

## ХИМИЯ

УДК 547.7/8

Т. М. Козлова В. Н. Сахаров, М. В. Дорогов

## Синтез новых производных 3-(5-R-[1,2,4] оксадиазол-3-ил) индазола

Разработан метод синтеза новых производных индазола, связанных с [1,2,4]оксадиазольным фрагментом, позволяющий получать с высокими выходами широкое разнообразие соединений данного класса.

**Ключевые слова:** производные 3-(5-R-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)индазола, индазол, 1-Н-индазол-3-карбоновая кислота, [1,2,4]оксадиазол, амидоксим, фенилгидразон, ацилирование, *N,N*-карбонилдиимидазола, метод синтеза, гидрид натрия, циклизация, алкилирование.

Т. М. Kozlova, V. N. Sakharov, M. V. Dorogov

## Synthesis of New Derivatives 3 (5-5 - [1,2,4] Oxydiazol-3-silt) of Indazol

The method of synthesis of new indazol derivatives connected with [1,2,4] oxadiazol fragment has been worked out, allowing to receive a wide variety of combinations of the given class with a high way out.

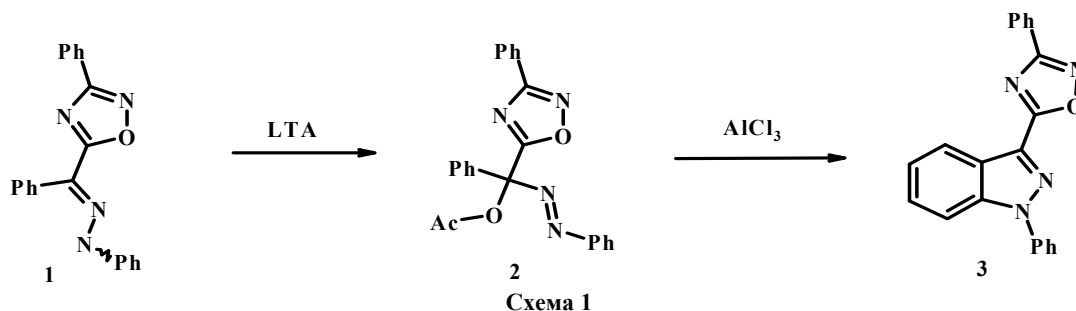
**Keywords:** derivatives 3 (5-5 - [1,2,4] oxadiazol-3-il) of indazol, indazol, 1-N-indazol-3- carboxylic acid, [1,2,4] oxadiazol, amidoxim, phenylhydrazon, acylation, N, N- carbonyldiimidazol, a synthesis method, sodium hydride, cyclization.

В последние годы появляется огромное количество сведений о синтезе, строении, фармакологических свойствах и применении в лечебной практике разнообразных гетероциклических соединений, многие из которых содержат в своей структуре фрагменты индазола и оксадиазола [1, 2]. Однако системы, в которых одновременно находятся оба этих гетероциклических фрагмента, мало изучены. Но в то же время и по имеющимся немногочисленным литературным данным можно судить о перспективности данного направления в медицинской химии [3]. В связи с этим актуальной задачей химии гетероциклических соединений является разработка методов синтеза получения новых веществ, содержащих в

своем составе оба вышеуказанных фрагмента и создание на их основе новых биологически активных субстанций.

В настоящей работе представлен синтез новых производных 3-(5-R-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)индазола, ранее не описанных в литературе.

В литературных источниках встречаются три способа синтеза производных 3-(5-R-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)индазола. Это описанный еще в 1985 году в журнале гетероциклической химии способ, основанный на окислении фенилгидразонов тетраацетатом свинца (LTA) и последующим формированием индазольного цикла с использованием кислот Льюиса (схема 1) [4].



Основными недостатками данного метода являются: необходимость использования осушенных растворителей, необходимость хроматографической очистки после первой стадии, из-за изомерии фенилгидразона **1** (смесь *E* и *Z* изомеров); ограниченность выбора заместителей, обусловленная необходимостью использования только фенилгидразинов, и невысокие выходы (суммарный выход по обеим стадиям не превы-

шает 40 %), что делает данную схему малопривлекательной.

Второй способ синтеза данной системы заключается во взаимодействии различных амидоксимов карбоновых кислот **5** с *N*-замещенным метиловым эфиром 1-*H*-индазол-3-карбоновой кислоты **4** в присутствии гидроксида натрия в тетрагидрофуране (схема 2).

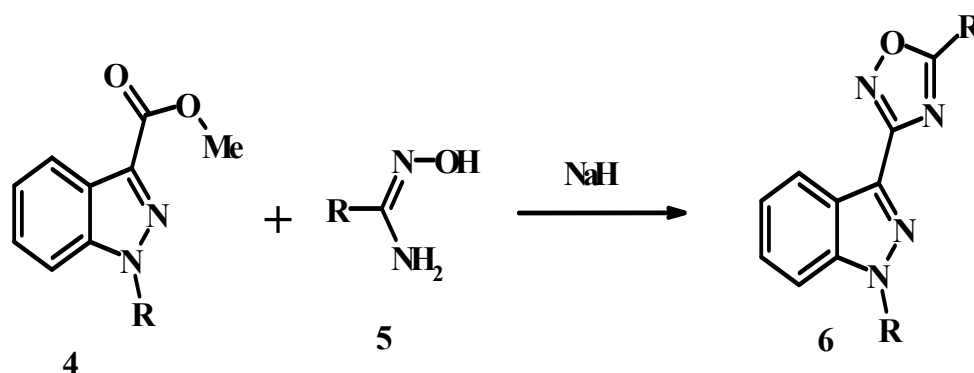


Схема 2

Недостатки данной схемы заключаются в использовании осушенных растворителей в комбинации с гидридом натрия, а также в низком выходе (30–40 %) целевого продукта **6** [5].

Третий способ синтеза производных 3-(5-*R*-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)индазола, представленный на схеме 3, описан в журнале медицинской химии в 2009 году [6].

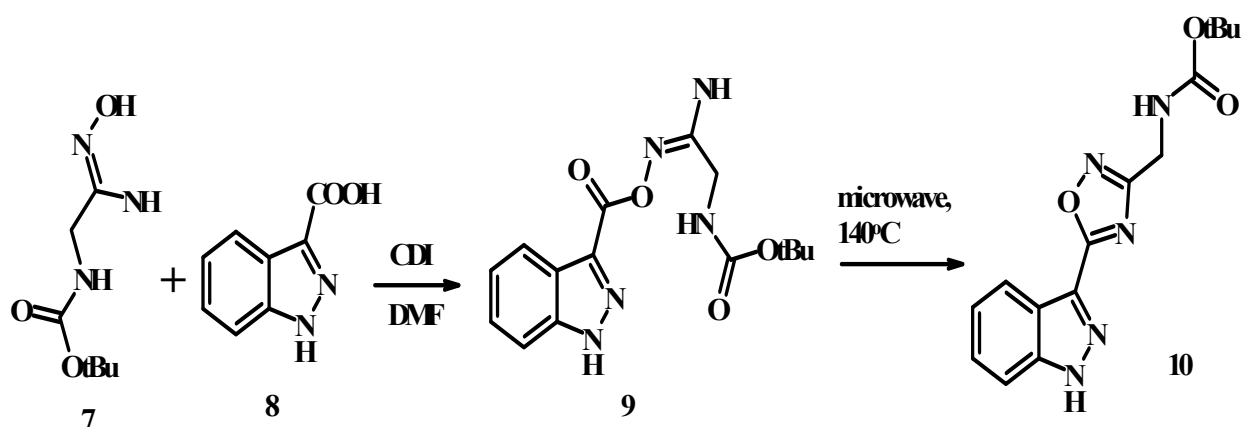
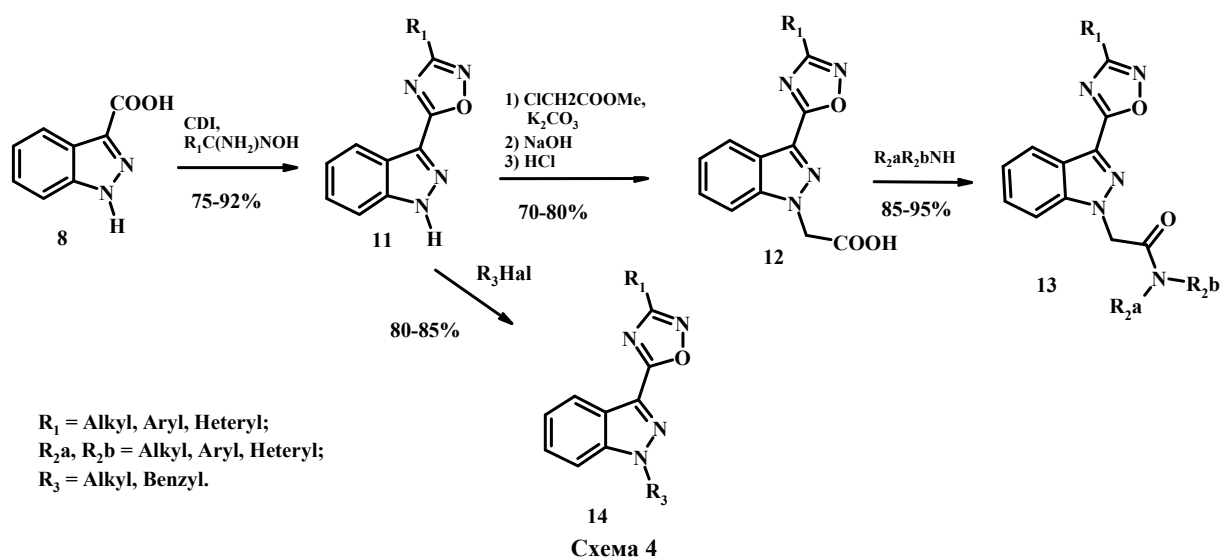


Схема 3

Схема включает в себя стадии ацилирования амидоксима **7** 1-*H*-индазол-3-карбоновой кислотой **8** с использованием *N,N*-карбонилдиимидазола (CDI) с выделением продукта реакции **9** и последующую высокотемпературную циклизацию под действием микроволнового излучения до оксадиазола **10**, что требует

применения специального оборудования, а также ограничивает выбор исходных реагентов.

На схеме 4 представлен разработанный нами метод синтеза производных 3-(5-*R*-[1,2,4] оксадиазол-3-ил) индазола.



Исходным соединением в синтезе является 1-*H*-индазол-3-карбоновая кислота **8**, которая при использовании *N,N*-карбонилдидиимидзола реагирует с различными амидоксимами карбоновых кислот, образуя оксадиазолы общей формулы **11**. Следующей стадией является алкилирование эфиром хлоруксусной кислоты по атому азота и дальнейший гидролиз эфирной группы. Полученная кислота **12** при взаимодействии с различными аминами дает широкий спектр целевых продуктов общей формулы **13**. Возможно также получение широкого круга соединений общей формулы **14** с помощью варьирования различных галоген производных на стадии алкилирования соединения **11**.

Основным преимуществом в таком подходе к синтезу производных 3-(5-*R*-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)индазола является то, что формирование оксадиазольного цикла, связанного с индазольным фрагментом происходит без выделения промежуточного продукта ацилирования амидоксимов 1-*H*-индазол-3-карбоновой кислотой **8** и в довольно мягких условиях (кипячение в диоксане, 100°C). Выход составляет 75–92 %. Варьирование различных заместителей дает возможность синтеза огромного числа соединений общих формул **13** и **14**, что является очень важным фактором в поиске новых лекарственных препаратов.

#### Библиографический список

1. Lipinski C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Lipinski C.A., Lombardo F. *et al* // *Adv. Drug Delivery Rev.* –1997. – 23. – p. 3–25.
2. Patent 0267074 U.S.A. Resistance – repellent retroviral protease inhibitors / Eissenstat M., Topin A. *et al.* – Publication date: 01.01.2005. – 58 P.
3. Swain C.J. Novel 5-HT<sub>3</sub> Antagonists. Indole Oxadiazoles / Swain C.J., Baker R. *et al* // *J. Med.Chem.* –1991. –34. – p. 140–151.
4. Vivona N. Lead Tetraacetate Oxidation of Phenylhydrazones of 3-Benzoylazoles / Vivona N., Frenna V. *et al* // *J. Heterocyclic Chem.* –1985. – 22. – p. 29–32.
5. Patent 0171403 U.S.A. Blockade of voltage dependent sodium channels / Garthwaite G., Selwood D. *et al.* – Publication date: 11.09.2003. – 29 P.
6. Clutterbuck L.A. Oxadiazolylindazole Sodium Channel Modulators are Neuroprotective toward Hippocampal Neurons / Clutterbuck L.A., Posada C.G. *et al* // *J. Med.Chem.* –2009. –52. – p. 2694–2707.