

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком  
УДК 54.057:547.792

## ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ АЛКІЛОВАНИХ ПОХІДНИХ 3-МЕРКАПТО-4-АМІНО-5-(3-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ-4Н

© Н. Б. Саїдов<sup>1</sup>, В. А. Георгіянц<sup>2</sup>, К. Ю. Ліпакова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Таджицький національний університет, Душанбе

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків

<sup>3</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

**Резюме:** з метою синтезу нових біологічно активних речовин запропоновано та реалізовано препаративну методику синтезу алкілованих похідних 3-меркапто-4-аміно-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу-4Н. В умовах конденсації Пааля-Кнора дією диметокситетрагідрофурану в оцтовій кислоті аміногрупу у першому положенні модифіковано у пірольний фрагмент. За даними PASS-прогнозу, синтезовані речовини мають потенціал як протисудомні, снодійні та інгібітори MAO.

Прогноз фармакологічної активності дозволив спланувати скринінг синтезованих речовин як потенційних ЦНС-агентів.

**Ключові слова:** 3-меркапто-4-аміно-1,2,4-тріазол, похідні, синтез, реакція Пааля Кнора, прогноз активності.

**Вступ.** За даними наукових публікацій останніх років науковцями у галузі фармацевтичної хімії приділяється пильна увага похідним 1,2,4-тріазолу. Зокрема, надбанням українських вчених став лікарський препарат «Тіотріазолін», ефективність якого доведена численними експериментальними дослідженнями [1–3]. Крім того, вже завоювали прихильність лікарів України та світу ефективні протигрибкові засоби, що містять цей фрагмент – флуконазол, ітраконазол, воріконазол, терконазол та інші [4, 5].

Нами проведено ряд експериментальних досліджень з цілеспрямованого синтезу потенційних біологічно активних речовин серед 4,5-заміщених похідних 3-меркапто-1,2,4-тріазолу, що виявили в досліджах на тваринах різні види фармакологічної активності [6–9].

Перспективними в плані пошуку потенційних протипухлинних агентів виявились похідні 3-меркапто-4-аміно(піроліл-1)-5-(3-метилфеніл)-1,2,4-тріазолу-4Н [9], що стало передумовою для планування подальших досліджень, а саме дослідження впливу на фармакологічну активність заміни в арильному залишку метильного замісника на метоксигрупу.

**Методи дослідження.** Спектри ЯМР<sup>1</sup>H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – ТМС, дані елементного аналізу відповідають розрахунковим даним.

**4-Аміно-3-меркапто-5-(3'-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол(4Н) 5.** Синтезовано за методикою [9]. Вихід 72 %, Т. пл. 158–60 °С. Спектр ПМР: 13,18, 1H, с, SH; 7,44-7,21, 4H, м, Ar-H; 5,41, 2H, s, NH<sub>2</sub>; 3,22, 3H, с, CH<sub>3</sub>.

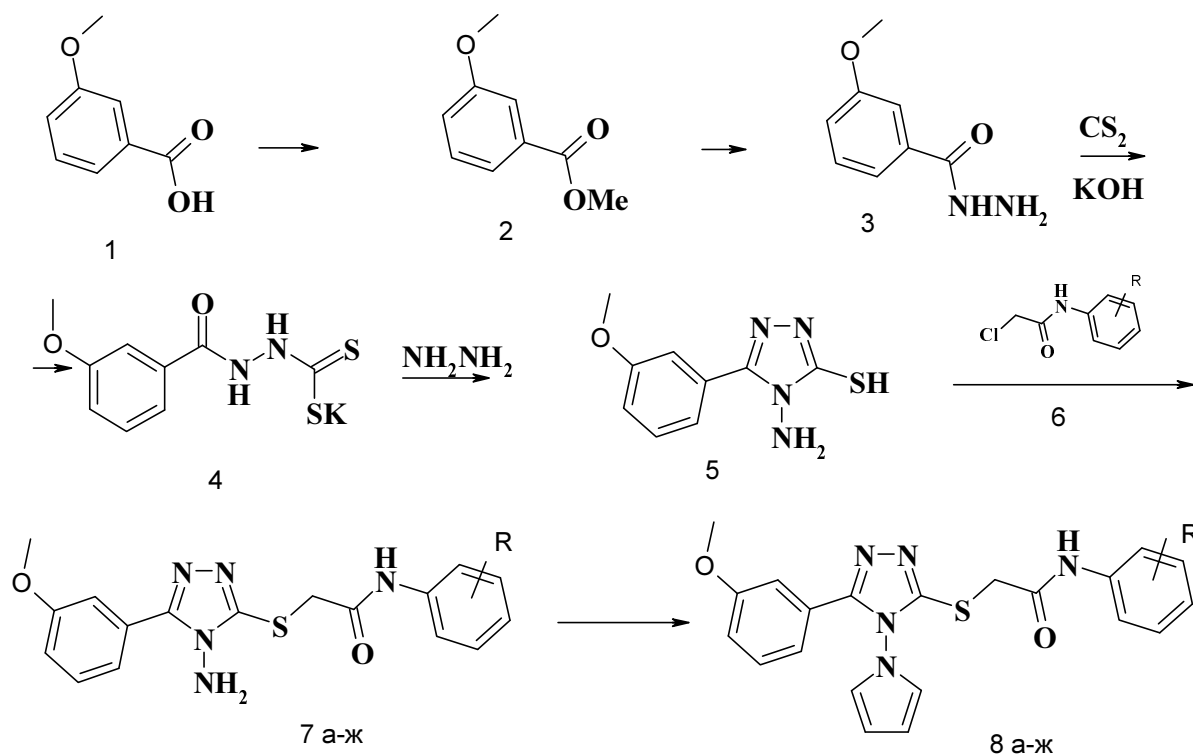
**4-Аміно-5--(3'-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол(4Н)-3-ілтіоацетаніліди (7а-ж, табл.1) (загальна методика).** До розчину 0.002 Моль **5** в 20 мл етанолу додають 20 мл 0,002М водного розчину калію гідроксиду. До одержаного розчину при перемішуванні додають розчин 0,002 Моль відповідного хлорацетаніліду **6**. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години, після чого виливають в 200 мл води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать, перекристалізують з етанолу.

**2-[5-(3'-метоксифеніл-4-(1Н-1-піроліл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаніліди (8а-ж, табл.1) (загальна методика).** До розчину 0.005 Моль **7а-ж** в 40 мл оцтової кислоти додають 0,005 Моль 2,5-диметокситетрагідрофурану. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджують та виливають в 200 мл води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать, перекристалізують з етанолу.

**Результати й обговорення.** Синтез ключового напівпродукту – 3-меркапто-4-аміно-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу-4Н **5** здійснено за запропонованим нами раніше методом [9], а саме з використання як вихідної речовини гідразиду 3-метоксибензойної кислоти (схема 1).

Одержаний за реакцією естерифікації вихідної кислоти **1** етиловий естер **2** піддавали гідразиднолізу. Гідразид 3-метоксибензойної кислоти **3** при взаємодії з сірковуглецем в лужному середовищі утворював, відповідно, калій дитіокарбазинат **4**, що при обробці надлишком гідразин гідрату перетво-

Схема 1



рюється на ключовий інтермедіат – 3-меркапто-4-аміно-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-4Н 5. Подальше алкілування меркаптогрупи анілідами хлороцтової кислоти приводить до сполук **7а-ж**. Модифікацію аміногрупи у пірольний фрагмент здійснено за реакцією Пааля-Кнора дією диметокситетрагідрофурану в оцтовокислому середовищі, в результаті чого одержані відповідні піролозаміщенні **8а-ж**. Про препаративність застосованих методик свідчать відносно високі виходи цільових продуктів (табл.1).

Таблиця 1. Виходи температури плавлення синтезованих речовин

Сполука	R	R <sup>1</sup>	Вихід, %	Т. пл, °С
7а	3-Ме	H	67,7	145-7
7б	4-Ме	H	72,3	146-8
7в	4-OEt	H	71,8	207-9
7г	4-COMe	H	65,9	189-91
7д	4-COOMe	H	70,4	179-81
7е	2-Cl	3-Cl	73,2	102-4
7ж	3-Cl	4-F	74,2	222-4
8а	3-Ме	H	81,1	186-8
8б	4-Ме	H	79,1	194-6
8в	4-OEt	H	77,4	184-6
8г	4-COMe	H	80,2	266-8
8д	4-COOMe	H	79,1	248-50
8е	2-Cl	3-Cl	82,7	157-9
8ж	3-Cl;	4-F	76,5	193-5

Зареєстровані спектри ЯМР<sup>1</sup>H виявили основні протонівмісні групи синтезованих нами речовин і дозволили надійно підтвердити хімічні перетворення (табл. 2, 3).

Так, про успішне алкілування меркаптогрупи проміжної речовини 6 свідчить зникнення сигналу цієї групи при 13,18 м.ч. у спектрах речовин **7а-ж** та поява натомість сигналів протонів замісника – синглетних сигналів амідних протонів при 10,18–10,59 м.ч., тіометиленової групи – при 4,13–4,26 м.ч. На спектрах вихідної речовини та її алкілованих похідних присутній синглет при 5,56–5,73 м.ч., що свідчить про присутність аміногрупи в 4 положенні тріазольного кільця. Цей сигнал очікувано зникає при хімічному перетворенні сполук **7 а-ж** у сполуки **8 а-ж** (табл. 2). Натомість у спектрах пірольних похідних **8 а-ж** з'являються сигнали магнітно-еквівалентних метинових протонів пірольного кільця – дублет (протони положень 2,5) та триплет (дублети положень 3,4). Як видно з даних таблиці 3, резонанс триплетного сигналу здебільшого накладається на такий ароматичних протонів арильних замісників. Крім того, всі речовини місять у спектрі сигнал протонів метоксигрупи при 3,63–3,97 м. ч. (табл. 2, 3).

Традиційно для оптимізації фармакологічного скринінгу нами було проведено PASS-прогноз їх вірогідної активності [10] та відзначено перспективність дослідження синтезованих ре-

**Таблиця 2.** Сигнали протонів в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H сполук 7а-ж, σ, м.ч.

Сполука	NH, с, 1H	Ar-H	NH <sub>2</sub> , 2H, с	S-CH <sub>2</sub> , с, 2H	OCH <sub>3</sub> , 3H, с	Сигнали інших протонів
7а	10,26	7,56, 2H, т, 7,43, 2H, м, 7,18, 2H, м, 7,08, 1H, т, 6,88, 1H, д	5,71	4,14	3,82	2,28, 3H, с, CH <sub>3</sub>
7б	10,27	7,52 – 7,13, 8H, м	5,72	4,14	3,82	2,26, 3H, с, CH <sub>3</sub>
7в	10,22	7,50, 4H, м, 7,21, 1H, д, 7,09, 1H, т, 6,89, 2H, д	5,73	4,13	3,97	3,83, 2H, кв, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 1,32, 3H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
7г	10,18	7,31, 4H, м, 7,20, 1H, д, 7,11, 3H, м	5,77	4,25	3,65	2,53, 3H, с, CH <sub>3</sub>
7д	10,21	7,48, 4H, м, 7,19, 1H, д, 7,09, 1H, т, 6,87, 2H, д	5,64	4,26	3,66	3,83, 3H, с, OCH <sub>3</sub>
7е	10,21	7,86, 1H, д, 7,44, 5H, м, 7,19, 1H, д, 7,09, 1H, т	5,56	4,23	3,63	-
7ж	10,59	7,95, 1H, д, 7,52 – 7,13, 7H, м	5,72	4,17	3,82	-

**Таблиця 3.** Сигнали протонів в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H сполук 8а-ж, σ, м.ч.

Сполука	NH, с, 1H	Ar-H	Pyrrrole 2,5, 2H, т	Pyrrrole 3,4, 2H, т	S-CH <sub>2</sub> , с, 2H	OCH <sub>3</sub> , 3H, с	Сигнали інших протонів
8а	10,32	7,46, 4H, м, 7,21, 1H, т, 6,97, 5H, м		6,12	4,21	3,66	2,49, 3H, с, CH <sub>3</sub>
8б	10,31	7,48, 4H, м, 6,96, 4H, м	7,14	6,10	4,20	3,66	2,26, 3H, с, CH <sub>3</sub>
8в	10,24	7,49, 4H, м, 7,02, 4H, м, 6,96, 2H, д		6,10	4,17	3,65	3,96, 2H, кв, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 1,28, 3H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8г	10,74	7,96, 2H, д, 7,72, 2H, д, 7,44, 2H, м, 6,98, 4H, м		6,11	4,25	3,65	2,53, 3H, с, CH <sub>3</sub>
8д	10,75	7,96, 2H, д, 7,75, 2H, д, 7,45, 2H, м, 6,99, 4H, м		6,10	4,26	3,66	3,83, 3H, с, OCH <sub>3</sub>
8е	10,15	7,78, 1H, д, 7,38, 4H, м, 6,99, 4H, м		6,11	4,27	3,65	-
8ж	10,64	7,88, 1H, д, 7,42, 4H, м, 6,96, 4H, м		6,11	4,20	3,65	-

човин на наявність у них здатності пригнічувати моноаміноксидазу та інші види впливу на ЦНС, зокрема протисудомний та снодійний.

**Висновки.** 1. З метою спрямованого синтезу біологічно активних речовин одержано групу

похідних 3-меркапто-4-аміно-5-(3-метокси-феніл)-1,2,4-тріазолу-4Н та здійснено модифікацію аміногрупи у пірольний залишок.

2. Структуру синтезованих речовин доведено даними спектроскопії ЯМР<sup>1</sup>H.

### Література

1. Антиишемическая эффективность тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования / В. А. Визир, И. Н. Волошина, А. В. Демиденко [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 14–18.
2. Бирик Е. Ю Тиотриазолин – потенциальное лекарственное средство с детоксикационной активностью / Е. Ю. Бирик, К. А. Фомина, М. В. Ющак // Украинский медицинский альманах. – 2009. – Т.12, № 1. – С. 213–217.
3. Регада М. С. Вплив препарату тиотриазолину на активність ферментів антиоксидантного захисту та показники ліпопероксидації в легенях за умов формування експериментального алергічного альвеоліту / М. С. Регада, М. Л. Байда // Український журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 1 (34). – С. 33–36.
4. Компендиум 2013. – К. : Морион, 2013. – Режим доступа [http://compendium.com.ua/use\\_introduction](http://compendium.com.ua/use_introduction)

5. Sharma V. Triazoles in Antifungal Therapy: A Review / V. Sharma, R. Bhatia // Int. J. Res. Pharm. Biomed. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 417–427.
6. Saidov N. B. Synthesis, physico-chemical properties and prognosos of the pharmacological activity of 4-phenyl-5-(1,2,3-benzotriazolyl-1)-3-mercapto-1,2,4-triazole(4H) derivatives / N. B. Saidov, I. M. Kadamov, V. A. Georgiyants // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т.10, вип.4 (40). – С. 25–28.
7. Saidov N. B. The synthesis of new 3-phenacylmethylthio-4-aryl-5-phenylaminomethyl-1,2,4-triazoles(4H) as potenyal neurotropic agents / N. B. Saidov, I. M. Kadamov, V. A. Georgiyants // ЖОрФХ. – 2013. – 11, № 1(41). – С. 44–48.
8. Планирование, синтез и фармакологическая активность алкильных производных 3-меркапто-4-фенил-5-ариламинометил-1,2,4-триазола-(4H) / Н. Б. Саидов, И. М. Кадамов, В. А. Георгиянц, А. В. Таран // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 11. – С. 11–15.

9. Саидов Н. Б. Синтез новых биологически активных веществ в ряду производных 3-меркапто-4-амино-5-(3-метилфенил)-1,2,4-триазола-4Н и продуктов их химических

превращений / Н. Б. Саидов, В. А. Георгиянц // Український медичний альманах. – 2014. – Т.17, № 1. – С. 46–49.  
10. [ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html](http://ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html)

## ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-4-АМИНО-5-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛА-4Н

Н. Б. Саидов<sup>1</sup>, В. А. Георгиянц<sup>2</sup>, Е. Ю. Липакова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Таджикский национальный университет, Душанбе

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков

<sup>3</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Резюме:** с целью синтеза новых биологически активных веществ разработана и реализована препаративная методика синтеза алкильных производных 3-меркапто-4-амино-5-(3-метоксифенил)-1,2,4-триазола-4Н. В условиях конденсации Пааля-Кнорра действием диметокситетрагидрофурана в уксусной кислоте аминогруппа в первом положении модифицирована в пиррольный фрагмент. Прогноз фармакологической активности позволил спланировать скрининг синтезированных соединений как потенциальных ЦНС-агентов.

**Ключевые слова:** 3-меркапто-4-амино-1,2,4-триазол, производные, синтез, реакция Пааля-Кнорра, прогноз активности.

## DIRECTED SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE ALKYL DERIVATIVES OF 3-MERCAPTO-4-AMINO-5-(3-METHOXYPHENYL)-1.2.4-TRIAZOLE-4H

N. B. Sayidov<sup>1</sup>, V. A. Heorhiyants<sup>2</sup>, K. Yu. Lipakova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tadzhik National University, Dushanbe

<sup>2</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv

<sup>3</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

**Summary:** for the synthesis of new biologically active compounds a preparative synthetic procedure of alkylated 3-mercapto-4-amino-5-(3-methoxyphenyl)-1.2.4-triazole-4H derivatives was elaborated and realized. Following Paal-Knorr condensation amino group at first position was modified into the pyrrole fragment by the action of dimetoxytetrahydrofuran in acetic acid. Prediction of pharmacological activity allowed to plan screening of the synthesized compounds as potential CNS-agents.

**Key words:** 3-mercapto-4-amino-1.2.4-triazole, derivatives, synthesis, Paal-Knorr reaction, activity prediction.

Отримано 26.08.14