

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.72:547.72.8

СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ
2,7-НАФТИРИДИНОВ: [1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*a*]-
И [1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1-*a*][2,7]НАФТИРИДИНЫ

С. Н. СИРАКАНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: shnnr@mail.ru

Поступило 20 VI 2013

Разработаны методы синтеза новых производных 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]-нафтиридинов на основе 1-гидразино-7-бензил-4-циано-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридина. Показано, что последние при нагревании в аминах (этаноламине, пирролидине, 2-гидроксипропилаmine) претерпевают перегруппировку Димрота по триазольному фрагменту, превращаясь в производные 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридина.

Библ. ссылок 4.

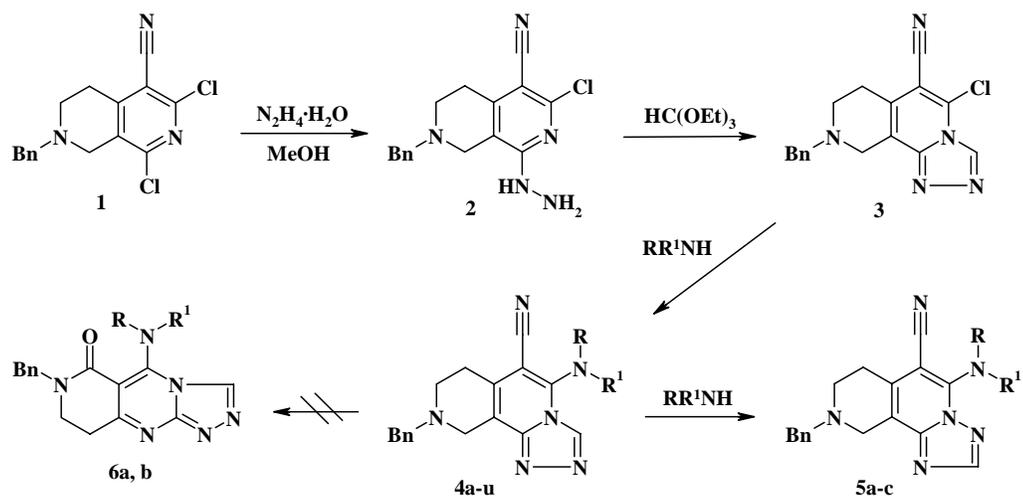
Интерес, проявляемый к производным 1,2,4-триазолов и 2,7-нафтиридинов, обусловлен широким спектром их биологической активности [1–3]. Исходя из этого нами предпринят синтез соединений, сочетающих в своей структуре одновременно эти два цикла. Целевые продукты получены на основе синтезированного нами ранее 7-бензил-1,3-дихлор-4-циано-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридина (**1**) [4]. Различие в реакционной способности атомов хлора в дихлориде **1** позволило осуществить замещение атома хлора гидразином при низких температурах исключительно в положении 1 2,7-нафтиридинового кольца. Взаимодействие полученного соединения **2** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты привело к образованию 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридина (**3**), являющегося представителем новой гетероциклической системы. Соединение **3** под действием различных аминов в метаноле переведено в соответствующие аминокпроизводные **4a-u**. В ходе изучения реакций замещения атома хлора в соединениях **2** и **3** различными аминами нами была выяв-

лена более высокая реакционная способность атома хлора в соединении **3** по сравнению с гидразидопроизводным **2**. Так, в соединении **2** нуклеофильное замещение хлора аминами происходит лишь при длительном (не менее 10 ч) кипячении в бутаноле.

Попытка перегруппировки соединений **4** с рециклизацией пиперидинового цикла, подобно проведенной нами ранее перегруппировке 1,3-диамино-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридинов [4], не увенчалась успехом. Однако нами было установлено, что в описанных условиях (кипячение в избытке аминов) вместо ожидаемых соединений **6a,b** происходит перегруппировка Димрота триазольного цикла с образованием представителей новой гетероциклической системы – 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридина **5a-c**.

В спектрах ЯМР ¹H продуктов **5a-c** сигнал СН-протона триазольного кольца смещен в сильное поле на 1.18-1.21 м.д. по сравнению с аналогичным сигналом в спектрах изомерных соединений **4a,e,g**, в то время как остальные сигналы отличаются незначительно.

Схема



R + R¹ = -(CH₂)₄- (**4.a**); R + R¹ = -(CH₂)₅- (**b**); R+R¹=-(CH₂)O(CH₂)- (**c**); R = H (**d-u**); R¹ = CH₂CH₂CHMe₂ (**d**); R¹ = CH₂CH₂OH (**e**); R¹ = 2-метоксиэтил (**f**); R¹ = CH₂-CH(OH)Me (**g**); R¹ = CH₂CH₂NMe₂ (**h**); R¹ = 2-морфолиноэтил (**i**); R¹ = 2-тетрагидрофурилметил (**j**); R¹ = 2-фурилметил (**k**); R¹ = Bn (**l**); R¹ = 2-пиридилметил (**m**); R¹ = 3-пиридилметил (**n**); R¹ = 4-пиридилметил (**o**); R¹ = (CH₂)₃OH (**p**); R¹ = (CH₂)₃OMe (**q**); R¹ = (CH₂)₃NMe₂ (**r**); R¹ = 2-морфолинопропил (**s**); R¹ = CH₂Bn (**t**); R¹ = 3,4-диметоксифенэтил (**u**). R + R¹ = -(CH₂)₄- (**5.a**); R = H, R¹ = CH₂CH₂OH (**b**); R = H, R¹ = CH₂CH(OH)Me (**c**); R = H, R¹ = 2-CH₂CH₂OH (**6.a**); R = H, R¹ = CH₂CH(OH)Me (**b**).

Таким образом, в ходе проведенных нами исследований получены производные двух новых гетероциклических систем, являющихся потенциальными полупродуктами в синтезе новых гетероциклических соединений. Изучена перегруппировка Димрота конденсированных триазолов в основной среде. Наряду с этим широкий спектр биологической активности аналогичных производных предопределяет целесообразность исследований этих перспективных классов конденсированных соединений для создания новых физиологически активных веществ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Nicolet Avatar 330-FT-IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе "Varian Mercury-300VX" (300 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системе этанол – хлороформ, 2:3, проявитель – пары йода.

7-Бензил-1-гидразино-4-циано-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридин (2). К раствору 3.2 г (0.01 моля) дихлорида **1** в 100 мл абсолютного метанола, охлажденному до 0-5°C, добавляют при перемешивании 5.00 г (0.10 моля) гидразингидрата. Реакционную смесь перемешивают 8 ч, постепенно повышая температуру до 20-25°C. Выпавшие кристаллы продукта **2** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 85%, т.пл. 218-220°C, R_f 0.75. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360, 3260 (NHNH₂), 2214 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д., Гц: 2.67 (м, 2H, 6-CH₂); 2.79 (м, 2H, 5-CH₂); 3.26 (т, 2H, 8-CH₂, $J = 1.5$); 3.70 (м, 2H, CH₂C₆H₅); 4.26 (уш. с, 2H, NH₂); 7.18-7.35 (м, 5H, C₆H₅); 8.45 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 61.15; Н 5.23; N 22.22. С₁₆Н₁₆ClN₅. Вычислено, %: С 61.24; Н 5.14; N 22.32.

9-Бензил-4-циано-5-хлор-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (3). Смесь 3.14 г (0.01 моля) соединения **2** и 50 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят в колбе с обратным холодильником 10 ч, излишек эфира отгоняют досуха, к остатку добавляют 25 мл гексана. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из хлороформа. Выход 85%, т.пл. 191-193°C, R_f 0.71. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д., Гц: 2.88 (м, 2H, 8-CH₂); 2.95 (м, 2H, 7-CH₂); 3.81 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.89 (м, 2H, CH₂C₆H₅); 7.21-7.39 (5H, м, C₆H₅); 9.32 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 63.17; Н 4.49; N 21.52. С₁₇Н₁₄ClN₅. Вычислено, %: С 63.06; Н 4.36; N 21.63.

Общая методика получения соединений 4а-и. Смесь 3.24 г (0.010 моля) хлорида **3** и 0.022 моля соответствующего амина в 50 мл абсолютного этанола кипятят 2 ч. Этанол отгоняют досуха, к остатку добавляют 50 мл воды, выделив

шиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

9-Бензил-5-пирролидин-1-ил-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4a). Выход 3.0 г (84%), 78%, т.пл. 120-122°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma_{\text{ц}}$: 2.10 (м, 4H, β, β' -CH₂, C₄H₈N); 2.78-2.82 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.72 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.75 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3.87-3.95 (м, 4H, α, α' -CH₂, C₄H₈N); 7.20-7.38 (м, 5H, C₆H₅); 9.27 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 70.44; H 6.22; N 23.52. C₂₁H₂₂N₆. Вычислено, %: C 70.37; H 6.19; N 23.45.

9-Бензил-5-пиперидин-1-ил-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4b). Выход 3.2 г (86 %), т.пл. 152-154°C, R_f 0.63. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2221 (CN). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma_{\text{ц}}$: 1.73-1.90 (м, 6H, β, β', γ -CH₂, C₅H₁₀N); 2.81-2.85 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.43-3.51 (м, 4H, α, α' -CH₂, C₅H₁₀N); 3.77 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.78 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 7.21-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 8.91 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 70.85; H 6.56; N 22.42. C₂₂H₂₄N₆. Вычислено, %: C 70.94; H 6.49; N 22.56.

9-Бензил-5-морфолин-4-ил-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4c). Выход 2.8 г (75%), т.пл. 201-203°C, R_f 0.61. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2218 (CN). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma_{\text{ц}}$: 2.80-2.88 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.48-3.52 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.77 (с, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.79 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3.84-3.92 (м, 4H, O(CH₂)₂); 7.21-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 9.12 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 67.45; H 5.83; N 22.48. C₂₁H₂₂N₆O. Вычислено, %: C 67.36; H 5.92; N 22.44.

9-Бензил-5-изопентиламино-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4d). Выход 3.1 г (82%), т.пл. 185-187°C, R_f 0.58. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 2220 (CN). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma_{\text{ц}}$: 0.99 (д, 6H, CH(CH₃)₂, $J = 6.5$); 1.65 (м, 2H, CHCH₂); 1.78 (сп, 1H, CH(CH₃)₂, $J = 6.5$); 2.80-2.88 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.67 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3.74-3.82 (м, 2H, NHCH₂), 7.20-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 7.70 (т, 1H, NH, $J = 5.8$); 9.32 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 70.65; H 6.93; N 22.55. C₂₂H₂₆N₆. Вычислено, %: C 70.56; H 7.00; N 22.44.

9-Бензил-5-(2-гидроксиэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4e). Выход 2.9 г (83%), т.пл. 109-111°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (NH), 2217 (CN). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma_{\text{ц}}$: 2.77-2.81 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.67 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3.75 (м, 2H, OCH₂); 3.81-3.88 (м, 2H, NHCH₂); 4.74 (т, 1H, OH, $J = 5.6$); 7.19-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 7.79 (т, 1H, NH, $J = 5.8$); 9.43 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 65.47; H 5.81; N 24.22. C₁₉H₂₀N₆O. Вычислено, %: C 65.50; H 5.79; N 24.12.

9-Бензил-5-(2-метоксиэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4f). Выход 3.15 г (87%), т.пл. 71-73°C, R_f 0.66. ИК-

спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2221 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.77-2.81 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.37 (с, 3H, OCH_3); 3.67 (т, 2H, OCH_2 , $J = 5.1$); 3.69 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.90-3.98 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.93 (т, 1H, NH, $J = 5.8$); 9.40 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.22; H 6.21; N 23.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 66.28; H 6.12; N 23.19.

9-Бензил-5-(2-гидроксипропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4g). Выход 3.0 г (84%), т.пл. 108-110°C, R_f 0.68. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3280 (NH), 2222 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.18 (д, 3H, CHCH_3 , $J = 6.2$); 2.77-2.81 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.36 (д,д,д, 1H, NHCH_2 , $J_1 = 13.9$, $J_2 = 8.7$, $J_3 = 5.9$); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.87-3.98 (м, 1H, CH); 4.01 (д,д,д, 1H, NHCH_2 , $J_1 = 13.9$, $J_2 = 6.3$, $J_3 = 3.0$); 4.81 (д, 1H, OH, $J = 4.5$); 7.19-7.37 (м, 5H, C_6H_5); 7.83 (д,д, 1H, NH, $J_1 = 5.9$, $J_2 = 6.3$); 9.43 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.32; H 6.24; N 23.28. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 66.28; H 6.12; N 23.19.

9-Бензил-5-(2-Диметиламиноэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4h). Выход 2.9 г (77%), т.пл. 81-83°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 2219 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.26 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.62 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.5$); 2.78-2.82 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.68 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.85 (т, 2H, NHCH_2 , $J = 6.5$); 7.19-7.37 (м, 5H, C_6H_5); 7.57 (т, 1H, NH, $J = 6.0$); 9.33 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 67.25; H 6.84; N 26.23. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7$. Вычислено, %: C 67.18; H 6.71; N 26.11.

9-Бензил-5-(2-морфолиноэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4i). Выход 3.3 г (79%), т.пл. 112-114°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3370 (NH), 2223 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.47 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$); 2.68 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $J = 6.5$); 2.74-2.82 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.55(м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$); 3.69 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.87 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.37 (м, 5H, C_6H_5); 7.56 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.33 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.25; H 6.64; N 23.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 66.17; H 6.52; N 23.48.

9-Бензил-5-(2-тетрагидрофурилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4j). Выход 2.9 г (75%), т.пл. 88-90°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.60, 1.94 и 2.13 (м, 1H, 2H и 1H, β, β' - CH_2 , $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$); 2.73-2.81 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.66 (д,д,д, 1H, NHCH_2 , $J_1 = 14.3$, $J_2 = 8.0$, $J_3 = 6.2$); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.71 и 3.87 (м, 1H и 1H, α' - CH_2 , $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.97 (д,д,д, 1H, NHCH_2 , $J_1 = 14.3$, $J_2 = 6.2$, $J_3 = 3.2$); 4.15-4.24 (м, 1H, α' -CH, $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.97 (т, 1H, NH, $J = 6.1$); 9.43 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 68.15; H 6.34; N 21.74. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 68.02; H 6.23; N 21.65.

9-Бензил-5-(2-фурилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4к). Выход 3.1 г (81%), т.пл. 101-103°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2216 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.72-2.82 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.69 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 4.97 (д, 2H, NHCH₂, $J = 5.9$); 6.35 (д,д, 1H, H-4' фур., $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.9$); 6.48 (д,д, 1H, H-3' фур., $J_1 = 3.2$, $J_2 = 0.8$); 7.19-7.42 (м, 5H, C₆H₅); 7.46 (д,д, 1H, H-5' фур., $J_1 = 1.9$, $J_2 = 0.8$); 8.33 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.38 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 68.65; H 5.32; N 21.79. C₂₂H₂₀N₆O. Вычислено, %: C 68.73; H 5.24; N 21.86.

9-Бензил-5-бензиламино-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4л). Выход 3.4 г (86%), т.пл. 118-120°C, R_f 0.59. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2218 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.74-2.78 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.68 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 5.00 (д, 2H, NHCH₂, $J = 5.7$); 7.19-7.42 (м, 5H, C₆H₅); 8.39 (т, 1H, NH, $J = 5.7$); 9.43 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 73.11; H 5.74; N 21.26. C₂₄H₂₂N₆. Вычислено, %: C 73.03; H 5.62; N 21.30.

9-Бензил-5-(2-пиридилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4м). Выход 3.2 г (81%), т.пл. 155-158°C, R_f 0.62. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2225 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.71-2.81 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.69 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 5.09 (д, 2H, NHCH₂, $J = 6.2$); 7.19-7.36 (м, 5H, C₆H₅); 7.24 (м, 1H, H-5' Py); 7.42 (д, 1H, H-3' Py, $J = 7.7$); 7.74 (т,д, 1H, H-4' Py, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.9$); 8.43 (т,д, 1H, NH, $J = 6.2$); 8.52 (д,д,д, 1H, H-6' Py, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 1.9$, $J_3 = 0.8$); 9.42 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 69.78; H 5.44; N 24.85. C₂₃H₂₁N₇. Вычислено, %: C 69.85; H 5.35; N 24.79.

9-Бензил-5-(3-пиридилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4н). Выход 3.3 г (83%), т.пл. 120-122°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3380 (NH), 2222 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.70-2.78 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.67 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 5.02 (д, 2H, NHCH₂, $J = 5.9$); 7.19-7.42 (м, 5H, C₆H₅); 7.30 (м, 1H, H-5' Py); 7.78 (д,д,д, 1H, H-4' Py, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 2.4$ и $J_3 = 1.6$); 8.37 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 8.47 (д,д, 1H, H-6' Py, $J_1 = 4.8$ и $J_2 = 4.8$); 8.62 (д,д, 1H, H-2' Py, $J_1 = 2.4$ и $J_2 = 0.8$); 9.38 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 69.89; H 5.46; N 24.82. C₂₃H₂₁N₇. Вычислено, %: C 69.85; H 5.35; N 24.79.

9-Бензил-5-(4-пиридилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4о). Выход 3.4 г (86%), т.пл. 125-127°C, R_f 0.68. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3350 (NH), 2219 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.70-2.80 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.69 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 5.01 (д, 2H, NHCH₂, $J = 6.3$); 7.19-7.42 (м, 5H, C₆H₅); 7.34 (м, 2H, H-3', H-5' Py); 8.48 (т, 1H, NH, $J = 6.3$); 8.50 (м, 2H, H-2', H-6' Py); 9.40 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 69.91; H 5.49; N 24.72. C₂₃H₂₁N₇. Вычислено, %: C 69.85; H 5.35; N 24.79.

9-Бензил-5-(3-гидроксипропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4р). Выход 3.0 г (83%), т.пл. 118-120°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH), 2223 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.90 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 2.75-2.83 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.58 (м, 2H, NHCH_2); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.87 (м, 2H, OHCH_2); 4.35 (т, 1H, OH, $J = 5.1$); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.80 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.33 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.21; H 6.23; N 23.23. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 66.28; H 6.12; N 23.19.

9-Бензил-5-(3-метоксипропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4q). Выход 2.9 г (76%), т.пл. 74-75°C, R_f 0.66. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3330 (NH), 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.98 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 2.73-2.81 (м, 2H, 7,8- CH_2); 3.30 (с, 3H, OCH_3); 3.47 (т, 2H, OCH_2 , $J = 6.0$); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.83 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.79 (т, 1H, NH, $J = 6.0$); 9.33 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 67.12; H 6.38; N 22.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 67.00; H 6.43; N 22.32.

9-Бензил-5-(3-диметиламинопропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4r). Выход 2.8 г (72%), т.пл. 70-72°C, R_f 0.63. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3330 (NH), 2222 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.88 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 2.22 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.40 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.6$); 2.76-2.82 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.68 (т, 2H, CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.82 (т, 2H, NHCH_2 , $J = 7.0$); 7.19-7.37 (м, 5H, C_6H_5); 8.04 (уш.т, 1H, NH); 9.20 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 67.91; H 6.88; N 25.23. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7$. Вычислено, %: C 67.84; H 6.99; N 25.17.

9-Бензил-5-(3-морфолинопропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4s). Выход 3.4 г (79%), т.пл. 103-105°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.90 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 2.38 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.43 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $J = 6.8$); 2.74-2.82 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.56 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.81 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.78 (т, 1H, NH, $J = 5.8$); 9.31 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.74; H 6.69; N 22.78. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 66.80; H 6.77; N 22.72.

9-Бензил-5-(2-фенэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4t). Выход 3.5 г (86%), т.пл. 216-218°C, R_f 0.69. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2221 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.74-2.82 (м, 2H, 7,8- CH_2); 3.05 (м, 2H, NCH_2CH_2); 3.68 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.98 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 10H, C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.92 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.27 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 73.43; H 5.89; N 20.53. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6$. Вычислено, %: C 73.51; H 5.92; N 20.57.

9-Бензил-5-(3,4-диметоксифенэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4u). Выход 3.8 г (81%), т.пл. 211-213°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2222 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.74-2.88 (м, 2H, 7,8- CH_2); 2.91-2.99 (м, 2H, NCH_2CH_2); 3.68 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.98 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 10H, C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.92 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.27 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 73.43; H 5.89; N 20.53. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6$. Вычислено, %: C 73.51; H 5.92; N 20.57.

= 1.8); 3.75 (с, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$, 6H (OCH₃)); 3.92-3.98 (м, 2H, NH $\underline{\text{CH}_2}$); 6.71 (2H, д, $J=1.1$, H-5',6' Ar); 6.85 (1H, т, $J=1.1$, H-2' Ar); 7.19-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 7.89 (т, 1H, NH, $J=6.2$); 9.29 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 69.29; Н 6.13; N 17.88. C₂₇H₂₈N₆O₂. Вычислено, %: С 69.21; Н 6.02; N 17.94.

Общая методика получения соединений 5а-с. Смесь 0.01 моля соединения 4а,е,г и 0.10 моля соответствующего амина кипятят 5 ч. После охлаждения добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

9-Бензил-5-пирролидин-1-ил-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-а][2,7]нафтиридин (5а). Выход 2.8 г (78%), т. пл. 105-107°C, R_f 0.57. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2220 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 2.06 (м, 4H, $\beta\beta'$ -CH₂, C₄H₈N); 2.76-2.81 (м, 2H, 8-CH₂); 2.83-2.89 (м, 2H, 7-CH₂); 3.66 (т, 2H, 10-CH₂, $J=1.8$); 3.73 (с, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$); 4.18 (м, 4H, α,α' -CH₂, C₄H₈N); 7.19-7.35 (м, 5H, C₆H₅); 8.07 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 70.51; Н 6.30; N 23.56. C₂₁H₂₂N₆. Вычислено, %: С 70.37; Н 6.19; N 23.45.

9-Бензил-5-(2-гидроксиэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а][2,7]нафтиридин (5б). Выход 2.6 г (75%), т.пл. 165-167°C, R_f 0.56. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3360 (NH), 2225 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 2.74-2.82 (м, 2H, 8-CH₂); 2.84-2.92 (м, 2H, 7-CH₂); 3.67 (т, 2H, CH₂, $J=1.8$); 3.74 (с, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$); 3.75-3.80 (м, 2H, OH $\underline{\text{CH}_2}$); 3.90-3.96 (м, 2H, NH $\underline{\text{CH}_2}$); 4.77 (т, 1H, OH, $J=5.4$); 7.19-7.40 (м, 6H, C₆H₅, NH); 8.22 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 65.52; Н 5.85; N 24.19. C₁₉H₂₀N₆O. Вычислено, %: С 65.50; Н 5.79; N 24.12.

9-Бензил-5-(2-гидроксипропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а][2,7]нафтиридин (5с). Выход 2.6 г (71%), т. пл. 145-147°C, R_f 0.59. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3380 (NH), 2225 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.22 (д, 3H, CH $\underline{\text{CH}_3}$, $J=6.2$); 2.78-2.82 (м, 2H, 8-CH₂); 2.87-2.91 (м, 2H, 7-CH₂); 3.56 (д,д,д, 1H, NH $\underline{\text{CH}_2}$, $J_1=13.0$, $J_2=7.8$, $J_3=4.5$); 3.68 (т, 2H, 10-CH₂, $J=1.8$); 3.74 (с, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$); 3.96 (д,д,д, 1H, NH $\underline{\text{CH}_2}$, $J_1=13.0$, $J_2=6.6$, $J_3=3.0$); 4.85 (д, 1H, OH, $J=4.9$); 7.19-7.36 (м, 6H, C₆H₅, NH); 8.22 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 66.36; Н 6.19; N 23.26. C₂₀H₂₂N₆O. Вычислено, %: С 66.28; Н 6.12; N 23.19.

2,7-ՆԱՎԹԻՐԻՆԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ՆՈՐ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ՝
[1,2,4]ՏՐԻԱԶՈԼՈ[3,4-*a*]- ԵՎ [1,2,4]ՏՐԻԱԶՈԼՈ[5,1-*a*][2,7]ՆԱՎԹԻՐԻՆԻՆՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ն. ՄԻՐԱԿԱՆՅԱՆ

Մշակվել են նոր հետերոցիկլիկ համակարգի՝ [1,2,4]տրիազոլո[3,4-*a*][2,7]նավթիրիդինի, սինթեզի եղանակներ նախկինում ստացված 7-բենզիլ-1,3-դիքլորո-4-ցիանո-1,2,3,4-տետրահիդրո[2,7]նավթիրիդինից: Վերջինիս փոխազդեցությունը հիդրազին հիդրատի հետ բերել է համապատասխան 7-բենզիլ-1-հիդրազինո-4-ցիանո-3-քլորո-5,6,7,8-տետրահիդրո[2,7]նավթիրիդինի, իսկ այնուհետև օրթոէսթերի հետ՝ նպատակային 9-բենզիլ-6-ցիանո-5-քլորո-7,8,9,10-տետրահիդրո[1,2,4]տրիազոլո[3,4-*a*][2,7]նավթիրիդինի առաջացմանը: Վերջինիս փոխազդեցությունը ֆունկցիոնալ տեղակալված ամինների հետ բերել է տրիազոլո[3,4-*a*][2,7]նավթիրիդինի համապատասխան 5-ամինո ածանցյալների ստացմանը: Ցույց է տրվել, որ վերջիններս ամինի միջավայրում (էթանոլամին, պիրոլիդին, 2-հիդրօքսիպրոպիլամին) եռացելիս, ենթարկվում են Դիմրոտի վերախմբավորման տրիազոլային ֆրագմենտում՝ վերածվելով 7,8,9,10-տետրահիդրո[1,2,4]տրիազոլո[5,1-*a*][2,7]նավթիրիդինի ածանցյալների:

**SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC SYSTEMS BASED
ON 2,7-NAPHTHYRIDINES: [1,2,4]TRIAZOLO[3,4-*a*]-
AND [1,2,4]TRIAZOLO[5,1-*a*][2,7]NAPHTHYRIDINES**

S. N. SIRAKANYAN

The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan 0014, Armenia
E-mail: shnnr@mail.ru

Methods have been developed for the synthesis of new heterocyclic system – [1,2,4]triazolo[3,4-*a*][2,7]naphthyridine from 7-benzyl-4-cyano-1,3-dichloro-1,2,3,4-tetrahydro[2,7]naphthyridine the previously obtained. The interaction of the latter with hydrazine hydrate led to the formation of corresponding 7-benzyl-3-chloro-6-cyano-1-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydro[2,7]naphthyridine, reaction of which with triethyl orthoformate gave the target 9-benzyl-5-chloro-6-cyano-7,8,9,10-tetrahydro[1,2,4] triazolo[3,4-*a*][2,7]naphthyridine. Further, the reaction of chloride with functional substituted amines led to the corresponding 5-amino derivatives of triazolo[3,4-*a*][2,7]naphthyridine. It was shown that on heating in an amine (ethanolamine, pyrrolidine, 2-hydroxypropylamine), they undergo a Dimroth rearrangement at the triazole fragment, being converted into 7,8,9,10-tetrahydro[1,2,4]triazolo[5,1-*a*][2,7]naphthyridine derivatives.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Gall M., Lahti R.A., Rudzik A.D.* // J. Med. Chem., 1978, v. 21, p. 542.
- [2] *Holla B.S., Poojary K.N., Kalluraya B., Gowda P.V.* // Farmaco, 1996, v. 51, p. 793.
- [3] *Ukita T., Nakamura Y., Kubo A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, v. 13, p. 2341.
- [4] *Տիրականյան Ս.Ն., Կարժև Վ.Գ., Փարոնիկյան Ե.Գ., Որավյան Ա.Ս.* / в кн. Азотсодержащие гетероциклы / под ред. В.Г. Карцева, М., МБФНП, 2006, т. 1, с. 453.