминокислот разработаны различные химические реакции.

Этот метод предлагает уникальные возможности в биохимии для изучения природных систем, создания терапевтических конъюгатов и новых белковых конструкций[64,65]. Из-за своей относительно высокой нуклеофильности цистеин занимает значимое положение в качестве химического маркера белков и может быть селективно модифицирован, по сравнению с другими нуклеофильными остатками, различными электрофилами, такими как малеимиды, йодацетамиды, активированные тиолы и метан/фенил-тиосульфаты[64]. Селективная модификация цистеинов также имеет терапевтическое значение, как для тиоалкилирующих соединений, которые приводят к реактивации мутированного p53 в биологических системах[66–68].

Клеточный ген p53 играет важную роль в многоклеточных организмах. Данный ген предотвращает образование опухолей и при его мутации возникает снижение или потеря

функции, что приводит к злокачественным новообразованиям. Многие мутантные формы дестабилизированы и представляют собой мишени для лекарственных средств. Обнаружено, что некоторые 2-сульфонилпиримидины являются мягкими алкилирующими агентами тиольной группы цистеина с противоопухолевой активностью в нескольких клеточных линиях, особенно с мутацией p53[69].

Разработка таргетной терапии для пациентов с тройным негативным раком молочной железы (TNBC) является одной из самых важных задач в лечении рака молочной железы. Ген p53 мутирован у приблизительно 80% пациентов с TNBC, и является потенциальной терапевтической мишенью для пациентов с этой формой рака молочной железы[70,71].

5-Хлор-2-этансульфонил-пиримидин-4-карбоновая кислота **61**(Схема 35) была идентифицирована как специфичный алкилирующий агент для p53[69]. Модификация привела к повышению температуры плавления белка (T_m) ДНК-связывающего домена структурного мутанта p53-Y220C на 1,5 К при концентрации 1 ммоль. Соединение также ковалентно модифицировало цистеины 182 и 277 без ущерба ДНК-связывающей активности. Впоследствии были протестированы разнообразные производные на 2-сульфонилпиримидиновом скаффолде, в результате чего появились соединения **62** и **63** (Схема 35). Обнаружено, что они реагируют с p53 быстрее, чем **61**. Кроме того, **62** и **63** повышали термостабильность p53 более эффективно, чем исходное соединение.

Исследован ингибирующий потенциал **61**, **62** и **63** по отношению к росту раковых клеток молочной железы TNBC с использованием 17 клеточных линий.

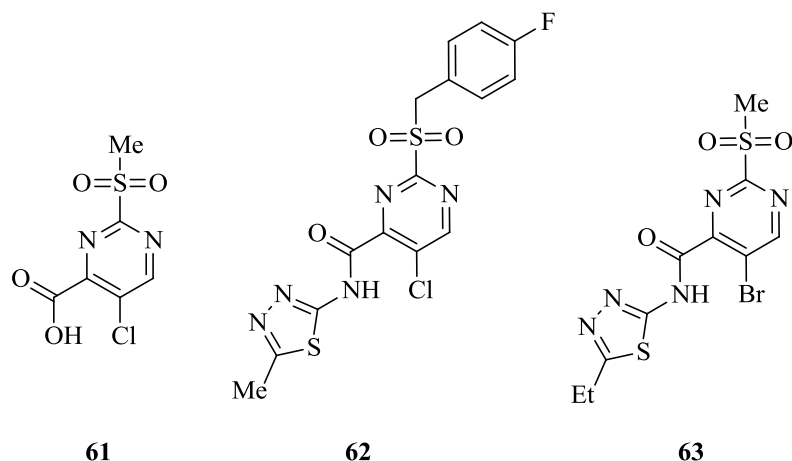
Значения IC₅₀ варьировались от 2.3 до 42.2 μM для **62**, от 2.5 до >50 μM для **61** и от 15.4 до >50 μM для **63** (Таблица 9). Обнаружено, что **62** является более эффективным ингибитором роста клеток. Показатели **63** коррелируют с полученными значениями для **61** и для **62**. Производное **62** признано самым сильным ингибитором из 3 проанализированных соединений и дальнейшее исследование сосредоточено на нем.

Применив секвенирование РНК (RNAseq) и генный онтологический анализ, обнаружили, что **63** изменяет экспрессию генов, участвующих в регуляции апоптоза. Соединение **63** может ингибировать миграцию клеток, что имеет значение для метастазы опухоли молочной железы. Основываясь на полученных данных, сделан вывод, что использование производного **63** является потенциальным подходом для лечения рака молочной железы с мутированным геном p53, в том числе подгруппы с заболеванием TNBC[72].

Таблица 9 – Результаты анализа *invitro* для соединений **61, 62, 63**.

Клеточная линия	Субформа	Мутация p53	Тип мутации p53	Белок p53	Белок p63	Белок p73	IC ₅₀ 61	IC ₅₀ 62	IC ₅₀ 63
HCC1143	TN	pArg248Gln	Контактная	++	+	+	4.9±1.7	2.3±0.3	19.0±1.7
HCC1937	TN	pArg306X	Усеченная	-	+	+	11.7±1.8	6.8±3.2	>50
Hs578T(i8)	TN	pVal157Phe	Структурная	-	+	+	16.5±5.6	5.3±0.7	25.3±2.5
MDA-MD-468	TN	pArg273His	Контактная	+++	+	-	18.8±1.8	2.8±0.3	23.9±1.0
BT20	TN	pLys132Gln	Структурная	+	+	+	10.9±3.2	11.8±2.8	>50
BT549	TN	pArg249Ser	Структурная	+++	+	-	5.4±0.9	3.4±0.6	13.7±1.1
MDA-MD-543	Her2+	pHis368delinaGln	C-концевая инсерционная	-	+	-	>50	6.9±3.2	>50
Sum 159	Her2+	pArg273His	Контактная	++	+	+	>50	6.8±1.3	>50
SKBR3	Her2+	pArg175His	Структурная	+	+	-	4.1±1.1	3.1±0.9	15.4±1.9
UACC812	Her2+	Дикий тип	Дикий тип	-	+	-	>50	42.2±7.2	>50
BT474	Her2+	pGlu285Lys	Структурная	-	+	+	>50	21.2±1.5	>50
JimT1	Her2+	pArg248Trp	Контактная	+	+	+	11.4±2.3	10.8±1.1	47.4±8.1
ZR-75-1	Люминальная	Дикий тип	Дикий тип	-	-	-	>50	18.4±2.8	38.2±3.2
T47D	Люминальная	pLeu194Phe	Структурная	+	+	+	18.7±1.1	9.6±1.1	30.2±6.8
MCF7	Люминальная	Дикий тип	Дикий тип	+	+	-	12.1±5.5	13.2±4.3	>50
MCF12A	Увековеченная эпителиальная	Дикий тип	Дикий тип	+	+	-	2.9±1.2	18.6±3.0	42.3±11.6
MCF10A	Увековеченная эпителиальная	Дикий тип	Дикий тип	+	+	-	2.5±0.7	16.5±4.2	37.4±9.5

Схема 35



1.2.1.2 Ингибирование РКМ2

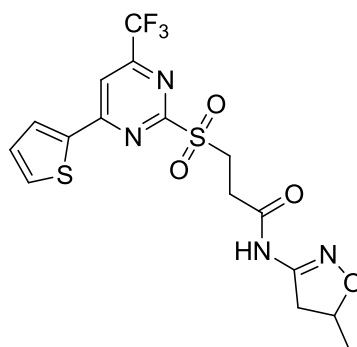
В 1920-х годах Отто Варбург обнаружил, что метаболизм опухолевой ткани значительно улучшился: опухолевые клетки в основном полагаются на гликолиз в обмене веществ, и их уровень потребления сахара намного выше, чем у нормальных клеток[73,74]. В последние годы такое аномальное явление снова привлекло внимание ученых, и этот эффект Варбурга стал основой исследований. Обнаружено, что пируваткиназа М2 (РКМ2), которая в основном присутствует в опухолевых клетках, способствует эффекту Варбурга и играет жизненно важную роль в образовании и в росте опухоли[75]. Экспериментальные исследования показали, что ингибирование активности РКМ2 может влиять на метаболизм опухоли, ингибировать пролиферацию опухоли, увеличивать апоптоз опухолевых клеток и, таким образом, достигать ингибирования роста опухоли.

Основываясь на большом значении ингибиторов РКМ2 для лечения опухолей, авторы патента провели исследование по разработке и синтезу лекарственного средства для ингибирования РКМ2. Разработан и синтезирован ряд соединений и проведен их анализ *invitro*. Скрининг показал, что некоторые из соединений обладали определенной ингибирующей активностью в отношении пролиферации опухолевых клеток, и они проявляли хорошую ингибирующую активность в отношении различных линий опухолевых клеток, и показали хорошие экспериментальные результаты *invivo*.

Исследованы несколько производных 2-сульфонилпиримидина и установлено, что соединение формулы **64**(Схема 36) обладает хорошим ингибирующим эффектом. Экспериментально показано, что оно может оказывать противоопухолевый эффект за счет снижения метаболизма опухолевых клеток. Производное может быть использовано для

приготовления противоопухолевых лекарственных средств и имеет хорошую перспективу применения.

Схема 36



64

Для анализа активности *in vitro* вещества были взяты несколько клеточных линий: клетки рака легкого человека (A549), клетки рака печени человека (HepG2), клетки рака предстательной железы человека (PC-3), клетки рака молочной железы человека (MCF-7), клетки рака толстой кишки человека (SW480), клетки рака почки человека (OSC) и клетки рака яичника человека (SKOV-3). Результаты тестирования приведены в таблице 10 [76].

Таблица 10– Данные относительной степени ингибирования пролиферации клеточных линий соединением **64**.

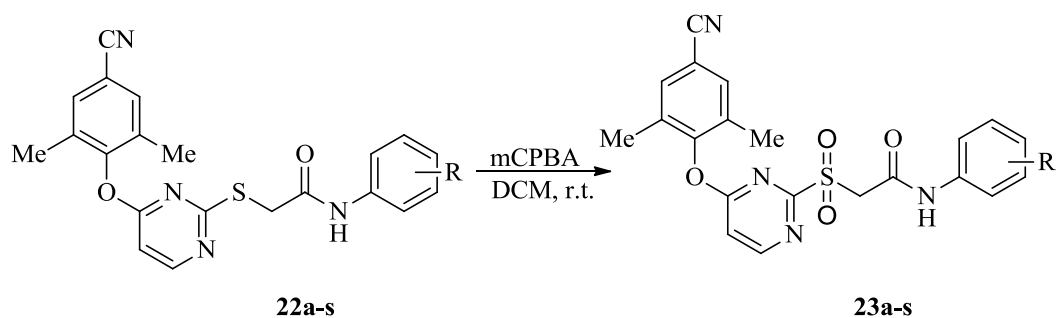
Концентрация ингибитора, мкг/мл	Относительная степень ингибирования пролиферации клеточных линий, %						
	A549	HepG2	MCF-7	PC-3	SW480	OSC	SKOV-3
10.00	73.21	62.17	68.80	59.49	79.62	64.63	56.34
5.00	68.27	56.39	59.54	52.17	70.07	57.39	48.65
2.50	62.22	43.50	40.41	46.95	55.68	48.36	36.38
1.25	47.38	31.03	31.76	33.72	48.09	37.57	28.45
0.63	33.94	16.49	24.75	28.81	39.83	21.28	16.95
0.31	17.56	7.31	11.65	22.73	32.61	14.93	9.11
0.16	11.23	3.92	5.48	18.90	28.14	9.38	3.77
IC ₅₀ , мкг/мл	1.58	3.01	4.57	5.69	3.58	4.74	10.2

1.2.2 Противовирусная активность

Полученные пиримидинсульфоны **23a-s** (Схема 13) проверяли на противовирусную активность в клеточных культурах, инфицированных штаммом дикого типа ВИЧ-1 (ШВ), двойным мутантным штаммом ВИЧ-1 RES056 (K103N +Y181C) или штаммом ВИЧ-2 (ROD). Результаты анализа на цитотоксичность (CC₅₀), на анти-ВИЧ активность (EC₅₀) и на индекс селективности (SI=CC₅₀/EC₅₀) свидетельствуют о специфичности противовирусного эффекта, так же исследовали три одобренных лекарственных средства:

невирапин (NVP), эфавиренц (EFV) и этравирин (ETV) в качестве стандартов. Данные исследования приведены в таблице 11.

Схема 13



23a: R=H; **23b:** R=3-Me; **23c:** R=4-Me; **23d:** R=3,4-DiMe; **23e:** R=4-MeO; **23f:** R=2-F; **23g:** R=3-F; **23h:** R=4-F; **23i:** R=2-Cl; **23j:** R=3-Cl; **23k:** R=4-Cl; **23l:** R=2,4-DiCl; **23m:** R=3,4-DiCl; **23n:** R=3,5-DiCl; **23o:** R=4-Br; **23p:** R=4-CN; **23q:** R=2-F-4-CN; **23r:** R=3-NO₂; **23s:** R=4-NO₂.

Соединения **23p** и **23s** показали наибольшую ингибиторную силу против дикого типа ВИЧ-1 (EC_{50} = 1.7 и 1.3 нМ, $SI \geq 3536$ и $=45830$ соответственно), превосходя эталонные соединения NVP, EFV и ETV (EC_{50} = 312, 6.3 и 4.1 нМ, $SI > 48$, 1006 и 1121 соответственно). Сульфон **23p** (EC_{50} = 1.7 нМ, $SI \geq 3536$) проявлял гораздо большую активность, чем соответствующий сульфид **22p** (EC_{50} = 4260 нМ, $SI > 71$) [77]. Так же соединения **23p** и **23s** показали хорошее действие против двойного мутантного штамма ВИЧ-1 RES056 (EC_{50} = 425 и 385 нМ соответственно), они оказались эффективнее невирапина ($EC_{50} \geq 7585$ нМ), но менее активны, чем эфавиренц и этравирин (EC_{50} = 155 и 25.3 нМ соответственно).

Предварительный анализ отношения структура-активность показал, что положение замещения бензольного кольца играет определяющую роль в противовирусной активности соединений. Ингибирующая активность была выше для *para*-замещенных производных (**23h** и **23k**), чем для *meta*-замещенных аналогов (**23g** и **23j**), которые, в свою очередь, оказались более активными, чем *ortho*-замещенные соединения (**23f** и **23i**). При монозамещении в *para*-положение бензольного кольца электроноакцепторные группы (**23s**, **23p**, **23o** и **23k**) должны больше увеличивать активность, чем электронодонорные заместители (**23c** и **23e**). Дизамещенный сульфон **23q** (EC_{50} = 34.4 нМ) не проявил заметного улучшения в способности к ингибированию по сравнению с **23f** и **23p** монозамещенными аналогами (EC_{50} = 161 и 1.7 нМ соответственно).

Шесть перспективных соединений (**23h**, **23k**, **23m**, **23o**, **23p**, **23s**) были протестированы на противовирусную активность относительно важных одиночных мутантных штаммов RT (L100I, K103N, E138K, Y181C и Y188L) и двойного мутантного штамма RT (F227L+V106A) (Таблица 12). Все оцениваемые вещества показали

эффективность выше, чем NVP. Сульфоны **23p** и **23s** проявили: большую активность, чем EFV против мутантных штаммов RT (K103N, Y188L и F227L+V106A), сравнимую с EFV активность против мутации L100I, но меньшую активность, чем EFV, против мутаций E138K и Y181C. Сульфоны **23p** и **23s** оказались: менее активны, чем ETV, относительно мутированных штаммов: L100I, Y181C, Y188L и F227L+V106A; аналогичны по активности с ETV по отношению к мутантным штаммам K103N и E138K.

Для того чтобы проверить цели связывания, все соединения были оценены в ферментном анализе [78,79] против высокоочищенного рекомбинированного ВИЧ-1 RT с использованием poly(rA)/oligo(dT)₁₆ в качестве матрицы/праймера, NVP и EFV – в качестве эталонных соединений (Таблица 13). Соединения **23p** и **23s** аналогично проявляют лучшую ингибирующую активность против дикого типа RT ВИЧ-1 (IC₅₀=0.065 и 0.053 мкмоль, соответственно). Сульфоны **23p** и **23s** оказались в 25-31 раз более активными, чем невирапин, и сравнимыми по активности с эфавиренцем (IC₅₀=0.035 мкмоль). [35].

Таблица 11 – Результаты анализа *in vitro* соединений **22p**, **23a-s**.

Соединение	EC ₅₀ (нМ)			CC ₅₀ (нМ)	SI
	ШВ	K103N+ Y1231C	ВИЧ-2		
22p	4260±693	>300866	>300866	>300866	>71
23a	26.0±9.5	>29304	>29304	29304±6675	1125
23b	344±92	>25706	>25706	25706±3368	75
23c	7.1±2.5	≥9622	>7492	7492±2978	1055
23d	77.7±26.6	>13940	>13940	13940±5971	179
23e	37.6±6.6	>5105	>5105	5105±663	136
23f	161±50	>28380	>28380	28380±3587	176
23g	15.4±5.7	7152±1226	>25905	25905±7243	1682
23h	8.9±0.9	4359±386	>26064	26064±5313	2929
23i	1445±22	>12541	>12541	12541±2758	8.7
23j	30.6±10.9	7223±2451	>25432	25432±5669	831
23k	3.5±0.8	1051±131	>16590	16590±7047	4740
23l	285±61	>10400	>10400	10400±3969	36.5
23m	17.5±3.2	1180±224	>11662	11662±7490	666
23n	407±183	>23954	>23954	23954±5963	58.9

Таблица 11 – Продолжение

23o	2.6±0.4	957±180	>15558	15558±6343	5984
23p	1.7±0.3	425±313	≥32181	≥6012	≥3536
23q	34.4±9.3	>268552	>268552	>268552	>7807
23r	47.1±6.4	≥7585	>23596	23596±8857	501
23s	1.3±0.4	155±16	>59579	59579±8124	45830
NVP	312±56	25.3±2.3	–	>15021	>48
EFV	6.3±1.6		–	>6336	>1006
ETV	4.1±0.2		–	>4595	>1121

Таблица 12 – Результаты анализа *in vitro* соединений 23h-s.

Соединение	L100I	K103N	E138K	Y181C	Y188L	F227L+ V106A
23h	749±114	40.9±15.9	227±22.7	681±272	3973±90.8	1476±159
23k	190±13.1	10.1±0.9	41.6±2.2	129±30.6	1423±306	678±175
23m	468±85	44.8±12.4	244±40.7	326±61.1	1465±468	3195±483
23o	184±19.9	10.0±1.6	39.9	116±16.0	957±99.7	479±19.9
23p	67.0±4.2	3.4±0.2	16.5±4.6	31.3	313±67.0	127±8.9
23s	111±39.9	7.3±1.1	25.7±3.6	40.6±12.8	278	141±24.9
NVP	3455±113	9350±271	286±71.3	≥12429	>15021	>15021
EFV	96.0±32.9	85.5	5.4±1.0	8.2±3.8	348±31.7	228±76.0
ETV	17.7±7.9	3.2±0.2	16.8±3.4	11.5±3.0	15.9±2.3	14.9±1.6

Таблица 13 – Результаты анализа *in vitro* соединений 23a-s.

Соединение	IC ₅₀ (μM)
23a	15.7±1.4
23b	133±6
23c	0.766±0.058
23d	27.3±3.3
23e	4.66±0.59
23f	24.3±2.0
23g	0.220±0.034
23h	1.84±0.49

23i	143±19
-----	--------

Таблица 13 – Продолжение

Соединение	IC ₅₀ (μM)
23j	0.978±0.204
23k	0.720±0.275
23l	15.3±0.6
23m	0.177±0.024
23n	0.918±0.270
23o	0.728±0.182
23p	0.065±0.002
23q	0.296±0.028
23r	1.41±0.11
23s	0.053±0.006
NVP	1.65±0.66
EFV	0.035±0.009

1.2.3 Антитромбоцитарная активность

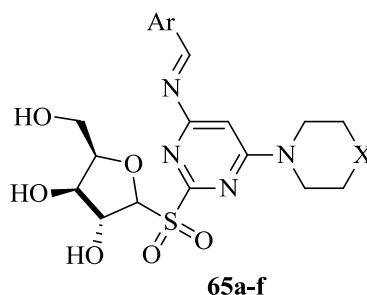
Профилактика и лечение артериального тромбоза имеет большое значение для пациентов с определенными заболеваниями, при которых риск тромбоза может привести к катастрофическим последствиям, таким как сердечный приступ или инсульт. Заболеваниями, при которых требуется применение антиагрегантов, являются: инсульт, любые операции на сердце, ишемическая болезнь сердца, сердечный приступ, заболевания периферических сосудов и артерий, тромбы. Антиагрегантные препараты могут обратимо или необратимо ингибировать процесс, связанный с активацией тромбоцитов, что приводит к снижению склонности тромбоцитов прилипать друг к другу. Они эффективны в артериальном кровообращении, где антикоагулянты оказывают незначительное влияние[80].

Производные пиримидина, особенно алкилтиозамещенные пиримидины[81] и тиенопиримидины[82], привлекают большое внимание из-за их довольно высокой активности в против агрегации тромбоцитов в качестве ингибиторов семейства P2-рецепторов. Рецепторы P2Y начинают агрегацию тромбоцитов, которую индуцируют аденозиндифосфат (ADP) или арахидоновая кислота (AA)[62].

Производные 2-сульфонилпиримидина были исследованы на антитромбоцитарную активность (Схема 37). Данные анализа приведены в таблице 14. Все протестированные производные эффективно ингибируют агрегацию тромбоцитов с показателями выше 50%

при концентрации 100 μM . Большинство соединений показали более низкие значения IC_{50} , чем у аспирина, и среди них соединения **65b**, **65d** и **65f** показали сопоставимые значения IC_{50} с индометацином, сильным ингибитором фермента циклооксигеназы. Результаты показывают, что протестированные соединения имеют профиль активности, сходный с таковым у ранее изученных производных пиримидина, то есть они ингибируют агрегацию тромбоцитов, вызванную арахидоновой кислотой, более эффективно, чем когда индукция произошла от аденозидтрифосфата. Соединения **65f** и **65b** наиболее сильнодействующие производные со значениями IC_{50} 2.2 μM и 3.8 μM . Оба соединения содержат пятичленные электронобогатые гетероциклические кольца, и предполагается, что существование этих заместителей является важным фактором, влияющим на антиагрегантную активность – это было подтверждено в исследованиях[83]. Из синтезированных производных соединения **65b-f** в качестве наиболее активных ингибиторов АА-индуцированной агрегации тромбоцитов имеют молекулярные массы в диапазоне от 194 до 249 и значения C logP в диапазоне от 2.23 до 3.18. Таким образом, указанные производные имеют идеальные физико-химические характеристики, которые следует рассматривать в качестве отправных точек для дальнейших исследований по оптимизации соединений в области исследований антиагрегантных препаратов[62].

Схема 37



65a: X=O; Arbinosyl; Ar=4-Chlorophenyl; **65b:** X=O; Ribosyl; Ar=4-Chlorophenyl;
65c: X=NH; Arbinosyl; Ar=4-Chlorophenyl; **65d:** X=NH; Ribosyl; Ar=4-Chlorophenyl;
65e: X=N-Me; Arbinosyl; Ar=4-Chlorophenyl; **65f,** X=N-Me; Ribosyl; Ar=4-Chlorophenyl

Таблица 14– Результаты анализа *invitro* соединений **65a-f**.

Соединение	ADP		AA	
	Ингибирование, %	IC_{50} , μM	Ингибирование, %	IC_{50} , μM
65a	70.6	34.2	85.0	51.9
65b	33.4	>100	100.0	3.8
65c	3.1	>100	99.9	7.8
65d	29.7	>100	100.0	2.6
65e	1.9	>100	99.1	18.1
65f	34.8	>100	100.1	2.2
Индометацин	42.2	>100	100.0	3.0
Аспирин	21.4	>100	99.8	30.3

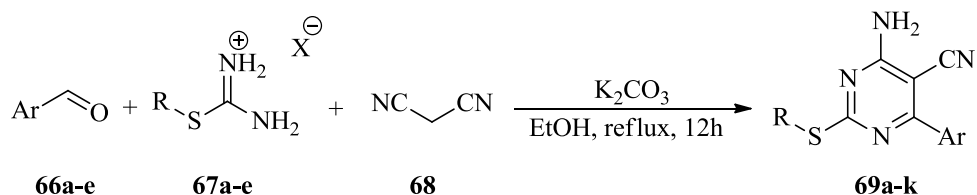
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2.1 Синтез производных пиримидинсульфонов

На данный момент в литературе описано множество подходов к окислению органических сульфидов. Данные методы в основном базируются на часто применяемых реагентах, таких как: перекись водорода, перманганат калия, перкислоты и другие. Во многих случаях применяются различные катализаторы, в частности на основе переходных металлов, и различные промоторы, а так же варьируются условия проведения реакции: использование условий межфазного катализа, изменение уровня pH реакционной смеси, применение ионообменных смол и полимеров. Поиск доступного, удобного и селективного окисляющего агента приводит к пероксимоносульфату калия – оксону. Его применение в окислении сульфидов с различной структурой описывается во многих литературных источниках. Однако, данных по получению пиримидинсульфонов с применением оксона практически нет. По этой причине данная тема рассмотрена в представленной работе.

Исходные соединения **69a-k**, **73a-i** синтезированы по ранее разработанным методам в НИЛ ФГС и подвержены дальнейшему окислению. В работе использованы сульфиды двух основных типов: 4-амино-2-(алкилтио)-6-арилпиримидин-5-карбонитрилы и 2-(алкилтио)-4-арил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрилы. Соответственно, синтез исходных структур произведен по двум синтетическим путям.

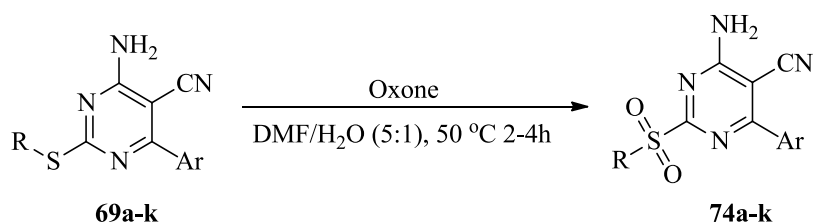
Синтез 4-амино-2-(алкилтио)-6-арилпиримидин-5-карбонитрилов **69a-k** проводили трехкомпонентной циклизацией ароматического альдегида **66a-e**, изотиурониевой соли **67a-e** и малонитрила **68** в условиях основного катализа при кипячении в этаноле в течение 12 часов.



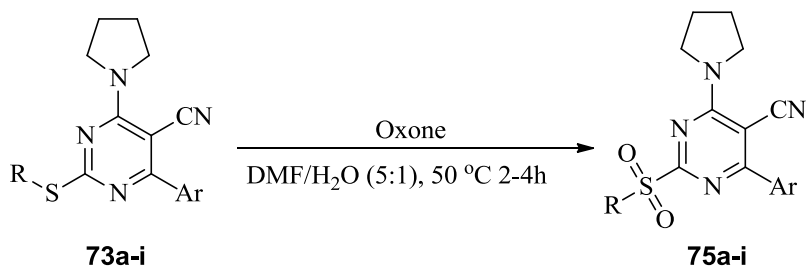
69a: R=Me, Ar=Ph; **69b:** R=Et, Ar=Ph; **69c:** R=i-Pr, Ar=Ph; **69d:** R=Bn, Ar=Ph;
69e: R=Me, Ar=4-FC₆H₄; **69f:** R=Me, Ar= 3-FC₆H₄; **69g:** R=Me, Ar=2-FC₆H₄;
69h: R=Pr, Ar=4-FC₆H₄; **69i:** R=Pr, Ar=3-FC₆H₄; **69j:** R=i-Pr, Ar=4-FC₆H₄; **69k:**
R=Me, Ar=4-MeOC₆H₄;

Для получения 2-(алкилтио)-4-арил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрилов **73a-i** первоначально получены 2-(алкилтио)-6-арил-4-гидрокси-пиримидин-5-карбонитрилы **71a-i** подобно предыдущей трехкомпонентной циклизации, но вместо

ДМФА сульфиду. Реакция осуществлялась при умеренном нагревании 50°C в течение 2 – 4 часов. В ходе анализа литературных данных по применению оксона выявлено, что вода является наиболее эффективным растворителем в данной реакции окисления, однако сульфиды имеют плохую растворимость в воде, вследствие чего, обнаружен подход, использующий два растворителя: диметилформамид – для сульфида и воду – для оксона. Данный подход характеризуется хорошими выходами сульфонов (66-91% и 55-98%) и отсутствием значимого количества побочных продуктов.



74a: R=Me, Ar=Ph; **74b:** R=Et, Ar=Ph; **74c:** R=i-Pr, Ar=Ph;
74d: R=Bn, Ar=Ph; **74e:** R=Me, Ar=4-FC₆H₄; **74f:** R=Me, Ar=3-FC₆H₄; **74g:** R=Me, Ar=2-FC₆H₄; **74h:** R=Pr, Ar=4-FC₆H₄;
74i: R=Pr, Ar=3-FC₆H₄; **74j:** R=i-Pr, Ar=4-FC₆H₄; **74k:** R=Me, Ar=4-MeOC₆H₄;



75a: R=i-Pr, Ar=Ph; **75b:** R=Bn, Ar=Ph; **75c:** R=i-Pr, Ar=4-FC₆H₄; **75d:** R=i-Pr, Ar=3-FC₆H₄; **75e:** R=Me, Ar=4-FC₆H₄;
75f: R=Me, Ar=3-FC₆H₄; **75g:** R=i-Pr, Ar=2-FC₆H₄; **75h:** R=Et, Ar=Ph; **75i:** R=Pr, Ar=4-FC₆H₄;

Ход реакции окисления и чистота продуктов оценивалась методом ВЭЖХ. Строение всех полученных сульфонов подтверждено элементарным анализом и спектроскопией ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁹F.

На спектрах ЯМР ¹H наблюдаются характерные сигналы протонов для метильных групп в интервале 3.34-3.99м.д. для соединений **74a-ки** и 3.39-3.99 м.д. для **75a-i**. Для соединений **74a-k** протоны аминогруппы дают характерны сигналы в интервале 8.58-8.83м.д., а пирролидиновый фрагмент соединений **75a-i** проявляется в интервалах 3.60-4.17м.д. и 1.30-2.20м.д. (Рис. 1). На спектрах ЯМР ¹³C аналогично наблюдается характерная картина (Рис. 2). Атом фтора так же имеет характерный сигнал в спектрах ЯМР ¹⁹F для

соединений **74a-ki75a-iv** интервалах: -113.57– -107.98м.д.и-113.86– -108.22м.д. соответственно (Рис. 3).

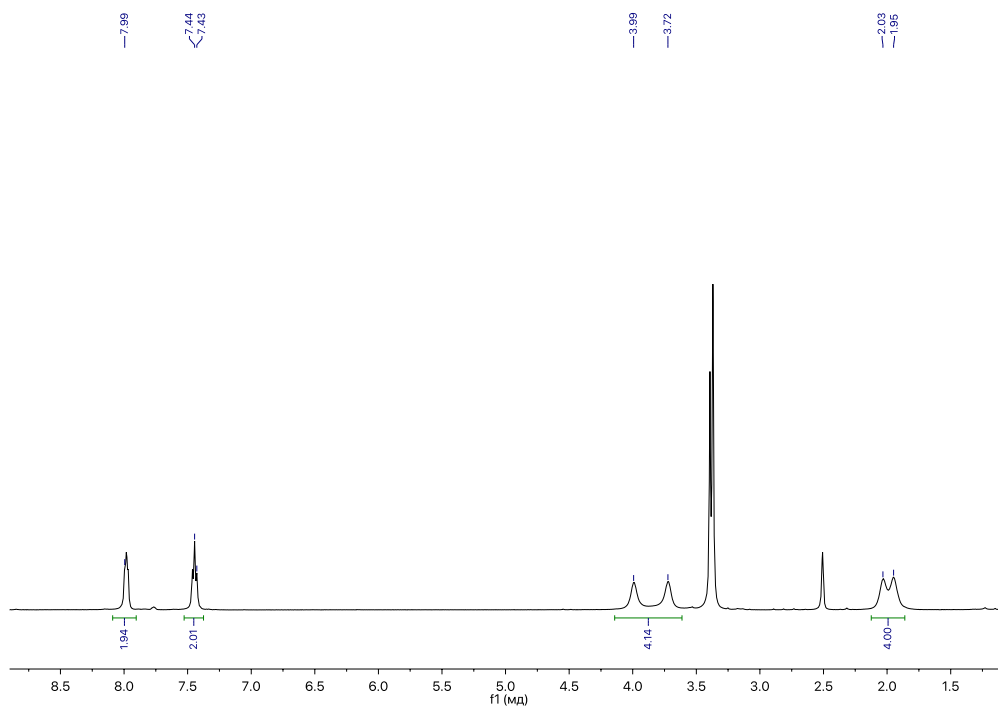


Рисунок 1 – Спектр ЯМР 1H соединения **75e**.

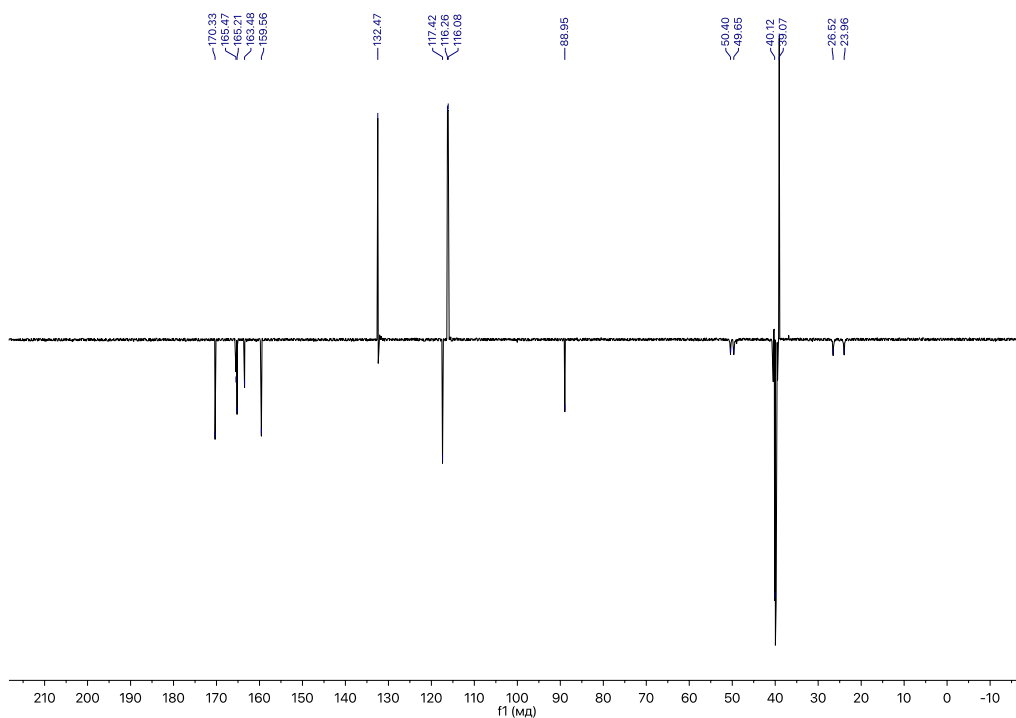


Рисунок 2 – Спектр ЯМР ¹³C соединения **75e**.

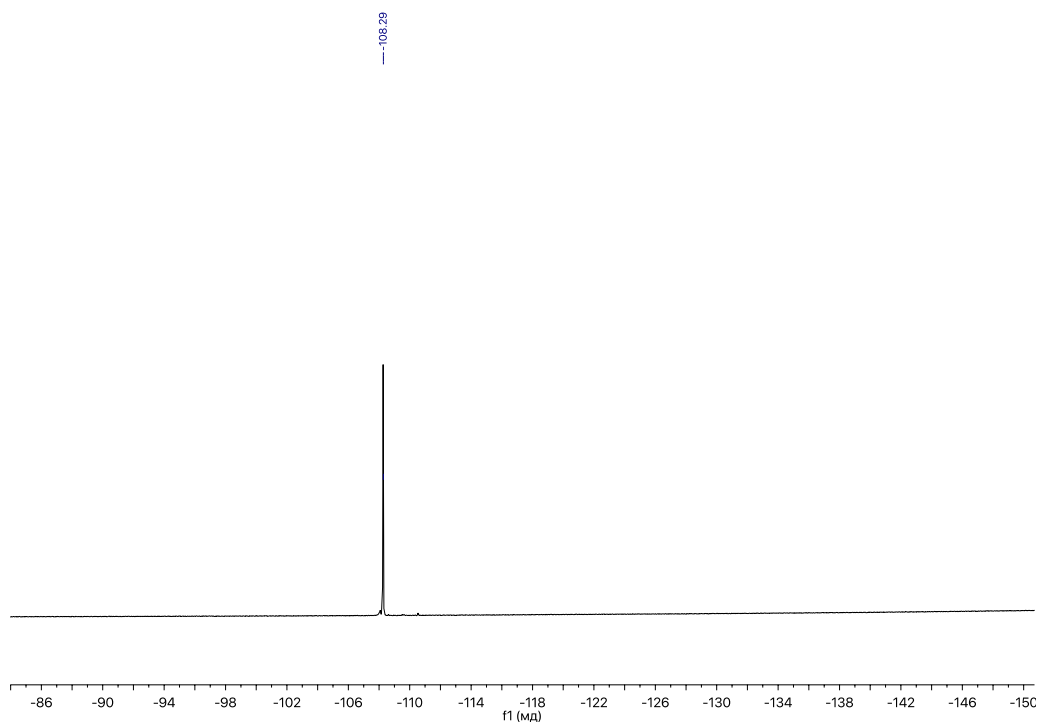


Рисунок 3 – Спектр ЯМР ^{19}F соединения **75e**.

2.2 Биологические испытания

Полученные производные 2-сульфонилпиримидинов исследовали на цитотоксическую активность в отношении различных опухолевых клеток с применением МТТ-теста. Анализ активности соединений проводили относительно нескольких клеточных линий: эпидермоидная карцинома человека A431, аденокарцинома легкого человека A549, меланома человека A375, колоректальный рак человека HCT-116, рак молочной железы MCF-7, рак предстательной железы человека LNCaP, нейробластома человека SH-SY5Y. В таблице 12 представлены результаты исследования цитотоксичности в виде данных EC_{50} (эффективная концентрация соединения, при которой 50% клеток погибают). Наиболее эффективными структурами оказались **74c** и **75c**, показавшие лучшие значения EC_{50} . Результаты МТТ-теста приведены в таблице 12.

Как видно из данных анализа все соединения проявляют высокую цитотоксичность в отношении исследуемых клеточных линий. В целом соединения, содержащие пирролидиновый фрагмент, оказались более эффективными, чем соединения с аминогруппой. Так же эффективность возрастала при наличии во втором положении пиримидинового фрагмента изопропилсульфонильного заместителя и при наличии фторарильного фрагмента.

Таблица 15 –Цитотоксичность соединений **74a-ки 75a-и**по данным МТТ-теста.

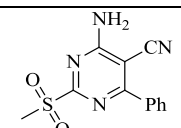
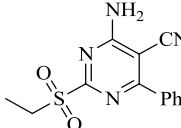
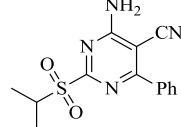
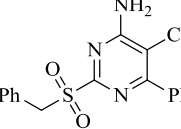
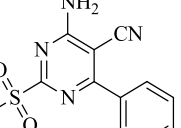
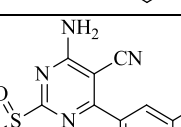
Номер соединения	Структура соединения	EC ₅₀ , (мкМ)						
		A431	A549	A375	HCT-116	MCF-7	LNCaP	SH-SY5Y
74a		9.46±0.39	37.64±0.89	24.86±1.06	14.66±0.77	24.81±1.52	16.44±1.59	1.83±0.32
74b		16.60±1.13	26.28±1.61	16.48±0.22	8.99±0.19	17.55±1.29	13.96±1.09	0.79±0.25
74c		3.51±0.24	25.93±1.41	16.83±0.44	11.02±0.60	16.47±0.84	15.07±0.86	0.28±0.14
74d		24.85±1.19	31.86±0.94	18.47±0.68	10.73±0.40	19.56±1.14	12.08±1.15	1.41±0.35
74e		9.82±0.33	40.38±1.03	25.63±0.24	13.62±0.26	30.98±1.33	19.59±1.10	1.72±0.34
74f		16.44±0.67	46.56±2.58	35.05±0.43	16.65±0.39	34.94±1.75	22.52±1.66	3.00±0.50

Таблица 15 – Продолжение.

Номер соединения	Структура соединения	EC ₅₀ , (мкМ)						
		A431	A549	A375	HCT-116	MCF-7	LNCaP	SH-SY5Y
74g		29.57±1.17	59.06±1.59	61.25±1.08	23.86±0.37	49.25±2.18	30.06±2.44	5.43±0.65
74h		4.62±0.21	29.80±1.47	18.58±0.52	10.49±0.45	17.49±0.75	11.99±1.74	1.02±0.22
74i		5.69±0.29	28.96±2.58	19.80±0.65	10.60±0.49	18.70±0.79	12.68±2.04	1.19±0.28
74j		3.67±0.25	32.90±1.96	16.43±0.51	10.13±0.56	14.97±0.52	12.76±1.11	0.66±0.32
74k		7.25±0.35	35.42±1.39	20.02±0.71	10.01±0.49	16.90±0.80	7.68±0.97	0.28±0.15
75a		3.75±0.71	23.07±1.77	13.80±0.49	6.23±0.26	17.28±0.97	12.42±0.35	0.64±0.51

Таблица 15 – Продолжение.

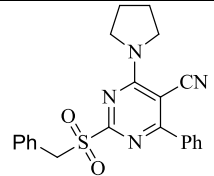
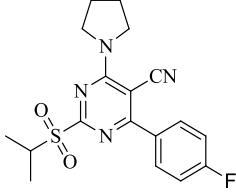
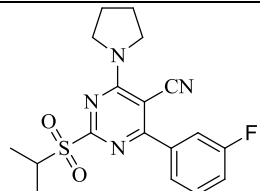
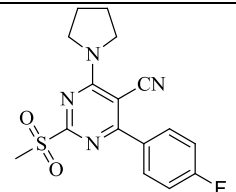
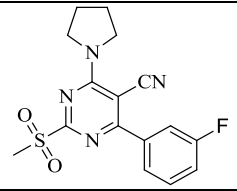
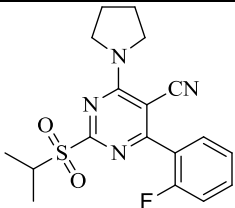
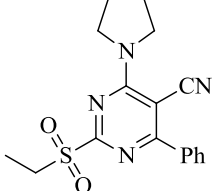
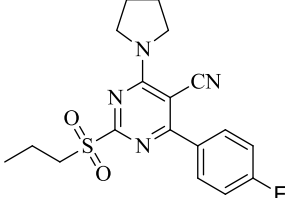
Номер соединения	Структура соединения	EC ₅₀ , (мкМ)						
		A431	A549	A375	HCT-116	MCF-7	LNCaP	SH-SY5Y
75b		2.55±0.22	22.33±1.96	8.65±0.30	6.41±0.71	17.04±1.07	7.68±0.51	1.94±0.543
75c		1.67±0.13	16.82±0.81	5.31±0.14	3.41±0.11	7.37±0.70	5.43±0.28	0.45±0.10
75d		3.34±0.26	21.51±1.79	11.77±0.34	6.56±0.21	12.29±0.44	8.79±0.21	0.84±0.36
75e		4.72±0.44	23.37±0.91	14.57±0.36	5.06±0.26	10.14±1.38	9.24±0.24	0.85±0.23
75f		3.36±0.52	21.94±1.08	12.12±0.31	5.95±0.40	9.82±1.10	8.81±0.27	1.25±0.23

Таблица 15 – Продолжение.

Номер соединения	Структура соединения	EC ₅₀ , (мкМ)						
		A431	A549	A375	HCT-116	MCF-7	LNCaP	SH-SY5Y
75g		3.92±0.64	27.18±2.08	11.45±0.89	6.14±0.45	13..19±0.65	8.67±0.54	0.78±0.43
75h		5.09±0.31	19.06±0.88	10.47±0.34	4.51±0.26	9.97±0.64	7.87±0.34	0.19±0.11
75i		4.60±0.54	23.11±1.07	15.01±0.32	5.93±0.27	10.28±1.22	9.03±0.20	0.97±0.18

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Реагенты и оборудование

Ход реакций синтеза исходных соединений оценивали посредством тонкослойной хроматографии с применением пластинок с закрепленным слоем марки «Силуфол». В качестве элюентов применялась смесь растворителей следующего состава: гексан:этилацетат 3:7. Обнаружение веществ (проявление пятен) проводили в парах йода, в концентрированном растворе перманганата калия и при УФ-облучении.

Контроль за ходом реакций окисления и чистоту полученных соединений оценивали при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ проводили на хроматографе «Agilent 1220 м» со спектрофотометрическим детектором. Колонка ZORBAX C-18, элюент: MeCN:H₂O в соотношении 8:2; скорость потока элюента 1 мл/мин. Обработка данных на выходе проводилась с применением программы OpenLab фирмы Agilent.

Данные ЯМР спектроскопии получены при комнатной температуре в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-*d*₆) на спектрометре BrukerAvance с рабочей частотой 600 и 150 МГц для ядер ¹H и ¹³C соответственно. Сигналы химических сдвигов ядер ¹H и ¹³C приведены в миллионных долях относительно сигнала тетраметилсилана. Спектры ЯМР ¹⁹F регистрировали на спектрометре BrukerAvance III 500, работающем при 471 МГц. Химические сдвиги ¹⁹F измеряли относительно CFCl₃ в качестве внешнего стандарта.

Элементный анализ проводили на анализаторе Vario EL Cube.

Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius.

Все реагенты и растворители были приобретены из коммерческих источников и использовались без дальнейшей очистки.

3.2 Получение исходных соединений

Общая методика синтеза 4-амино-2-(алкилтио)-6-арилпиримидин-5-карбонитрилов.

Смесь ароматического альдегида (10 ммоль), соли *S*-алкилизотиомочевины (гидрохлорид, гидроиодид, гидросульфат или мезилат) (10 ммоль), малонитрила (10 ммоль), карбоната калия (20 ммоль) и этанола (100 мл) кипятили примерно 12 ч.. Когда реакция была завершена (мониторинг с помощью ТСХ, гексан/EtOAc 7:3), реакционную смесь выливали в воду (400 мл), затем тщательно промывали водой. Продукт выделяли фильтрованием, высушивали и перекристаллизовывали из 95% этанола.

Общая методика синтеза 2-(алкилтио)-6-арил-4-гидроксипиримидин-5-карбонитрилов.

Смесь ароматического альдегида (10 ммоль), соли *S*-алкилизотиомочевины (гидрохлорид, гидроиодид, гидросульфат или мезилат) (10 ммоль), этилцианоацетата (10 ммоль), карбоната калия (20 ммоль) и этанола (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 8 часов. Когда реакция была завершена (мониторинг ТСХ, гексан/EtOAc 7:3), реакционную смесь выливали в воду (400 мл), подкисляли (5% раствор HCl). Продукт выделяли фильтрованием, высушивали и перекристаллизовывали из 95% этанола.

Общая методика синтеза 2-(алкилтио)-6-арил-4-хлор-пиримидин-5-карбонитрилов.

Смесь 2-(алкилтио)-6-арил-4-гидрокси-пиримидин-5-карбонитрила (5 ммоль), 1,4-диоксана (70 мл) и POCl₃ (50 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 7-12 часов (мониторинг ТСХ, гексан/EtOAc 7:3) и концентрирование в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали холодной водой, насыщенным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным раствором NaCl. Раствор сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из 95% этанола.

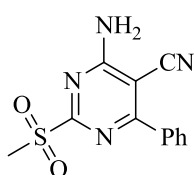
Общая методика синтеза 2-(алкилтио)-4-арил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрилов.

Смесь 2-(алкилтио)-6-арил-4-хлорпиримидин-5-карбонитрила (3 ммоль), пирролидина (6 ммоль) и изопропилового спирта (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5-8 часов (мониторинг ТСХ) гексан / EtOAc 7:3). Когда реакция была завершена, реакционную смесь выливали в воду (200 мл). Продукт выделяли фильтрованием, высушивали и перекристаллизовывали из 95% этанола.

3.3 Синтез целевых соединений

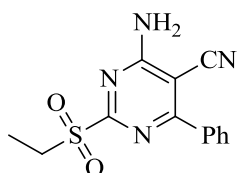
Общая методика синтеза 4-амино-2-(алкилсульфонил)-6-арилпиримидин-5-карбонитрилов 74а-к.

К смеси 4-амино-2-(алкилтио)-6-арилпиримидин-5-карбонитрила (5 ммоль) в 30 мл смеси DMF/H₂O (5:1) добавляли оксон (15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 50 °С в течение 2-4 ч (мониторинг ВЭЖХ, MeCN/H₂O, 80:20, C-18). Когда реакция была завершена, реакционную смесь выливали в воду (150 мл). Продукт выделяли фильтрацией и высушивали.



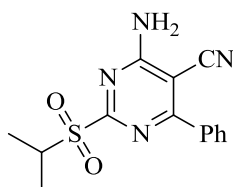
4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил
(74a)

Выход 73%, т.пл. 175-176 °С. Найдено, %: С 52.63; Н 3.72; N 20.47. C₁₂H₁₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 52.55; Н 3.67; N 20.43. ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 3.37 (с, 3H, SO₂Me), 7.52-7.72 (м, 3H), 7.90-7.99 (м, 2H), 8.69 (д, 2H, NH₂). ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 39.1, 89.1, 115.5, 129.2, 132.2, 135.5, 165.3, 166.5, 168.9, 169.4.



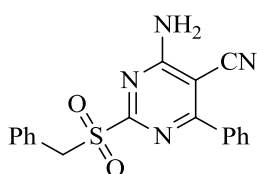
4-Амино-6-фенил-2-(этилсульфонил)пиримидин-5-карбонитрил
(74b)

Выход 74%, т.пл. 185-187 °С. Найдено, %: С 54.22; Н 4.30; N 19.48. C₁₃H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 54.16; Н 4.20; N 19.43. ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1.29 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₃), 3.56 (к, J = 7.4 Гц, 2H, CH₂), 7.90 – 7.97 (м, 2H), 8.69 (д, 2H, NH₂). ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7.2, 45.3, 89.2, 115.5, 129.2 (д, J = 16.1 Гц), 132.2, 135.5, 165.3, 165.8, 169.4.



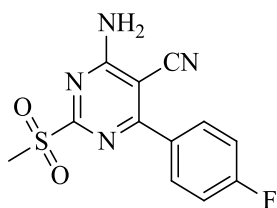
4-Амино-2-(изопропилсульфонил)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (**74c**)

Выход 89%, т.пл. 198-200 °С. Найдено, %: С 55.74; Н 4.73; N 18.57. $C_{14}H_{14}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 55.62; Н 4.67; N 18.53. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.30 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, 2CH₃), 3.93 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1H, CH), 7.56 – 7.67 (м, 3H), 7.89 – 7.96 (м, 2H), 8.69 (д, 2H, NH₂). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 15.1, 50.6, 89.2, 129.2 (д, $J = 16.9$ Гц), 132.2, 135.5, 165.3, 165.3, 169.4.



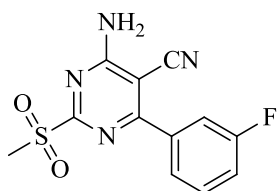
4-Амино-2-(бензилсульфонил)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (**74d**)

Выход 91%, т.пл. 204-205 °С. Найдено, %: С 61.78; Н 4.09; N 16.05. $C_{12}H_{10}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 61.70; Н 4.03; N 15.99. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 4.95 (с, 2H, CH₂), 7.39 (дк, $J = 16.8, 3.3, 2.8$ Гц, 5H), 7.58 – 7.70 (м, 3H), 7.96 (дт, $J = 7.1, 1.6$ Гц, 2H), 8.83 (д, 2H, NH₂). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 56.8, 89.1, 115.4, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 132.0, 132.3, 135.4, 165.2, 166.0, 169.4.



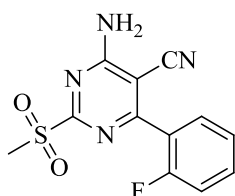
4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (**74e**)

Выход 80%, т.пл. 171-172 °С. Найдено, %: С 49.36; Н 3.19; N 19.25. $C_{12}H_9FN_4O_2S$. Вычислено, %: С 49.31; Н 3.10; N 19.17. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.37 (с, 3H, SO₂Me), 7.45 (т, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.98 – 8.09 (м, 2H), 8.69 (д, 2H, NH₂). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 39.1, 89.0, 116.3 (д, $J = 22.1$ Гц), 131.9, 132.0, 132.0, 132.1, 163.6, 165.3, 166.5, 168.2. ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО- d_6) δ : -107.98.



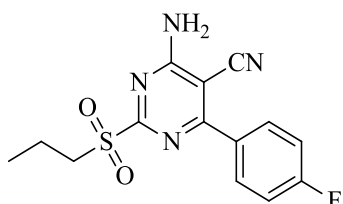
4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-(3-фторфенил)пиримидин-5-
-карбонитрил(**74f**)

Выход 73%, т.пл. 188-189 °С. Найдено, %: С 49.42; Н 3.16; N 19.21. $C_{12}H_9FN_4O_2S$.
Вычислено, %: С 49.31; Н 3.10; N 19.17. ЯМР¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 3.38 (с, 3Н, SO₂Me), 7.43 – 7.85 (м, 4Н), 8.74 (д, 2Н, NH₂). ЯМР¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 39.1, 89.5, 115.2, 116.1 (д, *J* = 23.5 Гц), 119.1 (д, *J* = 21.1 Гц), 125.5 (д, *J* = 2.9 Гц), 131.4 (д, *J* = 8.3 Гц), 137.7, 161.3, 163.3, 165.2, 166.5, 168.0. ЯМР¹⁹F (471МГц, ДМСО-*d*₆) δ: -112.10 (к, *J* = 9.5 Гц).



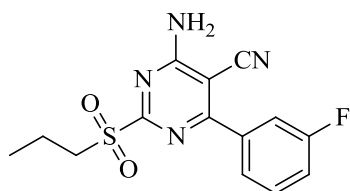
4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-(2-фторфенил)пиримидин-5-
-карбонитрил(**74g**)

Выход 87%, т.пл. 182-184 °С. Найдено, %: С 49.39; Н 3.17; N 19.22. $C_{12}H_9FN_4O_2S$.
Вычислено, %: С 49.31; Н 3.10; N 19.17. ЯМР¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 3.34 (с, 3Н, SO₂Me), 7.38 – 7.51 (м, 2Н), 7.65 – 7.73 (м, 2Н), 8.80 (д, 2Н, NH₂). ЯМР¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 39.2, 92.1, 114.4, 116.7 (д, *J* = 21.2 Гц), 123.9, 124.0, 125.5, 131.7, 134.0 (д, *J* = 8.5 Гц), 158.3, 160.3, 164.4, 166.2, 166.7. ЯМР¹⁹F (471МГц, ДМСО-*d*₆) δ: -113.57 – -113.39 (м).



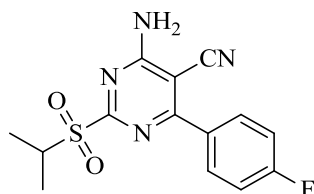
4-Амино-2-(пропилсульфонил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-
-карбонитрил(**74h**)

Выход 86%, т.пл. 170-171 °С. Найдено, %: С 52.58; Н 4.15; N 17.55. $C_{14}H_{13}FN_4O_2S$.
Вычислено, %: С 52.49; Н 4.09; N 17.49. ЯМР¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1.01 (т, *J* = 7.4 Гц, 3Н, CH₃), 1.77 (септ., *J* = 7.5 Гц, 2Н, CH₂), 3.49– 3.57 (м, 2Н, CH₂), 7.46 (т, *J* = 8.8 Гц, 2Н), 7.98 – 8.06 (м, 2Н), 8.70 (д, 2Н, NH₂). ЯМР¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 13.3, 16.1, 52.1, 89.0, 115.4, 116.3 (д, *J* = 22.0 Гц), 132.0 (д, *J* = 9.5 Гц), 163.5, 165.3, 165.5, 166.0, 168.2. ЯМР¹⁹F (471МГц, ДМСО-*d*₆) δ: -108.03 (кв, *J* = 7.8 Гц).



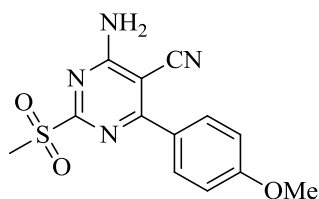
4-Амино-2-(пропилсульфонил)-6-(3-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (**74i**)

Выход 68%, т.пл. 168-170 °С. Найдено, %: С 52.57; Н 4.14; N 17.54. $C_{12}H_{10}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 52.49; Н 4.09; N 17.49. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.02 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH_3), 1.85 – 1.70 (м, 2H, CH_2), 3.61 – 3.49 (м, 2H, CH_2), 7.53 – 7.47 (м, 1H), 7.70 – 7.63 (м, 1H), 7.75 – 7.71 (м, 1H), 7.80 – 7.76 (м, 1H), 8.75 (д, 2H, NH_2). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.3, 16.1, 52.1, 89.6, 115.2, 116.1 (д, $J = 23.5$ Гц), 119.0 (д, $J = 21.0$ Гц), 125.5 (д, $J = 2.7$ Гц), 131.4 (д, $J = 8.2$ Гц), 137.7, 161.3, 163.2, 165.2, 166.1, 168.0. ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО- d_6) δ : -112.20 – -112.10 (м)



4-Амино-2-(изопропилсульфонил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (**74j**)

Выход 85%, т.пл. 225-227 °С. Найдено, %: С 52.61; Н 4.16; N 17.58. $C_{14}H_{13}FN_4O_2$. Вычислено, %: С 52.49; Н 4.09; N 17.49. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.29 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, 2 CH_3), 3.92 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1H, CH), 7.38 – 7.51 (м, 2H), 7.95 – 8.07 (м, 2H), 8.70 (д, 2H, NH_2). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 15.0, 50.6, 89.1, 116.3 (д, $J = 22.1$ Гц), 132.0 (д, $J = 9.2$ Гц), 163.5, 165.3, 168.2.

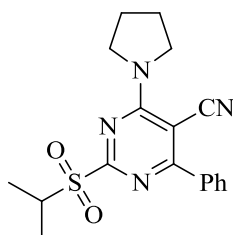


4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-(4-метоксифенил)пиримидин-5-карбонитрил (**74k**)

Выход 66%, т.пл. 146-147 °С. Найдено, %: С 51.37; Н 4.07; N 18.46. $C_{13}H_{12}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 51.31; Н 3.97; N 18.41. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.37 (с, 3H, SO_2Me), 3.87 (с, 3H, OMe), 7.15 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 8.00 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 8.58 (д, 2H, NH_2). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 39.1, 56.0, 87.6, 114.6, 115.9, 127.5, 131.3, 162.7, 165.5, 166.4, 168.4.

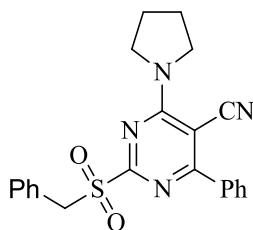
Общая методика синтеза 2-(алкилсульфонил)-4-арил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрилов **75a-i**.

К 2-(алкилтио)-4-арил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрилу (2 ммоль) в 30 мл смеси DMF/H₂O (5:1) добавляли оксон (6 ммоль), затем смесь перемешивали и нагревали до 50 °С в течение 2-4 ч (мониторинг ВЭЖХ, MeCN/H₂O, 80:20, C-18). Когда реакция была завершена, реакционную смесь выливали в воду (120 мл). Продукт выделяли фильтрацией и высушивали.



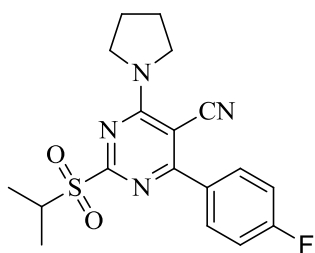
2-(Изопропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-фенилпиримидин-5-карбонитрил (**75a**)

Выход 55%, т.пл. 137-139 °С. Найдено, %: С 60.73; Н 5.72; N 15.80. C₁₈H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 60.65; Н 5.66; N 15.72. ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1.30 – 1.35 (м, 10H), 3.71 (с, 4H), 3.99 (кв, *J* = 6.9 Гц, 1H, CH), 7.52 – 7.67 (м, 3H), 7.86 (тд, *J* = 7.9, 1.5 Гц, 2H). ЯМР¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 14.0, 15.2, 17.6, 50.6, 52.9, 89.2, 117.5, 128.9, 129.0, 129.7, 131.8, 132.0, 136.0, 159.6, 164.1, 170.7, 171.5.



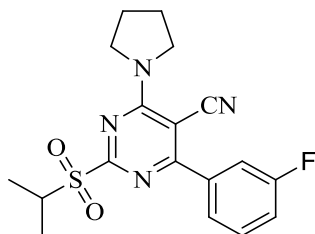
2-(Бензилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-фенилпиримидин-5-карбонитрил (**75b**)

Выход 85%, т.пл. 205-207 °С. Найдено, %: С 65.41; Н 5.07; N 13.93. C₂₂H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 65.33; Н 4.98; N 13.85. ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1.76 – 2.12 (м, 4H), 3.65 – 4.14 (м, 4H), 4.97 (с, 2H, CH₂), 7.13 – 7.98 (м, 10H). ЯМР¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 24.0, 26.5, 56.4, 59.3, 89.1, 117.8, 128.0, 129.1, 130.7, 131.1, 131.8, 132.0, 135.9, 136.3, 159.4, 164.8, 170.8, 171.4, 172.9.



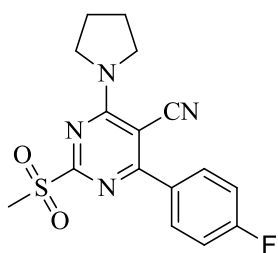
2-(Изопропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (**75c**)

Выход 77%, т.пл. 105-107 °С. Найдено, %: С 57.85; Н 5.18; N 15.05. $C_{18}H_{19}FN_4O_2S$. Вычислено, %: С 57.74; Н 5.11; N 14.96. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.32 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.88 – 2.11 (м, 4H), 3.64 – 3.79 (м, 4H), 3.99 (р, $J = 6.9$ Гц, 1H, CH), 7.40 – 7.49 (м, 2H), 7.93 – 7.98 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 15.2, 24.0, 26.5, 45.3, 49.6, 50.6, 89.1, 116.1, 117.4, 132.4 (д, $J = 9.2$ Гц), 159.5, 163.5, 164.1, 165.4, 170.3. ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО- d_6) δ : -108.42 – -108.23 (м).



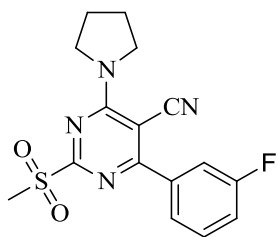
2-(Изопропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-пиримидин-5-карбонитрил (**75d**)

Выход 56%, т.пл. 138-140 °С. Найдено, %: С 57.80; Н 5.16; N 15.03. $C_{18}H_{19}FN_4O_2S$. Вычислено, %: С 57.74; Н 5.11; N 14.96. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.32 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.88 – 2.11 (м, 4H), 3.64 – 3.79 (м, 4H), 3.99 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1H, CH), 7.43 – 7.75(м, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 15.2, 17.7, 23.9, 26.5, 50.6, 52.9, 89.6, 117.7, 118.9, 125.9, 131.2, 131.4, 161.2, 163.1, 164.1, 169.3, 170.0. ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО- d_6) δ : -112.49 – -112.33 (м).



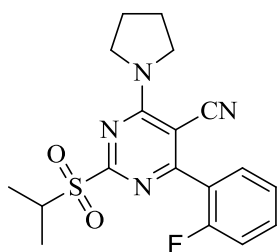
2-(Метилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(4-фторфенил)-пиримидин-5-карбонитрил (**75e**)

Выход 78%, т.пл. 95-97 °С. Найдено, %: С 55.58; Н 4.47; N 16.23. $C_{16}H_{15}FN_4O_2S$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.37; N 16.18. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.76 – 2.20 (м, 4H), 3.39 (с, 3H, SO₂Me), 3.60 – 4.17 (м, 4H), 7.40 – 7.51 (м, 2H), 7.92 – 8.05 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 23.96, 26.52, 39.07, 40.12, 49.65, 50.40, 88.95, 116.08, 116.26, 117.42, 159.56, 163.48, 165.21, 165.47, 170.33. ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО- d_6) δ : -108.22 – -108.31 (м).



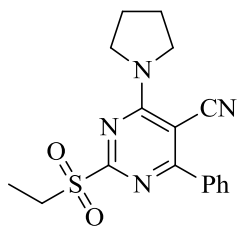
2-(Метилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-
пиримидин-5-карбонитрил (**75f**)

Выход 85%, т.пл. 148-150 °С. Найдено, %: С 55.48; Н 5.45; N 16.25. $C_{16}H_{15}FN_4O_2S$.
Вычислено, %: С 55.48; Н 4.37; N 16.18. ЯМР¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1.86 – 2.12 (м, 4H), 3.40 (с, 3H, SO₂Me), 3.64 – 4.11 (м, 4H), 7.41 – 7.56 (м, 1H), 7.59 – 7.78 (м, 3H). ЯМР¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 24.0, 26.5, 39.9, 87.7, 89.5, 116.4, 117.2, 125.9, 131.1, 159.4, 163.2, 165.3, 174.6. ЯМР¹⁹F (471 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: -112.47 – -112.34 (м).



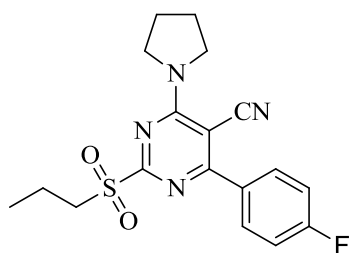
2-(Изопропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(2-фенил)-
пиримидин-5-карбонитрил (**75g**)

Выход 98%, т.пл. 149-151 °С. Найдено, %: С 55.57; Н 4.45; N 16.29. $C_{12}H_{10}N_4O_2S$.
Вычислено, %: С 55.48; Н 4.37; N 16.18. ЯМР¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1.89 – 2.11 (м, 4H), 3.38 (с, 3H, SO₂Me), 3.67 – 4.05 (м, 4H), 7.39 – 7.50 (м, 2H), 7.62 – 7.71 (м, 2H). ЯМР¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 23.9, 26.4, 39.1, 49.3, 50.4, 91.8, 116.4, 116.6 (д, *J* = 21.1 Гц), 124.5, 125.4, 131.7, 133.8 (д, *J* = 8.5 Гц), 158.5, 160.4, 165.5, 168.0. ЯМР¹⁹F (471 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: -113.86.



2-(Этилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-фенилпиримидин-
5-карбонитрил (**75h**)

Выход 73%, т.пл. 158-160 °С. Найдено, %: С 59.69; Н 5.36; N 16.42. $C_{17}H_{18}N_4O_2S$.
Вычислено, %: С 59.63; Н 5.30; N 16.36. ЯМР¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1.31 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H, CH₃), 1.85 – 2.12 (м, 4H), 3.59 (к, *J* = 7.3 Гц, 2H, CH₂), 3.85 (д, *J* = 137.3 Гц, 4H), 7.56 – 7.68 (м, 3H), 7.85 – 7.90 (м, 2H). ЯМР¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7.4, 24.0, 26.5, 45.3, 49.5, 50.6, 89.1, 117.4, 129.0, 129.7, 132.0, 136.0, 159.6, 164.5, 171.5.



2-(Пропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(4-фторфенил)-
пиримидин-5-карбонитрил (**75i**)

Выход 70%, т.пл. 101-103 °С. Найдено, %: С 57.81; Н 5.21; N 15.04. $C_{18}H_{19}FN_4O_2S$.
Вычислено, %: С 57.74; Н 5.11; N 14.96. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.01 (т, $J = 7.4$ Гц, 3Н, CH_3), 1.77 (септ., $J = 7.5$ Гц, 2Н, CH_2), 1.87 – 2.10 (м, 4Н), 3.49 – 3.57 (м, 2Н, CH_2), 3.63 – 4.10 (м, 4Н), 7.40 – 7.46 (м, 1Н), 7.91 – 8.00 (м, 1Н). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 16.0, 22.9, 32.7, 49.4, 52.0, 54.6, 87.1, 116.3, 117.9, 118.7, 131.9, 132.3, 159.4, 163.3, 165.3, 169.7, 173.9. ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО- d_6) δ : -108.80 – -108.64 (м).

3.4 Биологические испытания

3.4.1 Культивирование клеток

Все клеточные линии приобретены в Американской коллекции типовых культур (АТСС). Клеточные линии А431, А375, МСF-7 культивировали в DMEM (Gibco). Клеточные линии А549, НСТ-116 и LnCaP культивировали с RPMI 1640 (Gibco). Клеточную линию SH-SY5Y культивировали в среде DMEM/F12 (Gibco). Все культуральные среды были дополнены *L*- глутамином, пенициллином/стрептомицином (Invitrogen) и 10% эмбриональнойбычьей сывороткой (Gibco).

3.4.2 Исследование цитотоксичности

Все клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур (Eppendorf) с плотностью $7 \cdot 10^3$ клеток на лунку, в 200 мкл полной питательной среды и оставляли в течение 24 часов для прикрепления. Тройные лунки обрабатывали тестируемыми соединениями, начиная с концентрации 500.0 мкМ и разводили 12-тикратно. Планшеты инкубировали при 37 °С в 5% атмосфере CO_2 в течение 48 часов. Далее обрабатывали каждую лунку 40 мкл МТТ (5 мг/мл) реагента и инкубировали в течение 4 часов. Через 4 часа смесь среда/МТТ заменяли на ДМСО (200 мкл /лунку) и измеряли оптическую плотность на длине волны 570 нм с помощью считывающего устройства для микропланшетов (GloMaxMulti +Promega).

ВЫВОДЫ

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

- Предложен удобный и эффективный подход к получению 2-сульфонилпиримидинов путем окисления соответствующих сульфидов при помощи оксона.
- Получены 2 серии соединений: 11 структур 4-аминопиримидинсульфонови 9 структур 6-(пирролидин-1-ил)пиримидинсульфонови с хорошими выходами (66-91% и 55-98% соответственно).
- Полученные серии соединений исследованы на цитотоксичность относительно 7 клеточных линий. Соединения-лидеры **74с** и **75с** показали лучшее значение цитотоксичности по отношению к 3 и 6 клеточным линиям соответственно. В результатах исследования цитотоксичности прослеживается тенденция увеличения активности у соединений с пирролидиновым фрагментом относительно соединений с аминогруппой. Цитотоксическая активность оказалась выше для соединений, содержащих во втором положении изопропилсульфонильного заместителя и при наличии фторарильного фрагмента.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ

1. Dansena H., Hj D., Chandrakar K. Pharmacological potentials of pyrimidine derivative: A review // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2015. Vol. 8, № 4. P. 171–177.
2. Bhat A.R. Biological Activity of Pyrimidine Derivatives : A Review // *Org. Med. Chem.* 2017. P. 1–4.
3. Liu H. et al. A novel synthesis of imatinib and its intermediates // *Monatshefte fur Chemie.* 2010. Vol. 141, № 8. P. 907–911.
4. Ahmad I., Shagufta. Sulfones: An important class of organic compounds with diverse biological activities // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 7, № 3. P. 19–27.
5. Blades K. et al. Expedient synthesis of biologically important sulfonylmethyl pyrimidines // *Tetrahedron Lett.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 55, № 29. P. 3851–3855.
6. Kašnar-Šamprec J. et al. *In vivo* toxicity study of *N*-1-sulfonylcytosine derivatives and their mechanisms of action in cervical carcinoma cell line // *Invest. New Drugs.* 2012. Vol. 30, № 3. P. 981–990.
7. Long Y. et al. Synthesis and biological evaluation of heteroaryl styryl sulfone derivatives as anticancer agents // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* Elsevier Ltd, 2016. Vol. 26, № 23. P. 5674–5678.
8. Taylor P., Ward R.S., Diaper R.L. Synthesis of Aryl Sulfones // *Sulfur reports.* 2001. Vol. 22. P. 251–275.
9. Anastas, P.T.; Warner J.C. *Green Chemistry: theory and Practice, 12 Principles of Green Chemistry* // Oxford University Press / ed. Press O.U. New York, 1998. 135 p.
10. Trost B.M., Curran D.P. Chemoselective oxidation of sulfides to sulfones with potassium hydrogen persulfate // *Tetrahedron Lett.* 1981. Vol. 22, № 14. P. 1287–1290.
11. Jana N.K., Verkade J.G. Phase-Vanishing Methodology for Efficient Bromination, Alkylation, Epoxidation, and Oxidation Reactions of Organic Substrates // *Org. Lett.* 2003. Vol. 5, № 21. P. 3787–3790.
12. Herrera A. et al. New easy approach to the synthesis of 2,5-disubstituted and 2,4,5-trisubstituted 1,3-oxazoles. The reaction of 1-(methylthio)acetone with nitriles // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71, № 8. P. 3026–3032.
13. Henderson A. et al. Searching for potent CDK2 inhibitors using a variant of the Cope elimination // *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 230. P. U2725–U2726.
14. Iqbal N. et al. Evaluation of methylthio-, methylsulfinyl-, and methylsulfonyl- analogs of alkanes and alkanolic acids as cardiac inotropic and antifungal agents // *Arch. Pharm. (Weinheim).* 2000. Vol. 333, № 9. P. 293–298.
15. Ali M.H., Leach D.R., Schmitz C.E. A Simple and Efficient Procedure for Oxidation of

- Sulfides to Sulfoxides on Hydrated Silica Gel with Ceric Ammonium Nitrate (CAN) in Methylene Chloride. // *ChemInform*. 2010. Vol. 29, № 48. P. 2969–2981.
16. Sudarikov D. V., Rubtsova S.A., Kutchin A. V. VO(acac)₂ -catalyzed oxidation of sulfoxides to sulfones using chlorine dioxide // *Mendeleev Commun*. 2008. Vol. 18, № 4. P. 225–226.
 17. Barton D., Li W., Smith J. Binuclear manganese complexes as catalysts in the selective and efficient oxidation of sulfides to sulfones // *Tetrahedron Lett*. 1998. Vol. 39, № 39. P. 7055–7058.
 18. McNeil N. et al. Oxidation of disulfides to thiol-sulfonates with hydrogen peroxide and a cyclic seleninate ester catalyst peroxide and a cyclic seleninate ester catalyst // *Molecules*. 2015. Vol. 20, № 6. P. 10748–10762.
 19. Tse M.K., Schröder K., Beller M. Recent Developments in Metal-Catalyzed Dihydroxylation of Alkenes // *Modern Oxidation Methods*. Wiley-VCH. Weinheim, 2005. 1-36 p.
 20. Lattanzi A. Oxidation of Sulfur, Selenium, and Tellurium // *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition*. Elsevier Ltd., 2014. Vol. 7. P. 837–879.
 21. Santelli-Rouvier C. et al. Synthesis of 9-acridinyl sulfur derivatives: Sulfides, sulfoxides and sulfones. Comparison of their activity on tumour cells // *Eur. J. Med. Chem*. 2004. Vol. 39, № 12. P. 1029–1038.
 22. Cimpeanu V. et al. Selective oxidation of a pyrimidine thioether using supported tantalum catalysts // *J. Catal*. 2005. Vol. 235, № 1. P. 184–194.
 23. Lakshmi Kantam M. et al. VO(acac)₂ supported on titania: A heterogeneous protocol for the selective oxidation of sulfides using TBHP // *Catal. Letters*. 2004. Vol. 95, № 1–2. P. 19–22.
 24. Das S.P. et al. Selective oxidation of organic sulfides by mononuclear and dinuclear peroxotungsten(VI) complexes // *Tetrahedron Lett*. Elsevier Ltd, 2012. Vol. 53, № 9. P. 1163–1168.
 25. Sato K. et al. Oxidation of sulfides to sulfoxides and sulfones with 30% hydrogen peroxide under organic solvent- and halogen-free conditions // *Tetrahedron*. 2001. Vol. 57, № 13. P. 2469–2476.
 26. Miyamura H. et al. Polymer-micelle incarcerated ruthenium catalysts for oxidation of alcohols and sulfides // *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61, № 51. P. 12177–12185.
 27. Smith M.B., March J. *March's advanced organic chemistry* // A John Wiley & Sons, Inc. 2007. 2250 p.
 28. Xu D. et al. A Facile Synthesis of 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidine // *Asian J*.

- Chem. 2014. Vol. 26, № 1.
29. Jeyakumar K., Chakravarthy R.D., Chand D.K. Simple and efficient method for the oxidation of sulfides to sulfones using hydrogen peroxide and a Mo(VI) based catalyst // Catal. Commun. Elsevier B.V., 2009. Vol. 10, № 14. P. 1948–1951.
 30. Kiriwara M. et al. Tantalum carbide or niobium carbide catalyzed oxidation of sulfides with hydrogen peroxide: Highly efficient and chemoselective syntheses of sulfoxides and sulfones // Synlett. 2010. № 10. P. 1557–1561.
 31. Kiriwara M. et al. Selective synthesis of sulfoxides and sulfones by tantalum(V) catalyzed oxidation of sulfides with 30% hydrogen peroxide // Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd, 2009. Vol. 50, № 11. P. 1180–1183.
 32. Varma R.S., Naicker K.P. The Urea–Hydrogen Peroxide Complex: Solid-State Oxidative Protocols for Hydroxylated Aldehydes and Ketones (Dakin Reaction), Nitriles, Sulfides, and Nitrogen Heterocycles // Org. Lett. 1999. Vol. 1, № 2. P. 189–192.
 33. Bahrami K., Khodaei M.M., Sheikh Arabi M. TAPC-promoted oxidation of sulfides and deoxygenation of sulfoxides // J. Org. Chem. 2010. Vol. 75, № 18. P. 6208–6213.
 34. Chan J.H. 2-Amino-6-arylsulfonylbenzonitriles as Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors of HIV-1 // J. Med. Chem. 2001. Vol. 44, № 12. P. 1866–1882.
 35. Wan Z.Y. et al. Pyrimidine sulfonylacetanilides with improved potency against key mutant viruses of HIV-1 by specific targeting of a highly conserved residue // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS, 2015. Vol. 102. P. 215–222.
 36. Shaabani A. et al. Green oxidations. The use of potassium permanganate supported on manganese dioxide // Tetrahedron. 2004. Vol. 60, № 50. P. 11415–11420.
 37. Fukuda N., Ikemoto T. Imide-Catalyzed Oxidation System: Sulfides to Sulfoxides and Sulfones // J. Org. Chem. 2010. Vol. 75, № 13. P. 4629–4631.
 38. Xu L., Cheng J., Trudell M.L. Chromium(VI) Oxide Catalyzed Oxidation of Sulfides to Sulfones with Periodic Acid // J. Org. Chem. 2003. Vol. 68, № 13. P. 5388–5391.
 39. Shefer N., Rozen S. Synthesis of oxidized thienopyrroles using HOF·CH₃CN // J. Org. Chem. 2011. Vol. 76, № 11. P. 4611–4616.
 40. Rozen S. Elemental fluorine and HOF·CH₃CN in service of general organic chemistry // European J. Org. Chem. 2005. Vol. 12. P. 2433–2447.
 41. Hussain H., Green I.R., Ahmed I. Journey describing applications of oxone in synthetic chemistry // Chem. Rev. 2013. Vol. 113, № 5. P. 3329–3371.
 42. Rayner C.M. Thiols, sulfides, sulfoxides, and sulfones // Contemp. Org. Synth. 1994. Vol. 1, № 3. P. 191–203.
 43. Kupwade R. V. et al. Catalyst-free oxidation of sulfides to sulfoxides and diethylamine

- catalyzed oxidation of sulfides to sulfones using Oxone as an oxidant // *Res. Chem. Intermed.* Springer Netherlands, 2017. Vol. 43, № 12. P. 6875–6888.
44. Yu B. et al. Catalyst-free approach for solvent-dependent selective oxidation of organic sulfides with oxone // *Green Chem.* 2012. Vol. 14, № 4. P. 957–962.
 45. Margetić D., Štrukil V. Oxidations and reductions // *Mechanochemical Organic Synthesis* / ed. Elsevier. Amsterdam, 2016. P. 301–313.
 46. Bandarage U.K. et al. Novel thiol-based TACE inhibitors. Part 2: Rational design, synthesis, and SAR of thiol-containing aryl sulfones // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18, № 1. P. 44–48.
 47. Biswas K. et al. Aryl sulfones as novel Bradykinin B1 receptor antagonists for treatment of chronic pain // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18, № 17. P. 4764–4769.
 48. Schwartz T.M. et al. Synthesis and farmacological evaluation of sulfone substituted HIV protease inhibitors // Pergamon. 1997. Vol. 7, № 4. P. 399–402.
 49. Weingand D., Kiefer C., Podlech J. Conformationally constrained 2-methylidene 1,3-oxathiane *S*-oxides: Synthesis and nucleophilic additions // *Tetrahedron.* Elsevier Ltd, 2015. Vol. 71, № 8. P. 1261–1268.
 50. Hirano M., Tomaru J., Morimoto T. A Convenient Synthesis of Sulfones by the Oxone Oxidation of Sulfides in an Aprotic Solvent in the Presence of Clay Minerals // *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* 2006. Vol. 64, № 12. P. 3752–3754.
 51. Webb K.S. A mild, inexpensive and practical oxidation of sulfides // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35, № 21. P. 3457–3460.
 52. Ceccherelli P. et al. *Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* Oxone ® Promoted Nef Reaction . Simple Conversion of Nitro Group Into Carbonyl // *Synth. comm.* 1998. Vol. 28(16), № March 2013. P. 3057–3064.
 53. Bagherzadeh M. Tris[(2-oxazoliny)phenolato]manganese(III) as catalyst for mild and efficient oxidation of sulfides to sulfones with Oxone // *J. Chem. Res.* 2009. Vol. 2003, № 12. P. 765–767.
 54. Mavawala S.Y., Nimavat K.S., Vyas K.B. Synthesis , Characterization and Biological Screening of Some Novel Fluorinated pyrano Fused Sulfonyl Pyrimidine Derivatives . // *Int. J. Res. Appl. Sciense Eng. Technol.* 2017. Vol. 5, № XII. P. 273–280.
 55. Glavaš-Obrovac L. et al. Metabolic effects of novel *N*-1-sulfonylpyrimidine derivatives on human colon carcinoma cells // *Farm.* 2005. Vol. 60, № 6–7. P. 479–483.
 56. Bauer M.R., Joerger A.C., Fersht A.R. 2-Sulfonylpyrimidines: Mild alkylating agents with anticancer activity toward p53-compromised cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016. Vol. 113,

- № 36. P. E5271–E5280.
57. Pavlak M. et al. Acute toxicity of novel *N*-sulfonylpyrimidine derivatives *in vivo*. 2005. Vol. 75, № 4. P. 311–316.
58. Žinić B. et al. Synthesis and antitumor activity of *N*-sulfonyl derivatives of nucleobases and sulfonamido nucleoside derivatives // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2003. Vol. 22, № 5–8. P. 1623–1625.
59. Pavlak M. et al. *N*-Sulfonylpyrimidine derivatives and hyperthermia treatment of anaplastic mammary carcinoma *in vivo*. 2010. Vol. 80, № 2. P. 311–321.
60. Pavlak M. et al. Antitumor activity of novel *N*-sulfonylpyrimidine derivatives on the growth of anaplastic mammary carcinoma *in vivo* // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 131, № 12. P. 829–836.
61. Roy K.-M. Polyvinylchloride production, emulsion polymerisation - GLO // *Ullman's Encycl. Ind. Chem.* 2018. Vol. 34. P. 705–720.
62. Alshammari A.G., El-Gazzar A.-R.B.A. Novel Synthesis Approach and Antiplatelet Activity Evaluation of 6-Arylmethyleneamino-2-Alkylsulfonylpyrimidin-4(3*H*)-one Derivatives and Its Nucleosides // *Int. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 03, № 03. P. 28–40.
63. Chalker J.M. et al. Chemical modification of proteins at cysteine: Opportunities in chemistry and biology // *Chem. - An Asian J.* 2009. Vol. 4, № 5. P. 630–640.
64. Spicer C.D., Davis B.G. Selective chemical protein modification // *Nat. Commun. Nature Publishing Group*, 2014. Vol. 5. P. 1–14.
65. Arbely E. et al. Acetylation of lysine 120 of p53 endows DNA-binding specificity at effective physiological salt concentration // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011. Vol. 108, № 20. P. 8251–8256.
66. Lambert J.M.R. et al. PRIMA-1 Reactivates Mutant p53 by Covalent Binding to the Core Domain // *Cancer Cell*. 2009. Vol. 15, № 5. P. 376–388.
67. Bykov V.J.N. et al. Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low-molecular-weight compound // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8, № 3. P. 282–288.
68. Fersht A.R., Bauer M.R. 2-Sulfonylpyrimidines: pat. WO 2017/029498 AI USA. 2017. № 12. P. 110.
69. Bauer M.R., Joerger A.C., Fersht A.R. 2-Sulfonylpyrimidines: Mild alkylating agents with anticancer activity toward p53-compromised cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016. Vol. 113, № 36. P. E5271–E5280.
70. Mayer I.A. et al. New strategies for Triple-Negative Breast Cancer-deciphering the heterogeneity // *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20, № 4. P. 782–790.
71. Duffy M.J., McGowan P.M., Crown J. Targeted therapy for triple-negative breast cancer:

- Where are we? // *Int. J. Cancer*. 2012. Vol. 131, № 11. P. 2471–2477.
72. Synnott N.C. et al. Mutant p53 as a therapeutic target for the treatment of triple-negative breast cancer: Preclinical investigation with the anti-p53 drug, PK11007 // *Cancer Lett.* Elsevier B.V., 2018. Vol. 414. P. 99–106.
73. Warburg O. On the origin of cancer cells // *Science* (80-.). 1956. Vol. 123, № 3191. P. 309–314.
74. Warburg O., Posener K., Negelein E. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle // *Archiv für Gynakologie*. 1924. Vol. 188, № 1. P. 81–83.
75. Iansante V. et al. PARP14 promotes the Warburg effect in hepatocellular carcinoma by inhibiting JNK1-dependent PKM2 phosphorylation and activation // *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6.
76. Yuquan W. et al. Use of nitrogen-3-isoxazolyl-3-4-thienyl-pyrimidyl sulfonyl propanamide derivative in preparing anti-tumor medicines: pat. CN102993193A USA. China, 2015. P. 15.
77. Wan Z.Y. et al. Hybrid chemistry. Part 4: Discovery of etravirine-VRX-480773 hybrids as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors // *Bioorganic Med. Chem.* Elsevier Ltd, 2015. Vol. 23, № 15. P. 4248–4255.
78. Auwerx J. et al. Chimeric Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Feline Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptases: Role of the Subunits in Resistance/Sensitivity to Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors // *Mol. Pharmacol.* 2003. Vol. 61, № 2. P. 400–406.
79. Singer V.L. et al. Characterization of PicoGreen reagent and development of a fluorescence- based solution assay for double-stranded DNA quantitation // *Anal. Biochem.* 1997. Vol. 249, № 2. P. 228–238.
80. Guidance D.C. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs. 2015. № August. P. accessed 31/08/2016.
81. Zhang H.-C. et al. Triazolopyrimidine derivatives as adp P2Y12 receptor antagonists: pat. WO2008054795A2 USA. 2008. № May. P. 1557–1623.
82. Kortum S.W. et al. Thienopyrimidine-based P2Y12 platelet aggregation inhibitors // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* Elsevier Ltd, 2009. Vol. 19, № 20. P. 5919–5923.
83. Silveira I.A.F.B. et al. New Pyrazolyldrazone Derivatives as Inhibitors of Platelet Aggregation // *J. Pharm. Pharmacol.* John Wiley & Sons, Ltd, 1993. Vol. 45, № 7. P. 646–649.