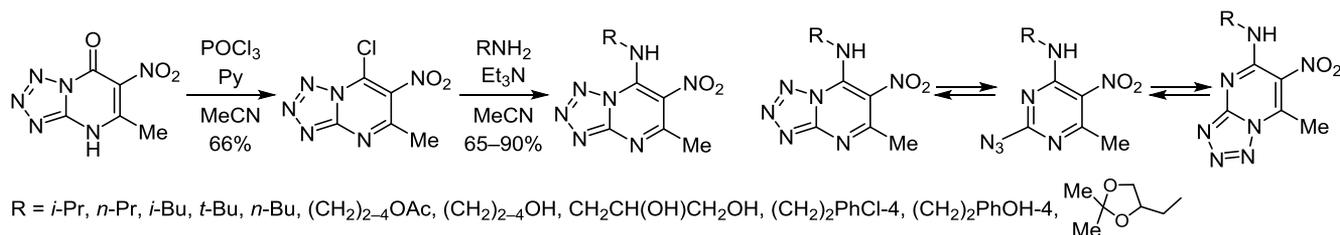


## 7-Алкиламино-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидины как предшественники аномальных нуклеозидов и гетероциклы с потенциальной противосептической активностью

Константин В. Саватеев<sup>1\*</sup>, Виктор В. Федотов<sup>1</sup>,  
Евгений Н. Уломский<sup>1</sup>, Владимир Л. Русинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: i-krafttt@yandex.ru

Поступило 30.09.2017  
Принято после доработки 31.12.2017



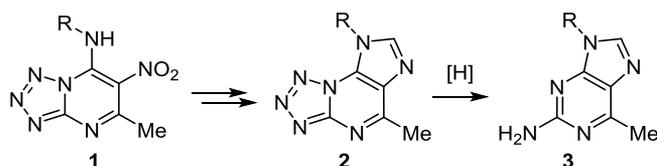
Разработан метод синтеза 7-алкиламино-5-метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидинов с помощью последовательных реакций хлордезоксигенирования и аминирования из доступного 5-метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она. Выделен и охарактеризован хлоринтермедиат данной последовательности превращений – 5-метил-6-нитро-7-хлортетразоло[1,5-*a*]пиримидин.

**Ключевые слова:** тетразолопиримидины, аденозиновые рецепторы, азидотетразольная таутомерия, сепсис, хлордезоксигенирование.

Тетразолопиримидины и тетраолопурины на сегодняшний день рассматриваются в качестве структурных аналогов природных нуклеозидов<sup>1–3</sup> и ингибиторов аденозиновых рецепторов (АР)<sup>4</sup> с потенциальной полезной биологической активностью. Тетразольный цикл также был рассмотрен в недавних обзорах<sup>5,6</sup> в качестве перспективного блока для построения гетероциклических систем. Одной из структурных особенностей гетероциклов, содержащих тетразольный фрагмент, является возможность азидотетразольной таутомерии, особенности которой были исследованы в ряде работ.<sup>7–11</sup> Однако, несмотря на теоретический интерес к этой проблеме, лишь в нескольких работах тетразольный цикл был рассмотрен в качестве функционального фрагмента, имеющего синтетический потенциал.<sup>11,12</sup> Тем не менее данный гетероциклический фрагмент можно рассматривать в качестве скрытой формы аминогруппы, поскольку в восстановительных условиях тетразольный цикл раскрывается до свободного азотистого основания.

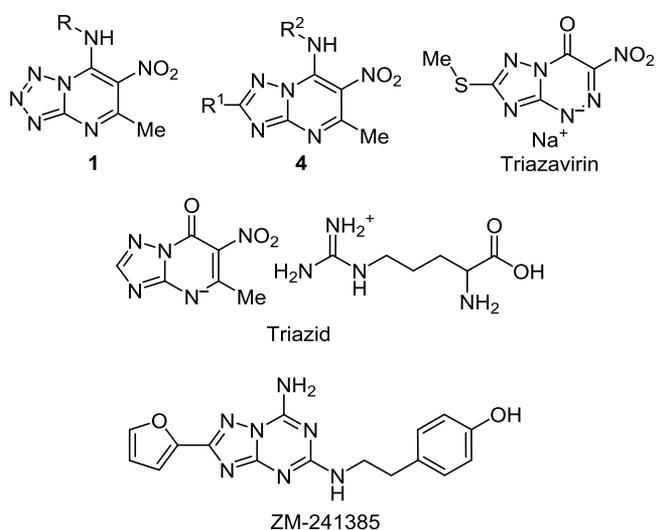
На основе такой синтетической деструкции тетразольного фрагмента нами была предложена региоспецифичная схема получения *N*<sup>9</sup>-алкилированных

Схема 1



пуринов **3** через промежуточное образование тетразоло[5,1-*b*]пуринов **2** из 7-алкиламино-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидинов **1** (схема 1).

Указанные нитротетразолопиримидины **1**, кроме того, что являются предшественниками аномальных нуклеозидов пуринового ряда, представляют и самостоятельный интерес в качестве нексантиновых ингибиторов АР и соединений с потенциальной противовирусной активностью. Ранее нами был исследован ряд 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **4**<sup>13</sup> – структурных аналогов одного из наиболее перспективных ингибиторов АР ZM-241385,<sup>14</sup> в качестве препаратов защиты от сепсиса (механизм развития которого связан с работой АР<sup>15</sup>) в экспериментах *in vivo* и показано, что соединения **4** повышают выживаемость мышей с



**Рисунок 1.** Структурное сродство предлагаемых тетразола[1,5-*a*]пиримидинов и различных гетероциклов, демонстрирующих полезную биологическую активность.

септическим шоком. На основании этих данных была выдвинута гипотеза о моделировании нитрогруппой одного из атомов азота в триазиновом цикле ингибитора AP ZM-241385, поскольку оба фрагмента обладают электронакцепторным эффектом (рис. 1).

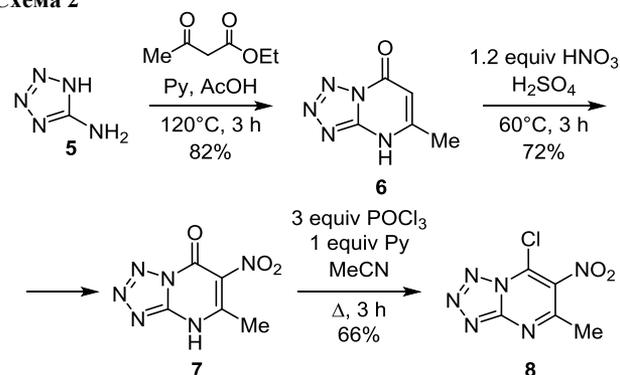
С другой стороны, некоторые нитропроизводные триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и триазоло[5,1-*c*]триазинов, в частности Триазид и разрешенный к применению препарат Триазавирин, демонстрируют противовирусное действие вместе с низкой токсичностью<sup>16,17</sup> как в тестах *in vitro*, так и *in vivo*.

Поскольку предлагаемые 6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидины **1** являются близкими структурными аналогами указанных азолазинов (рис. 1), то можно рассматривать их как гетероциклы с потенциальной противовирусной активностью и в качестве ингибиторов AP, соответственно, ожидать противосептической активности. Таким образом, представляется актуальной разработка методов синтеза 7-алкиламино-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидинов **1** с целью поиска соединений, обладающих полезной биологической активностью.

С одной стороны, очевидно, что нитрогруппа является важным структурным элементом в предлагаемых тетразолапиримидинах **1** с точки зрения потенциальной биологической активности, с другой стороны, на сегодняшний день в литературе представлено лишь несколько примеров азидосодержащих нитропиримидинов,<sup>18–21</sup> которые были получены путем превращения производных пиримидина. Нами была использована альтернативная схема построения гетероциклического остова **6** исходя из доступного аминотетразола **5** и достройки нитропиримидинового фрагмента. В литературе данный подход представлен в публикациях,<sup>22,23</sup> где описана циклоконденсация аминотетразола с ацетоуксусным эфиром в ледяной уксусной кислоте или этаноле с добавлением пиперидина (48 ч,

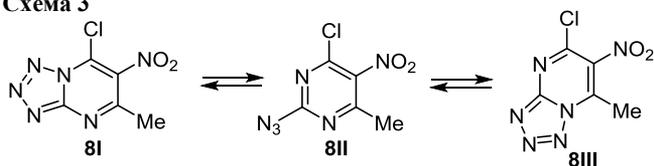
средний выход 40%)<sup>22</sup> и реакция аминотетразола с дикетеном в уксусе (1 ч, выход 95%).<sup>23</sup> Нами был использован промежуточный метод, предполагающий кипячение тетразола **5** с ацетоуксусным эфиром в эквимольной смеси ледяной уксусной кислоты и пиридина в качестве растворителя. В результате был получен продукт **6** с выходом 82%, который по данным элементного анализа соответствует предполагаемой брутто-формуле. Дальнейшее нитрование гетероцикла **6** по методике, разработанной для ближайшего структурного аналога триазолопиримидинового ряда,<sup>24</sup> с помощью смеси концентрированных серной и азотной кислот при 30–35 °С привело к смеси исходного соединения **6** и нитропроизводного **7** (схема 2). Выход целевого продукта **7** оказался 25–30%, при этом увеличение времени реакции с 2 до 5 ч привело к незначительному возрастанию выхода до 35–40%. Дальнейшая оптимизация процесса – увеличение температуры реакции до 60 °С, позволила достичь выхода чистого 5-метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**7**) 72%.

**Схема 2**



Хлордезоксигенирование пиримидона **7** было выполнено по разработанной нами ранее для триазолопиримидинов методике<sup>25</sup> с использованием абсолютного ацетонитрила в качестве реакционной среды, хлористого фосфорила (3 экв.) в качестве хлордезоксигенирующего агента и сухого пиридина (1 экв.) в качестве активатора. После соответствующей обработки удалось выделить желтое масло, кристаллизующееся при охлаждении до –3 °С, которое соответствует структуре 5-метил-6-нитро-7-хлортетразоло[1,5-*a*]пиримидина (**8**) по результатам спектральных данных и элементного анализа. Кроме того, одним из показателей превращения гетероцикла **7** в галогенпроизводное **8** служит значительный сдвиг показателя  $R_f$  (с 0.0 до 0.7) при тонкослойном хроматографировании в этилацетате, что объясняется значительными гидрофильными свойствами исходного пиримидона **7** и липофильностью структуры **8**. Низкая температура плавления (44–46 °С) в данном случае может быть объяснена азидо-тетразольными превращениями и отсутствием водородных связей, в отличие от NH-кислоты **7**, что приводит к эвтектической смеси таутомеров (схема 3).

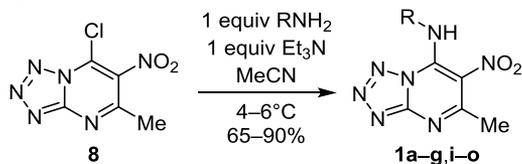
Схема 3



Стоит отметить стабильность галогенпроизводного **8** по сравнению с соответствующим 6-нитро-7-хлор-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидином.<sup>26</sup> По всей видимости, низкая скорость гидролиза атома хлора объясняется тем, что соединение **8** существует в азидной форме **8II**, что подтверждается спектральными данными. Так, в ИК спектре продукта **8** можно наблюдать интенсивную полосу в области  $\sim 2130\text{ см}^{-1}$ , что соответствует антисимметричным валентным колебаниям азидного фрагмента, и полосу в области  $\sim 1389\text{ см}^{-1}$ , которая проявляется вследствие симметричных колебаний азидной группы. В свою очередь, в спектре ЯМР  $^{15}\text{N}$  присутствуют сигналы в области 235.3–267.4 м. д., что соответствует диапазону, в котором, как правило, проявляются сигналы азидного фрагмента, в то время как атомы азота азольных циклов резонируют в области  $\sim 100$  м. д.<sup>27</sup>

Дальнейшее взаимодействие хлорпроизводного **8** с первичными аминами было осуществлено в среде сухого ацетонитрила в присутствии эквимольного количества триэтиламина для нейтрализации выделяющейся хлороводородной кислоты (схема 4).

Схема 4



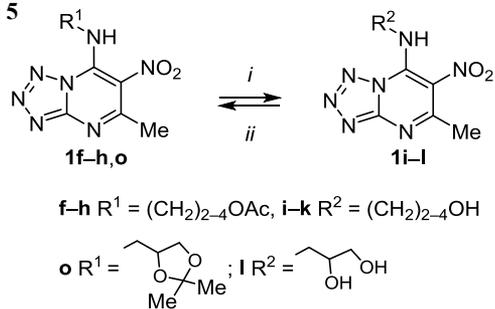
Дальнейшее выделение и очистка с помощью флеш-хроматографии и/или перекристаллизации позволили получить тетразолопиримидины **1a–g,i–o** с хорошими выходами (табл. 1).

Для синтезированных гетероциклов **1f,g,i–l,o** также были подобраны синтетические приемы для снятия и введения ацетильной и ацетонидной защит (схема 5).

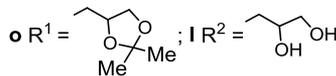
Таблица 1. Выходы гетероциклов **1a–g,i–o**

| Соединение | R                                   | Выход, % | Соединение | R   | Выход, % |
|------------|-------------------------------------|----------|------------|---|----------|
| <b>1a</b>  | <i>i</i> -Pr                        | 80       | <b>1i</b>  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                                  | 70       |
| <b>1b</b>  | <i>n</i> -Pr                        | 75       | <b>1j</b>  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH                                  | 65       |
| <b>1c</b>  | <i>i</i> -Bu                        | 71       | <b>1k</b>  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH                                  | 80       |
| <b>1d</b>  | <i>t</i> -Bu                        | 81       | <b>1l</b>  | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH                            | 70       |
| <b>1e</b>  | <i>n</i> -Bu                        | 70       | <b>1m</b>  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl | 90       |
| <b>1f</b>  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OAc | 90       | <b>1n</b>  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OH | 75       |
| <b>1g</b>  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OAc | 90       | <b>1o</b>  |   | 89       |

Схема 5



**f–h** R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2–4</sub>OAc, **i–k** R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2–4</sub>OH



**f–k** *i*: cat. HClO<sub>4</sub>, MeOH, Δ, 1 h (70–75%)

*ii*: 2 equiv Ac<sub>2</sub>O, Py, 85 °C, 3–4 h (80–85%)

**o**, **l** *i*: AcOH–H<sub>2</sub>O, 4:1, Δ, 1 h (85%)

*ii*: Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, DMF, 0.04 equiv *p*-TsOH, Δ, 6 h (88%)

Так, именно с помощью ацелирования гидроксильной группы в соединении **1k** удалось синтезировать гетероцикл **1h** с выходом 80%. При этом для снятия ацетильной защитной группы с гидроксильного фрагмента в гетероциклах **1f–h** достаточно кипячения в течение 1 ч в метаноле с добавлением каталитического количества хлорной кислоты, что приводит к дезацелированным продуктам **1i–k** с высокими выходами.

Обратный процесс реализуется при нагревании структур со свободным гидроксильным группой **1i–k** в пиридине с 2 экв. уксусного ангидрида. Условия для снятия ацетонидной защиты также оказались достаточно мягкими: кипячение гетероцикла **1o** в водной уксусной кислоте привело к тетразолопиримидину **1l** со свободными гидроксильными фрагментами. Введение же ацетонидной защиты для соединения **1l** потребовало использования 2,2-диметоксипропана при катализе *para*-толуолсульфокислотой.

Полученные алкиламиногетероциклы **1a–l,o** представляют собой медленно кристаллизующиеся твердые вещества с низкими температурами плавления, которые обусловлены азидотетразольной таутомерией. Присутствие различных таутомерных форм подтверждается наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных продуктов дублирующихся групп сигналов одинаковой мультиплетности. При этом наибольшее различие в химических сдвигах наблюдается для сигнала протона фрагмента NH: так, в спектре изопропилового производного **1a** наблюдалось два уширенных мультиплета в области 5.58 и 8.19 м. д., которые соотносились как 1:0.33. На основании элементного анализа, который подтвердил предлагаемую брутто-формулу, можно сделать вывод о том, что данные сигналы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  относятся к различным таутомерным формам гетероцикла **1a**. При этом сигналы протонов фрагментов C(5)–CH<sub>3</sub> и CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> не отличаются по химическому сдвигу для разных таутомерных форм, а однопротонные мультиплеты, соответствующие сигналу протона группы CH, накладываются друг на друга в спектре с разницей в 0.1 м. д. Подобная картина наблюдалась и для других синтезированных гетероциклов **1b–g,j–l,n,o**: при этом в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в CDCl<sub>3</sub> различие в химических сдвигах протона фрагмента NH для разных таутомеров составляло в среднем около 2 м. д.,

в то время как в спектрах, записанных в ДМСО- $d_6$ , разница химических сдвигов сокращалась до 0.2 м. д. С другой стороны, для гетероциклов **1h,i,m** при регистрации спектров ЯМР  $^1\text{H}$  как в ДМСО- $d_6$ , так и в  $\text{CDCl}_3$  наблюдался лишь один набор сигналов, что свидетельствует о присутствии только одного таутомера. Также стоит отметить, что в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  синтезированных 5-метил-6-нитро-7-алкиламинотетразолопиримидинов **1a-o** наблюдалось присутствие лишь одного набора сигналов в каждом отдельном случае, который соответствовал усредненной смеси таутомеров. Соотнесение сигналов проведено на основании данных спектров DEPT и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC.

В ИК спектрах полученных гетероциклов **1a-o** присутствуют полосы поглощения в области 1320 и 1590  $\text{cm}^{-1}$ , что соответствует колебаниям нитрогруппы, а также небольшой интенсивности полоса в области 3350  $\text{cm}^{-1}$ , которая соответствует колебаниям связи NH. С другой стороны, во всех ИК спектрах полученных 6-нитро-7-алкиламинотетразолопиримидинов **1a-o** присутствует интенсивная полоса в области 2130  $\text{cm}^{-1}$ , что свидетельствует о наличии азидной формы указанных гетероциклов в кристаллическом виде.

Таким образом, был разработан актуальный синтетический подход к получению гетероциклов ряда 7-алкиламино-5-метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидинов с помощью реакций хлордезоксигенирования и аминирования. Данные производные обладают самостоятельной ценностью в качестве структурных аналогов нексантиновых ингибиторов AP с потенциальной противосептической активностью, а также интересны как предшественники аномальных нуклеозидов пуринового ряда. Стоит отметить, что разработанный подход позволяет выделить и охарактеризовать промежуточное галогенпроизводное – 5-метил-6-нитро-7-хлортетразоло[1,5-*a*]пиримидин, при этом ранее в литературе не встречалось примеров выделения в индивидуальном виде гетероциклов ряда 7-галогеназоло-6-нитропиримидинов.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha FTIR (НПВО, ZnSe). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{13}\text{C}$  (400, 40 и 100 МГц соответственно), а также спектры DEPT и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC записаны на приборе Bruker Avance II при температуре 25 °С, внутренний стандарт TMS (для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) или  $\text{MeNO}_2$  (для спектров ЯМР  $^{15}\text{N}$ ). Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 2400 CHN. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Флеш-хроматография выполнена при пониженном давлении по описанному методу<sup>28</sup> на силикагеле с размером пор 60 Å и размером частиц 40–63 мкм. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3 при скорости нагрева 2.5 °С/мин.

5-Амино-1,2,3,4-тетразол (**5**) получен из коммерчески доступного моногидрата (CAS 15454-54-3) при кипячении в толуоле с отгонкой расчетного количества воды в течение 6 ч. Коммерческий ацетонитрил

использован без дополнительного осушения (PanReac 481881.1611). Коммерческий пиридин (Alfa A12005) высушен над KOH в течение 2 сут.

**5-Метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (6)**. К раствору 8.5 г (0.1 моль) 5-амино-1,2,3,4-тетразола (**5**) в смеси 15 мл ледяной  $\text{AcOH}$  и 21 мл сухого пиридина добавляют 12.6 мл (0.1 моль) ацетоуксусного эфира и выдерживают реакционную смесь при кипении в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и перекристаллизуют из воды. Выход 12.4 г (82%). Кристаллы белого цвета. Т. пл. 247–249 °С (т. пл. 247–248 °С<sup>22</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.60 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.28 (1H, с, NH); 13.36 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 15.9; 108.6; 144.8; 150.5; 160.8. Найдено, %: С 39.71; Н 3.30; N 46.40.  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: С 39.74; Н 3.33; N 46.34.

**5-Метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (7)**. К раствору 15.1 г (0.1 моль) 5-метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**6**) в 60 мл концентрированной серной кислоты добавляют 7.5 мл (0.12 моль) 70%  $\text{HNO}_3$ , поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 30–37 °С. Полученный раствор нагревают при 60–65 °С с перемешиванием в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в лед при перемешивании. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из изопропилового спирта. Выход 14.1 г (72%). Кристаллы светло-желтого цвета. Т. пл. 244–246 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.55 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 9.72 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.4 ( $\text{CH}_3$ ); 126.7 (C-6); 148.2 (C-5); 151.6 (C-7); 156.8 (C-3a). Найдено, %: С 30.68; Н 2.04; N 42.86.  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_6\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 30.62; Н 2.06; N 42.85.

**5-Метил-6-нитро-7-хлортетразоло[1,5-*a*]пиримидин (8)**. К суспензии 1.96 г (0.01 моль) 5-метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**7**) в 30 мл сухого ацетонитрила добавляют 3.0 мл (0.032 моль) хлористого фосфорилла и нагревают полученную суспензию до 60 °С, при этой температуре к суспензии добавляют 0.82 мл (0.01 моль) сухого пиридина. Затем реакционную смесь нагревают до кипения и выдерживают при этой температуре в течение 3 ч, за это время реакционная смесь переходит в темный раствор. Полученный раствор упаривают при пониженном давлении при 35 °С, остаток промывают охлажденным до 5–10 °С гексаном и растворяют в 30 мл охлажденного до 5–10 °С  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор промывают последовательно водой, 1 М раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и затем сушат органическую фазу над  $\text{MgSO}_4$ . Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Выход 1.42 г (66%). Порошок оранжевого цвета. Т. пл. 44–46 °С.  $R_f$  0.7 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1176, 1336 ( $\text{NO}_2$ ), 1389 ( $\text{N}_3$ ), 1530 ( $\text{NO}_2$ ), 2158 ( $\text{N}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.55 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.8 ( $\text{CH}_3$ ); 127.4 (C-6); 152.6 (C-7); 160.5 (C-3a); 164.5 (C-5). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 235.3; 243.4; 260.1; 267.4; 301.3; 364.0. Найдено, %:

C 28.08; H 1.46; N 39.01. C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 27.99; H 1.41; N 39.17.

**Получение 7-алкиламино-5-метил-6-нитротетразоло[1,5-а]пиримидинов 1a–g, i–m, o** (общая методика). К раствору 1.1 г (5.1 ммоль) 5-метил-6-нитро-7-хлортетразоло[1,5-а]пиримидина (**8**) в 20 мл сухого ацетонитрила добавляют последовательно 0.71 мл (5.1 ммоль) Et<sub>3</sub>N и 5.1 ммоль соответствующего алкиламина, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 5–10 °С. Реакционную смесь выдерживают в течение 1 ч при комнатной температуре и обрабатывают указанным ниже способом.

**5-Метил-6-нитро-N-(пропан-2-ил)тетразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (1a)**. Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (EtOAc). Выход 1.05 г (80%). Желтые кристаллы. Т. пл. 53–55 °С. R<sub>f</sub> 0.9 (EtOAc). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1235, 1315, 1329 (NO<sub>2</sub>), 1506, 1554, 1586 (NO<sub>2</sub>), 2134 (N<sub>3</sub>), 2978, 3345 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): таутомер **1aA** (75%): 1.29 (6H, д, J = 8.0, 2CH<sub>3</sub>); 2.70 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 4.38–4.44 (1H, м, CH); 8.16–8.22 (1H, м, NH); таутомер **1aB** (25%): 1.29 (6H, д, J = 8.0, 2CH<sub>3</sub>); 2.70 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 4.29–4.35 (1H, м, CH); 5.55–5.61 (1H, м, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 22.5 (2CH<sub>3</sub>); 26.1 (5-CH<sub>3</sub>); 43.8 (CH); 125.6 (C-6); 156.1 (C-7); 162.0 (C-3a); 169.0 (C-5). Найдено, %: C 40.82; H 4.44; N 41.33. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 40.51; H 4.67; N 41.33.

**5-Метил-6-нитро-N-пропилтетразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (1b)**. Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С, остаток промывают Et<sub>2</sub>O (3 × 10 мл), объединенные органические вытяжки упаривают досуха. Выход 0.91 г (75%). Темно-красные кристаллы. Т. пл. 71–73 °С. R<sub>f</sub> 0.8 (EtOAc). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1205, 1248, 1331 (NO<sub>2</sub>), 1425, 1504, 1549 (NO<sub>2</sub>), 1588, 2127 (N<sub>3</sub>), 3009, 3364 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): таутомер **1bA** (73%): 0.87 (3H, т, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.54–1.60 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.51 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.40 (2H, д, т, J = 8.0, J = 6.0, NCH<sub>2</sub>); 8.64 (1H, т, J = 5.2, NH); таутомер **1bB** (27%): 0.87 (3H, т, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.54–1.60 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.51 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.28 (2H, д, т, J = 8.0, J = 6.0, NCH<sub>2</sub>); 8.29 (1H, т, J = 5.2, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 11.1 (CH<sub>3</sub>); 21.5 (CH<sub>2</sub>); 24.2 (5-CH<sub>3</sub>); 42.6 (NCH<sub>2</sub>); 125.9 (C-6); 155.7 (C-7); 160.6 (C-3a); 165.9 (C-5). Найдено, %: C 40.46; H 4.43; N 41.17. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 40.51; H 4.67; N 41.33.

**5-Метил-N-(2-метилпропил)-6-нитротетразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (1c)**. Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (Et<sub>2</sub>O). Выход 0.91 г (71%). Серый порошок. Т. пл. 41–43 °С. R<sub>f</sub> 0.8 (EtOAc). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1205, 1239, 1337 (NO<sub>2</sub>), 1391, 1410, 1511, 1548, 1591 (NO<sub>2</sub>), 2130 (N<sub>3</sub>), 2956, 3373 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): таутомер **1cA** (73%): 0.86 (6H, д, J = 6.4, 2CH<sub>3</sub>); 1.90–1.96 (1H, м, CH); 2.50 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.26 (2H, д, J = 6.8, J = 6.4, CH<sub>2</sub>); 8.63 (1H, т, J = 4.8, NH); таутомер **1cB** (27%): 0.86 (6H, д, J = 6.4, 2CH<sub>3</sub>); 1.90–1.96 (1H, м, CH); 2.50 (3H, с,

5-CH<sub>3</sub>); 3.20 (2H, д, д, J = 6.8, J = 6.4, CH<sub>2</sub>); 5.81 (1H, т, J = 4.8, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 19.9 (2CH<sub>3</sub>); 24.2 (5-CH<sub>3</sub>); 27.3 (CH<sub>2</sub>); 48.1 (CH); 126.0 (C-6); 155.8 (C-7); 160.6 (C-3a); 166.0 (C-5). Найдено, %: C 43.02; H 4.99; N 39.05. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 43.03; H 5.22; N 39.02.

**N-трет-Бутил-5-метил-6-нитротетразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (1d)**. Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (CHCl<sub>3</sub>). Выход 1.04 г (81%). Темно-желтые кристаллы. Т. пл. 49–51 °С. R<sub>f</sub> 0.9 (EtOAc). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1216, 1333 (NO<sub>2</sub>), 1514, 1556, 1586 (NO<sub>2</sub>), 2130 (N<sub>3</sub>), 3001, 3364 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: таутомер **1dA** (84%): 1.52 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 2.67 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 8.35 (1H, с, NH); таутомер **1dB** (16%): 1.52 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 2.67 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 5.65 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 26.0 (5-CH<sub>3</sub>); 29.1 (3CH<sub>3</sub>); 54.0 (C); 126.3 (C-6); 156.6 (C-7); 161.6 (C-3a); 168.7 (C-5). Найдено, %: C 43.04; H 5.32; N 39.26. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 43.03; H 5.22; N 39.02.

**N-Бутил-5-метил-6-нитротетразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (1e)**. Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (Et<sub>2</sub>O). Выход 0.9 г (70%). Коричневые кристаллы. Т. пл. 59–61 °С. R<sub>f</sub> 0.8 (EtOAc). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1240, 1312, 1327 (NO<sub>2</sub>), 1425, 1504, 1550, 1591 (NO<sub>2</sub>), 2133 (N<sub>3</sub>), 3009, 3373 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): таутомер **1eA** (75%): 0.88 (3H, т, J = 7.6, CH<sub>3</sub>); 1.25–1.31 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.50–1.56 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.50 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.44 (2H, к, J = 6.8, NCH<sub>2</sub>); 8.63 (1H, т, J = 4.8, NH); таутомер **1eB** (25%): 0.88 (3H, т, J = 7.6, CH<sub>3</sub>); 1.25–1.31 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.50–1.56 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.50 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.39 (2H, к, J = 6.8, NCH<sub>2</sub>); 8.30 (1H, т, J = 4.8, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>); 19.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 24.2 (5-CH<sub>3</sub>); 30.3 (CH<sub>2</sub>); 40.6 (NCH<sub>2</sub>); 125.9 (C-6); 155.6 (C-7); 160.6 (C-3a); 165.9 (C-5). Найдено, %: C 42.92; H 5.09; N 38.96. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 43.03; H 5.22; N 39.02.

**{2-[(5-Метил-6-нитротетразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил}ацетат (1f)**. Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (EtOAc). Выход 1.29 г (90%). Темно-желтый порошок. Т. пл. 73–75 °С. R<sub>f</sub> 0.8 (EtOAc). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1233, 1325 (NO<sub>2</sub>), 1506, 1587 (NO<sub>2</sub>), 1723 (C=O), 2131 (N<sub>3</sub>), 2957, 3357 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): таутомер **1fA** (80%): 1.98 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.53 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.69 (2H, д, т, J = 6.0, J = 5.6, NCH<sub>2</sub>); 4.18 (2H, т, J = 5.6, OCH<sub>2</sub>); 8.71 (1H, т, J = 5.2, NH); таутомер **1fB** (20%): 1.98 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.53 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.69 (2H, д, т, J = 6.0, J = 5.6, NCH<sub>2</sub>); 4.18 (2H, т, J = 5.6, OCH<sub>2</sub>); 6.27 (1H, т, J = 5.2, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 20.5 (CH<sub>3</sub>); 24.2 (5-CH<sub>3</sub>); 43.4 (NCH<sub>2</sub>); 61.7 (OCH<sub>2</sub>); 126.2 (C-6); 156.1 (C-7); 160.6 (C-3a); 166.1 (C-5); 170.2 (C=O). Найдено, %: C 38.51; H 3.76; N 34.72. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 38.44; H 3.94; N 34.86.

**3-[(5-Метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*])пиримидин-7-ил]амино]пропил}ацетат (**1g**). Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (EtOAc–гексан, 8:1). Выход 1.35 г (90%). Желтые кристаллы. Т. пл. 78–79 °С.  $R_f$  0.8 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1242, 1324 ( $\text{NO}_2$ ), 1411, 1507, 1556, 1591 ( $\text{NO}_2$ ), 1719 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 2133 ( $\text{N}_3$ ), 2963, 3347 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): таутомер **1gA** (86%): 1.89–1.95 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.01 (3H, с,  $\text{COCH}_3$ ); 2.57 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.58 (2H, д. т,  $J = 6.4$ ,  $J = 6.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4.06 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 8.66 (1H, т,  $J = 5.6$ , NH); таутомер **1gB** (14%): 1.89–1.95 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.01 (3H, с,  $\text{COCH}_3$ ); 2.57 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.58 (2H, д. т,  $J = 6.4$ ,  $J = 6.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4.06 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 8.37 (1H, т,  $J = 5.6$ , NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.5 ( $\text{CH}_3$ ); 24.2 (5- $\text{CH}_3$ ); 27.4 ( $\text{CH}_2$ ); 38.2 ( $\text{NCH}_2$ ); 61.8 ( $\text{OCH}_2$ ); 126.1 (C-6); 155.7 (C-7); 160.6 (C-3a); 166.0 (C-5); 170.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 40.42; Н 4.24; N 33.42.  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 40.68; Н 4.44; N 33.21.**

**2-[(5-Метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*])пиримидин-7-ил]амино]этанол (**1i**). Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии ( $\text{CHCl}_3$ ). Выход 0.85 г (70%). Желтые кристаллы. Т. пл. 138–140 °С.  $R_f$  0.8 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1213, 1252, 1328 ( $\text{NO}_2$ ), 1452, 1504, 1552, 1592 ( $\text{NO}_2$ ), 2144 ( $\text{N}_3$ ), 2970, 3269 (OH), 3339 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.46–2.52 (1H, м, OH); 2.70 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.76 (2H, д. т,  $J = 4.0$ ,  $J = 12.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.87 (2H, т,  $J = 4.0$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 8.58–8.64 (1H, м, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.8 ( $\text{CH}_3$ ); 43.9 ( $\text{NCH}_2$ ); 61.2 ( $\text{OCH}_2$ ); 126.2 (C-6); 157.4 (C-7); 162.0 (C-3a); 168.8 (C-5). Найдено, %: С 35.13; Н 3.77; N 41.00.  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 35.15; Н 3.79; N 40.99.**

**3-[(5-Метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*])пиримидин-7-ил]амино]пропанол (**1j**). Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (EtOAc) и перекристаллизовывают из воды. Выход 0.84 г (65%). Серый порошок. Т. пл. 86–88 °С.  $R_f$  0.8 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1217, 1255, 1325 ( $\text{NO}_2$ ), 1506, 1556, 1608 ( $\text{NO}_2$ ), 2130 ( $\text{N}_3$ ), 2913, 3271 (NH, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: таутомер **1jA** (73%): 1.86–1.92 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.42–2.48 (1H, м, OH); 2.70 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.73–3.79 (4H, м,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 8.65–8.71 (1H, м, NH); таутомер **1jB** (27%): 1.86–1.92 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.42–2.47 (1H, м, OH); 2.70 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.65–3.71 (4H, м,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 6.85–6.91 (1H, м, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.8 ( $\text{CH}_3$ ); 31.6 ( $\text{CH}_2$ ); 39.4 ( $\text{NCH}_2$ ); 60.6 ( $\text{OCH}_2$ ); 126.0 (C-6); 157.2 (C-7); 162.1 (C-3a); 168.7 (C-5). Найдено, %: С 38.08; Н 4.16; N 38.63.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 37.95; Н 4.38; N 38.72.**

**4-[(5-Метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*])пиримидин-7-ил]амино]бутанол (**1k**). Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (EtOAc– $\text{CHCl}_3$ , 1:1). Выход 1.09 г (80%). Желтый порошок. Т. пл. 71–73 °С.  $R_f$  0.6 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1202, 1249, 1331 ( $\text{NO}_2$ ),**

1424, 1512, 1550, 1587 ( $\text{NO}_2$ ), 2134 ( $\text{N}_3$ ), 2959, 3381 (OH), 3495 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): таутомер **1kA** (75%): 1.40–1.46 (2H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 1.56–1.61 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.52 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.40–3.46 (4H, м,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4.16 (1H, т,  $J = 8.0$ , OH); 8.65 (1H, т,  $J = 5.6$ , NH); таутомер **1kB** (25%): 1.40–1.46 (2H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 1.56–1.62 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.52 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.37–3.43 (4H, м,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4.23 (1H, т,  $J = 8.0$ , OH); 6.51 (1H, т,  $J = 5.6$ , NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.2 (5- $\text{CH}_3$ ); 25.0 ( $\text{CH}_2$ ); 29.7 ( $\text{CH}_2$ ); 40.8 ( $\text{NCH}_2$ ); 60.3 ( $\text{OCH}_2$ ); 126.0 (C-6); 155.6 (C-7); 160.6 (C-3a); 165.9 (C-5). Найдено, %: С 40.46; Н 4.67; N 36.79.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 40.45; Н 4.90; N 36.69

**3-[(5-Метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*])пиримидин-7-ил]амино]пропан-1,2-диол (**1l**). Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии ( $\text{CHCl}_3$ –EtOAc, 1:1) и перекристаллизовывают из воды. Выход 0.96 г (70%). Порошок кремового цвета. Т. пл. 81–83 °С.  $R_f$  0.8 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1093, 1128, 1255, 1325 ( $\text{NO}_2$ ), 1505, 1556, 1606 ( $\text{NO}_2$ ), 2130 ( $\text{N}_3$ ), 2955, 3274 (NH), 3278 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: таутомер **1lA** (72%): 1.72–1.78 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2.59 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.49–3.62 (4H, м,  $\text{HOCHCH}_2\text{NH}$ ); 4.47 (1H, т,  $J = 4.0$ ,  $\text{HOCH}_2$ ); 8.77–8.83 (1H, м, NH); таутомер **1lB** (28%): 1.72–1.78 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2.59 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.49–3.62 (4H, м,  $\text{HOCHCH}_2\text{NH}$ ); 4.38 (1H, т,  $J = 4.0$ ,  $\text{HOCH}_2$ ); 8.22–8.28 (1H, м, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 26.0 ( $\text{CH}_3$ ); 31.4 (CH); 39.3 ( $\text{NCH}_2$ ); 60.5 ( $\text{OCH}_2$ ); 125.8 (C-6); 157.1 (C-7); 162.0 (C-3a); 168.8 (C-5). Найдено, %: С 35.69; Н 4.13; N 36.50.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 35.69; Н 4.12; N 36.42**

**5-Метил-6-нитро-*N*-[2-(4-хлорфенил)этил]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (**1m**). Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 1.53 г (90%). Желтый порошок. Т. пл. 150–151 °С.  $R_f$  0.8 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1087 (Cl), 1215, 1233, 1315, 1328 ( $\text{NO}_2$ ), 1519, 1550, 1585 ( $\text{NO}_2$ ), 2128 ( $\text{N}_3$ ), 2946, 3377 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.58 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.88 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.70 (2H, д. т,  $J = 8.8$ ,  $J = 6.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 7.20–7.26 (4H, м, H Ar); 8.68 (1H, т,  $J = 5.2$ , NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.1 (5- $\text{CH}_3$ ); 33.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 42.1 ( $\text{NCH}_2$ ); 126.0 (C-6); 128.1 (C-2,6 Ar); 130.3 (C-3,5 Ar); 130.8 (CCl); 137.8 (C-1 Ar); 155.6 (C-7); 160.5 (C-3a); 166.0 (C-5). Найдено, %: С 46.66; Н 3.62; N 29.31.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_7\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 46.79; Н 3.62; N 29.38**

***N*-[(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-5-метил-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (**1o**). Реакционную смесь упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии ( $\text{CHCl}_3$ –EtOAc, 1:1). Выход 1.4 г (89%). Желтый порошок. Т. пл. 64–66 °С.  $R_f$  0.8 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1245, 1320 ( $\text{NO}_2$ ), 1410, 1505, 1555, 1588 ( $\text{NO}_2$ ), 2130 ( $\text{N}_3$ ), 2986, 3371 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): таутомер **1oA** (80%): 1.29 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.39 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.61 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.58–3.64 (1H, м,  $\text{OCH}_2$ ); 3.68–3.74 (2H, м,  $\text{NCH}_2$ ); 3.95–4.01 (1H, м,  $\text{OCH}_2$ ); 4.28–**

4.34 (1H, м, CH); 8.60 (1H, т,  $J = 4.0$ , NH); таутомер **1oB** (20%): 1.28 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.37 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.57 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.55–3.61 (1H, м, OCH<sub>2</sub>); 3.65–3.71 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 3.90–3.96 (1H, м, OCH<sub>2</sub>); 4.23–4.29 (1H, м, CH); 8.30 (1H, т,  $J = 4.0$ , NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 24.6 (CH<sub>3</sub>); 25.1, 26.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 44.6 (NCH<sub>2</sub>); 64.0 (OCH); 69.0 (OCH<sub>2</sub>); 108.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 126.3 (C-6); 156.5 (C-7); 160.6 (C-3a); 166.9 (C-5). Найдено, %: С 42.74; Н 4.68; N 31.59. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 42.72; Н 4.89; N 31.70

**{4-[(5-Метил-6-нитротетразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]бутил}ацетат (1h)**. К раствору 0.267 г (0.001 моль) гетероцикла **1k** в 5 мл Ру добавляют 0.2 мл (0.002 моль) Ас<sub>2</sub>О. Полученный раствор нагревают при 85 °С в течение 4 ч, охлаждают до комнатной температуры, выливают в лед и экстрагируют с EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические вытяжки сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (МТБЭ). Выход 0.25 г (80%). Желтый порошок. Т. пл. 64–66 °С. R<sub>f</sub> 0.9 (EtOAc). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1245, 1325 (NO<sub>2</sub>), 1505, 1555, 1592 (NO<sub>2</sub>), 1714 (C=O), 2134 (N<sub>3</sub>), 2922, 3356 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.70–1.76 (4H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.06 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.73 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.63 (2H, д, т,  $J = 12.0$ ,  $J = 4.0$ , NCH<sub>2</sub>); 4.11 (2H, т,  $J = 4.0$ , OCH<sub>2</sub>); 8.38–8.44 (1H, м, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 20.9 (COCH<sub>3</sub>); 25.6 (5-CH<sub>3</sub>); 25.9 (CH<sub>2</sub>); 26.0 (CH<sub>2</sub>); 41.1 (NCH<sub>2</sub>); 63.7 (OCH<sub>2</sub>); 125.6 (C-6); 156.9 (C-7); 161.9 (C-3a); 168.8 (C-5); 171.0 (C=O). Найдено, %: С 42.83; Н 4.73; N 31.73. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 42.72; Н 4.89; N 31.70

**N-[2-(4-Гидроксифенил)этил]-5-метил-6-нитротетразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (1n)**. К раствору 1.29 г (0.006 моль) 5-метил-6-нитро-7-хлортетразоло[1,5-а]пиримидина (**8**) в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют последовательно 0.83 мл (0.006 моль) Et<sub>3</sub>N и раствор 0.82 г (0.006 моль) тирамина в 30 мл ДМФА, поддерживая температуру реакционной смеси в диапазоне 4–9 °С. Перемешивают реакционную смесь в течение 24 ч при комнатной температуре и упаривают досуха при 45 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (EtOAc). Выход 1.42 г (75%). Красные кристаллы. Т. пл. 127–128 °С. R<sub>f</sub> 0.7 (EtOAc). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1211, 1251, 1328 (NO<sub>2</sub>), 1406, 1439, 1506, 1555, 1586 (NO<sub>2</sub>), 2137 (N<sub>3</sub>), 2944, 3167 (OH), 3351 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): таутомер **1nA** (70%): 2.52 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.75 (2H, т,  $J = 7.2$ , NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.61 (2H, д, т,  $J = 7.2$ ,  $J = 6.4$ , NCH<sub>2</sub>); 6.67 (2H, д,  $J = 8.0$ , 2CH); 7.00 (2H, д,  $J = 8.0$ , 2CH); 8.69 (1H, т,  $J = 5.2$ , NH); 9.18 (1H, уш. с, OH); таутомер **1nB** (30%): 2.52 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.75 (2H, т,  $J = 7.2$ , NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.61 (2H, д, т,  $J = 7.2$ ,  $J = 6.4$ , NCH<sub>2</sub>); 6.67 (2H, д,  $J = 8.0$ , 2CH); 7.00 (2H, д,  $J = 8.0$ , 2CH); 5.79 (1H, т,  $J = 5.2$ , NH); 9.18 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 24.4 (5-CH<sub>3</sub>); 33.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 42.9 (NCH<sub>2</sub>); 115.1 (C-3,5 Ar); 125.9 (C-6); 128.8 (COH); 129.4 (C-2,6 Ar); 155.6 (C-7); 155.7 (C-1 Ar); 160.7 (C-3a); 166.3 (C-5). Найдено, %: С 49.52; Н 4.14; N 30.88. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 49.52; Н 4.16; N 31.10

**Получение гетероциклов 1f,g из гидроксилсодержащих производных 1i,j** (общая методика). К раствору 0.001 моль соответствующего гетероцикла **1i,j** в 5 мл Ру добавляют 0.2 мл (0.002 моль) Ас<sub>2</sub>О. Полученный раствор нагревают при 85 °С в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры, выливают в лед и экстрагируют с EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические вытяжки сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (МТБЭ). Выход соединения **1f** 80%, выход соединения **1g** 85%.

**Получение гетероциклов 1i–k из ацилированных производных 1f–h** (общая методика). К суспензии 0.001 моль соответствующего гетероцикла **1f–h** в 10 мл метанола добавляют 0.1 мл (0.001 моль) 70% HClO<sub>4</sub> и нагревают до кипения. Полученный раствор кипятят в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и упаривают досуха при 30 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (EtOAc). Выход соединения **1i** 70%, выход соединения **1j** 75%, выход соединения **1k** 75%.

**Получение гетероцикла 1o из гидроксилсодержащего производного 1l**. К суспензии 0.269 г (0.001 моль) гетероцикла **1l** в 12 мл 2,2-диметоксипропана и 2 мл ДМФА добавляют 0.008 г (0.04 экв.) *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O и реакционную смесь кипятят в течение 6 ч, охлаждают до комнатной температуры и упаривают досуха при 40 °С. Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (EtOAc). Выход 88%.

**Получение гетероцикла 1l путем снятия ацетонидной защиты в производном 1o**. Суспензию 0.295 г (0.001 моль) гетероцикла **1o** в 5.5 мл AcOH и 1.4 мл H<sub>2</sub>O нагревают до кипения. Полученный раствор кипятят в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и упаривают досуха при 35 °С. Продукт перекристаллизовывают из воды. Выход 85%.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 16-33-00159 мол\_а).*

### Список литературы

- Mathé, C.; Lioux, T.; Gosselin, G. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 605.
- Zheng, Z.; Tran, H.-A.; Manivannan, S.; Wen, X.; Kaiser, M.; Brun, R.; Snyder, F. F.; Back, T. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *12*, 2861.
- Lioux, T.; Gosselin, G.; Mathé, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3997.
- 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.
- Sarvary, A.; Maleki, A. *Mol. Diversity* **2015**, *19*, 189.
- Dolzhenko, A. V. *Heterocycles* **2017**, *94*, 1819.
- Sirakanyan, S. N.; Spinelli, D.; Geronikaki, A.; Hovakimyan, A. A.; Noravyan, A. S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8648.
- Deev, S. L.; Shenkarev, Z. O.; Shestakova, T. S.; Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Arseniev, A. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8487.
- Kvaskoff, D.; Bednarek, P.; George, L.; Waich, K.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4049.

10. Khalymbadzha, I. A.; Shestakova, T. S.; Deev, S. L.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Shenkarev, Z. O.; Arseniev, A. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, 62, 521. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2013**, 519.]
11. Shestakova, T. S.; Shenkarev, Z. O.; Deev, S. L.; Chupakhin, O. N.; Khalymbadzha, I. A.; Rusinov, V. L.; Arseniev, A. S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6975.
12. Takeuchi, H.; Watanabe, K. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, 11, 478.
13. Savateev, K. V.; Ulomsky, E. N.; Fedotov, V. V.; Rusinov, V. L.; Sivak, K. V.; Lyubishin, M. M.; Kuzmich, N. N.; Aleksandrov, A. G. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, 43, 421. [*Биоорганическая химия* **2017**, 43, 402.]
14. Poucher, S. M.; Keddie, J. R.; Singh, P.; Stoggall, S. M.; Caulkett, P. W.; Jones, G.; Coll, M. G. *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 115, 1096.
15. Сивак, К. В.; Васин, А. В.; Егоров, В. В.; Цветков, В. Б.; Кузьмич, Н. Н.; Савина, В. А.; Киселев, О. И. *Мол. биология* **2016**, 50, 231.
16. Чупахин, О. Н.; Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Чарушин, В. Н.; Петров, А. Ю.; Киселев, О. И. Патент РФ 2294936.
17. Чупахин, О. Н.; Чарушин, В. Н.; Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Котовская, С. К.; Киселев, О. И.; Деева, Э. Г.; Саватеев, К. В.; Борисов, С. С. Патент РФ 2529487.
18. Wiley, R. H.; Lanet, J.; Hussung, K. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, 1, 175.
19. Русинов, В. Л.; Чупахин, О. Н. *Нитроазины*; Власов, В. М., Ред.; Наука: Новосибирск, 1991.
20. Romanova, I. P.; Kalinin, V. V.; Nafikova, A. A.; Yakhvarov, D. G.; Zverev, V. V.; Kovalenko, V. I.; Rusinov, G. L.; Plekhanov, P. V.; Charushin, V. N.; Sinyashina, O. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 173. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2003**, 163.]
21. Romanova, I. P.; Kalinin, V. V.; Yakhvarov, D. G.; Nafikova, A. A.; Kovalenko, V. I.; Plekhanov, P. V.; Rusinov, G. L.; Sinyashin, O. G. *Mendeleev Commun.* **2002**, 12, 51.
22. Brady, L. E.; Herbst, R. M. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 922.
23. Kato, T.; Chiba, T.; Daneshtalab, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 2549.
24. Kofman, T. P.; Uvarova, T. A.; Kartseva, G. Y.; Uspenskaya, T. L. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, 33, 1784. [*Журн. орган. химии* **1997**, 33, 1867.]
25. Savateev, K. V.; Ulomsky, E. N.; Rusinov, V. L.; Isenov, M. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64, 1378. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, 1378.]
26. Savateev, K. V.; Ulomsky, E. N.; Borisov, S. S.; Voinkov, E. K.; Fedotov, V. V.; Rusinov, V. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 880. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 953.]
27. *Nitrogen NMR*; Witanowski, M.; Webb, G. A., Eds.; Plenum Press: London, 1973, p. 210.
28. Sharp, J. T.; Gosney, I.; Rowley, A. G. *Practical Organic Chemistry*; Chapman and Hall Ltd.: London, 1989, p. 160.