

М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Ф. Г. Арсенян

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 2-N-,3-S-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-(4-БЕНЗИЛОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26.

Циклизацией замещенных тиосемикарбазидов в щелочной среде синтезированы соответствующие 3-тио-4-бензил(циклогексил, аллил)-5-(4-бензилоксифенил)-1,2,4-триазолы. Осуществлено 3-S-алкилирование последних этиленхлоргидрином, хлорацетамидом, 3-бром-4-метоксибензилхлоридом, хлоруксусной, 2-бромпропионовой и 2-бромкапроновой кислотами. Изучена реакция аминотетилирования и оксиметилирования. Получены 2-N-аминометил- и 2-N-оксиметилтриазолин-3-тионы. Исследована противоопухолевая активность синтезированных соединений.

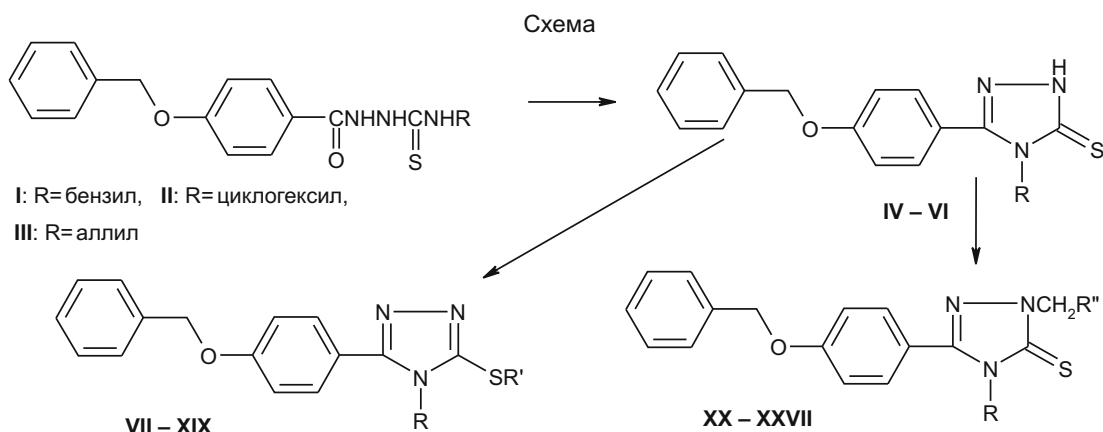
Ключевые слова: гидразид; изотиоцианат; тиосемикарбазид; S-алкилирование; N-аминометилирование; N-оксиметилирование; триазолинтион-3.

Ранее синтезированные нами 3-тио-4-фенил-5-[2-(4)-бензилоксифенил]-1,2,4-триазолы и их N- и S-замещенные производные по предварительным биологическим данным обладают противоопухолевой активностью [1]. В продолжение этих исследований и с целью поиска новых эффективных соединений в этом ряду, а также выявления возможной связи между их химическим строением и противоопухолевой активностью в настоящей работе предпринят синтез N- и S-замещенных производных вышеупомянутого гетероцикла, содержащих в положении 4 бензил-, циклогексил-, аллил-радикалы.

Синтезы осуществлены по схеме.

Для проведения намеченных синтезов в качестве исходных соединений служили 1,4-замещенные тиосемикарбазиды I – II, легко полученные нами нагрева-

нием гидразида 4-бензилоксибензойной кислоты с соответствующими бензил-, циклогексил-, аллилзотиоцианатами. Циклизация тиосемикарбазидов в 3-тио-1,2,4-триазолы IV – VI осуществлена кипячением в течение 2 ч в среде 4,5 % водного раствора едкого кали с последующим подкислением смеси уксусной кислотой. Изучено S-алкилирование триазолов IV – VI с этиленхлоргидрином, хлорацетамидом, 3-бром-4-метоксибензилхлоридом, хлоруксусной, 2-бромпропионовой, 2-бромкапроновой кислотами. Реакция с галогенкислотами проведена в водном растворе трехкратного избытка едкого кали, а в остальных случаях — в спиртовом растворе эквимолярного количества едкого кали. При этом S-замещенные триазолы VII – XIX были выделены с высокими выходами в хроматографически чистом состоянии.



IV: R = C₆H₅CH₂; V: R = циклогексил; VI: R = аллил; VII: R = C₆H₅CH₂; R' = CH₂CH₂OH; VIII: R = C₆H₅CH₂; R' = CH₂CONH₂;
IX: R = C₆H₅CH₂; R' = CH₂COOH; X: R = C₆H₅CH₂; R' = CH(CH₃)COOH; XI: R = C₆H₅CH₂; R' = CH(C₄H₉)COOH;
XII: R = циклогексил, R' = CH₂CH₂OH; XIII: R = циклогексил, R' = CH₂COOH; XIV: R = циклогексил, R' = CH(CH₃)COOH;
XV: R = аллил, R' = CH₂C₆H₃(3-Br-4-OCH₃); XVI: R = аллил, R' = CH₂CONH₂; XVII: R = аллил, R' = CH₂COOH;
XVIII: R = аллил, R' = CH(CH₃)COOH; XIX: R = аллил, R' = CH(C₄H₉)COOH; XX: R = аллил, R'' = OH; XXI: R = аллил, R'' = N-пиперидил;
XXII: R = аллил, R'' = N-морфолил; XXIII: R = C₆H₅CH₂, R'' = OH; XXIV: R = C₆H₅CH₂, R'' = N-пиперидил;
XXV: R = C₆H₅CH₂, R'' = N-морфолил; XXVI: R = циклогексил, R'' = OH; XXVII: R = циклогексил, R'' = N-пиперидил;
XXVIII: R = циклогексил, R'' = N-морфолил.

Характеристики соединений IV – XIX

Соединение	Выход, %	$T_{пл}$, °C	R_f	Брутто-формула
IV	90,0	214 – 215	0,55*	$C_{22}H_{19}N_3OS$
V	92,5	218 – 219	0,53*	$C_{21}H_{23}N_3OS$
VI	98,7	166 – 167	0,57*	$C_{18}H_{17}N_3OS$
VII	95,2	136 – 137	0,58**	$C_{24}H_{23}N_3O_2S$
VIII	78,8	167 – 168	0,56**	$C_{24}H_{22}N_4O_2S$
IX	98,8	183 – 184	0,52**	$C_{24}H_{21}N_3O_3S$
X	90,0	94 – 95	0,57**	$C_{25}H_{23}N_3O_3S$
XI	80,5	98 – 99	0,56**	$C_{28}H_{29}N_3O_3S$
XII	87,8	169 – 170	0,50**	$C_{23}H_{27}N_3O_2S$
XIII	75,5	181 – 182	0,54**	$C_{23}H_{25}N_3O_3S$
XIV	87,5	86 – 87	0,57**	$C_{24}H_{27}N_3O_3S$
XV	70,8	126 – 127	0,62*	$C_{26}H_{24}BrN_3O_2S$
XVI	80,0	169 – 170	0,56**	$C_{20}H_{20}N_4O_2S$
XVII	85,6	171 – 172	0,58**	$C_{20}H_{19}N_3O_3S$
XVIII	80,6	105 – 107	0,57**	$C_{21}H_{21}N_3O_3S$
XIX	92,5	63 – 64	0,60**	$C_{24}H_{27}N_3O_3S$

* система бензол — ацетон, 2:1;

** система бензол — ацетон — этанол, 1:1:0,25.

Аминотилрование триазолов IV, V проведено с применением вторичных аминов — пиперидина, морфолина в присутствии формалина в этаноле. Полученные 2-N-аминотил-1,2,4-триазолинтионы-3 (XXI, XXII, XXIV, XXV) — белые кристаллические вещества с более низкими температурами плавления по сравнению с исходными IV, V. 2-N-Оксиметильные производные XX, XXIII получены нагреванием в течение 1 ч IV, V в избытке формалина.

Все синтезированные соединения представляют собой хроматографически чистые кристаллические вещества, идентифицированные с помощью элементного анализа, а также ЯМР 1H спектров.

Характеристики соединений XX – XXVIII

Соединение	Выход, %	$T_{пл}$, °C	R_f *	Брутто-формула
XX	93,0	169 – 170	0,71	$C_{19}H_{19}N_3O_2S$
XXI	92,1	95 – 97	0,75	$C_{24}H_{28}N_4OS$
XXII	80,5	145 – 146	0,73	$C_{23}H_{26}N_4O_2S$
XXIII	75,0	99 – 100	0,70	$C_{23}H_{21}N_3O_2S$
XXIV	78,2	134 – 135	0,68	$C_{28}H_{30}N_4OS$
XXV	83,3	110 – 111	0,62	$C_{27}H_{28}N_4O_2S$
XXVI	72,5	206 – 207	0,70	$C_{22}H_{25}N_3O_2S$
XXVII	50,5	144 – 146	0,71	$C_{27}H_{34}N_4OS$
XXVIII	82,3	176 – 177	0,70	$C_{26}H_{32}N_4O_2S$

* Система бензол — ацетон, 2:1.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР 1H сняты на приборе “Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц в ДМСO-d₆, внутренний стандарт — ТМС. Температура плавления синтезированных соединений определялась на приборе Voetius (ГДР). Данные элементного анализа удовлетворяют вычисленным значениям.

1-(4-Бензилоксифенил)карбонил-4-бензил(циклогексил, аллил)-3-тиосемикарбазиды (I – III). Смесь 10 ммоль гидразида 4-бензилоксибензойной кислоты и 10 ммоль соответствующего бензил(циклогексил, аллил)изотиоцианата в 30 мл этанола кипятят в течение 4 – 5 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола.

I: выход 82,0 %, $T_{пл}$ 214 – 215 °C. $C_{22}H_{21}N_3O_2S$.II: выход 74,2 %, $T_{пл}$ 198 – 199 °C. $C_{21}H_{25}N_3O_2S$.III: выход 94,0 %, $T_{пл}$ 201 – 202 °C. $C_{18}H_{19}N_3O_2S$.

3-Тио-4-бензил-4-бензил(циклогексил, аллил)-5-(4-бензилоксифенил)-1,2,4-триазолы (IV – VI).

Данные спектров ЯМР 1H

Соединение	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., КССВ (J) Гц
V	1,03 – 1,17 (м, 1H), 1,21 – 1,38 (м, 2H), 1,57 – 1,85 (м, 5H) и 2,08 – 2,32 (м, 2H, C_6H_{11}), 4,31 (уш.т, 1H, J 11,9, CH, C_6H_{11}), 5,16 (с, 2H, OCH_2), 7,07 – 7,12 (м, 2H) и 7,27 – 7,46 (м, 7H, арил), 13,52 (ш, 1H, SH).
IX	3,95 (с, 2H, SCH_2), 5,11 (с, 2H, OCH_2), 5,25 (с, 2H, NCH_2), 6,99 – 7,05 (м, 4H) и 7,23 – 7,46 (м, 10H, арил), 11,86 (ш, 1H, COOH).
XII	1,14 – 1,35 (м, 3H), 1,63 – 1,70 (м, 1H), 1,78 – 1,90 (м, 4H) и 2,07 – 2,20 (м, 2H, C_6H_{11}), 3,35 (т, 2H, J 6,5, SCH_2), 3,76 (т.д, 2H, J ₁ 6,5, J ₂ 5,7, CH_2OH), 3,97 (т.т, 1H, J ₁ 12,4, J ₂ 3,7, CH, C_6H_{11}), 4,82 (т, 1H, J 5,7, OH), 5,16 (с, 2H, OCH_2), 7,08 – 7,13 (м, 2H) и 7,27 – 7,47 (м, 7H, арил).
XIV	1,13 – 1,37 (м, 3H), 1,63 – 1,70 (м, 1H), 1,79 – 1,92 (м, 4H) и 2,01 – 2,17 (м, 2H, C_6H_{11}), 1,65 (д, 3H, J 7,2, CH_3), 4,01 (т.т, 1H, J ₁ 12,4, J ₂ 3,5, CH, C_6H_{11}), 4,44 (к, 1H, J 7,2, CH_3), 5,16 (с, 2H, OCH_2), 7,08 – 7,13 (м, 2H, C_6H_4), 7,27 – 7,47 (м, 7H, арил).
XVI	3,86 (с, 2H, SCH_2), 4,63 (д.т, 2H, J ₁ 4,6, J ₂ 1,9, $CH_2CH=CH_2$), 4,96 (д.т, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 1,9, $CH_2CH=CH_2$), 5,15 (с, 2H, OCH_2), 5,28 (д.т, 1H, J ₁ 10,4, J ₂ 1,9, $CH_2CH=CH_2$), 5,98 (д.д.т, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 10,4, J ₃ 4,6, $CH_2CH=CH_2$), 6,95 (уш., 1H) и (уш., 1H, NH_2), 7,05 – 7,11 (м, 2H) и 7,52 – 7,57 (м, 2H, C_6H_4), 7,26 – 7,45 (м, 5H, C_6H_5).
XXI	2,71 – 2,76 (м, 4H, $N(CH_2)_2$), 1,34 – 1,43 (м, 2H) и 1,52 – 1,59 (м, 4H, $(CH_2)_3$), 4,71 (д.т, 2H, J ₁ 5,1, J ₂ 1,8, $CH_2CH=CH_2$), 5,01 (д.к, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 1,8, $CH_2CH=CH_2$), 5,05 (с, 2H, OCH_2), 5,16 (с, 2H, NCH_2), 5,23 (д.к, 1H, J ₁ 10,5, J ₂ 1,8, $CH_2CH=CH_2$), 5,94 (д.д.т, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 10,5, J ₃ 5,1, $CH_2CH=CH_2$), 7,06 – 7,11 (м, 2H) и 7,56 – 7,61 (м, 2H, C_6H_4), 7,27 – 7,45 (м, 5H, C_6H_5).
XXII	2,74 – 2,78 (м, 4H, $N(CH_2)_2$) и 3,57 – 3,61 (м, 4H, $O(CH_2)_2$), 4,72 (д.т, 2H, J ₁ 5,0, J ₂ 1,7, $CH_2CH=CH_2$), 5,02 (д.к, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 1,7, $CH_2CH=CH_2$), 5,08 (с, 2H, OCH_2), 5,16 (с, 2H, NCH_2), 5,23 (д.к, 1H, J ₁ 10,4, J ₂ 1,7, $CH_2CH=CH_2$), 5,93 (д.д.т, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 10,4, J ₃ 5,0, $CH_2CH=CH_2$), 7,07 – 7,12 (м, 2H) и 7,57 – 7,62 (м, 2H, C_6H_4), 7,27 – 7,45 (м, 5H, C_6H_5).
XXIII	5,12 (с, 2H, OCH_2), 5,33 (с, 2H, NCH_2), 5,53 (д, 2H, J 7,5, CH_2OH), 6,65 (т, 1H, J 7,5, OH), 6,99 – 7,04 (м, 2H), 7,07 – 7,11 (м, 2H) и 7,19 – 7,44 (м, 10H, арил).
XXV	2,78 – 2,81 (м, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,59 – 3,63 (м, 4H, $O(CH_2)_2$), 5,12 (с, 2H, NCH_2), 5,13 (с, 2H, NCH_2), 5,34 (с, 2H, OCH_2), 6,98 – 7,03 (м, 2H), 7,07 – 7,11 (м, 2H) и 7,22 – 7,43 (м, 10H, арил).

10 ммоль тиосемикарбазида I – III, 1 г едкого кали в 50 мл воды кипятят 2 ч. Раствор отфильтровывают, осаждают уксусной кислотой. Осадок фильтруют, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из 70 % этанола (табл. 1).

3-S-Замещенные 1,2,4-триазолы (VII, VIII, XII, XV, XVI). 0,14 г (2,5 ммоль) едкого кали растворяют в 15 мл этанола и прибавляют 2,5 ммоль триазола IV – VI. После растворения последнего добавляют 2,5 ммоль соответствующего хлорида. Смесь нагревают на водяной бане в течение 30 – 40 мин. Охлаждают, приливают 40 – 50 мл воды, оставляют на 10 – 12 ч. Отфильтровывают кристаллы, промывают водой, перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

[3-S-(Карбоксиметил-, 2-замещенные карбоксиметил)-1,2,4-триазолы (IX, X, XIII, XIV, XVII – XIX). К смеси 2,5 ммоль триазола IV – VI, 0,42 г (7,5 ммоль) КОН в 50 мл воды прибавляют соответствующей хлор-, 2-бромкислоты и кипятят 5 – 6 ч. Раствор отфильтровывают и осаждают уксусной кислотой. Через 12 ч кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

2-N-Аминометилентриазолинтioniны-3 (XXI, XXII, XXIV, XXV, XXVII, XXVIII). 5 ммоль 3-тиотриазола IV, V растворяют в 5 мл этанола, прибавляют 6 ммоль соответствующего амина, затем прибавляют при встряхивании 4 ммоль формалина. Смесь оставляют на 6 – 7 ч при 20 – 25 °С. Выпавший осадок фильтруют, перекристаллизовывают из 70 % этанола (табл. 2).

2-N-Гидроксиметилентриазолинтioniны-3 (XX, XXIII, XXVI). 5 ммоль 3-тиотриазола IV, V растворяют в 10 мл этанола и прибавляют постепенно 6 мл формалина. Смесь кипятят в течение 1 ч. Упаривают большую часть этанола, прибавляют 10 мл воды, фильтруют образовавшийся осадок и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

Данные ЯМР ¹H спектров соединений V, IX, XII, XIV, XVI, XXI – XXIII, XXV приведены в табл. 3.

Экспериментальная биологическая часть

Противоопухолевую активность соединений VII, IX, XII, XIII, XIV, XVI – XVIII, XXI, XXII, XXIV и XXV изучали на модели перевиваемой опухоли мышей саркоме 37, согласно [2, 3]. Для определения терапевтических доз предварительно в острых опытах была установлена максимально переносимая доза

(МПД) веществ при их внутривентральном введении [3]. Соединения испытывали в виде взвеси в 0,5 % растворе карбоксиметилцеллюлозы. В химиотерапевтических опытах спустя 4 дня после перевивки опухоли вещества вводили животным внутривентрально ежедневно в течение 6 дней в дозах 100 – 150 мг/кг (1/5 от МПД). Контрольные животные в те же сроки эксперимента получали эквивалентный объем растворителя. Через 24 ч после последней инъекции животных забивали, определяли терапевтический эффект по проценту торможения роста опухоли по отношению к контролю, согласно общеизвестной формуле [3]. Всего в опытах использовали 230 белых беспородных мышей с исходной массой 20 – 24 г. Статистическую обработку результатов проводили согласно методу Стьюдента — Фишера.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что среди 3-S-замещенных 1,2,4-триазолов относительно эффективными являются карбоксиметилсодержащие аналоги с циклогексил- и аллил-радикалами в положении 4 триазола (XIV и XVII), которые в дозе 150 мг/кг угнетают рост опухоли на 56 и 51 % ($p < 0,05$). Несколько меньшей активностью обладают соединения VIII, IX, X, XII, XIII и XVI (торможение роста саркомы 37 на 38 – 41 %, $p < 0,05$). Все исследованные производные 2-N-аминометилентриазолинтioniны (XXI, XXII, XXIV, XXV) проявляют слабое терапевтическое действие в отношении саркомы 37, ингибируя рост опухоли на 31 – 45 % ($p < 0,05$).

Таким образом, подобно ранее исследованным аналогам [1], некоторые вновь синтезированные производные 2-N- и 3-S-замещенных 5-(4-бензилоксибензил)-1,2,4-триазолов проявляют умеренное противоопухолевое действие в эксперименте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Григорян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджян, *Хим.-фарм. журн.*, **46**(7), 15 – 18 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(7), 402 – 405 (2012).
2. З. П. Софьяна, А. Б. Сыркин, *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).
3. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медгиз (1971).

Поступила 28.04.14

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTITUMOR ACTIVITY OF 2-N-, 3-S-SUBSTITUTED 5-(4-BENZYLOXYPHENYL)-1,2,4-TRIAZOLES

M. A. Kaldrikyan, R. G. Melik-Ohanjanyan*, and F. H. Arsenyan

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia

* e-mail: melik@raen.am

A series of 3-thio-4-benzyl(cyclohexyl, allyl) 5-(4-benzyloxyphenyl)-1,2,4-triazoles have been synthesized by cyclization of the corresponding substituted thiosemicarbazides in alkali medium. The S-alkylation of obtained 3-thio-4-substituted-1,2,4-triazoles was carried out with ethylene chlorhydrin, chloroacetamide, and chloroacetic, 2-bromopropionic, and 2-bromocaproic acids. A series of new 2-N-substituted aminomethylenes and oxymethylenetriazoline-3-thiones have been obtained by reactions of aminomethylation and oxymethylation. The antitumor activity of synthesized compounds was studied.

Keywords: hydrazide; isothiocyanate; thiosemicarbazide; S-alkylation; N- aminomethylation; N-oxymethylation; triazole-3-thione; antitumor activity.