

ХИМИЯ

УДК 547.057-7/.8

В. А. Постнов, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов, Ю. Е. Буданова

Сульфоамидные производные 5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-карбоксамидов

Разработан новый метод многостадийного синтеза комбинаторных библиотек сульфоамидных структурных аналогов производных 5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-карбоксамидов, соответствующих требованиям концепции медицинской химии «lead-like» к соединениям для поиска новых лекарственных средств.

Ключевые слова: циклоконденсация, сульфохлорирование, сульфоамидирование, оксазол-2-карбоксамиды, оксазол.

V. A. Postnov, M. K. Korsakov, M. V. Dorogov, Ju. E. Budanova

Sulfonamide derivatives of 5-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-carboxamide

We developed a new multistage synthesis method of combinatorial libraries of sulfonamide structural analogues, derivatives of 5-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-carboxamides, which correspond to requirements of the concept of medicinal chemistry «lead-like» to compounds to search new drugs.

Keywords: cyclocondensation, sulfochlorination, sulfoamidation, oxazole-2-carboxamides, oxazole.

Синтез гетероциклических соединений является одним из интенсивно развивающихся направлений в органической химии вследствие их широкого практического применения. Нами был разработан метод синтеза сульфоамидных производных 5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-карбоксамидов.

В качестве исходного соединения для синтеза был использован 1-(4-метокси-фенил)-этанон **1** (схема 1). Его взаимодействие с бромом в этаноле приводило к получению 4-метоксифеноцил-бромида **2**. Из бромида **2** путем взаимодействия

с уротропином в этаноле была получена четвертичная аммонийная соль **3**, которая в присутствии соляной кислоты подвергалась гидролизу до соответствующего 4-метоксифеноциламина **4**, выделяемого из реакционной массы в виде гидробромида. При взаимодействии с этилоксалилхлоридом в присутствии пиридина синтезировано соединение **5**, которое при дегидратации в избытке хлорокиси фосфора подвергалось внутримолекулярной циклоконденсации с образованием эфира 2-оксазолкарбоновой кислоты **6**.

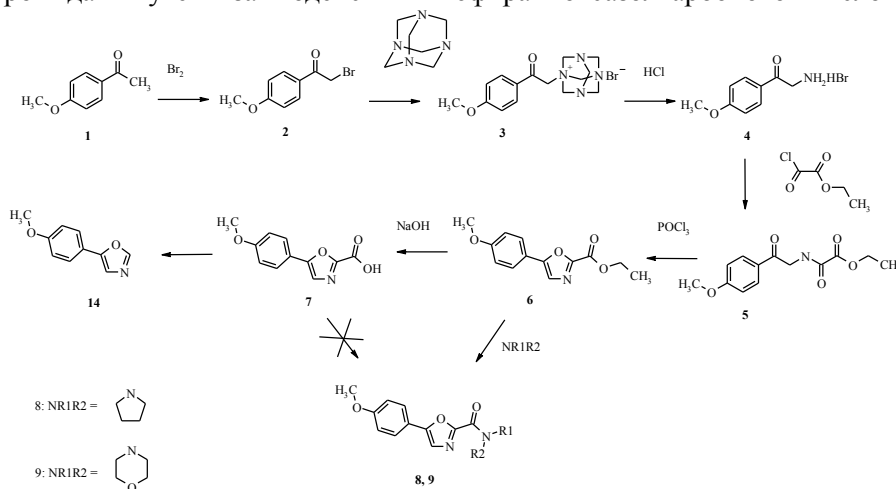


Схема 1

Первоначальный синтетический план заключался в гидролизе эфира 2-оксазолкарбоновой кислоты **6** до соответствующей кислоты **7**, и синтезе на ее основе амидных производных **8** и **9**. Но в ходе эксперимента было установлено, что 2-оксазолкарбоновая кислота **7** является непригодной для препаративного использования вследствие ее нестабильности и склонности к декарбоксилации.

Амиды **8** и **9** с высокими выходами были синтезированы при длительном нагревании эфира **6** с избытком алифатических аминов без раствори-

теля. Подобная активность обусловлена электроноакцепторным влиянием оксазольного цикла на активность электрофильного центра этоксикарбонильной группы соединения **6**.

Сульфохлорирование карбоксамидов **8** и **9** проводили в избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида при нагревании до 60 °С (схема 2). При взаимодействии сульфонилхлоридов **10** и **11** с аминами в присутствии пиридина были синтезированы сульфонамиды **12** и **13**.

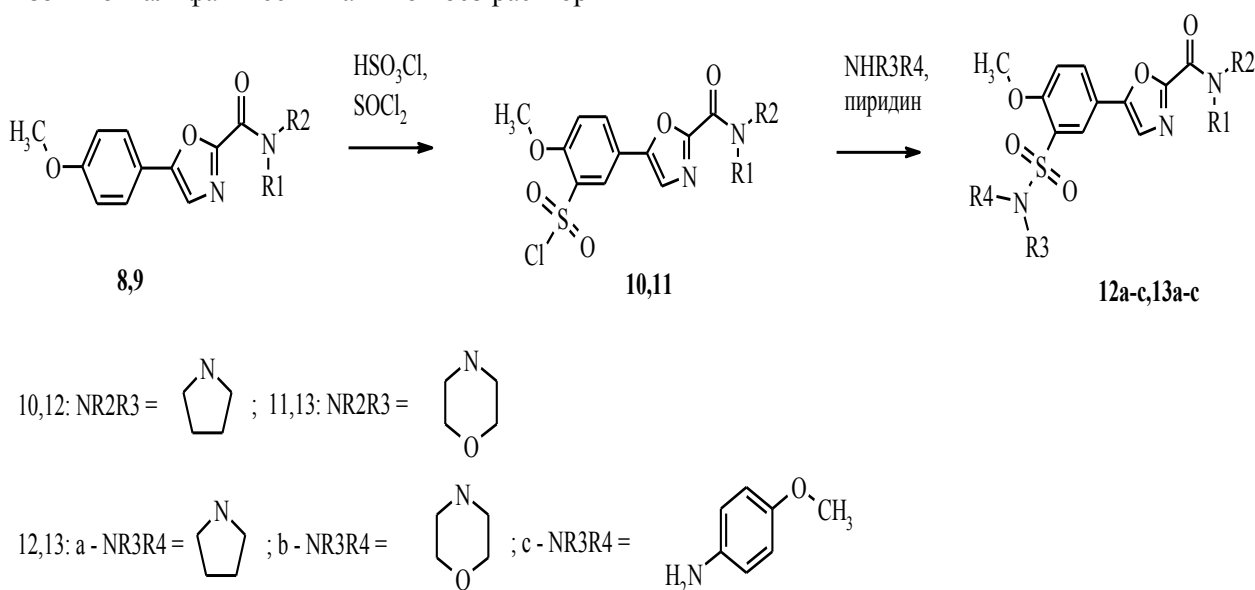


Схема 2

Разработанный метод позволяет получить большую библиотеку низкомолекулярных сульфонамидных структурных аналогов для проведения биологических исследований.

Экспериментальная часть

Спектры ¹H ЯМР растворов образцов в DMSO-D₆ и CDCl₃ зарегистрированы на спектрометре «Bruker MSL-300», стандарт – остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры записаны на спектрометре MX-1321 с прямым вводом образца при 100–150 °С и ионизирующем напряжении 70 эВ. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Анализ содержания серы получен с помощью титрованием сульфат-аниона после сжигания в кислороде. Температуры плавления определены с помощью прибора Buchi Melting Point M-560.

Соединения **2**, **3**, **4** получены по известным методикам [1–3].

Общая методика получения соединения **5**.

В 8 мл ацетонитрила при перемешивании добавляют 0.004 моль ацетиламида **4** и 0.01 моль

пиридина. Далее в реакционную массу прикапывают 0.005 моль этилоксалилхлорида при температуре не выше 80 °С. Реакционную массу перемешивают при 80 °С 1 час, далее упаривают на ротационном испарителе, к остатку добавляют 50 мл воды, осадок соединения **5** отфильтровывают и промывают несколькими порциями воды, сушат. Кристаллизуют из ацетонитрила.

Этиловый эфир N-[2-(4-метокси-фенил)-2-оксо-этил] щавелевой кислоты (**5**).

Выход: 75%, т. пл. 110–113 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 8.92 (1H, br. t, NH); 7.98 (2H, d, J = 8.9, Ar); 7.03 (2H, d, J = 8.9, Ar); 4.62 (2H, d, J = 5.6, NHCH₂); 4.30 (2H, k, J = 7.2, CH₂); 3.87 (3H, s, CH₃O); 1.34 (3H, t, J = 7.2, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 265 [M]⁺ (2), 136 (15), 135 (100), 107 (10), 77 (26), 29(73). Найдено, %: С 58.82; Н 5.71; N 5.27. С¹³H¹⁵NO₅. Вычислено, %: С 58.86; Н 5.70; N 5.28.

Общая методика получения этилового эфира 2-оксазолкарбоновой кислоты 6.

В 0.13 моль хлорокиси фосфора при перемешивании добавляют 0.01 моль исходного соединения **5**. Реакцию проводят при температуре 80 °С 2 часа. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед, выпавший осадок соединения **6** отфильтровывают. Промывают 30 мл воды, сушат. Кристаллизуют из ацетонитрила.

Этиловый эфир 5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-карбоновой кислоты (6).

Выход: 73 %, т. пл. 94–96 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.75 (1H, s, oxazole); 7.74 (2H, d, *J* = 8.9, Ar); 7.04 (2H, d, *J* = 8.9, Ar); 4.40 (2H, k, *J* = 6.9, CH2); 3.83 (3H, s, CH3O); 1.39 (3H, t, *J* = 6.9, CH3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 247 [M]+ (100), 175 (15), 160 (36), 146 (30), 135 (35), 133 (20), 132 (78), 104 (8), 103 (15), 91 (15), 77 (33), 76 (21), 65 (7), 43 (10), 39 (12), 32 (55). Найдено, %: С 63.05; Н 5.31; N 5.69. C13H13NO4. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 5.67.

Общая методика получения оксазол-2-карбоксамидов 8, 9.

При перемешивании в 0.1 моль пирролидина или морфолина, соответственно, добавляют 0.01 моль соединения **6**. Реакцию проводят при температуре 50 °С 2,5 часа. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, вливают 150 мл воды, получившийся осадок соединения **8, 9** отфильтровывают, промывают 30 мл воды, сушат. Кристаллизуют из изопропилового спирта.

[5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-ил]-пирролидин-1-ил-метанон (8).

Выход: 79 %, т. пл. 110–112 °С (изопропиловый спирт). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.72 (2H, d, *J* = 8.5, Ar); 7.64 (1H, s, oxazole); 7.03 (2H, d, *J* = 8.5, Ar); 3.95 (2H, br. m, N(CH2)), 3.83 (3H, s, CH3O); 3.54 (2H, br. m, N(CH2)); 1.94 (4H, br. m, (CH2)2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 272 [M]+ (21), 146 (15), 132 (15), 98 (13), 77 (6), 70 (100), 56 (19), 55 (25), 42 (23), 41 (22), 39 (10), 29 (7). Найдено, %: С 66.05; Н 5.93; N 10.31. C15H16N2O3. Вычислено, %: С 66.16; Н 5.92; N 10.29.

[5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-ил]-морфолин-4-ил-метанон (9).

Выход: 75 %, т. пл. 88–90 °С (изопропиловый спирт). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.72 (2H, d, *J* = 8.2, Ar); 7.67 (1H, s, oxazole); 7.04 (2H, d, *J* = 8.2, Ar); 4.13 (2H, br. m, N(CH2)); 3.89 (3H, s, CH3); 3.68 (6H, br. m, N(CH2)3). Масс-

спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 288 [M]+ (28), 202 (14), 201 (18), 145 (39), 135 (11), 132 (29), 114 (11), 89 (7), 86 (100), 77 (11), 70 (31), 63 (6), 56 (47), 42 (28), 41 (7), 32 (16), 30 (9), 29 (26). Найдено, %: С 62.44; Н 5.60; N 9.76. C15H16N2O3. Вычислено, %: С 62.49; Н 5.59; N 9.72.

Общая методика получения сульфонил-хлоридов 10, 11.

0.006 моль соединения **8, 9** порциями прибавляют при охлаждении и постоянном перемешивании в смесь 0.060 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.006 моль тионилхлорида. Затем нагревают реакционную массу до 60 °С и выдерживают при перемешивании 2 часа. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед, осадок отфильтровывают, промывают водой. Растворяют в 100 мл хлороформа и промывают 75 мл воды. Органический слой отделяют, сушат хлоридом кальция. Раствор флеш-хроматографируют на силикогеле, растворитель упаривают. Получают соединение **10, 11** в виде масла, медленно кристаллизующееся при комнатной температуре.

2-метокси-5-[2-(пирролидин-1-карбонил-5-ил)-бензолсульфонил хлорид (10).

Выход: 68 %, т. пл. 152–154 °С. ЯМР 1H (300 МГц, CDCl3), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.26 (1H, d, *J* = 2.0, H-3 Ar); 8.10 (1H, dd, *J*1 = 8.9, *J*2 = 2.0, H-2 Ar); 7.44 (1H, s, oxazole); 7.21 (1H, d, *J* = 8.9, H-6 Ar); 4.10 (3H, s, CH3); 4.03 (2H, br.m, N(CH2)); 3.69 (2H, br.m, N(CH2)); 1.98 (4H, br.m, (CH2)2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 370 [M]+ (10), 70 (100), 56 (23), 55 (39), 42 (12), 41 (16), 39 (11). Найдено, %: С 48.52; Н 4.08; N 7.52, S 8.66. C15H15ClN2O5S. Вычислено, %: С 48.59; Н 4.08; N 7.55; S 8.65.

2-метокси-5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонил хлорид (11).

Выход: 72 %, т. пл. 148–150 °С. ЯМР 1H (300 МГц, CDCl3), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.25 (1H, d, *J* = 2.0, H-5 Ar); 8.06 (1H, dd, *J*1 = 8.9, *J*2 = 2.0, H-6 Ar); 7.42 (1H, s, oxazole); 7.20 (1H, d, *J* = 8.9, H-2 Ar); 4.25 (2H, br.m, N(CH2)); 4.10 (3H, s, CH3); 3.80 (6H, br.m, N(CH2)3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 386 [M]+ (10), 86 (100), 70 (35), 56 (58), 42 (19), 29 (15). Найдено, %: С 46.53; Н 3.91; N 7.22; S 8.30. C15H15ClN2O6S. Вычислено, %: С 46.58; Н 3.91; N 7.24; S 8.29.

Общая методика получения сульфонамидов 12а-с, 13а-с.

К 0.0012 моль соответствующего амина и 0.0015 пиридина в 6 мл ацетонитрила прибавляют 0.001 моль соединения **10, 11**. Далее реакционную

массу нагревают при перемешивании до 50 °С и выдерживают в течение трех часов. Реакционную массу выливают в 50 мл воды, осадок соединения **12а-с**, **13а-с** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из ацетонитрила.

{5-[4-метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (12а).

Выход: 79 %, т. пл. 138–140 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.09 (1H, d, *J* = 8.9, H-2 Ar); 8.08 (1H, s, oxazole); 7.93 (1H, s, H-5 Ar); 7.45 (1H, d, *J* = 8.9, H-6 Ar); 3.97 (3H, s, CH3O); 3.91 (2H, br.m, N(CH2) pirrolidine); 3.60 (4H, br.m, N(CH2)2 pirrolidine); 3.52 (2H, br.m, N(CH2) pirrolidine); 3.13 (4H, br.m, (CH2)2 pirrolidine); 1.90 (4H, br.m, (CH2)2 pirrolidine). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 405 [M]+ (3), 98 (12), 71 (7), 70 (100), 56 (9), 55 (16), 42 (18), 41 (11), 32 (9). Найдено, %: С 56.23; Н 5.72; N 10.41; S 7.92. C19H23N3O5S. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91.

{5-[4-метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (12b).

Выход: 72 %, т. пл. 164–167 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.12 (1H, s, oxazole); 8.05 (1H, d, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.92 (1H, s, H-5 Ar); 7.42 (1H, d, *J* = 8.2, H-6 Ar); 3.98 (3H, s, CH3); 3.92 (2H, br.m, N(CH2) pirrolidine); 3.53 (2H, br.m, N(CH2) pirrolidine); 3.27 (4H, br.m, N(CH2)2 morpholine); 1.90 (4H, br.m, (CH2)2 pirrolidine); 3.94 (4H, br.m, (CH2)2 morpholine). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 421 [M]+ (2), 98 (11), 86 (12), 70 (100), 56 (35), 55 (17), 42 (87), 41 (5), 32 (19), 29 (10). Найдено, %: С 54.09; Н 5.51; N 10.00; S 7.62. C19H23N3O6S. Вычислено, %: С 54.15; Н 5.50; N 9.97; S 7.61.

2-метокси-N-(4-метокси-фенил)-5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (12с).

Выход: 72 %, т. пл. 235–237 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.77 (1H, s, NH); 7.97 (2H, br.m, oxazole, H-2 Ar); 7.87 (1H, s, H-5 Ar); 7.35 (1H, d, *J* = 7.2, H-6 Ar); 7.01 (2H, d, *J* = 7.2, Ar'); 6.77 (2H, d, *J* = 7.2, Ar'); 3.99 (3H, s, CH3O); 3.89 (2H, br.m, N(CH2) pirrolidine); 3.62 (3H, s, CH3O); 3.51 (2H, br.m, N(CH2) pirrolidine); 1.89 (4H, br.m, (CH2)2 pirrolidine). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 457 [M]+

(6), 123 (13), 122 (100), 108 (9), 98 (6), 95 (11), 70 (34), 56 (8), 55 (12), 41 (7), 32 (18). Найдено, %: С 57.70; Н 5.07; N 9.21; S 7.02. C22H23N3O6S. Вычислено, %: С 57.76; Н 5.07; N 9.18; S 7.01.

{5-[4-метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-морфолин-4-ил-метанон (13а).

Выход: 71 %, т. пл. 153–155 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.10 (1H, s, oxazole); 8.05 (1H, d, *J* = 8.9, H-2 Ar); 7.92 (1H, s, H-5 Ar); 7.42 (1H, d, *J* = 8.9, H-6 Ar); 4.07 (2H, br.m, N(CH2) morpholine); 3.97 (3H, s, CH3); 3.67 (6H, br.m, N(CH2)3 morpholine); 3.26 (4H, br.m, (CH2)2 pirrolidine); 1.76 (4H, br.m, N(CH2)2 pirrolidine). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 421 [M]+ (2), 114 (13), 86 (100), 70 (63), 56 (28), 42 (51), 41 (21), 39 (5), 29 (7). Найдено, %: С 54.07; Н 5.51; N 10.02; S 7.62. C19H23N3O6S. Вычислено, %: С 54.15; Н 5.50; N 9.97; S 7.61.

{5-[4-метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-морфолин-4-ил-метанон (13b).

Выход: 81 %, т. пл. 148–150 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.09 (1H, d, *J* = 8.9, H-2 Ar); 8.07 (1H, s, oxazole); 7.93 (1H, s, H-5 Ar); 7.45 (1H, d, *J* = 8.9, H-6 Ar); 4.07 (2H, br.m, N(CH2) morpholine); 3.68 (3H, s, CH3); 3.67 (6H, br.m, N(CH2)3 morpholine); 3.60 (4H, br.m, N(CH2)2 morpholine); 3.13 (4H, br.m, (CH2)2 morpholine). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 437 [M]+ (3), 115 (7), 114 (9), 86 (100), 70 (16), 56 (57), 42 (16), 32 (23), 30 (6), 29 (18). Найдено, %: С 52.08; Н 5.30; N 9.65; S 7.34. C19H23N3O7S. Вычислено, %: С 52.17; Н 5.30; N 9.61; S 7.33.

2-метокси-N-(4-метокси-фенил)-5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (13с).

Выход: 79 %, т. пл. 149–152 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.77 (1H, s, NH); 7.97 (2H, br.m, oxazol, H-2 Ar); 7.87 (1H, s, H-5 Ar); 7.36 (1H, d, *J* = 7.2, H-6 Ar); 7.01 (2H, d, *J* = 7.2, Ar'); 6.67 (2H, d, *J* = 7.2, Ar'); 4.04 (2H, br. m, N(CH2) morpholine); 3.99 (3H, s, CH3O); 3.65 (3H, s, CH3O); 3.63 (6H, br. m, N(CH2)3 morpholine). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 473 [M]+ (2), 123 (8), 122 (100), 95 (8), 86 (9), 70 (7), 56 (5), 42 (5). Найдено, %: С 60.33; Н 5.30; N 9.57; S 7.34. C22H23N3O7S. Вычислено, %: С 60.40; Н 5.30; N 9.60; S 7.33.

Библиографический список

1. Чехута, В. Г. Методы получения химических реактивов и препаратов [Текст] / М. : Научно-исследовательский институт химических реактивов и особо чистых химических веществ, 1970. – Вып. 22. – С. 98.
2. Durden, D. A. Thin-layer chromatographic and high resolution mass spectrometric determination of beta-hydroxyphenylethylamines in tissues as dansyl-acetyl derivatives // J. Anal. Chem. – 1980. – V. 52. – P. 1815–1820.
3. Perrone, R. Oxygen isosteric derivatives of 3-(3-hydroxyphenyl)-N-n-propylpiperidine // J. Med. Chem. – 1992. – V. 35. – P. 3045–3049.

Bibliograficheskiy spisok

1. Chehuta, V. G. Metody poluchenija himicheskikh reaktivov i preparatov [Tekst] / M. : Nauchno-issledovatel'skiy institut himicheskikh reaktivov i osobo chistykh himicheskikh veshhestv, 1970. – Vyp. 22. – С. 98.
2. Durden, D. A. Thin-layer chromatographic and high resolution mass spectrometric determination of beta-hydroxyphenylethylamines in tissues as dansyl-acetyl derivatives // J. Anal. Chem. – 1980. – V. 52. – P. 1815–1820.
3. Perrone, R. Oxygen isosteric derivatives of 3-(3-hydroxyphenyl)-N-n-propylpiperidine // J. Med. Chem. – 1992. – V. 35. – P. 3045–3049.