

Н. Б. Саидов¹, В.А. Георгианц², Е. Ю. Липакова³**СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-4-АМИНО(ПИРРОЛИЛ-1)-5-(ТИЕНИЛ-2)-1,2,4-ТРИАЗОЛА(4Н)**¹ Таджикский национальный университет, Таджикистан, Душанбе; e-mail: narzullos@mail.ru² Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков; e-mail: vgeor@ukr.net³ Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина, Харьков

Разработан синтез 4-амино-5-(2-тиенил)-1,2,4-триазол(4Н)-3-илтиоацетанилидов, осуществлена их химическая модификация в 2-[5-(2'-тиенил-4-(1Н-1-пирролил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетанилиды. Для доказательства структуры синтезированных соединений использовали спектроскопию ЯМР ¹Н. Прогноз фармакологической активности показал вероятность влияния синтезированных соединений на ЦНС. Изучена противоопухолевая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола; тиоацетанилиды; синтез; противоопухолевая активность

В последние годы активно ведется целенаправленный поиск биологически активных веществ в ряду производных 1,2,4-триазола, обусловленный, в первую очередь, эффективностью уже применяемых лекарственных препаратов, а также данными о противогрибковом [1], антибактериальном [2–4], противовирусном [5] действии новых соединений.

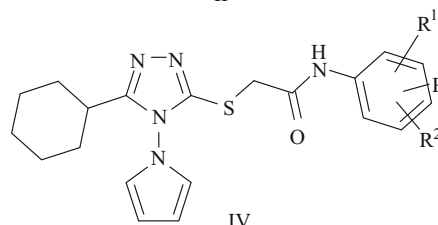
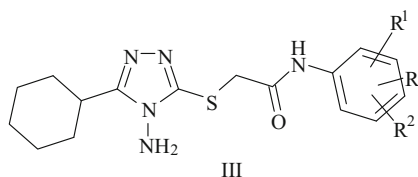
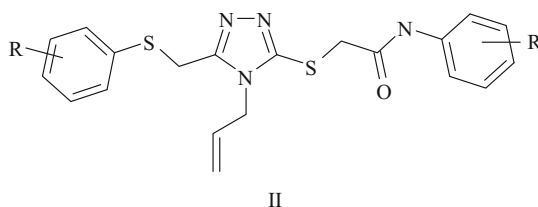
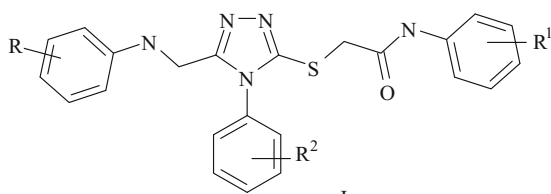
Нами установлено, что на проявление соединениями из группы 1,2,4-триазола разных видов фармакологической активности положительно влияет присутствие меркаптогруппы, алкилированной производными хлоруксусной кислоты. В частности, для некоторых таких производных (I, II) мы отметили наличие умеренной анальгетической, противосудорожной [6], значительной противоязвенной [7] активности. При этом на вид и силу фармакологического действия значительное влияние оказывают как заместители в амидной функции тиоацетамидного остатка, так и радикалы в 4 и 5 положении триазольного кольца. Интересными в фармакологическом плане оказались соединения, содержащие в положении 4 аминогруппу и пиррольный остаток, а также циклогексильный радикал в положении 5 (III, IV), для которых отмечено противоопухолевое действие [8, 9].

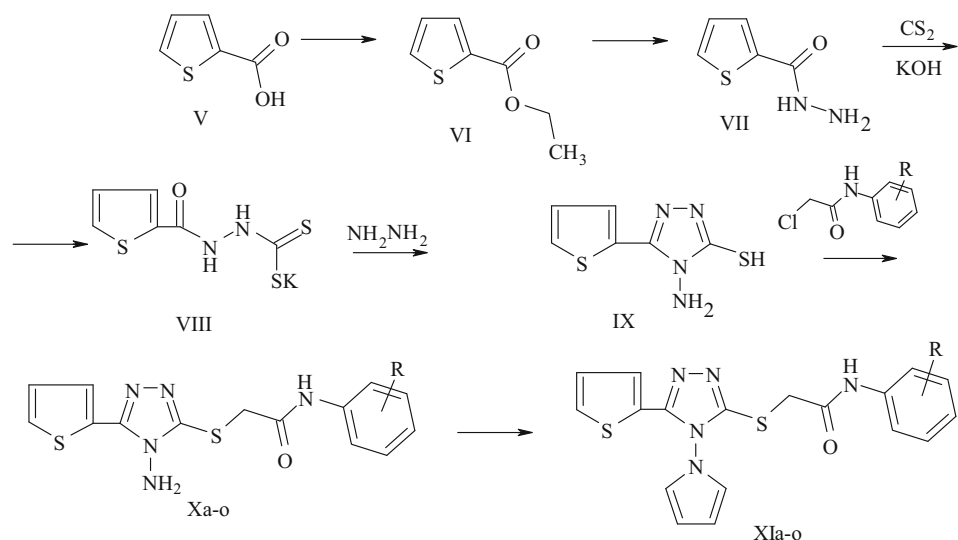
Продолжая исследования в данном ряду, мы планировали химическую модификацию веществ – синтез соединений, содержащих в своей структуре одно-

временно 3 гетероциклических фрагмента – 1,2,4-триазольный, пиррольный и тиенильный. Такое сочетание, на наш взгляд, может послужить предпосылкой для расширения спектра фармакологической активности целевых продуктов. Аналоги этих соединений проявили ранее антимикробное действие [7].

Для синтеза ключевого интермедиата (IX) мы использовали методику, описанную ранее в работах [8, 10]. Исходной для синтеза стала тиофен-2-карбоновая кислота (V), которую этерифицировали и полученный этиловый эфир (VI) подвергали гидразинолизу. Гидразид тиофенкарбоновой кислоты (VII) обрабатывали сероуглеродом в щелочной среде; продукт взаимодействия – соответствующий калий дитиокарбазинат (VIII) – циклизовали действием гидразин гидрата. Ключевой интермедиат 3-меркапто-4-амино-5-(тиофенил-3)-1,2,4-триазол-4-Н (IX) алкилировали амидами хлоруксусной кислоты в отработанных нами ранее условиях алкилирования меркаптогруппы [6]. Полученные в результате аминоксислотные Ха-н модифицировали в соответствующие пирролзамещенные XIа-о по реакции Пааля – Кнорра [11, 12] действием диметокситетрагидрофурана в среде уксусной кислоты (схема 1).

Реализация приведенной схемы синтеза позволила получить целевые аминоксислотные Ха-н и пирролилпроизводные XIа-н с удовлетворительными выходами (табл. 1),





что свидетельствует о препаративной доступности предложенной методики. Все синтезированные соединения – белые кристаллические вещества с четкими температурами плавления, не растворимы в воде, растворимы в большинстве органических растворителей. Чистоту подтверждали методом тонкослойной хроматографии.

Структура синтезированных соединений доказана данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H (табл. 2).

Анализ спектров ЯМР ^1H аминопроизводных Xa-n позволил выделить ряд общих сигналов. Об успешном алкилировании тиольной группы свидетельствует появление в спектрах сигналов протонов алкильных заместителей – синглета метиленовой группы в области 4,06 – 4,33 м.д., синглета протонов CONH при 9,49 – 10,82 м.д., сигналов ароматических протонов анилидных остатков, иногда накладывающихся на тиофеновые, а также сигналы заместителей в бензольных кольцах анилидных остатков. Наличие тиенильного остатка подтверждается наличием в спектрах сигналов, соответствующих 3 его протонам – 2 дублетных, как правило, при 7,90 и 7,78 м.д. и одного триплетного – при 7,29 м.д. [13, 14]. Наложение этих сигналов на сигналы ароматических протонов не всегда позволяет четко их разделить (табл. 2).

При преобразовании аминогруппы в положение 1 в пиррольный остаток соответствующие изменения наблюдаются и в спектрах ЯМР ^1H . В них появляются дополнительно сигналы ароматических магнитноэквивалентных пар протонов пиррольного остатка, а сигнал протонов аминогруппы соответственно исчезает. Следует отметить, что и в этом случае трудно дифференцировать ароматические протоны бензольных, тиофеновых и пиррольных колец из-за их плотного наложения (табл. 2).

Для планирования фармакологического скрининга нами осуществлен прогноз фармакологической активности синтезированных соединений с использованием программы PASS [15, 16]. Спектр наиболее вероятных видов фармакологической активности ($P_a > 0,5$) для аминопроизводных Xa-o и их пиррольных последователей XIa-o оказался идентичным. Соединения обеих групп характеризовались возможностью быть антагонистами моноаминоксидазы (МАО) и 5НТ-рецепторов, аминопроизводные X, кроме того, – ингибировать NO-синтазу.

Таблица 1
Физико-химические характеристики соединений Xa-o и XIa-o

Соединение	R	R ¹	R ¹	Выход, %	Т.пл., °С
Xa	3-Me	H	H	78,4	218 – 220
Xб	2-OMe	H	H	69,3	155 – 157
Xв	4-OMe	H	H	73,1	203 – 205
Xг	2-F	H	H	75,1	203 – 205
Xд	4-NO ₂	H	H	69,4	278 – 280
Xе	4-COOMe	H	H	70,8	232 – 234
Xж	3-COMe	H	H	81,2	188 – 190
Xз	3-Me	4-Me	H	75,2	202 – 204
Xи	2-Me	4-Me	6-Me	76,4	238 – 240
Xк	2-OMe	4-OMe	H	73,3	176 – 178
Xл	3-OMe	4-OMe	H	82,4	197 – 199
Xм	2-Cl	6-Cl	H	76,3	233 – 235
Xн	3-Cl	4-F	H	77,8	251 – 253
Xо	3-CF ₃	4-Cl	H	72,2	223 – 225
XIa	3-Me	H	H	82,1	130 – 132
XIб	2-OMe	H	H	84,7	175 – 177
XIв	4-OMe	H	H	83,9	181 – 183
XIг	2-F	H	H	85,4	158 – 160
XIд	4-NO ₂	H	H	72,5	206 – 208
XIе	4-COOMe	H	H	81,1	246 – 248
XIж	3-COMe	H	H	77,7	237 – 239
XIз	3-Me	4-Me	H	81,5	167 – 169
XIи	2-Me	4-Me	6-Me	85,9	182 – 184
XIk	2-OMe	4-OMe	H	79,4	200 – 202
XIl	3-OMe	4-OMe	H	79,2	119 – 121
XIm	2-Cl	6-Cl	H	81,8	198 – 200
XIn	3-Cl	4-F	H	82,4	162 – 164
XIo	3-CF ₃	4-Cl	H	82,6	192 – 194

Химические сдвиги в спектрах ПМР синтезированных соединений

Соединение	CONH, 1H, с	Сигналы ароматических протонов (бензол, тиофен, пиррол)	NH ₂ , 2H, с	SCN ₂ , 2H, с	Остальные протоны
Ха	10,25	7,98, 1H, д (ТФ) 7,73, 1H, д (ТФ), 7,34, 2H, м, 7,19, 2H, м (+ТФ), 6,87, 1H, д	6,29	4,17	2,23, 3H, с, CH ₃
Хб	10,24	7,95, 2H, м, 7,73, 1H, д (ТФ), 7,21, 4H, м	6,29	4,09	3,81, 3H, с, OCH ₃
Хв	10,23	7,91, 1H, д (ТФ), 7,73, 1H, д (ТФ), 7,49, 1H, д, 7,23, 1H, т (ТФ), 6,87, 2H, д	6,29	4,06	3,81, 3H, с, OCH ₃
Хг	10,21	7,95, 2H, м, 7,73, 1H, д (ТФ), 7,21, 4H, м	6,29	4,20	-
Хд	10,98	8,24, 2H, д, 7,90, 1H, д (ТФ), 7,83, 2H, д, 7,73, 1H, д (ТФ), 7,23, 1H, т (ТФ)	6,29	4,22	-
Хе	10,71	7,93, 1H, д (ТФ), 7,90, 2H, д, 7,72, 3H, м, 7,22, 1H, т (ТФ)	6,29	4,19	3,81, 3H, с, OCH ₃
Хж	10,67	8,11, 1H, с, 7,79, 4H, м, 7,49, 1H, т, 7,24, 1H, т (ТФ)	6,29	4,15	2,56, 3H, с, CH ₃
Хз	10,08	7,94, 1H, д, 7,72, 1H, д, 7,28, 1H, с, 7,22, 1H, т, 7,09, 1H, д, 6,89, 1H, д	6,29	4,08	2,24, 6H, с, 2×CH ₃
Хи	9,49	7,89, 1H, с, 7,73, 1H, д, 7,23, 1H, д, 6,87, 2H, с	6,23	4,11	2,13, 9H, с, 3×CH ₃
Хк	10,79	7,90, 1H, д, 7,74, 1H, д, 7,65, 2H, д, 7,32, 1H, д, 7,23, 1H, т	6,29	4,18	3,51, 6H, с, 2×OCH ₃
Хл	10,08	7,92, 1H, д, 7,71, 1H, д, 7,29, 1H, с, 7,21, 1H, т, 7,09, 1H, д, 6,89, 1H, д	6,24	4,07	3,77, 6H, с, 2×OCH ₃
Хм	10,62	7,91, 1H, д, 7,72, 1H, д, 7,64, 2H, д, 7,29, 1H, д, 7,19, 1H, т	6,29	4,11	-
Хн	10,57	7,91, 2H, м, 7,73, 1H, д, 7,42, 2H, м, 7,24, 1H, т	6,29	4,12	-
Хо	10,82	8,19, 1H, с, 7,92, 1H, д, 7,82, 1H, д, 7,77, 1H, д, 7,72, 1H, д, 7,21, 1H, т	6,29	4,16	-
ХIа	10,25	7,72, 1H, д, 7,45 – 7,18, 5H, м, 7,09, 1H, т, 6,89, 1H, д, 6,39, 3H, м	-	4,16	2,27, 3H, с, CH ₃
ХIб	9,63	7,98, 1H, д, 7,75, 1H, д, 7,23, 2H, т, 7,08, 3H, м, 6,89, 1H, т, 6,38, 3H, м	-	4,19	3,84, 3H, с, OCH ₃
ХIв	10,18	7,77, 1H, д, 7,49, 2H, д, 7,24, 1H, т, 7,07, 1H, т, 6,89, 2H, д, 6,41, 3H, м	-	4,13	3,71, 3H, с, OCH ₃
ХIг	10,14	7,95, 1H, т, 7,79, 1H, д, 7,26 – 7,08, 6H, м, 6,39, 3H, м	-	4,21	-
ХIд	10,98	8,26, 2H, д, 7,83, 3H, м, 7,28, 2H, т, 7,08, 1H, т, 6,40, 3H, м	-	4,25	-
ХIе	10,27	7,88, 1H, д, 7,52, 2H, д, 7,34, 1H, т, 7,09, 1H, т, 6,89, 2H, д, 6,40, 3H, м	-	4,21	3,81, 3H, с, OCH ₃
ХIж	10,57	8,16, 1H, с, 7,79, 3H, м, 7,48, 1H, т, 7,27, 2H, т, 7,09, 1H, т, 6,40, 3H, м	-	4,20	2,51, 3H, с, CH ₃
ХIз	10,17	7,75, 1H, д, 7,28, 4H, м, 7,07, 1H, т, 6,72, 1H, с, 6,41, 3H, м	-	4,15	2,24, 6H, с, 2×CH ₃
ХIи	9,52	7,75, 1H, д, 7,26, 2H, т, 7,08, 1H, т, 6,85, 2H, с, 6,43, 3H, м	-	4,17	2,50, 3H, с, CH ₃ , 2,24, 6H, с, 2×CH ₃
ХIк	9,50	7,74, 2H, м, 7,26, 2H, м, 7,08, 1H, т, 6,61, 1H, д, 6,49, 1H, м, 6,39, 3H, м	-	4,15	3,81, 6H, с, 2×OCH ₃
ХIл	10,21	7,75, 1H, д, 7,26, 3H, м, 7,07, 2H, м, 6,91, 1H, д, 6,39, 3H, м	-	-	3,77, 6H, с, 2×OCH ₃
ХIм	10,29	7,75, 1H, д, 7,52, 2H, д, 7,35, 1H, т, 7,24, 2H, с, 7,07, 1H, т, 6,38, 3H, м	-	4,22	-
ХIn	10,52	7,88, 1H, д, 7,75, 1H, д, 7,42, 2H, м, 7,25, 2H, с, 7,09, 1H, т, 6,45, 3H, м	-	4,17	-
ХIo	10,79	8,15, 1H, д, 7,77, 3H, м, 7,27, 2H, м, 7,09, 1H, т, 6,42, 3H, м	-	4,20	-

ТФ – протоны тиофена.

Одно из синтезированных веществ (ХI л) отобрано Национальным институтом рака (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Programm (США) для прескрининга на противоопухолевую активность.

К сожалению, отобранное вещество не проявило значительной активности. Заслуживает внимания лишь снижение роста опухолевых клеток линии НОР-92 рака легких на уровне около 65 %, что, однако, недостаточно для дальнейшей перспективы этого соединения как потенциального противоопухолевого агента. В дальнейшем мы планируем изучить влияние синтезированных соединений на ЦНС в соответствии с прогнозом.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker-300, рабочая частота 300 МГц, растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Данные элементного анализа соответствуют расчетным. Исходный 3-меркапто-4-амино-5-(тиенил-2)-1,2,4-триазол (IX) получен по методике [10].

4-Амино-5-(2-тиенил)-1,2,4-триазол(4H)-3-илтиоацетанилиды (Ха-о) (общая методика). К раствору 0,002 моль IX в 20 мл этанола прибавляют 20 мл 0,002 М водного раствора КОН. К полученному раствору при перемешивании прибавляют раствор 0,002 моль соответствующего хлорацетанилида. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником

в течение 1 ч и помещают в 200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

2-[5-(2'-Тиенил-4-(1H-1-пирролил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетанилиды (XIa-o) (общая методика). К раствору 0,005 моль Ха-и в 40 мл уксусной кислоты добавляют 0,005 моль 2,5-диметокситетрагидрофурана. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и помещают в 200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

Экспериментальная биологическая часть

Эксперимент *in vitro* проводили на 60 линиях раковых клеток (лейкемии, меланомы, рака легких, толстого кишечника, ЦНС, яичников, почек, простаты, молочной железы) в концентрации 10^{-5} моль/л. Митотическую активность оценивали в соответствии со стандартной процедурой оценки митотической активности новых потенциальных биологически активных соединений [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. R. J. Singh and D. K. Singh, *J. Chem. Soc. Pak*, **32**, 235 – 239 (2010).
2. R. S. Joshi, P. G. Mandhane, A. V. Chate, et al., *Bul. Korean Chem. Soc.*, **31**, 2341 – 2344 (2010).

3. N. Aggarwala, R. Kumara, P. Durejaa and J. M. Khurana, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 4089 – 4099 (2011).
4. F. Zhang, Q. Wen, S.-F. Wang, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 90 – 95 (2014).
5. M. Abdel-Aziza, E. A. Beshra, I. M. Abdel-Rahman, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **77**, 155 – 165 (2014).
6. Н. Б. Саидов, И. М. Кадамов, В. А. Георгиянц и А. В. Таран, *Хим.-фарм. журн.*, **47**(11), 11 – 15 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(11), 581 – 585 (2013).
7. V. Georgiyants, L. Perekhoda, N. Saidov and I. Kadamov, *Eur. Chem. Bul.*, **3**, 466 – 471 (2014).
8. N. B. Saidov, V. A. Georgiyants and N. V. Garna, *Ж. орган. фарм. химии*, **11**, 33 – 37 (2013).
9. N. B. Saidov, V. A. Georgiyants and A. M. Demchenko, *Ж. орган. фарм. химии*, **12**, 43 – 46 (2014).
10. J. R. Reid and N. D. Heindel, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 925–926 (1976).
11. S. Khaghaninejad and Majid M. Heravi, *Advances Heterocycl. Chem.*, **111**, 96 – 146 (2014).
12. J. M. Lopchuk, *Progress Heterocycl. Chem.*, **24**, 169 – 204 (2012).
13. T. Kupka, R. Wrzalik, G. Pasterna, K. Pasterny, *J. Mol. Struct.*, **616**, 17 – 32 (2002).
14. E. Breitmaier, *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry*, John Wiley @ Sons Ltd, Chichester (2002).
15. [ibmc.msk.ru / PASS / PASSASS.html](http://ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html)
16. V. V. Poroikov, *Med. Chem. Res.*, **19** (S1), 30 (2010).
17. R. H. Shoemaker, *Nature Rev. Cancer*, **6**, 813 – 823 (2006).

Посупила 23.07.14

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF 3-MERCAPTO-4-AMINO(PYRROLYL-1)-5-(TIENYL-2)-1,2,4-TRIAZOLE (4H) AND THEIR PHARMACOLOGICAL POTENTIAL

N. B. Saidov^{1*}, V. A. Georgiyants^{2**}, and E. Yu. Lipakova³

¹ Tajik National University, Dushanbe, 734025 Tajikistan

² National University of Pharmacy, 61002 Kharkov, Ukraine;

³ Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education; 61000 Kharkov, Ukraine;

e-mail: * narzullos@mail.ru; ** vgeor@ukr.net

In continuation of the search for potential biologically active substances in a series of 1,2,4-triazoles, preparative method have been developed and a series of 4-amino-5-(2-thienyl)-1,2,4-triazole(4H)-3-ylthioacetanilides were synthesized, followed by their chemical modification into 2-[5-(2'-thienyl-4-(1H-1-pyrrolyl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetanilides. The structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR spectroscopy. Prognosis of pharmacological activity showed their probable impact on the CNS. One of the synthesized compounds has been studied *in vitro* for antitumor activity on 60 lines of cancer cells. Unfortunately, no significant activity of has been observed.

Keywords: 1,2,4-triazole derivatives; thioacetanilides; synthesis; antitumor activity.