

Е. Э. Клен¹, Ф. А. Халиуллин¹, А. А. Спасов², Н. Н. Макарова¹,
Л. Ф. Багаутдинова¹, Л. В. Науменко²

СИНТЕЗ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Взаимодействием 3,5-дибром-1,2,4-триазолов, содержащих тиетановый или тиетандиоксидный циклы, с тиогликолевой кислотой синтезированы 2-[1-(тиетанил-3)- и 2-[1-(1,1-диоксоетиетанил-3)-3-бром-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусные кислоты. Реакциями последних с аминами и щелочами получены соответствующие соли. Изучение гемореологической активности синтезированных соединений показало, что некоторые из них проявляют антиагрегантное действие в отношении эритроцитов сравнимое с активностью пентоксифиллина.

Нарушение реологических свойств крови, в частности, увеличение вязкости крови часто сопровождается заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В настоящее время для коррекции синдрома повышенной вязкости крови с успехом применяются ацетилсалициловая кислота, производные ксантина (пентоксифиллин) и др. [1]. Однако проблема поиска новых корректоров гемореологических нарушений является весьма актуальной.

В продолжение наших исследований [2], а также с целью поиска корректоров гемореологических нарушений разработаны способы синтеза 2-(3-бром-1,2,4-триазолил-5-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл в различных степенях окисления серы, и их солей.

2-[1-(Тиетанил-3)- (IIa) и 2-[1-(1,1-диоксоетиетанил-3)-3-бром-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусные кислоты (IIб) получают реакцией 1-(тиетанил-3)- (Ia) и 1-(1,1-диоксоетиетанил-3)-3,5-дибром-1,2,4-триазолов (Iб) с двукратным мольным избытком тиогликолевой кислоты в этаноле в присутствии гидроксида калия с выходами 50 – 60 %. Реакцией 2-[1-(тиетанил-3)- (IIa) и 2-[1-(1,1-диоксоетиетанил-3)-3-бром-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусных кислот (IIб) с аминами, гидроксидом натрия или гидроксидом калия получают соли 2-[1-(тиетанил-3)- и 2-[1-(1,1-диоксоетиетанил-3)-3-бром-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусных кислот (IIIa – p).

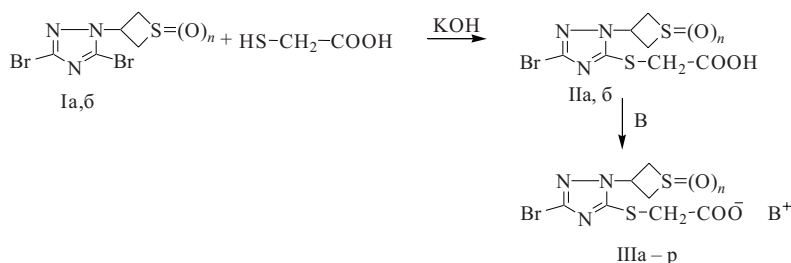
Индивидуальность соединений IIa, б, IIIa – p подтверждена методом ТСХ на пластинах Silufol с использованием в качестве подвижной фазы этанола. Пятна проявлялись в парах йода. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии.

В ИК-спектрах кислот IIa, б наблюдаются полосы поглощения С=О-связи при 1710 и 1728 см⁻¹ соответственно. Спектры солей IIIa – p содержат сильные полосы поглощения около 1400 и 1590 см⁻¹, обусловленные наличием карбоксилат-иона, а также группу небольших полос поглощения в интервале 2900 – 3042 см⁻¹, вызванных валентными колебаниями связей О–Н карбоксилат-иона и связей N–H амина.

В ЯМР ¹H спектрах кислот IIa, б кроме сигналов протонов тиетанового цикла в характерных областях наблюдаются сигналы протонов СН₂СО-группы остатка тиогликолевой кислоты в виде синглетов при 4,02 и 4,05 м. д. соответственно. ЯМР ¹H спектры солей IIIв, е, о, кроме сигналов протонов тиетанового цикла и тиогликолевой кислоты, содержат сигналы протонов остатков соответствующих аминов.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры получены на спектрометре “Инфра-ЛЮМ ФТ-02” в таблетках с бромидом калия. Спектры



$n = 0$ (Ia, IIa, IIIa – и), 2 (Iб, IIб, IIIк – p)

$\text{B}^+ = \text{Na}^+$ (IIIa, к), K^+ (IIIб, л), $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (IIIв),

$\text{H}_3\text{N}^+\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ (IIIг, м), $\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ (IIIд), $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (IIIе,н),

H_2N^+ (IIIж,о), H_3N^+ (IIIз, п), $\text{NH}_2^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (IIIи,р)

Таблица 1
Характеристики 2-[1-(тиетанил-3)- и 2-[1-(1,1-диоксотие-
танил-3)-3-бром-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусных кислот и их со-
лей (IIa, б, IIIa – p)

Соедине- ние	Выход, %	Т. пл., °C	Растворитель для кристаллизации	Брутто-формула
IIa	46	108 – 110	этанол	C ₇ BrH ₈ N ₃ O ₂ S ₂
IIб	53	212 – 214	этанол	C ₇ BrH ₈ N ₃ O ₄ S ₂
IIIa	97	214 – 216	вода/ацетон	C ₇ BrH ₇ N ₃ NaO ₂ S ₂
IIIб	82	235 – 237	вода/ацетон	C ₇ BrH ₇ KN ₃ O ₂ S ₂
IIIв	43	155 – 157	бутанол-1	C ₉ BrH ₁₅ N ₄ O ₃ S ₂
IIIг	85	159 – 160	пропанол-1	C ₁₁ BrH ₁₉ N ₄ O ₅ S ₂
IIIд	59	99 – 101	пропанол-2	C ₁₁ BrH ₁₉ N ₄ O ₄ S ₂
IIIе	44	149 – 150	пропанол-2	C ₁₄ BrH ₁₇ N ₄ O ₂ S ₂
IIIж	76	151 – 152	пропанол-2	C ₁₁ BrH ₁₇ N ₄ O ₃ S ₂
IIIз	60	206 – 207	бутанол-1	C ₁₃ BrH ₂₁ N ₄ O ₂ S ₂
IIIи	79	135 – 137	пропанол-2	C ₁₁ BrH ₁₉ N ₄ O ₂ S ₂
IIIк	34	145 – 147	вода/ацетон	C ₇ BrH ₇ N ₃ NaO ₄ S ₂
IIIл	47	243 – 245	вода/ацетон	C ₇ BrH ₇ KN ₃ O ₄ S ₂
IIIм	94	174 – 176	этанол	C ₁₁ BrH ₁₉ N ₄ O ₇ S ₂
IIIн	27	224 – 225	этанол	C ₁₄ BrH ₁₇ N ₄ O ₄ S ₂
IIIо	42	223 – 224	этанол	C ₁₁ BrH ₁₇ N ₄ O ₅ S ₂
IIIп	34	234 – 235	этанол	C ₁₃ BrH ₂₁ N ₄ O ₄ S ₂
IIIр	36	249 – 251	этанол	C ₁₁ BrH ₁₉ N ₄ O ₄ S ₂

ЯМР ¹H сняты на приборе “Bruker AM-300” с рабочей частотой 300 МГц в дейтерированном диметилсуль-
фоксиде. В качестве внутренних стандартов использо-
ваны сигналы растворителей. Характеристики синте-
зированных соединений IIa, б, IIIa – p приведены в
табл. 1, данные спектров — в табл. 2 – 3, результаты
элементного анализа на С, Н, N удовлетворяют вычис-
ленным значениям. Синтез исходных 1-(тиетанил-3)-
и 1-(1,1-диоксотие-танил-3)-3,5-дибром-1,2,4-триазолов
описан ранее [3, 4].

**2-[3-Бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолил-5-тио]-
уксусная кислота (IIa).** Смесь 0,89 г (3 ммоль) соеди-
нения Ia, 0,55 г (6 ммоль) тиогликолевой кислоты и
0,50 г (9 ммоль) гидроксида калия кипятят в 30 мл эта-
нола 2 ч. Раствор упаривают до сухого остатка. Оста-
ток растворяют в воде. К раствору добавляют разве-
денную серную кислоту до pH 3. Выделившийся оса-
док отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Аналогично получают 2-[3-бром-1-(1,1-диоксотие-
танил-3)-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусную кислоту
(IIб).

Таблица 2
Данные ИК-спектров синтезированных соединений (ν, см⁻¹)

Соеди- нение	C=O вал	COO ⁻ вал.	SO ₂ вал.	N–H вал., O–H вал.
IIa	1710	–	–	2560, 2660, 2950
IIб	1728	–	1139, 1313	2925, 2990, 3035
IIIa	–	1442, 1602	–	2960
IIIб	–	1437, 1632	–	2660, 2825, 2960
IIIг	–	1446, 1632	–	2940, 3100
IIIе	–	1436, 1558	–	2600, 2925
IIIк	–	1395, 1594	1231, 1320	2940
IIIл	–	1399, 1578	1216, 1332	2920
IIIн	–	1439, 1592	1142, 1320	2946, 3002, 3026
IIIо	–	1437, 1594	1143, 1319	2946, 3002, 3025
IIIп	–	1439, 1594	1143, 1319	2946, 3002, 3026

**Калиевая соль 2-[3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-
триазолил-5-тио]уксусной кислоты (IIIб).** Смесь
1,24 г (4 ммоль) кислоты IIa и 0,29 г (5,2 ммоль) гид-
роксида калия в 3 мл воды нагревают до растворения.
Охлаждают, прибавляют 50 мл ацетона. Выпавший
осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, су-
шат.

Аналогично получают соли: моноэтаноламмоние-
вую IIIв, трисаммониевую IIIг, бензиламмониевую
IIIе, диэтиламмониевую IIIи и трисаммониевую IIIм.

**Натриевая соль 2-[3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-
триазолил-5-тио]уксусной кислоты (IIIa).** Раствор
1,24 г (3 ммоль) кислоты IIa и 0,16 г (3,9 ммоль) гид-
роксида натрия в 20 мл этанола кипятят 0,5 ч. Охлаж-
дают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают
этанолом, сушат.

Аналогично получают соли: морфолиниевую IIIж,
циклогексиламмониевую IIIз, бензиламмониевую IIIн,
морфолиниевую IIIо, циклогексиламмониевую IIIп и
диэтиламмониевую IIIр.

**Диэтиламмониевая соль 2-[3-бром-1-(тиета-
нил-3)-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусной кислоты
(IIIд).** Раствор 1,24 г (3 ммоль) кислоты IIa и 0,41 г
(3,9 ммоль) диэтиланоламина в 20 мл этанола кипятят
0,5 ч. Раствор упаривают до сухого остатка. Остаток
промывают ацетоном, фильтруют. Сушат.

Аналогично получают соли: натриевую IIIк и кали-
евую IIIл.

Таблица 3
Данные ЯМР ¹H спектров синтезированных соединений (δ, м. д.)

Соединение	S(CH) ₂ 2H, м	S(CH) ₂ 2H, м	NCH 1H, м	CH ₂ CO 2H, с	Другие протоны
IIa	3,34 – 3,50	3,78 – 3,88	5,63 – 5,78	4,02	–
IIб	4,60 – 4,73	4,78 – 4,92	5,34 – 5,47	4,05	–
IIIв	3,34 – 3,45	3,78 – 3,89	5,60 – 5,77	3,73	2,78 – 2,82 (2H, т, ³ J 5,30 Гц, NCH ₂), 3,53 – 3,56 (2H, т, ³ J 5,29 Гц, OCH ₂)
IIIе	3,32 – 3,43	3,76 – 3,87	5,60 – 5,78	3,74	3,97 (2H, с, NCH ₂), 7,30 – 7,48 (5H, м, CH _{Ar})
IIIо	4,54 – 4,70	4,72 – 4,89	5,32 – 5,46	3,73	3,35 – 3,55 (8H, м, NCH ₂ , OCH ₂)

Таблица 4
Влияние соединений Шв – е, м, н на индекс агрегации эритроцитов крови *in vitro* ($M \pm m$)

Соединение	Индекс агрегации эритроцитов (Δ %)
Шв	9,25 \pm 9,25*
Шг	5,93 \pm 5,53*
Шд	13,93 \pm 10,01*
Ше	25,19 \pm 8,31*
Шм	— 15,66 \pm 3,05
Шн	— 14,12 \pm 2,61*
Пентоксифиллин	— 16,08 \pm 2,23*

* Данные достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$), t -критерий Стьюдента.

Экспериментальная биологическая часть

Гемореологическую активность соединений Шв – е, м, н изучали *in vitro* на гипертермической модели повышенной вязкости крови кроликов [5]. Изучаемые вещества добавляли к образцам крови в конечной концентрации 10^{-4} м/л за 10 мин до начала инкубации. В качестве препарата сравнения использовали пентоксифиллин в эквимолярной концентрации. В контрольные образцы добавляли 10 мкл теплого (37°C) физиологического раствора. Вязкость проб крови измеряли в сантипуазах (сПз) до и после инкубации на вискозиметре АКР-2 [6]. Влияние веществ на агрегацию эритроцитов оценивали по индексу агрегации, рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига 3 с^{-1} к вязкости крови при 100 с^{-1} [7]. Данные о влиянии соединений Шв – е, м, н на реологические свойства крови представлены в табл. 4.

SYNTHESIS AND RHEOLOGICAL ACTIVITY OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES

E. E. Klen¹, F. A. Khaliullin¹, A. A. Spasov², N. N. Makarova¹, L. F. Bagautdinova¹, and L. V. Naumenko²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, Russia;

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Reactions of 3,5-dibromo-1,2,4-triazoles containing thietane or thietane-1,1-dioxide with thioglycolic acid yielded 2-[1-(thietanyl-3)- or 2-[1-(1,1-dioxidothietanyl-3)-3-bromo-1,2,4-triazolyl-5-thio]acetic acids. Their salts have been also synthesized via reactions with amines and alkalis. Evaluation of the rheological properties showed that some of the synthesized compounds exhibited antiaggregant effect with respect to erythrocytes, which was comparable with the effect of pentoxifylline.

Отрицательные значения свидетельствуют о снижении индекса агрегации эритроцитов, положительные – о повышении индекса агрегации эритроцитов.

Установлено, что среди изученных веществ наибольшую антиагрегантную активность, практически сравнимую с активностью пентоксифиллина, проявляет соединение Шн. Соединения Шв – е оказывают проагрегантное действие в отношении эритроцитов.

Сравнение эффекта в рядах 1-(тиетанил-3)- и 1-(1,1-диоксотиеганил-3)-1,2,4-триазолов показывает, что степень окисления атома серы тиетанового цикла существенно влияет на агрегантную активность. Соединения Шв – е, содержащие тиетановый цикл, проявляют проагрегантное действие, а соединения Шм, н, содержащие тиетандиоксидный цикл, проявляют антиагрегантное действие. Строение катиона практически не влияет на гемореологическую активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. N. Hikami, N. Goto, N. Sekiya, et al., *Phytomedicine*, **10**(6–7), 459–466 (2003).
2. Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин, И. Л. Никитина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(11), 18–20 (2002).
3. Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин, Г. Ф. Исхакова, *Журн. орган. химии*, **41**(12), 1881–1882 (2005).
4. Г. Ф. Исхакова, Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин, *Сб. статей. Третий междунар. конгресс молодых ученых и специалистов*, Томск (2002), сс. 217–218.
5. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Бюл. эксп. биол. и мед.*, № 9, 274–275 (1996).
6. Н. А. Добровольский, Ю. М. Лопухин, А. С. Парфенов и др., *Реологические исследования в медицине*, НИЦ РАМН, Москва (1998), сс. 45–51.
7. L. Dinten, *Aging*, No 1, 99–125 (1989).

Поступила 09.08.07