

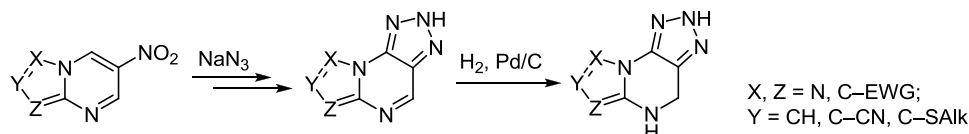
## Синтез 2*H*-азоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов

Евгений Б. Горбунов<sup>1,2\*</sup>, Геннадий Л. Русинов<sup>1,2</sup>, Евгений Н. Уломский<sup>1,2</sup>,  
Максим Л. Исенов<sup>1</sup>, Валерий Н. Чарушин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
ул. С. Ковалевской / Академическая, 22 / 20, Екатеринбург 620990, Россия  
e-mail: nitro@ios.uran.ru

<sup>2</sup> Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия

Поступило 17.03.2015  
Принято 21.04.2015



Взаимодействием 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, выступающих в качестве дипольрофилов, с азидом натрия осуществлен синтез ранее неописанных 2*H*-азоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов.

**Ключевые слова:** азапурины, 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины, 1,3-дипольное циклоприсоединение, каталитическое гидрирование.

Азолазины и их разнообразные структурные модификации представляют собой одну из важнейших групп азотистых гетероциклов. Это неудивительно, принимая во внимание их структурное сходство с природными пуринами и способность некоторых азотистых гетероциклов регулировать нарушенные биохимические механизмы. Среди структурного разнообразия азолазинов наиболее близки к природным пуринам производные 8-азапуринов. Несмотря на то, что лекарственные средства на основе 8-азапуринов пока не созданы, существует значительное количество работ, посвященных разнообразным аспектам синтеза и биологической активности этой группы азолазинов. За последние два десятилетия опубликованы данные по активности 8-азапуринов в отношении ВИЧ-инфекции, цитомегаловируса, варицелла-зостер и других вирусов.<sup>1–5</sup> В последнее время исследования механизмов действия биологически активных соединений показали, что 8-азапурины, в частности, проявляют себя в качестве как ингибиторов ферментов – аденозиндезаминазы, фосфодестеразы,<sup>6–8</sup> так и блокаторов аденозиновых рецепторов.<sup>9–11</sup>

Другая группа азолазинов – [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины – также положительно зарекомендовали себя в качестве соединений, обладающих разнообразной биологической активностью, прежде всего противовирусной.<sup>12–16</sup> Сочетание обоих упомянутых азолази-

новых элементов в одной молекулярной структуре в литературе упоминается лишь однажды,<sup>17</sup> однако описание самого соединения в статье отсутствует.

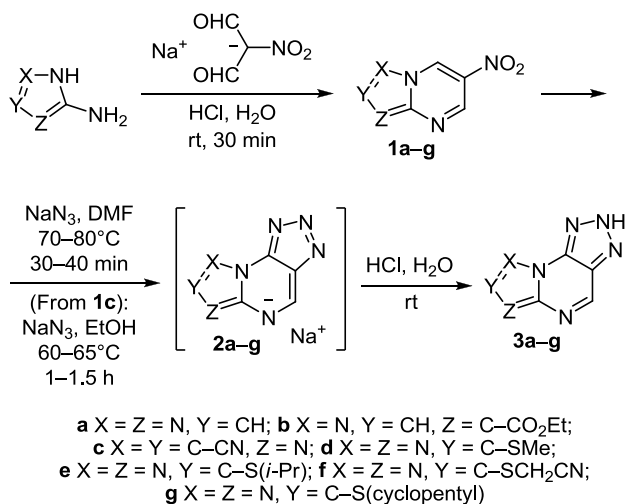
Известно, что не всегда объединение нескольких фармакофорных групп в составе одной молекулы приводит к повышению биологического действия, однако именно в ряду ангулярных триазолопуринов такие примеры существуют,<sup>18,19</sup> что стимулирует интерес к разработкам методов синтеза 7-азаазоло[1,5-*a*]-пуринов.

Вследствие своей высокой химической активности 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины являются привлекательными объектами для различного рода структурных модификаций. Наиболее широко изучены реакции нуклеофильного присоединения к этим ароматическим системам, приводящие к образованию сравнительно стабильных  $\sigma^H$ -аддуктов,<sup>20</sup> их трансформации, сопровождающиеся раскрытием пиримидинового цикла,<sup>21,22</sup> а также процессы, связанные с восстановлением нитрогруппы.<sup>23</sup> Реакции циклоприсоединения в ряду азола-аннелированных 6-нитропиримидинов представлены лишь единичным примером двойного присоединения *N*-метилазотетрагидропиримидина к 6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидину.<sup>24</sup>

В настоящей статье представлены результаты исследований по разработке общего региоселективного способа синтеза 7*H*-азоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов в качестве структурных аналогов 8-азапуринов.

Установлено, что взаимодействие 6-нитроазоло[1,5-*a*]-пиримидинов **1a–g** с азидом натрия в диметилформамиде при 70–80 °С в течение 30–40 мин приводит к продуктам 1,3-диполярного циклоприсоединения, представляющим собой натриевые соли азоло[1,5-*a*][1,2,3]-триазоло[4,5-*e*]пиримидинов **2a–g**. Обработка полученных солей **2a–g** водным раствором соляной кислоты позволяет с хорошими выходами выделить соответствующие 7*H*-азоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидины **3a–g** (схема 1). Показано, что процесс циклоприсоединения сопровождается отщеплением HNO<sub>2</sub> от промежуточного циклоаддукта, носит общий характер и не зависит от строения азольной части молекулы.

## Схема 1



Следует отметить, что реакции протекают гладко и полученные соединения чаще всего не требуют дополнительной очистки. В реакции нитроазолопиримидина **1c** в диметилформамиде наблюдалось протекание побочных процессов, что существенно сказалось на выходе целевого продукта. В целях исключения нежелательных процессов и увеличения выхода мы предложили проводить реакцию в этаноле при 60–65 °С (схема 1) с отделением образующейся натриевой соли **2c**, ее перекристаллизацией и последующим переводом в NH-форму.

Соединение **2c** кристаллизуется в пространственной группе *P*-1 триклинной системы и представляет собой биядерный комплекс натрия, в котором металлоцентры находятся в октаэдрическом координационном окружении (рис. 1). В координационной сфере данного соединения присутствуют атомы азота гетероцикла, мостиковые атомы кислорода, а также атомы кислорода сольватных молекул воды. В кристаллах соединения **2c** имеется сетка межмолекулярных водородных связей, преимущественно вида O–H···N, причем практически все атомы азота участвуют либо в координации с атомом металла, либо в образовании водородной связи.

Исследовано поведение полученных трициклических систем в условиях реакций гидрирования. Показано, что соединения **3d–g**, имеющие в азольной части молекулы алкилсульфанильный фрагмент, в реакциях

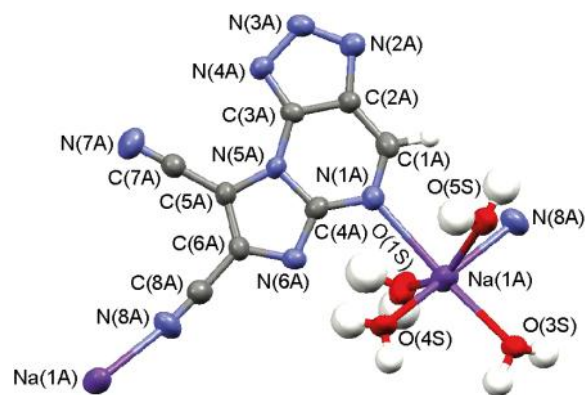
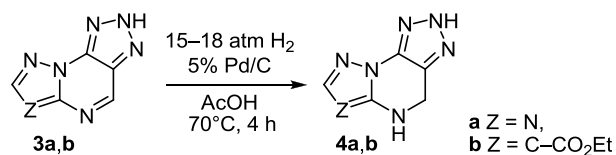


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **2c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

гидрирования в присутствии палладиевого катализатора претерпевают восстановительную деструкцию связи S–C с образованием незамещенного 2*H*-4,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидина (**4a**). Аналогичные результаты были получены при использовании в качестве восстановителя боргидрида натрия в этаноле.

2*H*-Азоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидины **3a,b**, не имеющие алкилсульфанильных заместителей, в результате гидрирования с хорошими выходами дают продукты восстановления двойной связи N=C пиримидинового цикла с образованием 2*H*-4,5-дигидроазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов **4a,b** (схема 2).

## Схема 2



Согласно данным PCA соединения **3f** и **4a** кристаллизуются в пространственных группах *P*2<sub>1</sub>/*n* и *Pn* моноклинной системы (рис. 2, 3).

Длины связей и валентные углы в структурах соединений **3f**, **4a** не имеют ярко выраженных отклонений от средних значений. Локализация позиций атомов водорода по рентгенодифракционным данным, полученным при комнатной температуре, представляет определенную проблему. Положения атомов водорода при атоме N(2) соединения **3f** и при атомах N(1) и N(6) соединения **4a** были определены по

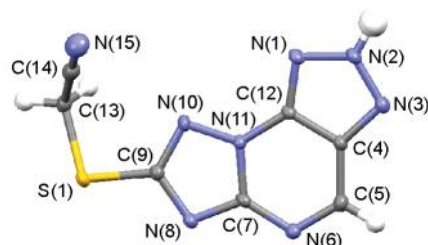


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **3f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

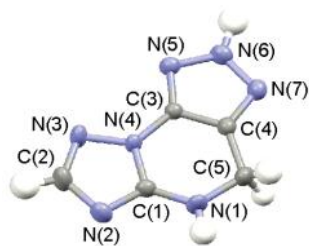


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

пикам пространственной электронной плотности и подтверждаются распределением длин связей в гетероциклической системе. Чередование одинарных и условно двойных связей в гетероциклической системе соответствует NH-таутомеру с атомами водорода при N(1) и N(6). Кроме того, локализация протонов в данных позициях подтверждается наличием межмолекулярных водородных связей с их участием: N(1)–H(1)⋯N(3) и N(6)–H(6)⋯N(2).

Таким образом, нами разработан удобный метод синтеза, позволяющий с высокими выходами получать новые, ранее неописанные, гетероциклические системы – производные 7-азазоло[1,5-*a*]пуринов.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Avance III 500 (500 и 126 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Perkin Elmer PE 2400 серия 2 CHNS-O EA 1108.4. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на аппарате Stuart SMP3.

Исходные аминоазолы синтезированы по литературной методике.<sup>25</sup>

**Получение 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов 1a–g** (общая методика). К раствору 0.1 моль соответствующего аминоазола в 70 мл 2 н. HCl добавляют раствор 15.70 г (0.1 моль) моногидрата натриевой соли нитромалонового диальдегида в 100 мл H<sub>2</sub>O. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

Физико-химические характеристики полученных соединений **1a,b,d** соответствуют литературным данным.<sup>26</sup>

**6-Нитроимидазоло[1,5-*a*]пиримидин-1,2-дикарбонитрил (1c)**. Полученный продукт перекристаллизовывают из *n*-BuOAc. Выход 14.55 г (68%), желтоватые кристаллы, т. пл. 231–233 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.37 (1H, д,  $J = 1.6$ , H-5); 9.65 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 151.7; 148.0; 137.2; 135.7; 127.8; 111.7; 107.5; 106.2. Найдено, %: C 44.84; H 0.90; N 39.22. C<sub>8</sub>H<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 44.87; H 0.94; N 39.24.

**2-(Изопропилсульфанил)-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (1e)**. Полученный продукт перекристаллизовывают из EtOH. Выход 16.73 г (70%), желтые кристаллы, т. пл. 122–124 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,

$\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.44 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-5); 9.51 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-7); 4.00 (1H, септ,  $J = 5.6$ , CHMe<sub>2</sub>); 1.48 (6H, д,  $J = 5.6$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 171.2; 155.9; 149.9; 135.6; 134.3; 36.7; 23.1. Найдено, %: C 40.17; H 3.80; N 29.23. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 40.16; H 3.79; N 29.27.

**[(6-Нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил)-сульфанил]ацетонитрил (1f)**. Полученный продукт перекристаллизовывают из EtOH. Выход 18.88 г (80%), желтоватые кристаллы, т. пл. 163–164 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.61 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-5); 9.59 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-7); 4.47 (2H, с, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 168.6; 156.1; 150.6; 136.3; 134.8; 117.5; 16.5. Найдено, %: C 35.62; H 1.68; N 35.55. C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 35.59; H 1.71; N 35.58.

**6-Нитро-2-(циклопентилсульфанил)-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (1g)**. Полученный продукт перекристаллизовывают из водного EtOH. Выход 19.35 г (73%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 133–135 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.48 (1H, д,  $J = 2.4$ , H-5); 9.51 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-7); 4.11–4.05 (1H, м, SCH); 2.29–2.23 (2H, м), 1.78–1.74 (2H, м) и 1.70–1.66 (4H, м, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 171.7; 155.9; 149.9; 135.6; 134.3; 43.8; 33.3; 24.3. Найдено, %: C 45.27; H 4.16; N 26.43. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 45.27; H 4.18; N 26.40.

**Натриевая соль 2H-имидазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин-7,8-дикарбонитрила (2c)**. Смесь 1.00 г (4.6 ммоль) соединения **1c** и 0.30 г (4.6 ммоль) NaN<sub>3</sub> в 10 мл EtOH перемешивают при 60–65 °С в течение 1–1.5 ч. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, дважды промывают EtOH и высушивают на воздухе. После перекристаллизации из 5 мл H<sub>2</sub>O и сушки в вакууме получают дигидрат соли **2c**. Выход 0.80 г (63%), светло-желтые кристаллы, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.39 (1H, с, H-5). Найдено, %: C 36.03; H 1.65; N 42.00. C<sub>8</sub>HN<sub>8</sub>Na·2H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 35.83; H 1.88; N 41.78.

**2H-Имидазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин-7,8-дикарбонитрил (3c)**. Раствор 268 мг (1 ммоль) соли **2d** в 3 мл H<sub>2</sub>O подкисляют 2 н. HCl до pH 2. Через 1 ч выпавший продукт отделяют фильтрованием, дважды промывают водой, затем перекристаллизовывают из 2-PrOH и высушивают в вакууме. Выход 140 мг (67%), светло-желтый порошок, т. пл. >300 °С (с разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.73 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 150.3; 147.5; 143.7; 128.9; 123.7; 112.3; 108.8; 102.7. Найдено, %: C 45.72; H 1.04; N 53.13. C<sub>8</sub>H<sub>2</sub>N<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 45.72; H 0.96; N 53.32.

**Получение 2H-азоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов 3a,b,d–g** (общая методика). Смесь 2 ммоль нитроазолопиримидина **1a,b,d–g** и 130 мг (2 ммоль) NaN<sub>3</sub> в 4 мл ДМФА перемешивают при 70–80 °С в течение 30–40 мин, затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 10 мл дистиллированной H<sub>2</sub>O и аккуратно подкисляют 2 н. HCl до pH 2. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой (2 × 5 мл) и высушивают на воздухе.

**2H-[1,2,4]Триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин (3a).** Выход 257 мг (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. >300 °С (с разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.71 (1H, с, Н-4); 8.76 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 154.5; 154.2; 148.9; 143.5; 129.2. Найдено, %: С 37.27; Н 1.77; N 60.75. C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 37.27; Н 1.88; N 60.85.

**Этиловый эфир 7H-пиразоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (3b).** Выход 385 мг (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 287–288 °С (с разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.58 (1H, с, Н-4); 8.65 (1H, с, NH); 4.35 (2H, к, *J* = 7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.35 (3H, т, *J* = 7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 161.7; 146.5; 145.9; 145.4; 143.1; 128.9; 105.2; 59.9; 14.4. Найдено, %: С 46.42; Н 3.45; N 36.09. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 46.55; Н 3.47; N 36.19.

**2H-7-(Метилсульфанил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин (3d).** Выход 280 мг (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 282–285 °С (с разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 9.62 (1H, с, Н-4); 2.72 (3H, с, SCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 165.7; 154.8; 148.6; 142.7; 128.9; 13.5. Найдено, %: С 34.79; Н 2.38; N 47.44. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 34.78; Н 2.43; N 47.32.

**2H-7-(Изопропилсульфанил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин (3e).** Выход 417 мг (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 230–233 °С (с разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 9.62 (1H, с, Н-4); 3.99 (1H, септ, *J* = 6.8, CHMe<sub>2</sub>); 1.47 (3H, д, *J* = 6.8, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 164.6; 154.6; 148.6; 142.8; 129.0; 36.6; 23.2. Найдено, %: С 40.95; Н 3.69; N 41.66. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 40.84; Н 3.86; N 41.67.

**[(2H-[1,2,4]Триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин-7-ил)сульфанил]ацетонитрил (3f).** Выход 420 мг (91%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 215–216 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 9.68 (1H, с, Н-4); 4.47 (2H, с, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 162.2; 154.9; 149.2; 143.1; 129.2; 117.8; 16.6. Найдено, %: С 36.39; Н 1.55; N 48.45. C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>8</sub>S. Вычислено, %: С 36.21; Н 1.74; N 48.25.

**2H-7-(Циклопентилсульфанил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин (3g).** Продукт перекристаллизовывают из EtOH. Выход 330 мг (63%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 227–230 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 9.62 (1H, с, Н-5); 4.12–4.06 (1H, м, SCH); 2.28–2.23 (2H, м) и 1.77–1.66 (6H, м, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 165.2; 154.6; 148.5; 142.8; 129.0; 43.9; 33.4; 24.3. Найдено, %: С 45.92; Н 4.31; N 37.24. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 45.97; Н 4.24; N 37.52.

**Получение 2H-4,5-дигидроазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов 4a,b** (общая методика). Раствор 200 мг соединения 3a,b в 5 мл AcOH в присутствии 30 мг 5% Pd/C гидрируют в стальном автоклаве при давлении водорода 15–18 бар и температуре 70 °С в течение 4 ч. Затем теплый раствор фильтруют, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из 2-PrOH.

**2H-4,5-Дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин (4a).** Выход 177 мг (88%), бесцветные кристаллы, т. пл. >300 °С (с разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 14.78 (1H, уш. с, NH); 7.89 (1H, уш. с, NH); 7.67 (1H, с, Н-7); 4.74 (2H, с, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 154.6; 151.3; 140.3; 128.5; 38.4. Найдено, %: С 36.55; Н 2.96; N 59.71. C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 36.81; Н 3.09; N 60.10.

**Этиловый эфир 2H-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4b).** Выход 145 мг (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 274–276 °С (с разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 14.81 (1H, уш. с, NH); 7.71 (1H, с, Н-7); 7.20 (1H, уш. с, NH); 4.74 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 4.22 (2H, к, *J* = 6.9, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.27 (3H, т, *J* = 6.9, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 162.5; 148.0; 141.9; 140.1; 128.3; 93.8; 59.1; 39.0; 14.5. Найдено, %: С 46.12; Н 4.33; N 36.07. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 46.15; Н 4.30; N 35.88.

**Рентгеноструктурный анализ соединений 2c, 3f, 4a** проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование с шагом 1°). Для соединений 2c, 3f введены эмпирические поправки на поглощение, для соединения 4a поправка на поглощение не вводилась из-за ее незначительности. Структуры расшифрованы и уточнены с использованием программного пакета SHELXTL<sup>27</sup> полноматричным МНК по *F*<sup>2</sup> в анизотропном (изотропном для атомов Н) приближении. Атомы водорода частично расшифрованы прямым методом, частично помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездник". Координаты атомов, а также полные таблицы длин связей и валентных углов соединений 4a, 3f и 2c депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1043182, CCDC 1043181 и CCDC 1043179 соответственно).

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-03-31385\_мол\_а) и РНФ (проект 14-13-01301)*

#### Список литературы

- Ugliarolo, E. A.; Gagey, D.; Lantaño, B.; Moltrasio, G. Y.; Campos, R. H.; Cavallaro, L. V.; Moglioni, A. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5986.
- Nieto, M. I.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Gómez, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2002**, *21*, 243.
- Holý, A.; Dvořáková, H.; Jindřich, J.; Masojídková, M.; Buděšinský, M.; Balzarini, J.; Andrei, G.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4073.
- Diblíková, D.; Kopečná, M.; Školová, B.; Krečmerová, M.; Roh, J.; Hrabálek, A.; Vávrová, K. *Pharm. Res.* **2014**, *31*, 1071.
- Gigante, A.; Canela, M.-D.; Delang, L.; Priego, E.-M.; Camarasa, M.-J.; Querat, G.; Neyts, J.; Leyssen, P.; Pérez-Pérez, M.-J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4000.
- Véliz, E. A.; Easterwood, L. H. M.; Beal, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10867.
- Gillerman, I.; Fischer, B. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 107.
- DeNinno, M. P.; Wright, S. W.; Etienne, J. B.; Olson, T. V.; Roche, B. N.; Corbett, J. W.; Kung, D. W.; DiRico, K. J.;

- Andrews, K. M.; Millham, M. L.; Parker, J. C.; Esler, W.; Van Volkenburg, M.; Boyer, D. D.; Houseknecht, K. L.; Doran, S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5721.
9. Giorgi, I.; Leonardi, M.; Pietra, D.; Biagi, G.; Borghini, A.; Massarelli, I.; Ciampi, O.; Bianucci, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1817.
10. Gillespie, R. J.; Bamford, S. J.; Botting, R.; Comer, M.; Denny, S.; Gaur, S.; Griffin, M.; Jordan, A. M.; Knight, A. R.; Lerpiniere, J.; Leonardi, S.; Lightowler, S.; McAteer, S.; Merrett, A.; Misra, A.; Padfield, A.; Reece, M.; Saadi, M.; Selwood, D. L.; Stratton, G. C.; Surry, D.; Todd, R.; Tong, X.; Ruston, V.; Upton, R.; Weiss, S. M. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 33.
11. Giorgi, I.; Bianucci, A. M.; Biagi, G.; Livi, O.; Scartoni, V.; Leonardi, M.; Pietra, D.; Coi, A.; Massarelli, I.; Nofal, F. A.; Fiamingo, F. L.; Anastasi, P.; Giannini, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 1.
12. Wolkerstorfer, A.; Szolar, O.; Handler, N.; Cusack, S.; Sauvaître, T.; Simon, C.; Morice, C.; Giethlen, B.; Langer, T.; Smith, M.; So, S.-S.; Classen-Houben, D.; Buschmann, H. WO Patent 2013174931.
13. Babaoglu, K.; Boojamra, C. G.; Eisenberg, E. J.; Hui, H. C.; Mackman, R. L.; Parrish, J. P.; Sangi, M.; Saunders, O. L.; Siegel, D.; Sperandio, D.; Yang, H. WO Patent 2011163518.
14. Carlson, H. A.; Damm, K. L.; Meagher, K. L. WO Patent 2009036341.
15. Holden, P. M.; Kaur, H.; Goyal, R.; Gochin, M.; Rizzo, R. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3011.
16. Чупахин, О. Н.; Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Чарушин, В. Н.; Петров, А. Ю.; Киселев, О. И. РФ Патент 2330036; *Бюл. изобрет.* **2008**, (21).
17. Makisumi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1961**, 9, 883.
18. Combs, D.; Langevine, C. M.; Qiu, Y.; Zusi, F. C. WO Patent 2005011609.
19. Cosyn, L.; Palaniappan, K. K.; Kim, S.-K.; Duong, H. T.; Gao, Z.-G.; Jacobson, K. A.; Van Calenbergh, S. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7373.
20. Русинов, В. Л.; Чупахин, О. Н. *Нитроазины*; Наука: Новосибирск, 1991, с. 281.
21. Rusinov, V. L.; Pilicheva, T. L.; Tumashov, A. A.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, 23, 709. [*Химия гетероцикл. соединений* **1987**, 857.]
22. Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Pilicheva, T. L.; Tumashov, A. A. *Synthesis* **1990**, 713.
23. Gorbunov, E. B.; Rusinov, G. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, 58, 1309. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2009**, 58, 1272.]
24. Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Pechenkin, S. Yu.; Kachala, V. V.; Glukhov, I. V.; Shevelev, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 893.
25. Kozłowski, K.; Kucybala, Z.; Gaca, J.; Jurkowski, R.; Gogolin, R.; Paczkowska, B.; Hyzewicz, K. PL Patent 129258.
25. Rusinov, V. L.; Postovskii, I. Ya.; Petrov, A. Yu.; Sidorov, E. O.; Azev, Yu. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, 17, 1139. [*Химия гетероцикл. соединений* **1981**, 1554.]
26. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.