

УДК 542.91 : 547.792.9 : 547.856.1

СИНТЕЗ НОВЫХ 5-ОКСО-4,5-ДИГИДРО[1,2,3]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ХИНАЗОЛИНОВ

О.В.Заремба, И.Н.Равнейко, А.И.Москаленко, С.Н.Коваленко, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: iravnejko@inbox.ru

Ключевые слова: 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолин; синтез; алкилирование; биологическая активность

*Предложен метод синтеза новых 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов, основанный на взаимодействии метил 2-азидобензоатов с метиловым эфиром циануксусной кислоты. Полученные соединения реагируют с алкилирующими реагентами с образованием 4-алкил-5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов.*

THE SYNTHESIS OF NEW 5-OXO-4,5-DIHYDRO[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-A]QUINAZOLINES

O.V.Zarembo, I.M.Ravneyko, A.I.Moskalenko, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh

*The method for synthesis of new 5-oxo-4,5-dihydro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinazolines based on interaction between methyl 2-azidobenzoates and methyl cyanoacetate with the following hydrolysis and decarboxylation has been suggested. The compounds obtained react with alkylating reagents forming 4-alkyl-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinazolines.*

СИНТЕЗ НОВИХ 5-ОКСО-4,5-ДИГИДРО[1,2,3]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ХИНАЗОЛІНІВ

О.В.Заремба, І.М.Равнейко, А.І.Москаленко, С.М.Коваленко, В.П.Черних

*Запропоновано метод синтезу нових 5-оксо-4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолінів, що базується на взаємодії метил 2-азидобензоатів з метиловим естером ціаноцтової кислоти з подальшим гідролізом та декарбоксілюванням. Отримані сполуки реагують з алкілюючими реагентами з утворенням 4-алкіл-5-оксо-4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолінів.*

Среди производных 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хиназолинов найдены соединения, проявляющие активность по отношению к A_1 и A_{2A} аденозиновым и бензодиазепиновым рецепторам [1]. Основным способом синтеза 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **3** является взаимодействие метиленактивных нитрилов **2** с эфирами 2-азидобензойных кислот **1** в щелочной среде (схема 1) [1-6]. Однако, данный метод позволяет получить только замещенные в положении 3 производные 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **3**.

В литературных источниках отсутствуют данные о синтезе незамещенных в положении 3 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов. Поэтому в настоящей работе мы поставили задачу осуществить синтез указанных производных.

Попытка осуществить синтез непосредственно путем взаимодействия метилового эфира 2-ази-

добензойной кислоты с ацетонитрилом не привела к положительному результату, вероятно, из-за недостаточной активности метильной группы незамещенного ацетонитрила. Поэтому мы использовали более метиленактивный эфир циануксусной кислоты **2** (схема 2).

На первой стадии реакции нагревали метиловые эфиры 2-азидобензойной кислоты **1** с метиловым эфиром циануксусной кислоты **2** в метанольном растворе метилата натрия, что приводило к образованию метил 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолин-3-карбоксилатов **4** [1, 2]. При дальнейшем добавлении двойного молярного количества воды и нагревании при 60°C в течение 1-2 ч (ТСХ-контроль) происходил гидролиз этих продуктов с образованием 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолин-3-карбоновых кислот **5**, которые легко декарбоксилировались с образованием 5-оксо-4,5-

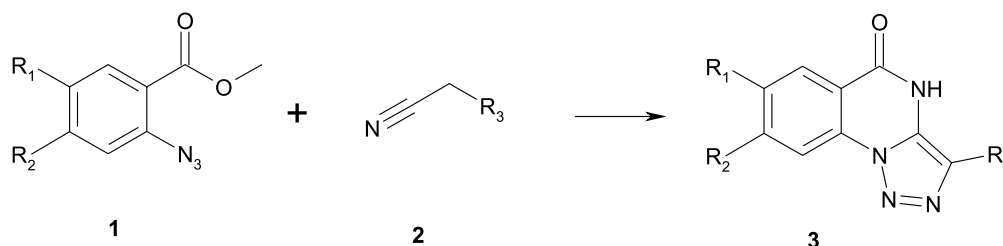


Схема 1

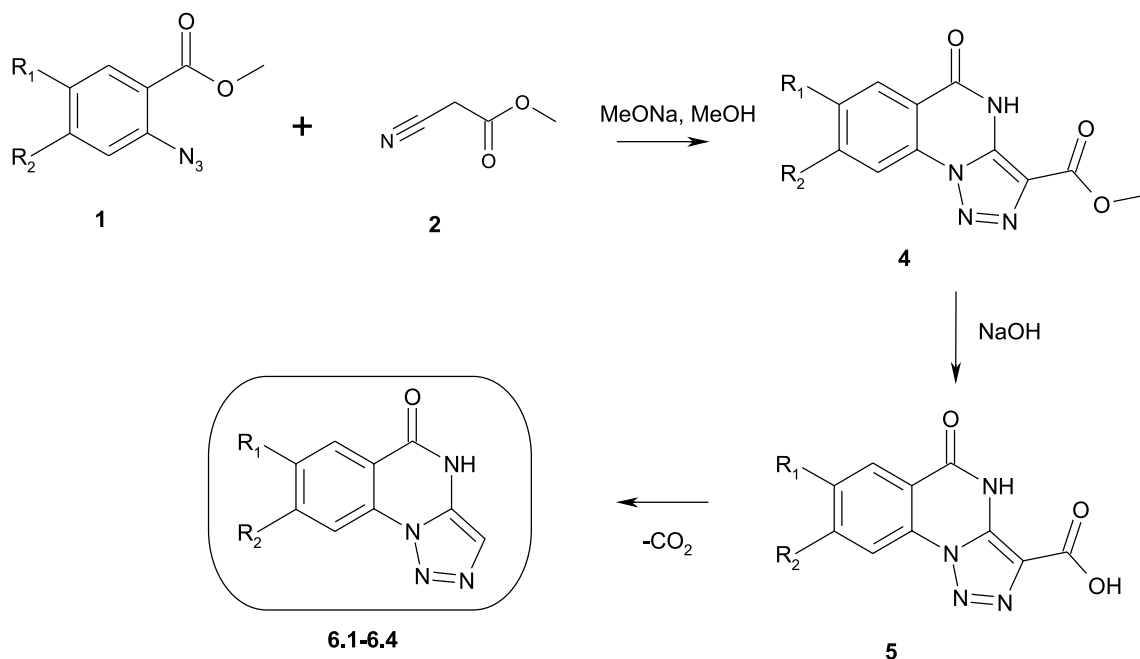


Схема 2

дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **6**. Конечные продукты **6** были получены с хорошими выходами (82-93%) без выделения эфиров **4** из реакционной среды.

В спектрах ^1H -ЯМР соединений **6** сигнал протона NH-группы находится в слабых полях (12,4-12,6 м.д.), что указывает на его кислый характер. Поэтому можно было ожидать, что в основной среде данные соединения будут легко алкилироваться по атому азота в положении 4. Это позволило бы существенно расширить массив указанных соединений для оптимизации поиска среди них эффективных БАВ.

Взаимодействие 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **6** с такими алкилирующи-

ми агентами, как бензилхлориды **7** и амиды хлоруксусной кислоты **8** приводит к образованию 4-алкил-5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **9.1-9.16** (схема 3). Реакцию проводили при нагревании эквимольных количеств реагентов в присутствии двойного молярного избытка карбоната калия в безводном диметилформамиде. Реакция с участием бензилхлоридов **7** протекала значительно быстрее (20-30 мин), чем в случае с амидами хлоруксусной кислоты **8** (1-2 ч).

В ПМР спектрах соединений **6** и **9** характеристичный сигнал протона триазольного цикла наблюдается в виде синглета в области 7,37-7,44 м.д. и при 7,65-7,97 м.д. соответственно. Сигналы дру-

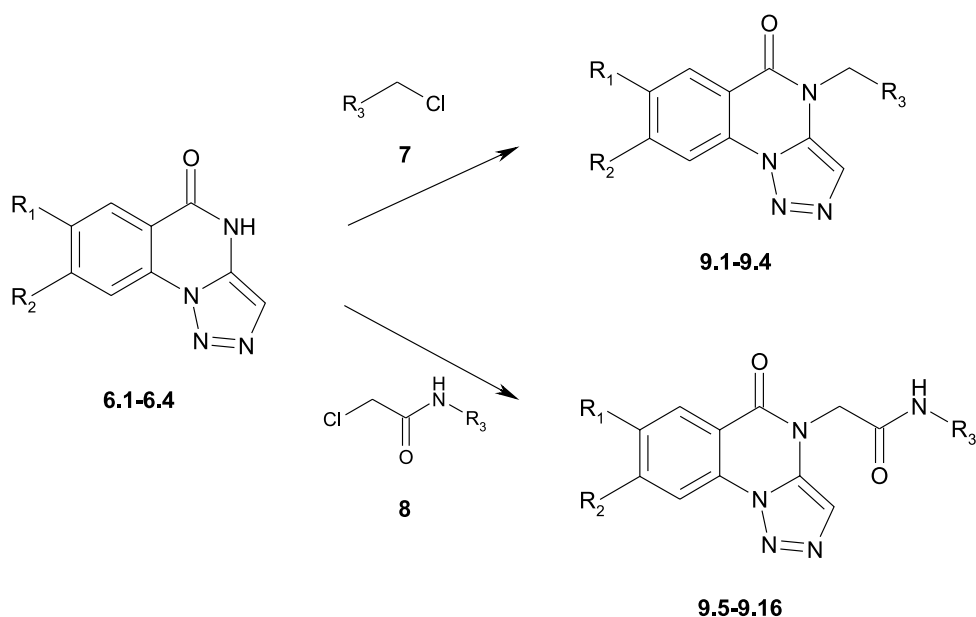



Схема 3

Таблиця 1

Физико-химические характеристики 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-а]хиназолинов
6.1-6.4 и 9.1-9.16

№	R1	R2	R3	Брутто-формула	Т. пл.	Выход, %	N, %	
							экспер.	рассч.
6.1	H	H	-	C ₉ H ₆ N ₄ O	272-73	91	30,02	30,09
6.2	Cl	H	-	C ₉ H ₅ ClN ₄ O	284-85	93	25,42	25,4
6.3	H	Cl	-	C ₉ H ₅ ClN ₄ O	257-58	85	25,36	25,4
6.4			-	C ₁₀ H ₆ N ₄ O ₃	287-88	82	24,36	24,34
9.1	H	H	4-MePh	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O	161-62	77	19,27	19,3
9.2	H	H	3-MeOPh	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂	157-58	82	18,24	18,29
9.3	H	H	2-MePh	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O	167-68	86	19,33	19,3
9.4	H	H	3-MePh	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O	171-72	90	19,25	19,3
9.5	H	H	3-MeOPh	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₃	188-89	74	20,01	20,05
9.6	H	H	Bn	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₂	192-93	78	21,04	21,01
9.7	H	H	4-MePh	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₂	195-96	87	21,06	21,01
9.8	Cl	H	Ph	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ O ₂	201-02	91	19,74	19,8
9.9	Cl	H	4-MePh	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₅ O ₂	211-12	93	19,01	19,04
9.10	Cl	H	4-MeOPh	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₅ O ₃	215-16	96	18,27	18,25
9.11	Cl	H	4-EtPh	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	198-99	82	18,29	18,34
9.12	H	Cl	2,6-diMePh	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	205-06	79	18,31	18,34
9.13	H	Cl	2,5-diMe	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	219-20	84	18,36	18,34
9.14	H	Cl	4-MeBn	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	187-88	92	18,4	18,34
9.15	H	Cl	2,5-diMeOPh	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ O ₄	202-03	89	16,88	16,92
9.16	H	Cl	4-FBn	C ₁₈ H ₁₃ ClFN ₅ O ₂	179-80	88	18,12	18,15

гих ароматических протонов проявляются в области 6,56-8,43 м.д. и соответствуют мультиплетности замещенного ароматического цикла (табл. 2).

Масс-спектр, измеренный для соединения **9.7**, характеризуется наличием пика молекулярного иона M⁺ (334,5), что соответствует молекулярной массе.

Все полученные соединения (**6**, **9**) представляют собой белые кристаллические вещества с четкими температурами плавления, растворимые при нагревании в большинстве органических растворителей. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ПМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа (табл. 1, 2).

Экспериментальная часть

Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников. Метилловый эфир 2-азидобензойной кислоты **1** был получен по стандартной литературной методике [5]. Спектры ¹H-ЯМР синтезированных соединений записаны на приборе Varian WXR-400 (рабочая частота 200 МГц) в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Спектры LC/MS получены на масс-спектрометре PE SCIEX

API 150 EX, УФ-детектор 215-254 нм, ELS колонки Luna-C18, (Phenomenex, 5 см×2 мм). Температуры плавления (Т.пл.) определены на приборе «Buchi» В-520. Элементный анализ (N) проводили на приборе «Euro EA-3000» фирмы «EuroVector». Контроль прохождения реакций осуществлялся методом ТСХ с использованием пластин Silufol UV₂₅₄ (5см x 15см), элюент – система растворителей этилацетат-гексан.

Общая методика синтеза 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-а]хиназолинов (6.1-6.4)

В свежеприготовленном метанольном растворе метилата натрия (0,1 Моль натрия в 50 мл метанола) растворяют 5 г (0,05 Моль) метилового эфира циануксусной кислоты. При интенсивном перемешивании добавляют 0,05 Моль соответствующего эфира 2-азидобензойной кислоты **1**. Реакционную смесь выдерживают при 60°C и перемешивают в течение 2-3 ч, добавляют 0,1 Моль воды и продолжают нагрев в течение 1-1,5 ч (контроль по ТСХ). Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 0,11 Моль уксусной кислоты и 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой 3 раза по 100 мл и изопропанолом (2 раза по 50 мл). Осадок

Таблиця 2

Химические сдвиги протонов в спектрах ¹H-ЯМР
5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-а]хиназолинов **6.1-6.4** и **9.1-9.16**

№	Химический сдвиг δ, м.д.			
	NH	3-H	H _{аром.}	другие протоны
6.1	12,43 (1H, уш.с, NH)	7,44 (1H, с)	8,28 (1H, д, H-6); 8,17 (1H, д, H-9); 7,94 (1H, т, H-8); 7,63 (1H, т, H-7)	-
6.2	Сильно уширен	7,37 (1H, с)	8,25 (1H, д, H-9); 8,09 (1H, с, H-6); 7,91 (1H, д, H-8)	-
6.3	Сильно уширен	7,38 (1H, с)	8,23 (1H, д, H-6); 8,15 (1H, с, H-9); 7,63 (1H, д, H-7)	-
6.4	Сильно уширен	7,43 (1H, с)	7,78 (1H, с, H-6); 7,51 (1H, с, H-9)	6,24 (2H, с, CH ₂)
9.1	-	7,82 (1H, с)	8,28 (1H, д, H-6); 8,17 (1H, д, H-9); 7,94 (1H, т, H-8); 7,63 (1H, т, H-7); 7,42 (2H, д, H-2',6'); 7,03 (2H, д, H-3',5')	5,19 (2H, с, CH ₂); 2,21 (3H, с, CH ₃)
9.2	-	7,82 (1H, с)	8,36 (1H, д, H-6); 8,27 (1H, д, H-9); 7,98 (1H, т, H-8); 7,68 (1H, т, H-7); 7,22 (1H, т, H-5'); 6,98 (1H, с, H-3',5'); 6,95 (1H, д, H-6'); 6,82 (1H, д, H-4')	5,23 (2H, с, CH ₂); 3,68 (3H, с, OCH ₃)
9.3	-	7,65 (1H, с)	8,37 (1H, д, H-6); 8,25 (1H, д, H-9); 8,01 (1H, т, H-8); 7,69 (1H, т, H-7); 7,27-6,88 (4H, м, H-3',4',5',6')	5,22 (2H, с, CH ₂); 2,38 (3H, с, CH ₃)
9.4	-	7,77 (1H, с)	8,34 (1H, д, H-6); 8,29 (1H, д, H-9); 7,99 (1H, т, H-8); 7,69 (1H, т, H-7); 7,26-7,03 (4H, м, H-2',4',5',6')	5,23 (2H, с, CH ₂); 2,23 (3H, с, CH ₃)
9.5	10,38 (1H, уш.с, NH)	7,93 (1H, с)	8,39 (1H, д, H-6); 8,25 (1H, д, H-9); 8,04 (1H, т, H-8); 7,72 (1H, т, H-7); 7,31-6,56 (4H, м, H-2',4',5',6')	4,91 (2H, с, CH ₂); 3,68 (3H, с, OCH ₃)
9.6	8,74 (1H, т, NH)	7,87 (1H, с)	8,37 (1H, д, H-6); 8,25 (1H, д, H-9); 8,01 (1H, т, H-8); 7,69 (1H, т, H-7); 7,38-7,15 (5H, м, H-2',3',4',5',6')	4,73 (2H, с, CH ₂); 4,29 (2H, д, CH ₂)
9.7	10,32 (1H, с, NH)	7,92 (1H, с)	8,37 (1H, д, H-6); 8,24 (1H, д, H-9); 8,02 (1H, т, H-8); 7,70 (1H, т, H-7); 7,45 (2H, д, H-2',6'); 7,09 (2H, д, H-3',5')	4,91 (2H, с, CH ₂); 2,21 (3H, с, CH ₃)
9.8	10,37 (1H, с, NH)	7,91 (1H, с)	8,39 (1H, д, H-9); 8,19 (1H, с, H-6); 8,08 (1H, д, H-8); 7,62-6,95 (5H, м, H-2',3',4',5',6')	4,92 (2H, с, CH ₂)
9.9	10,25 (1H, с, NH)	7,95 (1H, с)	8,39 (1H, д, H-9); 8,19 (1H, с, H-6); 8,07 (1H, д, H-8); 7,42 (2H, д, H-2',6'); 7,09 (2H, д, H-3',5')	4,9 (2H, с, CH ₂); 2,19 (3H, с, CH ₃)
9.10	10,23 (1H, с, NH)	7,91 (1H, с)	8,41 (1H, д, H-9); 8,18 (1H, с, H-6); 8,08 (1H, д, H-8); 7,44 (2H, д, H-2',6'); 6,87 (2H, д, H-3',5')	4,91 (2H, с, CH ₂); 3,71 (3H, с, OCH ₃)
9.11	10,29 (1H, с, NH)	7,96 (1H, с)	8,43 (1H, д, H-9); 8,21 (1H, с, H-6); 8,09 (1H, д, H-8); 7,46 (2H, д, H-2',6'); 7,12 (2H, д, H-3',5')	4,91 (2H, с, CH ₂); 2,53 (2H, кв, CH ₂); 1,09 (3H, т, CH ₃)
9.12	9,59 (1H, с, NH)	8,04 (1H, с)	8,38 (1H, с, H-9); 8,37 (1H, д, H-6); 7,74 (1H, д, H-7); 7,14-6,95 (3H, м, H-3',4',5')	4,9 (2H, с, CH ₂); 2,09 (6H, с, 2CH ₃)
9.13	9,67 (1H, с, NH)	7,97 (1H, с)	8,41 (1H, с, H-9); 8,26 (1H, д, H-6); 7,76 (1H, д, H-7); 6,85-7,14 (3H, м, H-3',4',6')	4,91 (2H, с, CH ₂); 2,19 (3H, с, CH ₃); 2,11 (3H, с, CH ₃)
9.14	8,71 (1H, т, NH)	7,9 (1H, с)	8,37 (1H, с, H-9); 8,24 (1H, д, H-6); 7,74 (1H, д, H-7); 7,17-7,06 (4H, с, H-2',3',5',6')	4,79 (2H, с, CH ₂); 4,26 (2H, д, CH ₂); 2,24 (3H, с, CH ₃)
9.15	9,74 (1H, с, NH)	7,96 (1H, с)	8,39 (1H, с, H-9); 8,24 (1H, д, H-6); 7,74 (1H, д, H-7); 7,64 (1H, с, H-6'); 6,96 (1H, д, H-3'); 6,62 (1H, д, H-4')	5,03 (2H, с, CH ₂); 3,82 (3H, с, OCH ₃); 3,62 (3H, с, OCH ₃)
9.16	8,74 (1H, т, NH)	7,89 (1H, с)	8,39 (1H, с, H-9); 8,24 (1H, д, H-6); 7,75 (1H, д, H-7); 7,34-7,06 (4H, м, H-2',3',5',6')	4,73 (2H, с, CH ₂); 4,26 (2H, д, CH ₂)

сушат при 50°C. При необходимости перекристаллизовывают из смеси изопропанол-ДМФА. Выход – 82-93%.

Общая методика синтеза 4-алкил-5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-а]хиназолинов (9.1-9.16)

Растворяют 0,002 Моль соединения **6** в 7 мл безводного ДМФА, добавляют 0,002 Моль соответ-

ствующего алкилгалогенида (**7** или **8**) и 0,004 Моль тонкоизмельченного карбоната калия. Реакционную смесь выдерживают при 50°C при перемешивании в течение 20-30 мин (для соединений **9.1-9.4**, если используют бензилгалогениды **7**) или 1-2 ч (для соединений **9.5-9.16** при использовании амидов хлоруксусной кислоты **8**). Протекание реакции контролируют при помощи ТСХ.

Затем реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 15 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой 3 раза по 20 мл, перекристаллизовывают из смеси изопропанол-вода и сушат при 50°C. Выход – 74-96%.

Выводы

1. Предложен однореакторный метод синтеза новых производных 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов, основанный на взаи-

модействии эфиров 2-азидобензойных кислот с метиловым эфиром циануксусной кислоты.

2. Полученные 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолины **6** реагируют с алкилирующими реагентами с образованием 4-алкил-5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **9**.

3. Синтезированные соединения представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хиназолинового ряда.

Литература

1. Bertelli L., Biagi G., Giorgi I. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35. – P. 333.
2. Biagi G., Giorgi I., Livi O. et al. // *Farmaco.* – 1996. – Vol. 51, №2. – P. 131-136.
3. Lee Kyungae, Campbell J., Swoboda J.G. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, №5. – P. 1767-1770.
4. Pokhodylo N.T., Matiyshuk V.S., Obushak N.B. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2009. – Vol. 45, №4. – P. 483-488.
5. Pokhodylo N.T., Matiyshuk V.S. // *J. Het. Chem.* – 2010. – Vol. 47, №2. – P. 415-420.
6. Jones Ph., Chambers M. // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, №50. – P. 9973-9982.

Надійшла до редакції 23.05.2012 р.