

I. A. Khalymbadzha, S. L. Deev,
T. S. Shestakova, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin

Chemical Technology Institute,
19 Mira street, Ekaterinburg

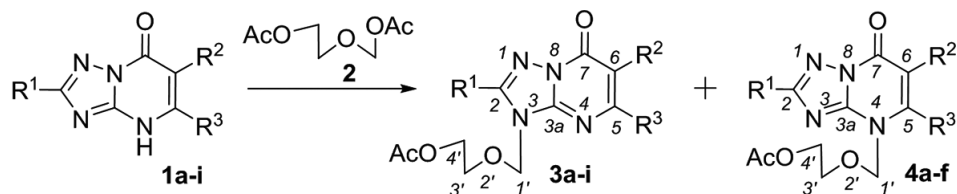
Synthesis of acyclic nucleoside analogues by one-step Vorbrüggen glyco-sylation of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-ones

New analogues of acyclovir have been prepared by reacting 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ones **1a-i** and (2-acetoxyethoxy)methyl acetate **2** in the presence of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate as a catalyst. The interaction between the compounds **1a-e** and **2** has led to a mixture of N3 and N4 isomers. In contrast, the reaction of compounds **1g-i** and **2** proceeded selectively to form N3 isomers. In the case of compounds **1a-c** the predominant product is the one with the acyclic moiety in azine ring (N4 isomer). Interaction between **1d-f** and **2** has led to mixtures comprising mainly N3 isomer. It has been found that the ratio of glycosylation products **1** and **2** are thermodynamically controlled. The structure of the obtained compounds has been proved by ^1H , ^{13}C , two-dimensional ^1H - ^{13}C NMR spectroscopy and X-ray analysis.

© Khalymbadzha I. A., Deev S. L., Shestakova T. S., Rusinov V. L., Chupakhin O. N., 2015

1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines derivatives are the basis of many biologically active compounds^{1,2}, and their N-substituted derivatives can be used to create antiviral and antitumor compounds^{3,4}. Considering that the therapeutic potential of nucleoside analogues based on 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-ones, the development of effective synthetic procedures has become an actual task. As a continuation of our studies in

the search for new inhibitors of the replication of herpes simplex virus, we have synthesized a series of new acyclic nucleoside analogues **3a-i** and **4a-f** on the basis of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. Reaction of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-ones **1a-i** with (2-acetoxyethoxy)methyl acetate in the presence of trimethylsilyl trifluoromethane sulphonate as a catalyst resulted in alkylated products **3** and **4**. In the case of compounds



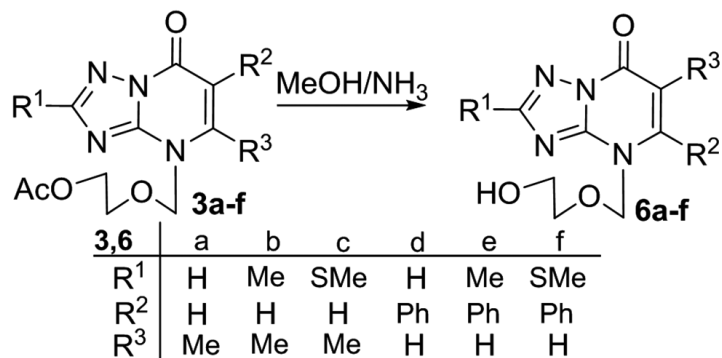
1a-c in the reaction mixture, N3 derivatives of 3a-c usually predominate. In the case of compounds 1d-f, conditions for selectively produce both N3 and N4 derivatives have been chosen. 1g-i gives

only N3 alkylated products 3g-I (Table 1). The structure of 3a-i and 4a-f was defined on the basis of two-dimensional 1H-13C HMBC NMR experiments.

Table 1

Yield, correlation of Heterocycle	Yield, ratio of isomers of acyclic nucleoside analogues					
	R ¹	R ²	R ³	Metod ^a	Ratio ^b	Yield (%)
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 Conditions A: MeCN (7 mL), BSA (2 mmol), 1a-i (1.8 mmol), TMSOTf (2 mmol), 0.5ch; B: MeCN (7 mL), 1a-i (1.8 mmol), TMSOTf (2 mmol) 0.2ch; ^b The 3:4 ratio was determined by ¹H NMR.



Compounds 3a-I have been characterized by presence of cross peaks between the proton signals at C1' atom, and C2 and C3a carbon atoms. In the case of 4a-f derivatives, N4 position of acyclic fragment is confirmed by a cross peak between C5 and H1' atoms. Furthermore, for crystals of the 3d and 4d compounds X-ray diffraction analysis has been performed, which is fully consistent with NMR data.

Deprotection of the substances 3a-i and 4a-f under the action of a methanolic solution of ammonia has led to novel acyclovir analogues 5a-i and 6a-f. The cytotoxicity and antiviral activity of compounds 5a-i and 6a-f have been investigated against herpes simplex virus type I in Vero cells in accordance with the procedure [3]. The obtained compounds showed weaker activity against HSV compared to acyclovir.

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 β 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. 38:64; 265–270. DOI: 10.1016/j.bioorg.2010.09.002

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

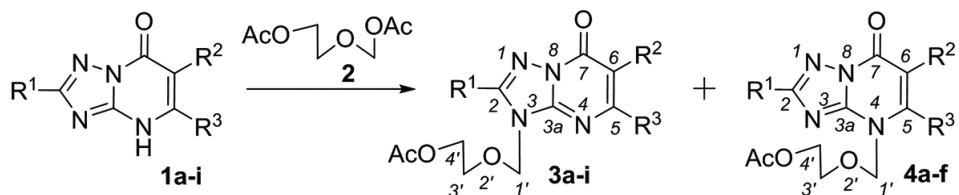
Новые аналоги ацикловира были получены при взаимодействии 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов **1a-i** с (2-ацетоксиэтокси)метилацетатом **2** в присутствии триметилсилилтрифторметансульфоната как катализатора. Взаимодействие между соединениями **1a-e** и **2** привело к смеси N3 и N4 изомеров. Напротив,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

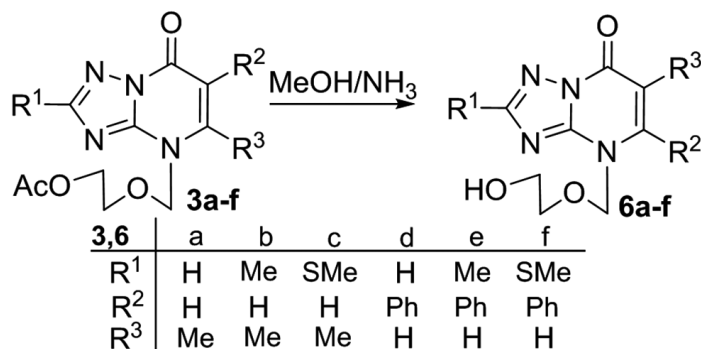
Удаление защиты в веществах **3a-i**

Таблица 1

Выход, соотношение изомеров ациклических аналогов нуклеозидов

Гетероцикл	R 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

Примечание: ^a 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; ^bотношение **3**:**4** было определено по ^1H 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 ацикловиrom.

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 β 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.