# Синтез ациклических аналогов нуклеозидов гликозилиированием 1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-онов по одностадийному методу Форбрюггена

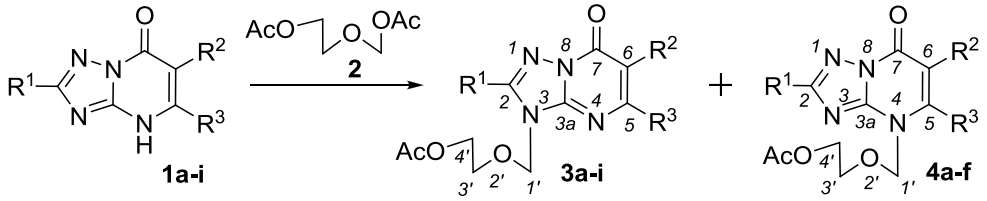
Халымбаджа И.А., Деев С.Л., Шестакова Т.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.

*Уральский федеральный университет, 620002 Екатеринбург, Мира 19*

РЕФЕРАТ: Новые аналоги ацикловира были получены при взаимодействии 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **1a-i** с (2-ацетоксиэтокси)метилацетатом **2** в присутствии триметилсилилтрифторметансульфоната как катализатора. Взаимодействие между соединениями **1a-e** и **2** привело к смеси N3 и N4 изомеров. Напротив, взаимодействие соединений **1g-i** и **2** протекало избирательно с образованием N3 изомеров. В случае веществ **1a-c** преобладает продукт с ациклическим фрагментом в азиновом кольце (N4 изомер). Взаимодействие **1d-f** и **2** привело к смесям, содержащим главным образом N3 изомер. Было установлено, что соотношение продуктов гликозилирования **1** и **2** управляется термодинамически. Структура полученных веществ была доказана $^{1}$H, $^{13}$C, двумерной $^{1}$H-$^{13}$C ЯМР спектроскопией, а также рентгеноструктурным анализом.

Производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов представляют собой основу многих биологически активных веществ [1], а их N замещенные производные могут использоваться для создания противовирусных и противоопухолевых соединений [2-4]. Учитывая терапевтический потенциал аналогов нуклеозидов на основе 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов, разработка эффективных синтетических процедур становится актуальной задачей. В продолжении наших работ по поиску новых ингибиторов репликации вируса простого герпеса мы синтезировали ряд новых ациклических аналогов нуклеозидов **3a-i** и **4a-f** на основе 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Взаимодействие 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **1a-i** с (2-ацетоксиэтокси)метилацетатом в присутствии триметилсилилтрифторметансульфоната в качестве катализатора привело к алкилированным продуктам **3** и **4**. В случае соединений **1a-c** в реакционной смеси, как правило, преобладают N3 производные **3a-c**. В случае соединений **1d-f** , были подобраны условия для селективного получения как N3 так и N4 производных. **1g-i** дают исключительно N3 алкилированные продукты **3g-i**.

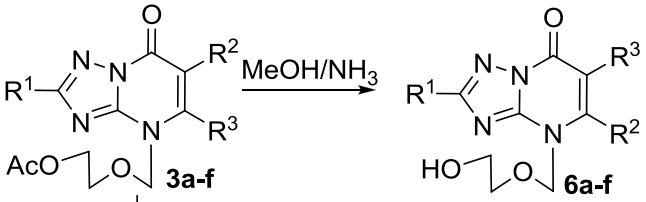



| гетероцикл | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | метод[a] | соотношение[b] | выход (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1a** | H | H | Me | A | 62 : 38 | 56 |
| | | | | B | 100:0 | 60 |
| **1b** | Me | H | Me | A | 51 : 49 | 59 |
| | | | | B | 75:25 | 49 |
| **1c** | SMe | H | Me | A | 52 : 48 | 63 |
| | | | | B | 94 : 6 | 80 |
| **1d** | H | Ph | H | A | 5 : 95 | 86 |
| | | | | B | 75:25 | 48 |
| **1e** | Me | Ph | H | A | 40:60 | 70 |
| | | | | B | 70:30 | 43 |
| **1f** | SMe | Ph | H | A | 4:96 | 59 |
| | | | | B | 60:40 | 46 |
| **1g** | H | H | Ph | A | 100 : 0 | 39 |
| | | | | B | 100 : 0 | 41 |
| **1h** | Me | H | Ph | A | 100 : 0 | 75 |
| | | | | B | 100 : 0 | 24 |
| **1i** | SMe | H | Ph | A | 100 : 0 | 35 |
| | | | | B | 100 : 0 | 34 |

[a] Условия **A**: MeCN (7мл), BSA (2 ммоль), **1a-i** (1.8 ммоль), TMSOTf (2 ммоль), 0.5ч; **B**: MeCN (7мл), **1a-i** (1.8 ммоль), TMSOTf (2 ммоль), 0.2ч; [b] Отношение **3** : **4** было определено по $^1$H ЯМР.

Структура **3a-i** and **4a-f** была установлена на основании двумерных ЯМР экспериментов $^1$H–$^{13}$C HMBC. Соединения **3a-i** характеризовались наличием кросс-пиков между сигналами протонов при атоме C*1'* и атомами углерода *C2* и *C3a*. В случае производных **4a-f**, N4 позиция ациклического фрагмента подтверждается кросс-пиком между *C5* и H1' атомами. Кроме того, для кристаллов соединений **3d** и **4d** был проведен рентгеноструктурный анализ, который полностью согласуется с данными ЯМР.

Удаление защиты в веществах **3a-i** и **4a-f** под действием метанольного раствора аммиака привело к новым аналогам ацикловира **5a-i** и **6a-f.** Цитотоксичность и противовирусная активность соединений **5a-i** и **6a-f** была исследована против вируса герпеса простого первого типа в клетках Vero в соответствии с процедурой [3]. Полученные соединения продемонстрировали слабую активность против ВГП по сравнению с ацикловиром.




| 3,6 | a | b | c | d | e | f |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $R^1$ | H | Me | SMe | H | Me | SMe |
| $R^2$ | H | H | H | Ph | Ph | Ph |
| $R^3$ | Me | Me | Me | H | H | H |

## Библиографический список

1. (a) Ai, Y.; Chen, Y.; Tang, C.; Yang, G.-Z.; Liang, Y.-J.; Fu, L.-W.; Liu, J.-C.; He, H.-W. *Eur. J. Med. Chem.,* 2012, *47*, 206-213; (b) Boechat, N.; Pinheiro, L. C. S.; Silva, T. S.; Carvalho, A. S.;

Bastos, M. M.; Costa, C. C. P.; Mendonca, J. S.; Dutra, K. D. B.; Santos-Filho, O. A.; Pinto, A. C.; Aguiar, A. C. C.; Ceravolo, I. P.; Krettli, A. U.; Pinheiro, S.; Valverde, A. L. *Molecules*, 2012, *17*, 8285-8302

2. Sanchez, R. M.; Erhard, K.; Lin, H.; Moore, M. L.; Yu, H.; Luengo, J. I.; Tedesco, R.; Rivero, R. A.; Hardwicke, Mary A.; Plant, R.; Rominger, C. M.; McSurdy-Freed, J.; Spengler, M. D.; Raha, K.; Schaber, M. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 2012, *22*, 3198-3202.

3. Deev, S. L.; Chupakhin, O. N.; Shestakova, T. S.; Ulomskii, E. N.; Rusinov, V. L.; Yasko, M. V.; Karpenko, I. L.; Korovina, A. N.; Khandazhinskaya, A. L.; Kukhanova, M. K.; Andronova, V. L.; Galegov, G. A. *Bioorganic Chem.*, 2010, *38*, 265-270.