

Взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов с 4,5-дифтор-дегидробензолом и изучение продуктов трансформации

© Зонов¹ Андрей Алексеевич, Криночкин¹ Алексей Петрович, Платонов¹ Вадим Александрович, Ковалев¹ Игорь Сергеевич, Копчук^{1,2} Дмитрий Сергеевич, Зырянов^{1,2*} Григорий Васильевич

¹ Уральский федеральный университет. ул. Мира, 19. г. Екатеринбург, 620002. Свердловская обл. Россия. Тел.: +7 (343) 375-45-01. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

² Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. ул. Софыи Ковалевской, 22/20. г. Екатеринбург, 620137. Свердловская обл. Россия. Тел.: +7 (343) 374-11-89. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

*Ведущий направление; *Поддерживающий переписку

Ключевые слова: 5-циано-1,2,4-триазин, 4,5-дифтор-1,2-дегидробензол, 2,3-дифтор-10-(5-циано-4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-а]индол, 5-карбоксамид-4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-а]индол.

Аннотация

1,2,3-Триазолы представлены в широком ряду молекул с разнообразной биологической активностью, включая противомикробную и противоопухолевую. Отдельный интерес представляют карбоксамиды 1,2,3-триазолов – в их ряду найдены соединения, представляющие интерес в качестве селективных обратных агонистов и антагонистов прегнанового рецептора X (PXR) – ключевого регулятора метаболизма лекарственных препаратов, а также регуляторов кальций-активируемых калиевых каналов. Среди различных методов построения 1,2,3-триазол-содержащих систем интерес представляет разработанный нами подход, основанный на взаимодействии 3-(пиридил-2)-1,2,4-триазинов с ариновыми интермедиатами, и приводящий, вследствие домино-трансформации с участием 1,2,4-триазинового фрагмента, к образованию 1,2,3-триазолов, интегрированных с фрагментами пиридо[1,2-а]индолов. Последние представляют крайне перспективный тип фармакофоров, так как встречаются в большом числе природных соединений, включая, например, кантин-6-оны, дибензопирроколин и гомофаскаплизин В и С. Особый интерес могут представлять (поли)фторзамещенные пиридо[1,2-а]индолы, получаемые напрямую из 1,2,4-триазинов действием фтор-замещенных 1,2-дегидробензолов. В рамках настоящей работы нами был исследован подход к фторированным производным 5-карбоксамид-4-фенил-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-а]индолов, основанный на взаимодействии 3-(пиридил-2)-5-циано-1,2,4-триазина с 4,5-дифтор-1,2-дегидробензолом и последующей трансформации полученных продуктов домино трансформации в условиях щелочного гидролиза. Также показана возможность дальнейшей трансформации полученных карбоксамидов в условиях кислого гидролиза с образованием 5-Н-4-фенил-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-а]индолов. Структура полученных продуктов была доказана с использованием методов ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в масс-спектрах полученных соединений присутствуют пики молекулярных ионов. В ЯМР ¹H спектрах полимеров присутствуют сигналы резонанса протонов фрагментов пиридо[1,2-а]индола, сигналы резонанса протонов ароматического фрагмента при С4, а также сигналы резонанса протонов заместителей при С5 фрагмента 1,2,3-триазола. Полученные производные пиридо[1,2-а]индола могут представлять интерес в качестве биоактивных соединений, а также в качестве перспективных флуорофоров.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Зонов А.А., Криночкин А.П., Платонов В.А., Ковалев И.С., Копчук Д.С., Зырянов Г.В. Взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов с 4,5-дифтор-дегидробензолом и изучение продуктов трансформации. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.86. №6. С.37-42. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-37

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Зонов А.А., Криночкин А.П., Платонов В.А., Ковалев И.С., Копчук Д.С., Зырянов Г.В. Взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов с 4,5-дифтор-дегидробензолом и изучение продуктов трансформации. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.13. №2. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-37/ROI-jbc-A/26-13-2-17 (Russian)

The output for citing the English online version of the article:

Andrey A. Zonov, Vadim A. Platonov, Igor S. Kovalev, Dmitry S. Kopchuk, Grigory V. Zyryanov. Reaction of 5-cyano-1,2,4-triazines with 4,5-difluoro-dehydrobenzene and study of transformation products. *Butlerov Communications B*. 2026. Vol.26. No.13 Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-37/ROI-jbc-B/26-13-2-17

Литература

- [1] D.Y. Alghamdi, R.A. Zailaee, Z.M. Al-Amshany, R.M. El-Shishtawy. 1,2,3-Triazole: an important scaffold in drug design and development. *Heterocycl. Commun.* **2026**. Vol.32. No.1. P.20250189. DOI: 10.1515/hc-2025-0189
- [2] D. Lengerli, K. Ibis, Y. Nural, E. Banoglu. The 1,2,3-triazole ‘all-in-one’ ring system in drug discovery: a good bioisostere, a good pharmacophore, a good linker, and a versatile synthetic tool. *Expert Opin. Drug Discov.* **2022**. Vol.17. No.11. P.1209-1236. DOI: 10.1080/17460441.2022.2129613
- [3] M. Marzi, M. Farjam, Z. Kazeminejad, A. Shiroudi, A. Kouhpayeh, E. Zarenezhad. A recent overview of 1,2,3-triazole-containing hybrids as novel antifungal agents: focusing on synthesis, mechanism of action, and structure-activity relationship (SAR). *J. Chem.* **2022**. No.1. P.7884316. DOI: 10.1155/2022/7884316
- [4] Y. Li, W. Lin, S.C. Chai, J. Wu, K. Annu, T. Chen. Design and Optimization of 1H-1,2,3-Triazole-4-carboxamides as Novel, Potent, and Selective Inverse Agonists and Antagonists of PXR. *J. Med. Chem.* **2022**. Vol.65. No.24. P.16829-16859. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01640
- [5] V. Calderone, F.L. Fiamingo, G. Amato, I. Giorgi, O. Livi, A. Martelli, E. Martinotti. 1,2,3-Triazol-carboxanilides and 1,2,3-triazol-(N-benzyl)-carboxamides as BK-potassium channel activators. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**. Vol.43. No.11. P.2618-2626. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.02.032
- [6] D.S. Kopchuk, I.L. Nikonov, A.F. Khasanov, K. Giri, S. Santra, I.S. Kovalev, E.V. Nosova, S. Gundala, P. Venkatapuram, G.V. Zyryanov, A. Majee, O.N. Chupakhin. Studies on the interactions of 5-R-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines with arynes: inverse demand aza-Diels–Alder reaction versus aryne-mediated domino process. *Org. Biomol. Chem.* **2018**. Vol.16. P.5119-5135. DOI: 10.1039/c8ob00847g
- [7] G. Cebrián-Torrejón, S.A. Kahn, M.E. Ferreira, C. Thirant, A. Rojas de Arias, B. Figadère, A. Fournet, H. Hneiweissand E. Poupon. Alkaloids from Rutaceae: activities of canthin-6-one alkaloids and synthetic analogues on glioblastoma stems cells. *Med. Chem. Commun.* **2012**. Vol.3. P.771-774. DOI: 10.1039/C2MD20047C
- [8] I.W. Elliott. Chapter 4 Dibenzopyrrocoline Alkaloids. *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. **1987**. P.101-116.
- [9] C. Jimenez, E. Quinoa, A. Adamczeski, L.M. Hunter, P. Crews. Novel sponge-derived amino acids. 12. Tryptophan-derived pigments and accompanying sesterterpenes from *Fascaplysinopsis reticulata*. *J. Org. Chem.* **1991**. Vol.56. No.10. P.3403-3410. DOI: 10.1021/jo00010a041
- [10] D.N. Kozhevnikov, V.N. Kozhevnikov, T.V. Nikitina, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin, H. Neunhoeffer. Synthesis of functionalized bipyridines by sequential nucleophilic substitution of hydrogen and cycloaddition in 1,2,4-triazine rings. *Mendeleev Commun.* **2002**. Vol.12. No.1. P.30-32. DOI: 10.1070/mc2002v012n01abeh001548
- [11] Лаевский С.Е., Авраменко Г.В., Фомина М.А., Короткова Н.В. Синтез и изучение биологической активности 1,2,3-триазол-1H-ил-производных халкона как возможных биологических аналогов бензо[с]фенантридиновых алкалоидов. *Бутлеровские сообщения*. **2016**. Т.46. №6. С.74-80. ROI: jbc-01/16-46-6-74 [Sergey E. Laevsky, Grigory V. Avramenko, Maria A. Fomina, Natalia V. Korotkova. Synthesis and biological evaluation of 1,2,3-triazol-1H-yl derivatives of chalcones as possible pharmacological analogues of benzo[c]phenanthridine alkaloids. *Butlerov Communications*. **2016**. Vol.46. No.6. P.74-80. ROI: jbc-01/16-46-6-74 (Russian)]
- [12] Лаевский С.Е., Авраменко Г.В., Фомина М.А., Кудлаева А.М. Синтез 6-замещённых 1,2,3-триазол-производных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов и изучение их влияния на активность лизосомальных протеиназ. *Бутлеровские сообщения*. **2014**. Т.38. №4. С.1-9. ROI: jbc-01/14-38-4-1 [S.E. Laevsky, G.V. Avramenko, M.A. Fomina, A.M. Kudlaeva. Synthesis of 6-substituted 1,2,3-triazole derivatives of benzo[c]phenanthridine alkaloids and study of their influence on the activity of lysosomal proteinases. *Butlerov Communications*. **2014**. Vol.38. No.4. P.1-9. ROI: jbc-01/14-38-4-1 (Russian)]
- [13] Andrey A. Zonov, Vadim A. Platonov, Igor S. Kovalev, Dmitry S. Kopchuk, Grigory V. Zyryanov. Reaction of 5-cyano-1,2,4-triazines with 4,5-difluoro-dehydrobenzene and study of transformation products. *Butlerov Communications B*. **2026**. Vol.13. No.2. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-37/ROI-jbc-B/26-13-2-17
- [14] Зонов А.А., Криночкин А.П., Платонов В.А., Ковалев И.С., Копчук Д.С., Зырянов Г.В. Взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов с 4,5-дифтор-дегидробензолом и изучение продуктов трансформации. *Бутлеровские сообщения*. **2026**. Т.13. №2. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-37/ROI-jbc-A/26-13-2-17 (Russian)

The English version of the article has been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications B
Advances in Chemistry & Thermophysics

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-B/26-13-2-17

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-37/ROI-jbc-B/26-13-2-17

Reaction of 5-cyano-1,2,4-triazines with 4,5-difluoro-dehydrobenzene and study of transformation products

Andrey A. Zonov,¹ Vadim A. Platonov,¹ Igor S. Kovalev,¹ Dmitry S. Kopchuk,^{1,2}
Grigory V. Zyryanov,^{1,2*}

¹ Ural Federal University. Mira St., 19. Yekaterinburg, 620002. Sverdlovsk Region. Russia.

Phone: +7 (343) 375-45-01. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

² I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis. Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

Sofia Kovalevskoy St., 22/20. Yekaterinburg, 620137. Sverdlovsk Region. Russia.

Phone: +7 (343) 374-11-89. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

*Supervising author; *Corresponding author

Keywords: 5-cyano-1,2,4-triazine, 4,5-difluoro-1,2-dehydrobenzene, 2,3-difluoro-10-(5-cyano-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-a]indole, 5-carboxamide-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-a]indole.

Abstract

1,2,3-Triazoles are represented in a wide range of molecules with diverse biological activities, including anti-infective and anti-tumor. Of particular interest are 1,2,3-triazole carboxamides – compounds have been found in this series that are of interest as selective inverse agonists and antagonists of the pregnane X receptor (PXR), a key regulator of drug metabolism, as well as regulators of calcium-activated potassium channels. Among the various methods for constructing 1,2,3-triazole-containing systems, of interest is our approach based on the interaction of 3-(pyridyl-2)-1,2,4-triazines with aryne intermediates, which, due to domino transformation involving the 1,2,4-triazine fragment, leads to the formation of 1,2,3-triazoles integrated with pyrido[1,2-a]indole fragments. The latter represent an extremely promising type of pharmacophore, since they are found in a large number of natural compounds, including, for example, canthin-6-ones, dibenzopyrrocoline, and homophascaplysin B and C. Of particular interest may be (poly)fluoro-substituted pyrido[1,2-a]indoles obtained directly from 1,2,4-triazines by the action of fluoro-substituted 1,2-dehydrobenzenes. In the present work, we investigated an approach to fluorinated derivatives of 5-carboxamide-4-phenyl-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-a]indoles based on the interaction of 3-(pyridyl-2)-5-cyano-1,2,4-triazine with 4,5-difluoro-1,2-dehydrobenzene and subsequent transformation of the obtained domino transformation products under alkaline hydrolysis conditions. The possibility of further transformation of the obtained carboxamides under acidic hydrolysis conditions with the formation of 5-H-4-phenyl-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-a]indoles was also shown. The structure of the obtained products was proven using ¹H NMR spectroscopy, mass spectrometry and elemental analysis. Thus, molecular ion peaks are present in the mass spectra of the obtained compounds. The ¹H NMR spectra of the polymers contain resonance signals of the protons of the pyrido[1,2-a]indole fragments, resonance signals of the protons of the aromatic fragment at C4, and resonance signals of the protons of the substituents at C5 of the 1,2,3-triazole fragment. The resulting pyrido[1,2-a]indole derivatives may be of interest as bioactive compounds, as well as promising fluorophores.