

Рекомендована д-м хім. наук, проф. І.С. Гриценком

УДК 54.057:547.461.3:547.792:547.853.3

СИНТЕЗ ТА ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПІРИМІДИНУ

©Г.І. Северіна, Л.О. Перехода, В.А. Георгіяц

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: здійснено синтез похідних 5-аміно-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4] триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилів та 6-амінометил-7-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5(4Н)-онів. Синтезовані сполуки показали значну протисудомну активність.

Ключові слова: синтез, 1,2,4-триазол, піримідин, протисудомна активність.

Вступ. У ряду похідних 1,2,4-триазолу знайдені сполуки з вираженою протимікробною [1], фунгіцидною [2], протитуберкульозною [3], протисудомною [4], протизапальною та анальгетичною [5] активностями. Аналіз літературних джерел дає підстави стверджувати, що досить продуктивним варіантом синтезу нових типів фармакологічно перспективних сполук є поєднання триазольного циклу з іншими гетероциклічними фрагментами. Саме тому з урахуванням різноманітної біологічної дії піримідиновмісних ансамблів [6] метою даної роботи є синтез гетероциклічних систем, в яких триазольний та піримідиновий цикли з'єднані між собою. Одним із найбільш зручних методів синтезу азолопіримідинових систем є циклоконденсація гетероциклічних амінів з біфункціональними карбонільними сполуками [7]. Незважаючи на те, що досить велика кількість досліджень присвячена питанням направленості формування конденсованих азолазинових систем, вони не втратили актуальності у зв'язку з різноманітністю як умов проведення реакції, так і реагентів, які в них використовуються.

Методи дослідження. З метою розширення кола реагентів, на основі яких можливе формування ансамблів азолазинів, ми в даній роботі дослідили взаємодію 3-аміно-1,2,4-триазолу (1) з бензиліденпохідними малонодинітрилу (2) та ціанооцтового ефіру (6) в різних умовах, а також з їх синтетичними попередниками – заміщеними бензальдегідами (3) та малонодинітрилом (4) та з етилціаноацетатом (4) в умовах трикомпонентної циклоконденсації (схема 1).

Було встановлено, що при кип'ятінні 1,2,4-триазолу (1) з еквімолярними кількостями бензиліденпохідних малонодинітрилу (2) в етанолі в присутності каталітичних кількостей триетиламіну утворюються 5-аміно-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4] триазоло[1,5-а] піримідин-6-карбонітрили (7) (табл.1).

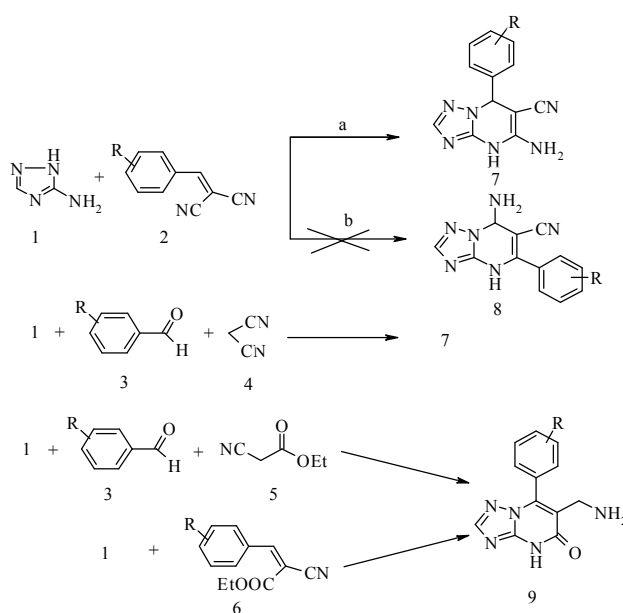


Схема 1

Аналогічні результати були отримані і при проведенні трикомпонентної конденсації аміну (1) з заміщеними бензальдегідами (3) та малонодинітрилом (4) у тих самих умовах. Контроль за тривалістю процесу та доведення індивідуальності продуктів здійснювали методом ТСХ. Опіраючись на дані літератури [8] щодо залежності направленості формування азолопіримідинових систем від умов проведення реакцій, нами також було проведено зазначені реакції у середовищі диметилформаміду без додавання основного каталізатора. Однак очікування, що в умовах висококиплячого основного розчинника можливе утворення як продукту 7, так і суміші продуктів 7 та 8, не справдилися.

На нашу думку, було доцільно також провести реакції взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу (1) з заміщеними бензальдегідами (3) та етиловим ефіром ціанооцтової кислоти (5), що є структурним

аналогом малонодинітрилу, та продуктами міжмолекулярної конденсації останніх – бензиліденпохідними ціанооцтового ефіру (6) в аналогічних умовах, що і для похідних малонодинітрилу. При проведенні зазначених реакцій у середовищі етанолу в присутності каталітичних кількостей триетиламіну із реакційної маси було виділено лише вихідні продукти: амініотрсазол (хроматографічно) та бензиліденпохідні ціанооцтового ефіру (в умовах трикомпонентної кон-

денсації – інтермедіат). А при кип'ятінні в ДМФА протягом 5 годин з додованням каталітичних кількостей триетиламіну були виділені продукти із тріазолопіримідиновим скелетом. Однак замість очікуваних 5-оксо-7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро- 1,2,4-тріазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилів були отримані 6-амінометил -7-феніл-1,2,4-тріазоло[1,5-а] піримідин-5(4Н)-они (9), що може бути пояснено відновленням нітрильної групи в даних умовах (табл.1).

Таблиця 1. Характеристика синтезованих похідних 1,2,4-тріазоло[1,5-а]піримідинів

Сполука	R	Вихід, % (метод)	Т.пл., С°	Вирах. N,% Знайд. N, %	Брутто- формула	ІЧ-спектр ν , cm^{-1}
7а	H	65(A) 60(B)	260-262	35,27 36,10	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6$	3460, 3205-2900, 2157
7б	4-Me	64(A) 60(B)	265-267	33,32 33,40	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6$	3468, 3280-2900, 2150
7в	4-Cl	62(A) 60(B)	261-263	30,81 30,90	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_6\text{Cl}$	3416, 3300-2900, 2120
7г	4-Br	64(A) 62(B)	268-270	26,49 26,60	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_6\text{Br}$	3420, 3292-2800, 2125
7д	4-OMe	64(A) 60(B)	252-254	31,34 31,45	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$	3430, 3268-2900, 2130
7е	4-F	64(A) 59(B)	242-246	32,79 32,90	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_6\text{F}$	3472, 3268-2900, 2120
7є	4-NO ₂	49(A) 45(B)	266-268	34,61 34,70	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_2$	3418, 3340-2900, 2140
7ж	3,4-F ₂	62(A) 58(B)	238-240	30,53 30,70	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6\text{F}_2$	3420, 3345-2900, 2140
7з	3-Cl	63(A) 60(B)	258-260	30,81 30,90	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_6\text{Cl}$	3416, 3332-2900, 2120
7и	3,4-Cl ₂	59(A) 55(B)	265-267	27,36 27,50	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6\text{Cl}_2$	3450, 3369-2900, 2130
7і	2,5-Me ₂	64(A) 60(B)	268-270	31,55 31,70	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6$	3468, 3284-2900, 2128
9а	H	58(A) 54(B)	268-270	27,22 27,30	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$	3333, 2899, 1682, 1637,1546
9б	4-Me	57(A) 52(B)	254-256	25,81 25,90	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$	3400, 2900, 1680, 1645, 1544
9в	4-Cl	56(A) 52(B)	266-268	24,01 24,20	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{Cl}$	3362, 2850, 1668, 1632,1536

Оскільки вірогідним механізмом реакції формування азолопіримідинів (7, 9) є початкове приєднання за Міхаелем амініотріазолу (1) до активованого подвійного зв'язку бензиліденпохідних (2,5) з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією, то необхідність більш жорстких умов проведення реакції для бензиліденпохідних ціанооцтового ефіру (5) порівняно з бензиліденпохідними малонодинітрилу (2) обумовлена більшим електронегативним впливом нітрильної групи, ніж складноефірної, що сприяє активації подвійного зв'язку.

Будову синтезованих сполук доведено даними ІЧ-, ЯМР ¹H - спектроскопії та елементним аналізом (табл. 1, 2). Експериментально вста-

новлений елементний склад точно відповідає структурі 9, разом з тим наведеним даним для структури 7 відповідає і структура 8.

В ІЧ-спектрах продуктів 7 представлені смуги поглинання асоційованих аміно- та іміногруп (3460-3416 та 3348-3290 cm^{-1} відповідно), про наявність в усіх отриманих сполуках нітрильної групи свідчить низькоінтенсивна характеристична смуга поглинання при 2100-2200 cm^{-1} ; смуги валентних коливань зв'язку С=C дигідропіримідинового циклу знаходяться в ділянці 1672-1695 cm^{-1} ; смуги валентних коливань при 1600 cm^{-1} дозволяють розпізнати ароматичний цикл. Порівняно зі спектрами сполук 7 у спектрах сполук 8 відсутні смуги поглинання нітрильної групи, та з'являються смуги обумовлені валентни-

ми коливаннями карбонільних груп (амід-1) при 1605-1700 см⁻¹

У спектрах ЯМР ¹H синтезованих сполук присутні сигнали протонів: арильного кільця, замісників, NH₂ та NH груп, сигнали протонів метилових груп у другому положенні тріазольного циклу та у сьомому положенні (7) піримідинового циклу (табл. 2). Порівнюючи спектри сполук 9 із спектрами сполук 7, було відзначено суттєве

зміщення імінного протону сполук 9 в ділянці слабкого поля (на 2,2-3,0 м.д.), що обумовлено його амідним характером та є типовим для азолопіримідинів, що містять фрагмент NH-C=O [8]. Цей факт ще раз підтверджує, що направленість формування піримідинового циклу відповідає запропонованому механізму реакції. Також з'являються синглетні сигнали метиленової групи в області 3,5-3,8 м.д.

Таблиця 2. Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин

Сполука	NH 1H, c	CH-2 1H, c	Ar-H	NH ₂ 2H, c	CH-7	Сигнали протонів інших функціональних груп
7a	8,75	7,72	7,45-7,25, м, 5H	7,19	5,32, 1H, c	-
7б	8,72	7,69	7,30-7,15, м, 4H	7,10	5,25, 1H, c	2,25, 3H, c, CH ₃
7в	8,75	7,69	7,45, 2H, д, 3,5-H 7,30, 2H, д, 2,6-H	7,23	5,34, 1H, c	-
7г	8,74	7,70	7,44, 2H, д, 3,5-H 7,29, 2H, д, 2,6-H	7,22	5,34, 1H, c	-
7д	8,72	7,71	7,42-7,23, м 4H	7,20	5,25, 1H, c	3,76, 3H, c, OCH ₃
7е	8,75	7,68	7,40-7,23, м, 4H	7,19	5,36, 1H, c	
7є	8,90	7,74	8,25, 2H, д, 3,5-H 7,55, 2H, д, 2,6-H	7,31	5,55, 1H, c	
7ж	9,30	8,80	7,75-7,35, м, 3H	7,28	5,39, 1H, c	
7з	8,73	7,71	7,72-7,28, м, 4H	7,20	5,31, 1H, c	
7и	8,79	7,71	7,49-7,36, 2H, м, 2,5-H 7,32-7,25, 1H, д, 6-H	7,15	5,35, 1H, c	-
7і	8,74	7,70	7,40-7,24, м, 3H	7,18	5,32, 1H, c	2,28, 6H, c, 2CH ₃
9a	12,21	8,00	7,55-7,25, м, 5H	7,10	-	3,71, 2H, c, CH ₂
9б	12,30	7,80	7,45, 2H, д, 3,5-H 7,20, 2H, д, 2,6-H	6,90	-	3,78, 2H, c, CH ₂ 2,15, 2H, c, CH ₃
9в	12,33	7,88	7,45, 2H, д, 3,5-H 7,30, 2H, д, 2,6-H	7,00	-	3,73, 2H, c, CH ₂

Результати фармакологічних досліджень протисудомної активності на моделі аудіогенних судом показали, що синтезовані сполуки перевищують або знаходяться на рівні препарату порівняння ламотриджину.

Результати й обговорення. ІЧ-спектри одержаних сполук записані на приладі «Spectrum-M-82» в таблетках KBr, концентрація речовини – 1%. Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин знято на приладі Varian Mercury-VX-200 (робоча частота 200 МГц), розчинник – ДМСО – d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі д (м.д.).

Загальна методика синтезу похідних 5-аміно-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилу (7 а-і).

Метод А. Суміш 0,01 моль 3-аміно-1,2,4-тріазолу та 0,01 моль відповідного бензиліденпохідного малалонодинітрилу розчиняють у 10 мл етанолу, додають 3-4 краплі триетиламіну та кип'ятять протягом 2 годин. Отриманий осад відфільтровують, сушать та кристалізують із ДМФА.

Метод Б. Суміш 0,01 моль 3-аміно-1,2,4-тріазолу та 0,01 моль малалонодинітрилу розчиняють у 10 мл етанолу, додають 0,01 моль відповідного бензальдегіду, 3-4 краплі триетиламіну та кип'ятять протягом 3 годин. Осад, що виділився, відфільтровують, сушать та кристалізують із ДМФА.

Загальна методика синтезу похідних 6-амінометил-7-феніл-1,2,4-тріазоло[1,5-а]піримідин-5(4Н)-онів (9 а-в).

Метод А. Суміш 0,01 моль 3-аміно-1,2,4-тріазолу та 0,01 моль відповідного бензиліденпохідного ціанооцтового ефіру розчиняють у 2 мл ДМФА, додають 3-4 краплі триетиламіну та кип'ятять протягом 5-6 годин, до гарячого розчину додають 5 мл 2-пропанолу. Осад, що виділився, відфільтровують, промивають 2-пропанолом, сушать. Кристалізують із ДМФА.

Метод Б. Суміш 0,01 моль 3-аміно-1,2,4-тріазолу та 0,01 моль малалонодинітрилу розчиняють у 2 мл ДМФА, додають 0,01 моль відповідного бензальдегіду, 3-4 краплі триетиламіну та кип'ятять протягом 6 годин. Осад, що виділився, відфільтровують, сушать. Кристалізують із ДМФА.

Висновки. 1. Взаємодією 3-аміно-1,2,4-тріазолу з бензиліденпохідними малондинітрилу та ціанооцтового ефіру, а також з їх синтетичними попередниками – заміщеними бензальдегідами, малондинітрилом та ціанооцтовим ефіром в умовах трикомпонентної конденсації, синтезовано похідні 5-аміно-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]-тріазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонітрилів та

6-амінометил-7-феніл-1,2,4-тріазоло[1,5-а]пиримидин-5(4Н)-онів відповідно.

2. Структуру синтезованих сполук підтверджували методом ІЧ-, ЯМР ¹Н-спектроскопії, даними елементного аналізу.

3. Проведено фармакологічні дослідження протисудомної активності синтезованих сполук.

Література

1. Kaplancikli Z. A., Turan-Zitouni G., Ozdemir A. et al. New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – P. 155-159.
2. Ezababi I.R., Camoutsis C., Zoumpoulakis P. et al. Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformation studies // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16, №3. – P. 1150-1161.
3. Ozdemir A., Turan-Zitouni G., Kaplancikli Z. A. et al. Synthesis of some 4-arylidenamino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their antituberculosis activity // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2007. – Vol. 22, №4. ? P. 511-516.
4. Chen J., Sun X., Chai K. et al. Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxyphenyl)-3-ethyl-4H-1,2,4-triazoles as open-chain analogues of 7-alkoxy-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines // Bioorg. Med. Chem. - 2007. - Vol. 15, №21 - P. 6775-6781

5. Labanauskas L., Udrenaitė E., Gasdelis P. Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity // Farmaco. - 2004. - Vol. 59, №4. - P. 255-259
6. Baraldi P. G., Cavviari B., Spallutto G. et al. Design, synthesis and biological evaluation of a second generation of pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidines as potent and selective A_{2A} adenosine receptor antagonists / / J. Med. Chem. - 1998. - Vol. 41. - P. 2126
7. Липсон В.В., Десенко С.М., Орлов В.Д. и др. Циклоконденсация 3-амино-1,2,4-триазолов с эфирами замещенных коричневых кислот и ароматическими передельными кетонами // ХГС. – 2000. – №11. – С. 1542-1549.
8. Липсон В.В., Десенко С.М., Бородин В.В. и др. 2-Метилтио-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидин-5- и 7-оны // ХГС. – 2005. – № 2. – С. 246-251.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА

А.И. Северина, Л.А. Перевода, В.А. Георгиянц

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: осуществлен синтез производных 5-амино-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонітрилов и 6-амінометил-7-феніл-1,2,4-тріазоло[1,5-а]пиримидин-5(4Н)-онов. Синтезированные соединения проявили значительную противосудорожную активность.

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-триазол, пиримидин, противосудорожная активность.

SYNTHESIS AND ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE DERIVATIVES

A.I. Severina, L.A. Pehoda, V.A. Georgiyanc

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the derivatives of 5-amino-7-phenyl-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbonitriles and 6-aminomethyl-7-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-ones have been synthesized. Compounds synthesized showed high anticonvulsant activity.

Key words: synthesis, 1,2,4-triazole, pyrimidine, anticonvulsant activity.