

Синтез аналогов противовирусного препарата «ацикловир» на основе 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оновХалымбаджа И.А.,* Шестакова Т.С., Деев С.Л.,^а Русинов В.Л.,^а Чупахин О.Н.^а

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, 620002, ул. Мира, 19, Екатеринбург. Факс: 343 375 0458; тел: 343 375 4801; E-mail: ХАЛbIM@mail.ru

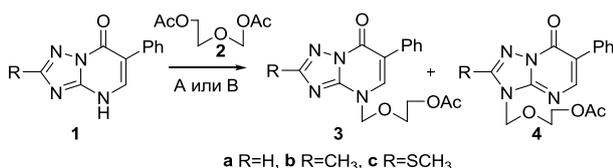
Получены аналоги противовирусного препарата «ацикловир» на основе 6-фенил- и 6-пиридил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов. В основе предложенного подхода лежит взаимодействие триазолопиримидинов с (2-ацетоксиэтокси)метилацетатом и последующее удаление ацетильной защиты из полученных соединений. Синтезированы продукты алкилирования как по N(3) так и по N(4) атомам триазолопиримидиновой системы.

Введение

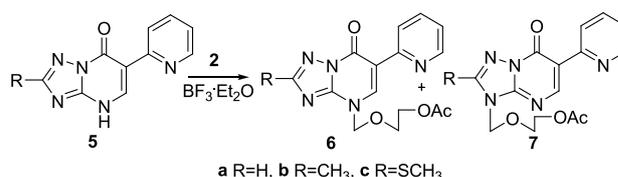
Структурное сходство 1,2,4-триазолопиримидинов с пуриновыми основаниями, позволяет рассматривать их гликозилирование как подход для целенаправленного получения противовирусных средств-аналогов природных нуклеозидов^{1,2}. Однако, выбирая в качестве оснований 1,2,4-триазолопиримидины, все исследователи пошли по пути модификации исключительно гетероциклического фрагмента, алкилируя его природными сахарами. В то же время эффективность одновременного изменения как гликозидного фрагмента так и агликоновой части нуклеозидов была продемонстрирована на примере ряда препаратов³. Именно этот подход использован в настоящей работе.

Результаты и обсуждение

Алкилирование 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **1a-c** (2-ацетоксиэтокси)метилацетатом **2** проводилось двумя методами: нагреванием смеси реагентов в присутствии ZnCl₂ (метод А) или с предварительным силилированием триметилсилилтрифлатом (TMSOTf) при комнатной температуре – метод В. Метод А приводит к алкилированным по пиримидиновому циклу веществам **3a-c** с незначительной примесью продуктов взаимодействия по N(3) **4a-c**. Использование условий В позволяет получать в качестве основных продуктов вещества **4** с примесью региоизомеров **3**.

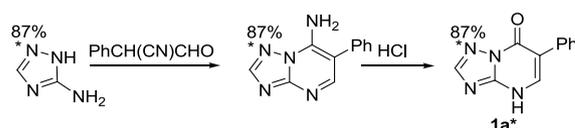
Схема 1. Алкилирование 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов

При алкилировании 6-(2-пиридил)-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **5a-c** диацетатом **2** были получены смеси соединений **6** и **7** примерно в одинаковых соотношениях.

Схема 2. Алкилирование 6-(2-пиридил)-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов

Было обнаружено, что в условиях реакции алкилирования чистое **4a** способно переходить в **3a**, следовательно, можно предположить, что вещества **4** это – продукты кинетического контроля, в то время как **3** – термодинамического.

Для исследования механизма миграции (2-ацетоксиэтокси)метиленового фрагмента был получен 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он **1a***, меченый изотопом ¹⁵N, синтез которого представлен

Схема 3. Синтез изотопнозамещенного триазолопиримидина **1a***

на схеме 3.

Было установлено, что при добавлении в реакцию изомеризации изотопнозамещенного гетероцикла, метка оказывается распределенной по всем

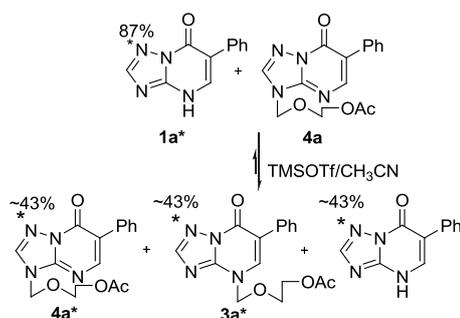


Схема 4. Включение изотопной метки в продукты реакции трансгликозилирования

выделенным продуктам, как показано на схеме 4.

