

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-4-АМИНО-5-ТРИФТОРМЕТИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛА И ПРОГНОЗ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Таджикский национальный университет, г. Душанбе,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Вступление. Для расширения ряда биологически активных производных 1, 2, 4-триазола осуществлена модификация структуры путем введения трифторметильной группы в пятое положение триазольного кольца.

Цель. Синтезировать ряд новых производных 3-меркапто-4-амино-5-трифторметил-4Н-1,2,4-триазола, доказать их структуру и осуществить прогноз возможных видов фармакологической активности.

Объекты и методы. Производные 3-меркапто-4-амино-5-трифторметил-4Н-1,2,4-триазола.

Результаты. Синтез целевых продуктов осуществили алкилированием ключевого интермедиата 3-меркапто-4-амино-5-трифторметил-1,2,4-триазола-4Н анилидами хлоруксусной кислоты в этаноле в условиях основного катализа. Для синтеза полупродукта в качестве исходного использовали этиловый эфир хлоруксусной кислоты. Структуру синтезированных соединений подтверждали методом спектроскопии ПМР. При алкилировании сигнал меркаптогруппы, который присутствует в спектре полупродукта в виде синглета при 13,09 м.д., исчезает, а вместо этого появляются сигналы введенного заместителя – метиленовой группы остатка хлоруксусной кислоты в виде синглета при 4,08-4,26 м.д., синглета амидного протона в области 9,58-10,69 м.д. и ароматических протонов с мультиплетностью в соответствии с расположением заместителей в кольце. Данные предварительного прогноза фармакологической активности с использованием программы PASS свидетельствуют о перспективности синтезированных соединений как возможных регуляторов липидного обмена.

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

Вступление. Именно достижения фармацевтической химии наряду с фармакогнозией и биотехнологией являются залогом появления на фармацевтическом рынке оригинальных лекарственных препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами. Для достижения этой цели синтезируются миллионы молекул. Одной из групп, к которой сохраняется пристальное внимание синтетиков, являются производные 1,2,4-триазола. Изменяя состав заместителей в триазольном кольце, ученым удается изменять (иногда кардинально) фармакологические свойства веществ данного ряда. Так, например, илиденпроизводные 3-меркапто-4-амино-1,2,4-триазола, как правило, проявляют антибактериальные и противогрибковые свойства [1, 2], хотя для некоторых из них возможно и противовоспалительное действие [3]. Комбинация различных заместителей приводит к расширению спектра активности [4]. Нами ранее синтезированы производные 3-меркапто-4-*R*-1,2,4-триазола-4Н, которые проявили высокую противоязвенную

[5], анальгетическую [6] активность. Поэтому мы решили расширить ряд синтезированных веществ путем введения трифторметильной группы в пятое положение триазольного кольца и проследить, как такая модификация молекулы повлияет на ее фармакологическую активность.

Цель. Разработать методику и синтезировать ряд новых производных 3-меркапто-4-амино-5-трифторметил-4Н-1,2,4-триазола, доказать их структуру современными физико-химическими методами и осуществить прогноз возможных видов фармакологической активности для оптимизации последующего фармакологического скрининга.

Объекты и методы исследования. В качестве объектов исследования нами были выбраны неописанные в литературе производные 3-меркапто-4-амино-5-трифторметил-4Н-1,2,4-триазола, синтез которых может быть осуществлен по стандартным методикам из доступных реагентов.

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker-300, рабочая частота 300 МГц, растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ТМС, данные элементного анализа соответствуют расчетным данным.

4-Амино-3-меркапто-5-трифторметил-1,2,4-триазол(4Н) 4. Синтезирован по методике [7]. Выход 54%, Т.пл. 202-4°С. Спектр ПМР: 13,09, 1Н, с, SH; 7,04-6,81, 4,42, 2Н, с, NH₂.

4-Амино-5-трифторметил-1,2,4-триазол(4Н)-3-илтиоацетанилиды (баз, табл. 1) (общая методика). К раствору 0.002 Моль 4 в 20 мл этанола добавляют 20 мл 0,002М водного раствора калия гидроксида. К полученному раствору при перемешивании добавляют раствор 0,002 Моль соответствующего хлорацетанилида 5. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа, после чего выливают в 200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

Результаты и их обсуждение. Для синтеза ключевого интермедиата синтеза – 3-меркапто-4-амино-5-трифторметил-1,2,4-триазола-4Н (4) мы избрали стратегию, описанную в литературе [7]. Согласно этому принципу (схема 1) исходным веществом выбран этиловый эфир трифторуксусной кислоты(1). В дальнейшем осуществлялся гидразинолиз до соответствующего гидразида (2) и взаимодействие с сероуглеродом. Полученный в результате дитиокарбаминат (3) обрабатывали избытком гидразин гидрата, в результате чего происходила циклизация в целевой триазин (4). Для блокирования гидрофильной меркаптогруппы и введения дополнительных фармакофоров в молекулу на следующей стадии осуществляли алкилирование ключевого полупродукта предварительно синтезированными анилидами хлоруксусной кислоты (5). При этом установлено, что приемлемые выходы конечных продуктов (Табл.1) достигаются при стандартных условиях алкилирования – взаимодействии исходных веществ в спирте в условиях основного катализа.

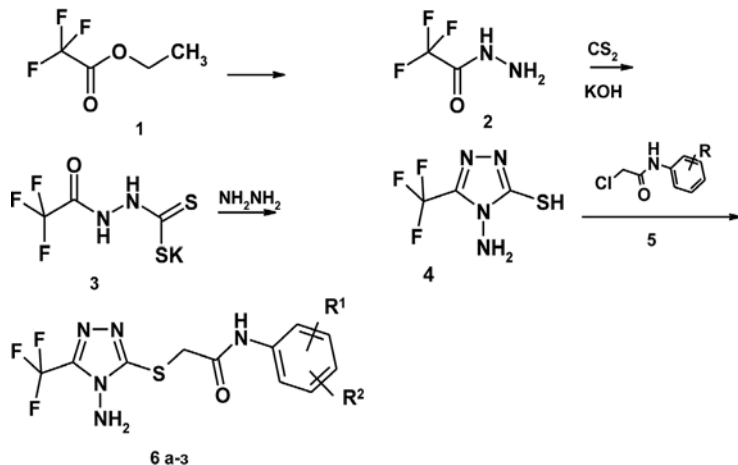


Схема 1. Синтезованые вещества являются индивидуальными кристаллическими веществами с четкими температурами плавления.

Таблица 1

Выходы, температуры плавления синтезированных веществ

| № соед. | R ¹ | R ² | Выход, % | Т.пл, °С |
|---------|----------------------|----------------|----------|----------|
| 6а | 2-CH ₃ | H | 77,4 | 176-8 |
| 6б | 4-CH ₃ | H | 68,2 | 182-4 |
| 6в | 2-OCH ₃ | H | 71,4 | 134-6 |
| 6г | 4-OCH ₃ | H | 69,1 | 182-4 |
| 6д | 3-CF ₃ | H | 64,3 | 146-8 |
| 6е | 4-COOCH ₃ | H | 61,1 | 164-6 |
| 6ж | 4-F | H | 71,7 | 175-7 |
| 6з | 2-Cl; | 6-Cl | 73,5 | 173-5 |

Структуру синтезированных соединений подтверждали методом спектроскопии ПМР. Этот метод позволяет доказать присутствие всех водородсодержащих функциональных групп и превращения ключевого интермедиата в конечный продукт. В частности при алкилировании сигнал меркаптогруппы, который присутствует в спектре полупродукта (4) в виде синглета при 13,09 м.д., исчезает, а вместо этого появляются сигналы введенного заместителя – метиленовой группы остатка хлоруксусной кислоты в виде синглета при 4,08-4,26 м.д., синглета амидного протона в области 9,58-10,69 м.д. и ароматических протонов с мультиплетностью в соответствии с расположением заместителей в кольце. Сигналы аминогруппы в четвертом положении проявляются в виде синглетов при 6,04-6,41 м.д.

Сигналы протонов в спектрах ПМР веществ 6а-з, σ, м.д.

| № соед | NH, с, 1H | Ar-H | NH ₂ , 2H, с | S-CH ₂ , с, 2H | Сигналы других протонов |
|--------|-----------|--------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 6а | 10,07 | 7,75-6,94, 4H, м | 6,18 | 4,09 | 2,19, 3H, с, CH ₃ , |
| 6б | 10,11 | 7,42-6,87, 4H, дд | 6,11 | 4,12 | 2,19, 3H, с, CH ₃ , |
| 6в | 9,58 | 6,91 – 8,14, 4H, м | 6,14 | 4,12 | 3,86, 3H, с, OCH ₃ , |
| 6г | 9,94 | 7,45, 6,76, 4H, дд | 6,07 | 4,08 | 3,73, 3H, с, OCH ₃ , |
| 6д | 10,69 | 8,07-6,41, 4H, м | 6,41 | 4,26 | - |
| 6е | 10,54 | 7,92, 7,69, 4H, дд | 6,14 | 4,11 | 3,91, 3H, с, COOCH ₃ , |
| 6ж | 10,24 | 7,84, 7,27, 4H, дд | 6,11 | 4,12 | - |
| 6з | 10,07 | 7,59-7,21, м, 3H | 6,14 | 4,13 | - |

Для оптимизации фармакологического скрининга нами проведен предварительный прогноз фармакологической активности с использованием программы PASS. По-видимому, за счет присутствия трифторметильного фрагмента, соединения этой группы показали вероятность регулировать липидный обмен в отличие от своих структурных аналогов [5, 6]

Выводы. С целью поиска новых биологически активных веществ синтезирован ряд новых соединений – производных 3-меркапто-4-амино-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола, при этом разработана препаративная методика. Строение синтезированных соединений доказано методом спектроскопии ПМР. Данные предварительного прогноза фармакологической активности позволяют оптимально спланировать фармакологический скрининг синтезированных соединений как возможных регуляторов липидного обмена.

Литература

1. Gupta A.K., Prachand S., Patel A., Jain S. Synthesis of some 4-amino-5-(substituted-phenyl)-4H-[1,2,4]triazole-3-thiol derivatives and antifungal activity // *Int. J. Pharm. Life Sci.* – 2012. – Vol. 3, N7. – P. 1848-1857.
2. Parjanya K.S., Neetu S., Amita V., Abhinav K.J. Synthesis, characterization and in vitro biological evaluation of a series of 1, 2, 4-triazoles derivatives & triazole based schiff bases // *Der Pharma Chemica.* - 2014. – Vol. 6, N3. – P. 153-160.
3. Synthesis, Characterization and Analgesic Activity of some 4H-1, 2, 4-triazole derivatives / P.K. Goyal, A. Bhandari, A.C. Rana, C.B. Jain // *Int. J. Chem. Tech. Res.* – 2010. – Vol. 2, №4. – P. 1992-1997.
4. Design, synthesis and biological activity of certain 3, 4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives / R.H. Udupi, Sudheendra, Bheemachari et al. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 28, №12. – P. 223-225.
5. Synthesis, docking studies, and biological evaluation of anti-ulcer activity of 4-allyl-5-(4-R1)-phenylthiomethyl-1,2,4-triazole-3-ylmercaptoacetic acid derivatives / V. Georgiyants, L. Perekhoda, N. Saidov, I. Kadamov // *Eur.*

Chem. Bull. – 2014. – Vol. 3, №5. – P. 466-471

6. Планирование, синтез и фармакологическая активность алкильных производных 3-меркапто-4-фенил-5-ариламинометил-1,2,4-триазола-(4Н) / Н.Б. Саидов, И.М. Кадамов, В.А. Георгиянц, А.В.Таран // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, №11. – С. 11-15.

7. Cansız A., Koparrı M., Demirdağ A. Synthesis of some new 4,5-substituted-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. // Molecules. – 2004. – Vol. 9, N4. – P. 204-212.

8. In silico fragment-based drug design using a PASS approach / O.A. Filz, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // SAR QSAR Environ Res. – 2012. – Vol. 23, №3-4. – P. 279-96.

Н.Б. Саїдов, В.А. Георгіянци

Синтез нових похідних 3-меркапто-4-аміно-5-трифторметил-4Н-1,2,4-триазола та прогноз їх фармакологічної активності

Таджицький національний університет, м. Душанбе,

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Для розширення ряду біологічно активних похідних 1,2,4-триазолу здійснена модифікація структури шляхом введення трифторметильної групи в п'яте положення триазольного кільця.

Мета. Синтезувати ряд нових похідних 3-меркапто-4-аміно-5-трифторметил-4Н-1,2,4-триазолу, довести їх структуру та здійснити прогноз можливих видів фармакологічної активності.

Об'єкти і методи. Похідні 3-меркапто-4-аміно-5-трифторметил-4Н-1,2,4-триазолу.

Результати. Синтез цільових продуктів здійснили алкілюванням ключового інтермедіату – 3-меркапто-4-аміно-5-трифторметил-1,2,4-триазолу-4Н анілідами хлороцтової кислоти в етанолі в умовах основного каталізу. Для синтезу напівпродукту як вихідну речовину використовували етиловий естер хлороцтової кислоти. Структуру синтезованих сполук підтверджували методом спектроскопії ПМР. При алкілюванні сигнал меркаптогрупи, який присутній в спектрі напівпродукту у вигляді синглету при 13,09 м.ч., зникає, натомість з'являються сигнали введеного замісника – метилової групи залишку хлороцтової кислоти у вигляді синглету при 4,08-4,26 м. д., синглет амідного протона на ділянці 9,58-10,69 м.ч. і ароматичних протонів з мультиплетністю відповідно до розташування замісників у кільці. Дані попереднього прогнозу фармакологічної активності з використанням програми PASS свідчать про перспективність синтезованих сполук як можливих регуляторів ліпідного обміну.

Ключові слова: 3-меркапто-4-аміно-1,2,4-триазол, похідні, синтез, прогноз активності.

N.B Saidov, V.A. Georgiyants

Synthesis of new derivatives of 3-mercapto-4-amino-5-trifluoromethyl-4Н-1,2,4-triazole and their pharmacological activity prognosis

Tadjik State University, Dushanbe,

National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. To expand the number of the biologically active derivatives of 1,2,4-triazole structure modification has been carried out by the introducing a

trifluoromethyl group into the fifth position of the triazole ring.

Objective. To synthesize a series of new derivatives of 3-mercapto-4-amino-5-trifluoromethyl-4H-1,2,4-triazole, to confirm their structure and perform a prediction of possible pharmacological activity.

Objects. Derivatives of 3-mercapto-4-amino-5-trifluoromethyl-4H-1,2,4-triazole.

Results. Synthesis of the aim products was carried out by the alkylation of key intermediate as 3-mercapto-4-amino-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazole-4H with chloroacetic acid anilides in ethanol under basic catalysis. For the synthesis of the semi-product, ethyl chloroacetate was used as the starting material. The structure of the synthesized compounds was confirmed by NMR spectroscopy data. After the alkylation proton signal of mercaptogroup, which is present at the spectrum of the key intermediate as a singlet at 13.09 ppm, disappears and instead it there appear signals of substituent - methylene group from chloroacetic acid residue as singlet at 4.08-4.26 m. g., the singlet of amide proton at 9.58-10.69 ppm, aromatic protons with multiplicities in accordance with the position of substituents in the ring. A preliminary prognosis of pharmacological activity using PASS program shows the prospects of the synthesized compounds as potential regulators of lipid metabolism.

Key words: 3-mercapto-4-amino-1,2,4-triazole, derivatives, synthesis, activity prediction.

Ведомости об авторах:

Саидов Нарзулло Бобоевич – к. фарм. н., доцент, декан медико-фармацевтического факультета Таджикского государственного медицинского университета. Адрес: Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки 17, тел. (372) 221-43-08.

Георгиянц Виктория Акоповна – д. фарм. н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии. Адрес: Харьков, ул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-91-97, 67-91-85.

УДК 553.973:577.115.3:543.544

© О.Є. СТРУС, 2015

О.Є. Струс

ДОСЛІДЖЕННЯ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ САПРОПЕЛЮ МЕТОДОМ ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОСКОПІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ. Сапропель відноситься до природних ресурсів, що відновлюються, та є унікальною органічною сировиною. Його відклади характерні лише для прісноводних водойм. Першою та єдиною компанією в Україні, що налагодила та реалізує проект з видобування, переробки та застосування сапропелю є компанія «Зендер-Україна», діяльність якої зосереджена, в основному, на території Волинської області в таких районах, як Шацький, Старовижівський та Маневицький. Сапропель родовища Прибич, що в Шацькому районі, має досить високі якісні показники, такі як органічна речовина, мікроелементи та ін. Враховуючи те, що формування покладів нерозривно пов'язане з підводною рослинністю та з життєдіяльністю мікроорганізмів, сапропель на 80% складається з речовин органічного походження.

Мета. Провести дослідження карбонівих кислот сапропелю родовища Прибич.

Матеріали і методи. Досліджували сапропель нативний (природний) родовища Прибич Шацьких озер Волинської області. Для ідентифікації та кількісного визначення карбонівих кислот у сапропелі використовували метод хромато-мас-спектрометрії.

Результати. У результаті дослідження вмісту карбонівих кислот у сапропелі методом хромато-мас-спектрометрії ідентифіковано 33 сполуки, серед яких 12 метрих (найбільшу кількість представлено у вигляді насичених жирних кислот: