

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

Уральский федеральный университет,  
620002, Екатеринбург, Мира, 19

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

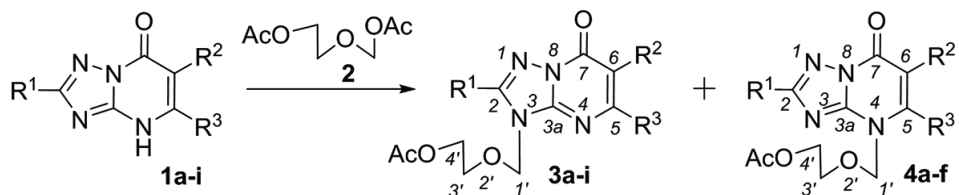
Новые аналоги ацикловира были получены при взаимодействии 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов **1a-i** с (2-ацетоксиэтокси)метилацетатом **2** в присутствии триметилсилилтрифторметансульфоната как катализатора. Взаимодействие между соединениями **1a-e** и **2** привело к смеси N3 и N4 изомеров. Напротив, 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , двумерной  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопией, а также рентгеноструктурным анализом.

© Халымбаджа И. А., Деев С. Л., Шестакова Т. С., Русинов В. Л., Чупахин О. Н., 2015

Производные 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов представляют собой основу многих биологически активных веществ [1–2], а их N-замещенные производные могут использоваться для создания противовирусных и противоопухолевых соединений [3–4]. Учитывая терапевтический потенциал аналогов нуклеозидов на основе 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов, разработка эффективных синтетических процедур становится актуальной задачей. В продолжение наших работ по поиску новых ингиби-

торов репликации вируса простого герпеса мы синтезировали ряд новых ациклических аналогов нуклеозидов **3a-i** и **4a-f** на основе 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов.

Взаимодействие 1,2,4-триазоло[1,5-а]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 соедине-



ний **1d-f**, были подобраны условия для селективного получения как N3, так и N4 производных. **1g-i** дают исключительно N3 алкилированные продукты **3g-I** (табл. 1).

Структура **3a-i** и **4a-f** была установлена на основании двумерных ЯМР-экспериментов  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС.

Соединения **3a-i** характеризовались наличием кросс-пигов между сигнала-

ми протонов при атоме C1' и атомами углерода C2 и C3a. В случае производных **4a-f**, N4 позиция ациклического фрагмента подтверждается кросс-пигом между C5 и N1' атомами. Кроме того, для кристаллов соединений **3d** и **4d** был проведен рентгеноструктурный анализ, который полностью согласуется с данными ЯМР.

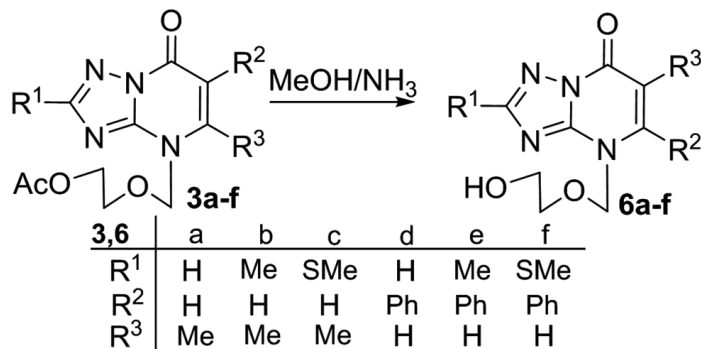
Удаление защиты в веществах **3a-i**

Таблица 1

Выход, соотношение изомеров ациклических аналогов нуклеозидов

Гетероцикл	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Метод <sup>a</sup>	Соотношение <sup>b</sup>	Выход (%)
<b>1a</b>	H	H	Me	A	62:38	56
				B	100:0	60
<b>1b</b>	Me	H	Me	A	51:49	59
				B	75:25	49
<b>1c</b>	SMe	H	Me	A	52:48	63
				B	94:6	80
<b>1d</b>	H	Ph	H	A	5:95	86
				B	75:25	48
<b>1e</b>	Me	Ph	H	A	40:60	70
				B	70:30	43
<b>1f</b>	SMe	Ph	H	A	4:96	59
				B	60:40	46
<b>1g</b>	H	H	Ph	A	100:0	39
				B	100:0	41
<b>1h</b>	Me	H	Ph	A	100:0	75
				B	100:0	24
<b>1i</b>	SMe	H	Ph	A	100:0	35
				B	100:0	34

Примечание: <sup>a</sup> Условия **A**: MeCN (7мл), BSA (2 ммоль), **1a-i** (1,8 ммоль), TMSOTf (2 ммоль), 0,5 ч; **B**: MeCN (7 мл), **1a-i** (1,8 ммоль), TMSOTf (2 ммоль), 0,2 ч; <sup>b</sup>отношение **3:4** было определено по  $^1\text{H}$  ЯМР.



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.

1. Ai Y., Chen Y., Tang C., Yang G.-Z., Liang Y.-J., Fu L.-W., Liu J.-C., He H.-W. Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of pyrimido[5,4-c]quinoline-4-(3H)-one derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. 47; 206–2013. DOI:10.1016/j.ejmech.2011.10.044
2. Boechat N., Pinheiro L. C. S., Silva T. S., Carvalho A. S., Bastos M. M., Costa C. C., Mendonca J. S., Dutra K. D., Santos-Filho O. A., Pinto A. C., Aguiar A. C., Ceravolo I. P., Krettli A. U., Pinheiro S., Valverde A. L. New trifluoromethyl triazolopyrimidines as Anti-Plasmodium falciparum agents // *Molecules*. 2012. 17(7), 8285–8302. DOI:10.3390/molecules17078285.
3. Sanchez R. M., Erhard K., Lin H., Moore M. L., Yu H., Luengo J. I., Tedesco R., Rivero R. A., Hardwicke M. A., Plant R., Rominger C. M., McSurdy-Freed J., Spengler M. D., Raha K., Schaber M. D. Synthesis and structure-activity relationships of 1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidin-7(3H)-ones as novel series of potent  $\beta$  isoform selective phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2012. 22:9; 3198–3202. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.03.039
4. 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. 1,2,4-Triazoloazine derivatives as a new type of herpes simplex virus inhibitors // *Bioorganic Chem*. 2010. 38:6; 265–270. DOI: 10.1016/j.bioorg.2010.09.002.

Рекомендуем при цитировании данно статьи следующую ссылку:  
Khalymbadzha I. A., Deev S. L., Shestakova T. S., Rusinov V. L., Chupakhin O. N. Synthesis of acyclic nucleoside analogues by one-step Vorbrüggen glyco-sylation of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-ones // *Chimica Techno Acta*. 2015. Vol. 2. № 2. P. 158–163.