

Л. В. Музыка, Е. В. Вервес, И. О. Яремчук, О. Б. Смолий*

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНА
С 3-АМИНО-2-ГИДРОКСИПРОПИЛЬНЫМИ
ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

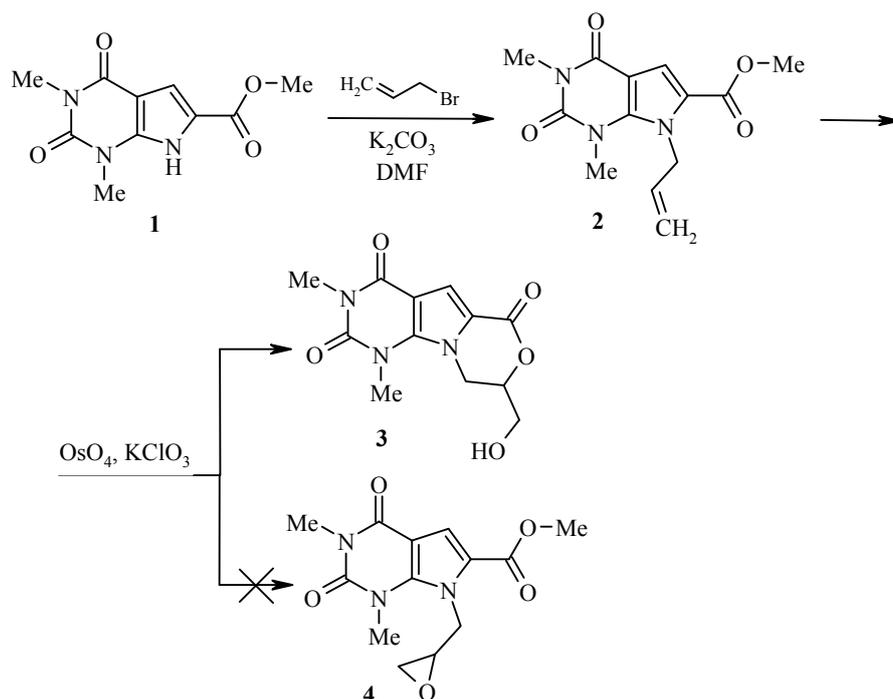
Найден новый подход к синтезу производных пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазина, которые оказались перспективными реагентами для получения амидов пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты, содержащих в положении 7 гетероциклического кольца 3-амино-2-гидроксипропильные заместители.

Ключевые слова: пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазины, пирроло[2,3-*d*]пиримидины, бромлактонизация.

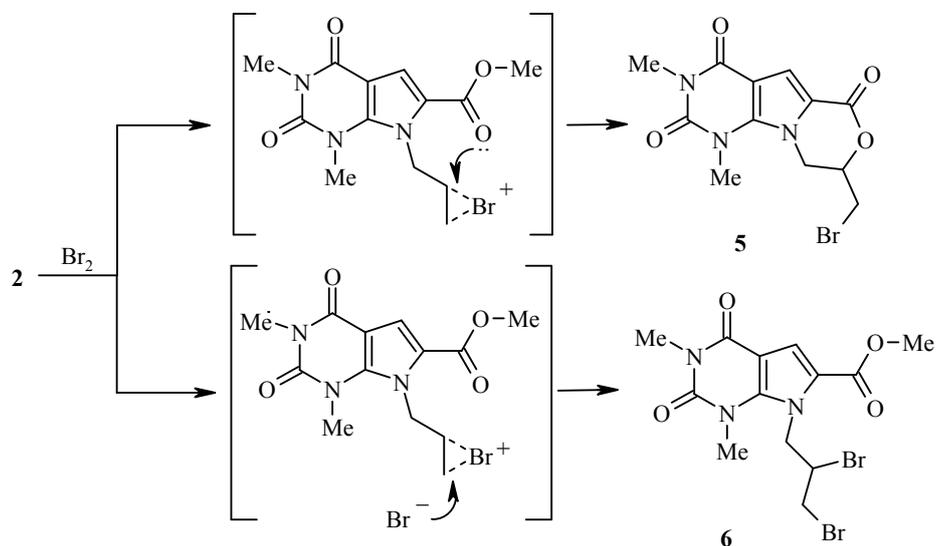
Интерес к производным пирроло[2,3-*d*]пиримидина (7-деазапурина) значительно возрос после открытия нуклеозидных антибиотиков – туберцидина, тойокомицина и сангивамицина [1–3]. Структурное родство этих соединений и пуриновых нуклеозидов является важным стимулом для поиска противовирусных препаратов в ряду пирроло[2,3-*d*]пиримидинов. В течение последних 20 лет внимание многих исследователей было сосредоточено на модификации β -D-рибофуранозильного фрагмента и замене его на карбоциклические или ациклические заместители [4–17]. Механизм действия всех синтезированных веществ основан на ингибировании вирусных ДНК полимераз. Ключевая роль в этом процессе принадлежит гидроксильным группам циклического углеводного или ациклического алкильного остатка, который находится возле атома азота пиррольного кольца. В связи с этим поиск методов синтеза новых соединений данного класса, несомненно, является актуальной задачей. В настоящей работе предложен способ синтеза производных пирроло[2,3-*d*]пиримидина, содержащих 3-амино-2-гидроксипропильные заместители в положении 7 гетероцикла.

Известно, что для введения вицинальных аминспиртовых групп в различные гетероциклические системы часто используют общий подход, в основе которого лежит аминлиз глицидильных производных, полученных из эпихлоргидрина и соответствующих гетероциклических оснований [18–20]. Нами изучено взаимодействие метилового эфира 1,3-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**1**) с 1-хлор-2,3-эпоксипропаном в условиях, описанных в работах [21–26].

К сожалению, исследование не имело положительного результата, в то же время было показано, что алкилирование соединения **1** аллилбромидом в диметилформамиде в присутствии поташа приводит к метиловому эфиру 1,3-диметил-2,4-диоксо-7-(2-пропенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**2**) с выходом 45%. Интересно, что окисление двойной связи 2-пропенильного фрагмента сопровождается лактонизацией с образованием пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазина **3**, а не ожидаемого, согласно данным литературы [23, 27, 28], продукта **4**. Безусловно,

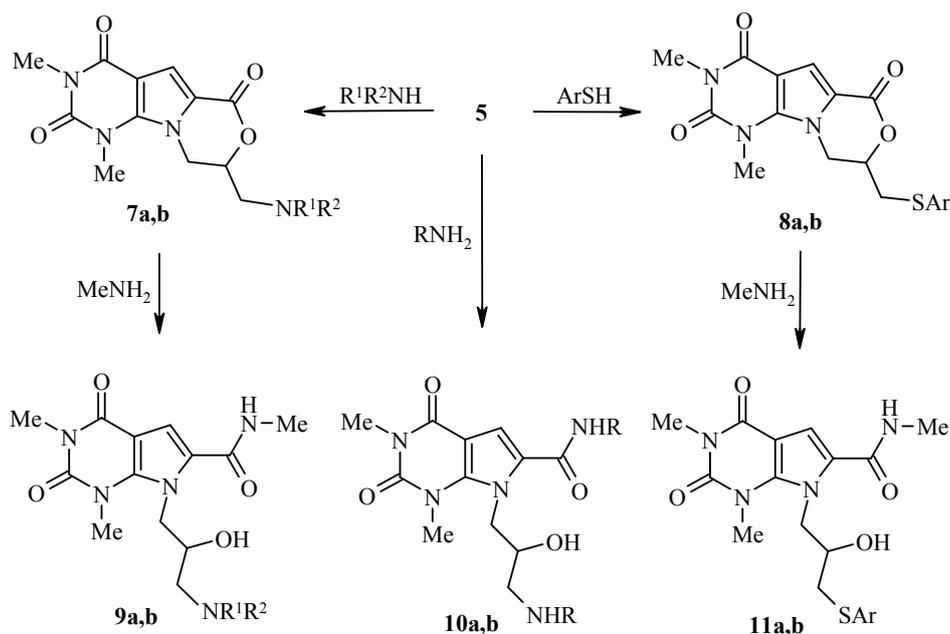


внутримолекулярная циклизация стала возможной благодаря удобному расположению аллильного остатка и метоксикарбонильной группы. Поэтому было целесообразно изучить реакцию бромлактонизации. Исследование показало, что бромирование пирроло[2,3-*d*]пиримидина **2** в хлороформе сопровождается образованием смеси двух соединений **5** и **6**, которые удалось разделить кристаллизацией.



Основным продуктом реакции является пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазин **5**, полученный с выходом 53%. Следует отметить, что единственный представитель данной трициклической системы был описан нами недавно [29]. Характерной особенностью строения соединения **5** является на-

личие в оксазиновом лактонном фрагменте двух электрофильных центров – бромметильной и карбонильной групп. В связи с этим важно изучить реакции данного продукта с нуклеофильными реагентами различной природы. Так, при взаимодействии соединения **5** с тиофенолами и вторичными аминами образуются продукты замещения атома брома бромметильной группы на азот- и серосодержащие заместители **7a,b** и **8a,b** соответственно.



7, 9 a NR^1R^2 = морфолин-4-ил, **b** NR^1R^2 = пиперидин-1-ил;
8, 11 a Ar = 4- MeC_6H_4 , **b** Ar = 4- ClC_6H_4 ; **10 a** R = Me , **b** R = Pr

Следует отметить, что даже длительное нагревание реагента **5** с избытком вторичных аминов не приводит к размыканию лактонного цикла, в тоже время после обработки соединений **5, 7, 8** избытком первичных алифатических аминов происходит расщепление оксазинового фрагмента с образованием продуктов **9–11**. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены результатами элементного анализа, а также данными хромато-масс-спектрометрии и ИК, ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР 1H пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазинов **3, 5, 7** присутствуют сигналы протонов CH_2 группы в виде двух однопротонных дублет дублетов в области 4.37–4.96 м. д. Особенностью спектров ЯМР ^{13}C соединений **3, 5, 7** является наличие сигнала атома углерода C-8 при 74.7–77.9 м. д. Сравнение спектральных характеристик полученных соединений **3, 5, 7** и синтезированных ранее гетероциклов близкой структуры дополнительно указывает на образование 1,4-оксазинового фрагмента [30]. Наличие гидроксильных групп в соединениях **9–11**, образующихся при расщеплении оксазинового цикла, подтверждено ИК и ЯМР 1H спектрами.

Таким образом, исследование взаимодействия субстратов с первичными алифатическими аминами показало перспективу использования этих соединений для получения производных пирроло[2,3-*d*]пиримидина, содержащих 3-амино-2-гидроксипропильные заместители в положении 7 гетероцикла.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 1–3, 5–11

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл.*, °С	Выход, %
		С	Н	Н	S (Br)		
1	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₄	<u>50.66</u>	<u>4.63</u>	<u>17.80</u>	–	298–301 (разл.)	60
		50.63	4.67	17.71			
2	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₄	<u>56.28</u>	<u>5.54</u>	<u>15.10</u>	–	169–170	45
		56.31	5.45	15.15			
3	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₅	<u>51.65</u>	<u>4.72</u>	<u>14.99</u>	–	257–259	46
		51.61	4.69	15.05			
5	C ₁₂ H ₁₂ BrN ₃ O ₄	<u>42.15</u>	<u>3.50</u>	<u>12.24</u>	<u>23.28</u>	267–270	53
		42.13	3.54	12.28	23.35		
6	C ₁₃ H ₁₅ Br ₂ N ₃ O ₄	<u>35.61</u>	<u>3.37</u>	<u>9.57</u>	<u>36.49</u>	218–220	15
		35.72	3.46	9.61	36.56		
7a	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>55.12</u>	<u>5.70</u>	<u>16.01</u>	–	258–261	68
		55.17	5.79	16.08			
7b	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄	<u>59.05</u>	<u>6.37</u>	<u>16.10</u>	–	194–195	65
		58.95	6.40	16.17			
8a	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	<u>59.28</u>	<u>5.01</u>	<u>10.99</u>	<u>8.30</u>	160–162	75
		59.21	4.97	10.90	8.32		
8b	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S	<u>53.33</u>	<u>4.02</u>	<u>10.40</u>	<u>7.83</u>	228–230	72
		53.27	3.97	10.35	7.90		
9a	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₅	<u>53.78</u>	<u>6.59</u>	<u>18.38</u>	–	243–245	75
		53.82	6.64	18.46			
9b	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₄	<u>57.32</u>	<u>7.11</u>	<u>18.48</u>	–	223–225	64
		57.28	7.21	18.55			
10a	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₄	<u>52.05</u>	<u>6.57</u>	<u>21.61</u>	–	216–218	65
		52.00	6.55	21.66			
10b	C ₁₈ H ₂₉ N ₅ O ₄	<u>57.00</u>	<u>7.73</u>	<u>18.51</u>	–	171–172	61
		56.98	7.70	18.46			
11a	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	<u>57.72</u>	<u>5.87</u>	<u>13.52</u>	<u>7.66</u>	202–204	91
		57.68	5.81	13.45	7.70		
11b	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ S	<u>52.28</u>	<u>4.77</u>	<u>12.91</u>	<u>7.39</u>	224–226	88
		52.23	4.84	12.82	7.34		

* Растворители для перекристаллизации: ДМФА (соединение **1**), этанол (соединение **2**), смесь ДМФА и этанола (соединения **3, 5–11**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Bruker Vertex 70 FTIR в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) (соединение **7a**), Varian Mercury-400 (400 МГц) (соединения **7b, 8b**) и Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) (соединения **1–6, 8a, 9–11**) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры записаны на спектрометре Agilent 1100 LC/MSD VL, способ ионизации АРСІ (химическая позитивная ионизация при атмосферном давлении). Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с проявлением в УФ свете.

Исходный метиловый эфир 1,3-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**1**) получен по методу [31].

Метиловый эфир 1,3-диметил-2,4-диоксо-7-(проп-2-ен-1-ил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2**)**. К суспензии 2.37 г (10.0 ммоль)

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений 1–3, 5–11

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	3.22 (3H, с, NCH ₃); 3.49 (3H, с, OCH ₃); 3.82 (3H, с, NCH ₃); 7.07 (1H, с, H-7); 12.52 (1H, с, NH)
2	3.21 (3H, с, NCH ₃); 3.64 (3H, с, OCH ₃); 3.74 (3H, с, NCH ₃); 4.70 (1H, д, $J = 17.5$, CH); 5.16 (1H, д, $J = 10.5$, CH); 5.33 (2H, с, CH ₂); 6.08 (1H, д, д, $J = 10.5$, $J = 17.5$, CH); 7.22 (1H, с, H-7)
3	3.25 (3H, с, NCH ₃); 3.70–3.72 (5H, м, NCH ₃ , CH ₂); 4.41 (1H, д, д, $J = 10.0$, $J = 13.0$) и 4.83 (1H, д, д, $J = 13.0$, $J = 3.0$, NCH ₂); 4.69–4.72 (1H, м, CH); 5.29 (1H, т, $J = 6.0$, OH); 7.28 (1H, с, H-7)
5	3.25 (3H, с, NCH ₃); 3.68 (3H, с, NCH ₃); 3.84 (1H, д, д, $J = 11.5$, $J = 5.5$) и 3.92 (1H, д, д, $J = 11.5$, $J = 3.5$, CH ₂ Br); 4.39 (1H, д, д, $J = 12.5$, $J = 10.0$) и 4.96 (1H, д, д, $J = 12.5$, $J = 2.0$, NCH ₂); 4.98–5.09 (1H, м, CH); 7.31 (1H, с, H-7)
6	3.25 (3H, с, NCH ₃); 3.74 (3H, с, OCH ₃); 3.81 (3H, с, NCH ₃); 3.99 (2H, д, $J = 5.5$, CH ₂ Br); 4.69–4.72 (1H, м, CHBr); 5.21–5.25 (2H, м, NCH ₂); 7.30 (1H, с, H-7)
7a	2.49 (4H, уш. с, 2CH ₂); 2.69 (2H, д, $J = 5.1$, CH ₂); 3.23 (3H, с, NCH ₃); 3.58 (4H, уш. с, 2CH ₂); 3.70 (3H, с, NCH ₃); 4.37 (1H, д, д, $J = 13.0$, $J = 9.8$) и 4.81 (1H, д, д, $J = 13.0$, $J = 3.1$, NCH ₂); 4.88–4.92 (1H, м, CH); 7.27 (1H, с, H-7)
7b	1.37–1.39 (2H, м, CH ₂); 1.48–1.52 (4H, м, 2CH ₂); 2.44–2.49 (4H, м, 2CH ₂); 2.62–2.66 (2H, м, CH ₂); 3.25 (3H, с, NCH ₃); 3.71 (3H, с, NCH ₃); 4.37 (1H, д, д, $J = 13.0$, $J = 10.0$) и 4.78 (1H, д, д, $J = 13.0$, $J = 2.6$, NCH ₂); 4.87–4.89 (1H, м, CH); 7.27 (1H, с, H-7)
8a	2.28 (3H, с, CH ₃); 3.25 (3H, с, NCH ₃); 3.41–3.44 (2H, м, SCH ₂); 3.59 (3H, с, NCH ₃); 4.40–4.43 (1H, м) и 4.84–4.86 (1H, м, CH ₂); 4.87–4.89 (1H, м, CH); 7.15 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.29 (1H, с, H-7); 7.35 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar)
8b	3.24 (3H, с, NCH ₃); 3.48–3.51 (2H, м, SCH ₂); 3.64 (3H, с, NCH ₃); 4.42–4.45 (1H, м) и 4.88–4.90 (1H, м, CH ₂); 4.90–4.92 (1H, м, CH); 7.28 (1H, с, H-7); 7.38 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.46 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar)
9a	2.23 (2H, уш. с, CH ₂); 2.34 (4H, уш. с, 2CH ₂); 2.69 (3H, д, $J = 4.5$, NHCH ₃); 3.22 (3H, с, NCH ₃); 3.52 (4H, уш. с, 2CH ₂); 3.74 (3H, с, NCH ₃); 3.76–3.77 (1H, м, CH); 4.49–4.51 (1H, м, CHH); 4.98–5.02 (2H, м, CH ₂ , OH); 7.08 (1H, с, H-7); 8.21 (1H, уш. с, NH)
9b	1.33–1.36 (2H, м, CH ₂); 1.44–1.47 (4H, м, 2CH ₂); 2.19–2.21 (2H, м, CH ₂); 2.34–2.38 (4H, м, 2CH ₂); 2.71 (3H, д, $J = 5.0$, NHCH ₃); 3.23 (3H, с, NCH ₃); 3.74–3.76 (4H, м, NCH ₃ , CH); 4.51–4.53 (1H, м, CH ₂) и 4.91–4.93 (2H, м, CH ₂ , OH); 7.07 (1H, с, H-7); 8.25 (1H, уш. с, NH)
10a	1.54 (1H, уш. с, NH); 2.24 (3H, с, NCH ₃); 2.38–2.41 (2H, м, CH ₂); 2.69 (3H, д, $J = 4.5$, NHCH ₃); 3.21 (3H, с, NCH ₃); 3.64–3.67 (1H, м, CH); 3.73 (3H, с, NCH ₃); 4.55–4.57 (1H, м) и 4.86–4.89 (1H, м, CH ₂); 5.01 (1H, уш. с, OH); 7.09 (1H, с, H-7); 8.24 (1H, уш. с, CONH)
10b	0.83–0.88 (6H, м, 2CH ₃); 1.37–1.39 (2H, м, CH ₂); 1.49–1.52 (2H, м, CH ₂); 2.42–2.45 (4H, м, 2CH ₂); 3.10–3.20 (2H, м, CH ₂); 3.24 (3H, с, NCH ₃); 3.65–3.68 (1H, м, CH); 3.76 (3H, с, NCH ₃); 4.56–4.59 (1H, м) и 4.89–4.92 (1H, м, CH ₂); 5.05 (1H, уш. с, OH); 7.15 (1H, с, H-7); 8.31 (1H, уш. с, NH)
11a	2.27 (3H, с, CH ₃); 2.71 (3H, д, $J = 4.5$, NHCH ₃); 2.94–2.99 (2H, м, SCH ₂); 3.22 (3H, с, NCH ₃); 3.72–3.74 (4H, м, NCH ₃ , CH); 4.58–4.60 (1H, м) и 5.07–5.09 (1H, м, CH ₂); 5.45 (1H, д, $J = 5.5$, OH); 7.10 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.12 (1H, с, H-7); 7.22 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.27 (1H, уш. с, NH)
11b	2.71 (3H, д, $J = 4.0$, NHCH ₃); 2.94–3.07 (2H, м, SCH ₂); 3.23 (3H, с, NCH ₃); 3.73–3.75 (4H, м, NCH ₃ , CH); 4.60–4.62 (1H, м) и 5.04–5.08 (1H, м, CH ₂); 5.52 (1H, д, $J = 5.5$, OH); 7.13 (1H, с, H-7); 7.35 (4H, уш. с, H Ar); 8.26 (1H, уш. с, NH)

соединения **1** и 2.8 г (20.2 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл ДМФА при перемешивании прибавляют 15 ммоль аллилбромид. Смесь нагревают 6 ч при 75 °С, охлаждают и прибавляют 50 мл воды. Продукт экстрагируют $CHCl_3$ (3×25 мл), растворитель удаляют в вакууме и остаток перекристаллизовывают.

8-(Гидроксиметил)-1,3-диметил-8,9-дигидро-2H-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с]-[1,4]оксазин-2,4,6(1H,3H)-трион (3). Смесь 0.5 г (11.8 ммоль) пирроло[2,3-*d*]пиримидина **2**, 0.3 г $KClO_3$ и 10 мг (0.04 ммоль) OsO_4 в 20 мл водного MeOH, 1:1, кипятят 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают кристаллизацией. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1559 (C=O), 1656 (C=O), 1697 (C=O), 3404 (OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 158.6 (6-C=O); 158.3 (2-C=O); 151.7 (4-C=O); 139.6 (C-10a); 117.8 (C-5a); 113.2 (C-5); 102.4 (C-4a); 77.9 (C-8); 60.9 (C-9); 45.0 (CH_2OH); 32.1 (NCH_3); 28.5 (NCH_3).

Бромирование пирроло[2,3-*d*]пиримидина 2. К суспензии 5 г (18.0 ммоль) пирроло[2,3-*d*]пиримидина **2** в 25 мл $CHCl_3$ при перемешивании прибавляют по каплям 1.86 мл (36.0 ммоль) Br_2 в 5 мл $CHCl_3$. Смесь нагревают при 50 °С до образования однородной массы, охлаждают, маслообразный остаток отделяют декантацией, прибавляют 20 мл EtOH и выдерживают 10 мин при 70–80 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают кристаллизацией (соединение **5**). Растворитель после декантации упаривают в вакууме, полученный остаток кипятят 5 мин в 20 мл EtOH. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают кристаллизацией (соединение **6**).

8-(Бромметил)-1,3-диметил-8,9-дигидро-2H-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с]-[1,4]оксазино-2,4,6(1H,3H)трион (5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1557 (C=O), 1660 (C=O), 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 158.9 (2-C=O); 158.3 (6-C=O); 151.6 (4-C=O); 139.8 (C-10a); 117.4 (C-5a); 113.7 (C-5); 102.3 (C-4a); 75.5 (C-8); 46.4 (C-9); 32.2 (CH_2Br); 32.1 (NCH_3); 28.5 (NCH_3). Масс-спектр, m/z : 344/342 ($^{81}Br/^{79}Br$) [$M+H$] $^+$ (100).

Метилловый эфир 7-(2,3-дибромпропил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 161.0 (O=C=O); 158.3 (2-C=O); 152.3 (4-C=O); 143.5 (C-8); 121.9 (C-6); 115.5 (C-5); 101.6 (C-9); 53.1 ($CHBr$); 52.3 (OCH_3); 50.7 (NCH_2); 35.9 (CH_2Br); 33.8 (NCH_3); 28.6 (NCH_3).

1,3-Диметил-8-(морфолин-4-илметил)-8,9-дигидро-2H-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазино-2,4,6(1H,3H)трион (7a). Смесь 0.34 г (1 ммоль) соединения **5** и 0.26 г (3 ммоль) морфолина нагревают 5 ч при 110–120 °С, охлаждают и прибавляют 10 мл EtOH. Оставляют на 3–4 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают кристаллизацией. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (C=O), 1689 (C=O), 1726 (C=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 157.9 (6-C=O); 157.8 (2-C=O); 151.2 (4-C=O); 139.5 (C-10a); 117.3 (C-5a); 112.7 (C-5); 101.9 (C-4a); 74.7 (C-8); 58.6 (C-9); 45.7 (C-11); 31.6 (NCH_3); 28.0 (NCH_3); 66.1 ($O(CH_2)_2$); 53.7 ($N(CH_2)_2$). Масс-спектр, m/z : 349 [$M+H$] $^+$ (100).

1,3-Диметил-8-(пиперидин-1-илметил)-8,9-дигидро-2H-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазино-2,4,6(1H,3H)трион (7b) получают аналогично. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 158.5 (6-C=O); 158.3 (2-C=O); 151.7 (4-C=O); 139.6 (C-10a); 117.9 (C-5a); 113.2 (C-5); 102.4 (C-4a); 75.5 (C-8); 59.5 (C-9); 55.1 ($N(CH_2)_2$); 46.3 (C-11); 39.6 (NCH_3); 32.2 (NCH_3); 28.5 ($(CH_2)_2$); 26.1 (CH_2). Масс-спектр, m/z : 347 [$M+H$] $^+$ (100).

8-[(Арилсульфанил)метил]-1,3-диметил-8,9-дигидро-2H-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазино-2,4,6(1H,3H)трионы 8a,b (общая методика). Смесь 0.34 г (1.0 ммоль) соединения **5**, 1.1 ммоль соответствующего тиофенола и 1.1 ммоль Et_3N в 10 мл MeCN кипятят 2 ч. Оставляют на 3–4 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают кристаллизацией.

1,3-Диметил-8-[(4-метилфенилсульфанил)метил]-8,9-дигидро-2H-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазино-2,4,6(1H,3H)трион (8a). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664 (C=O), 1695 (C=O), 1722 (C=O).

Взаимодействие пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазинов 5, 7a,b, 8a,b с метиламином (общая методика). Смесь 0.8 ммоль одного из пиримидо[5',4':4,5]-

пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазинов **5**, **7a,b**, **8a,b** и 4.0 ммоль MeNH₂ в 10 мл MeOH кипятят 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают кристаллизацией.

7-[2-Гидрокси-3-(морфолин-4-ил)пропил]-*N*,1,3-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (9a). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1551 (C=O), 1653 (C=O), 1687 (C=O), 3301 (NH), 3406 (OH). Масс-спектр, m/z : 380 [M+H]⁺ (100).

7-[2-Гидрокси-3-(метиламино)пропил]-*N*,1,3-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (10a). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1645 (уш, C=O), 1705 (C=O), 2929–3101 (NH), 3294 (NH), 3395 (OH).

7-[2-Гидрокси-3-(4-метилфенил)сульфанил]пропил]-*N*,1,3-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (11a). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (уш, C=O), 1703 (C=O), 3393 (NH), 3453 (OH).

7-[2-Гидрокси-3-(4-хлорфенил)сульфанил]пропил]-*N*,1,3-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (11b). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1649 (уш, C=O), 1702 (C=O), 3392 (NH), 3442 (OH).

7-[2-Гидрокси-3-(пропиламино)пропил]-*N*,1,3-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (10b). Смесь 0.34 г (1 ммоль) соединения **5** и 5 ммоль пропиламина кипятят 5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают кристаллизацией. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1651 (уш, C=O), 1698 (C=O), 2960–3100 (NH), 3310 (NH), 3396 (OH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Mizuno, M. Ikehara, K. A. Watanabe, S. Suzaki, T. Itoh, *J. Org. Chem.*, **28**, 3329 (1963).
2. Y. Mizuno, M. Ikehara, K. A. Watanabe, S. Suzaki, *J. Org. Chem.*, **28**, 3331 (1963).
3. R. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2102 (1969).
4. E. D. Edstrom, Y. Wei, *J. Org. Chem.*, **59**, 6902 (1994).
5. B. K. Bhattacharya, J. O. Ojwang, R. F. Rando, J. H. Huffman, G. R. Revankar, *J. Med. Chem.*, **38**, 3957 (1995).
6. A. B. Eldrup, M. Prhavc, J. Brooks, B. Bhat, T. P. Prakash, Q. Song, S. Bera, N. Bhat, P. Dande, P. D. Cook, C. F. Bennett, S. S. Carroll, R. G. Ball, M. Bosserman, C. Burlein, L. F. Colwell, J. F. Fay, O. A. Flores, K. Getty, R. L. LaFemina, J. Leone, M. MacCoss, D. R. McMasters, J. E. Tomassini, D. von Langen, B. Wolanski, D. B. Olsen, *J. Med. Chem.*, **47**, 5284 (2004).
7. M. Legraverend, R. M. N. Ngongo-Tekam, E. Bisagni, A. Zerial, *J. Med. Chem.*, **28**, 1477 (1985).
8. B. Arumugham, H. J. Kim, M. N. Prichard, E. R. Kern, C. K. Chu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 285 (2006).
9. S. M. Bennett, N. Ba Nghe, K. K. Ogilvie, *J. Med. Chem.*, **33**, 2162 (1990).
10. T. E. Renau, L. L. Wotring, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **39**, 873 (1996).
11. А. В. Цытович, Д. В. Шамишин, В. Б. Бурковский, В. И. Швец, *Биоорг. химия*, **21**, 874 (1995).
12. F. Seela, A. Kehne, *Liebigs Ann. Chem.*, 1949 (1982).
13. P. K. Gupta, M. Reza Nassiri, L. A. Coleman, L. L. Wotring, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **32**, 1420 (1989).
14. N. K. Saxena, B. M. Hagenow, G. Genzlinger, S. R. Turk, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **31**, 1501 (1988).
15. P. K. Gupta, S. Daunert, M. Reza Nassiri, L. L. Wotring, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **32**, 402 (1989).
16. J. S. Pudlo, M. Reza Nassiri, E. R. Kern, L. L. Wotring, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **33**, 1984 (1990).

17. T. E. Renau, C. Kennedy, R. G. Ptak, J. M. Breitenbach, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **39**, 3470 (1996).
18. S. C. Bergmeier, *Tetrahedron*, **56**, 2561 (2000).
19. Л. И. Касьян, С. И. Оковитый, А. О. Касьян, *Журн. орган. химии*, **40**, 11 (2004).
20. Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, *Журн. орган. химии*, **46**, 7 (2010).
21. R. Di Santo, R. Costi, M. Artico, S. Massa, R. Ragno, G. R. Marshall, P. La Colla, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 2511 (2002).
22. Y. Wataru, K. Yasunori, T. Hirotaka, K. Tomohide, S. Mitsuo, I. Taketo, Y. Tohru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **80**, 1391 (2007).
23. D. Bogdal, M. Lukasiewicz, J. Pieliowski, S. Bednarz, *Synth. Commun.*, **35**, 2973 (2005).
24. A. Drews, S. Bovens, K. Roebrock, C. Sunderkoetter, D. Reinhardt, M. Schafers, A. van der Velde, A. Schulze Elfringhoff, J. Fabian, M. Lehr, *J. Med. Chem.*, **53**, 5165 (2010).
25. А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, К. Ф. Турчин, В. Н. Буянов, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1491 (2000). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **36**, 1284 (2000).]
26. M. Hess, A. Schulze Elfringhoff, M. Lehr, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 2883 (2007).
27. D. B. Hansen, A. S. Lewis, S. J. Gavalas, M. M. Joullie, *Tetrahedron Asymmetry*, **17**, 15 (2006).
28. H. Sugiyama, T. Shioiri, F. Yokokawa, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3489 (2002).
29. О. Б. Смолий, Л. В. Музыка, Е. В. Вербес, *ХГС*, 1594 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1285 (2009).]
30. A. Krutosikova, L. Krystofova-Labudova, M. Dandarova, *ХГС*, 1664 (2001). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **37**, 1511 (2001).]
31. S. Senda, K. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2921 (1974).

Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02660, Украина
e-mail: Smolii@bpci.kiev.ua

Поступило 28.01.2011