

УДК 54.052:54'7.791.6

## СИНТЕЗ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ У РЯДУ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-4-(*p*-АЛКІЛФЕНІЛСУЛЬФОНІЛ)-5-АМІНО-1,2,3-ТРИАЗОЛУ(1H)

В.А.Георгіянец\*, А.В.Глущенко, Л.О.Перехода, С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

\* Державний науковий центр лікарських засобів

*Ключові слова:* синтез; 1-арил-4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H); антиконвульсанти

**Синтезовано похідні 1-арил-4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H) та 4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-ариламіно-1,2,3-триазолу(1H). Обговорюються фізико-хімічні та фармакологічні властивості синтезованих речовин.**

**SYNTHESIS OF THE NEW POTENTIAL ANTICONVULSANTS AMONG THE DERIVATIVES OF 1-ARYL-4-(*p*-ALKYLPHENYLSULFONYL)-5-AMINO-1,2,3-TRIAZOLE(1H)**

**V.A.Georgiyants, A.V.Glushchenko, L.A.Perekhoda, S.N.Kovalenko**

**The derivatives of 1-aryl-4-(*p*-alkylphenylsulfonyl)-5-amino-1,2,3-triazole(1H) and 4-(*p*-alkylphenylsulfonyl)-5-arylamino-1,2,3-triazoles(1H) have been synthesized. The physical, chemical and pharmacological properties of the compounds synthesized are being discussed.**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АРИЛ-4-(*p*-АЛКИЛФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ)-5-АМИНО-1,2,3-ТРИАЗОЛА(1H)**

**В.А.Георгиянец, А.В.Глущенко, Л.А.Перехода, С.Н.Коваленко**

**Синтезированы производные 1-арил-4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазола(1H) и 4-(*p*-алкілфенілсульфоніл)-5-ариламіно-1,2,3-триазолу(1H). Обсуждаются физико-химические и фармакологические свойства синтезированных соединений.**

Останнім часом у літературі з'явилась велика кількість наукових статей, присвячених створенню біологічно активних речовин на основі гетероциклічної системи 1,2,3-триазолу. Похідні 1-(4-амінофуразан-3-іл)-5-діалкіламінометил-1H-[1,2,3] триазол-4-карбонової кислоти в досліджах *in vitro* виявили здатність стимулювати продукцію інсуліну [1]. Серед 4-заміщених 3-[(N-метил-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-2-азетидинон-1-сульфонатів було знайдено інгібітори β-лактамази [2], що може бути використано при створенні нових лікарських форм β-лактамних антибіотиків. Дослідженнями авторів [3] встановлено, що 1-[1-(4-хлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-ілметил]-4-фенілгексагідропіразин є лігандом дофамінових рецепторів, що підтверджується його синергізмом з амфетаміном у здатності викликати гіпотермію, катаlepsію та іншими проявами. Деякі похідні 1,2,3-триазину запропоновано застосовувати для лікування захворювань центральної нервової системи [4], зокрема шизофренії [5] та епілепсії [6-9].

Нашими власними дослідженнями було встановлено, що різні групи похідних цього гетероциклу є перспективними у створенні антиконвульсантів — це аніліди 1-арил-5-метил(5-аміно)-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот [10, 11], їх сульфо-аналоги [12], метилові естери 1-арил-1,2,3-триазол-4,5-дикарбонових кислот [13]. Фарма-

кологічний скринінг довів їх перспективність як потенційних протисудомних засобів.

Для продовження робіт у цьому напрямку ми запланували модифікацію синтезованих раніше речовин з метою вивчення сумісного впливу сульфо- та аміногрупи на протисудомну активність похідних 1,2,3-триазолу. Для реалізації мети дослідження ми використали загальноприйнятий спосіб синтезу 5-амінопохідних 1,2,3-триазолу — взаємодію різноманітних азосполук з відповідними нітрилами [14], що відбувається за механізмом 1,3-диполярного циклоприєднання [15].

Для синтезу цільових продуктів здійснювали взаємодію арилазидів (1) з відповідним арилсульфоацетонітрилом (2) у середовищі метанолу у присутності метилату натрію як основного каталізатора. Саме такі умови реакції, на наш погляд, є оптимальними та дозволяють отримати кінцеві продукти з високими виходами [10-12].

Синтез здійснювали відповідно до схеми.

У сучасному органічному синтезі широко використовується перегрупування Димрота — термічна ізомеризація амінопохідних азаетероциклів, зокрема 1,2,3-триазолів. При цьому замісник (як правило, арильний), що міститься при 1 атомі нітрогену гетероциклічного кільця, переміщується до аміногрупи у 5 положенні. З урахуванням можливості блокування гідрофільної аміногрупи

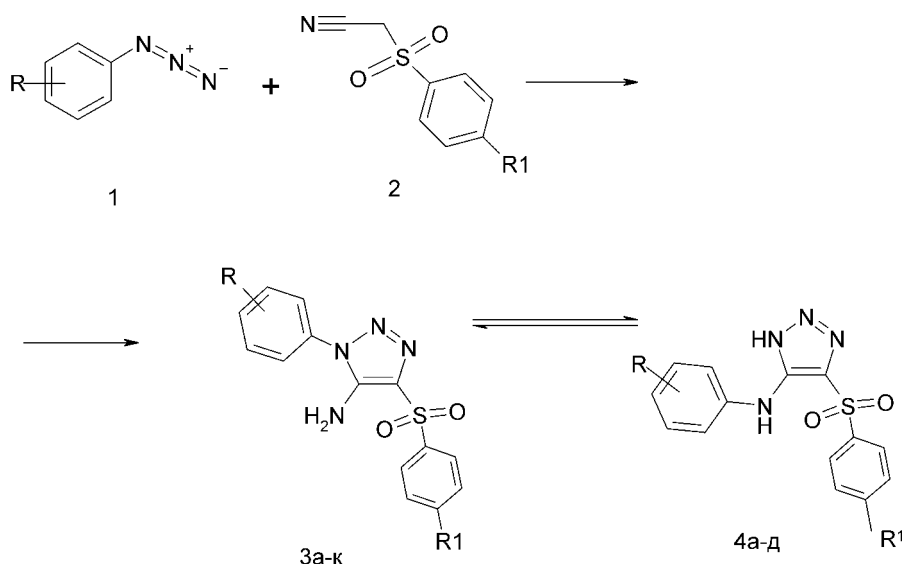


Схема 1

де R = H (3а,е, 4б), 4-CH<sub>3</sub> (3б,ж); 3-Cl (3в,з, 4в); 4-Cl (3г,и, 4а,г); 4-F (3д,к, 4д); R<sup>1</sup> = етил (3а-д, 4а), трет-бутил (3е-к, 4б-д).

нам було цікаво провести перегрупування Димрота для синтезованих похідних 1-арил-4-(*n*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H). Для цього деякі з синтезованих речовин піддали нагріванню протягом 10-15 год при температурі 120-130°C. Відомості про збільшення виходу кислого продукту з заміщеною аміногрупою при збільшенні основності розчинника [15] стало передумовою при виборі для проведення реакції диметилформаміду та додавання триетиламіну для більш повного перебігу реакції. Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ.

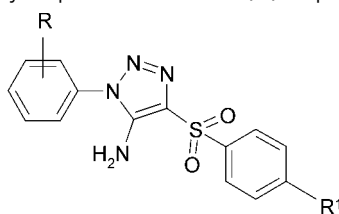
Отримані сполуки являють собою білі або з відтінками кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах та більшості органічних розчинників.

Будову синтезованих речовин було доведено з використанням елементного аналізу (табл. 1) та спектральних даних (табл. 2).

Інтерпретацію сигналів у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H здійснювали відповідно до їх хімічних зсувів та мультиплетності, що повністю узгоджується з літературними даними [16, 17].

Таблиця 1

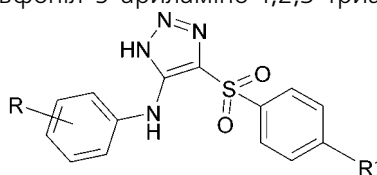
Характеристики 1-арил-4-арилсульфоніл-5-аміно-1,2,3-триазолів(1H) загальної формули:



№ п/п	R	R <sup>1</sup>	Вихід, %	Т.пл., °C	Спектри ЯМР <sup>1</sup> H		
					Ar-H, м	NH <sub>2</sub> , 2H, с	сигнали протонів інших функціональних груп
3а	H	Et	87	161-163	7,51-7,95, 9H	6,58	2,68, 2H, κ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,16, 3H, τ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3б	4-CH <sub>3</sub>		85	173-175	7,38-7,91, 8H	6,51	2,67, 2H, κ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,35, 3H, с, (CH <sub>3</sub> ), 1,17, 3H, τ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3в	3-Cl		76	160-162	7,62-7,92, 8H	6,48	2,68, 2H, κ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,19, 3H, τ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3г	4-Cl		83	216-218	7,46-7,91, 8H	6,67	2,67, 2H, κ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,18, 3H, τ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3д	4-F		78	176-178	7,45-7,91, 8H	6,60	2,68, 2H, κ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,18, 3H, τ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3е	H	t-Bu	90	168-170	7,58-7,93, 9H	6,60	1,27, 9H, с (3×CH <sub>3</sub> )
3ж	4-CH <sub>3</sub>		79	192-194	7,38-7,94, 8H	6,52	2,37, 3H, с, (CH <sub>3</sub> ), 1,25, 9H, с (3×CH <sub>3</sub> )
3з	3-Cl		87	171-173	7,61-7,92, 8H	6,72	1,29, 9H, с (3×CH <sub>3</sub> )
3и	4-Cl		88	218-220	7,59-7,92, 8H	6,68	1,27, 9H, с (3×CH <sub>3</sub> )
3к	4-F		92	207-209	7,67-7,92, 8H	6,62	1,27, 9H, с (3×CH <sub>3</sub> )

Таблиця 2

Характеристики 4-арилсульфоніл-5-ариламіно-1,2,3-триазолів(1H) загальної формули:



№ п/п	R	R <sup>1</sup>	Вихід, %	Т.пл., °С	Спектри ЯМР <sup>1</sup> H			
					NH(Het), 1H, с	Ar-H, м	NHAr, 1H, с	сигнали протонів інших функціональних груп
4а	4-Cl	Et	62	126-128	15,31	7,21-7,95, 8H	8,15	2,68, 2H, κ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,16, 3H, τ (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4б	H	t-Bu	65	129-131	15,21	6,98-7,94, 9H		1,24, 9H, с (3×CH <sub>3</sub> )
4в	3-Cl		54	186-188	15,01	6,95-7,95, 8H	8,22	1,29, 9H, с (3×CH <sub>3</sub> )
4г	4-Cl		70	188-190	15,04	7,29-7,95, 8H	8,13	1,29, 9H, с (3×CH <sub>3</sub> )
4д	4-F		53	184-186	15,06	7,08-8,02, 9H		1,22, 9H, с (3×CH <sub>3</sub> )

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H спостерігається ряд загальних сигналів, обумовлених присутністю арильних фрагментів. Так, сигнали ароматичних протонів розташовані при 7,15-8,37 м.ч. в залежності від уведених замісників та їх розташування, мають відповідні інтенсивності та мультиплетність. На рисунку всіх спектрів ЯМР <sup>1</sup>H серед інших сигналів ароматичних протонів присутній характерний дублет дублетів, що підтверджує наявність у молекулі двох пар магнітно еквівалентних протонів *n*-алкілзаміщеного фенільного радикалу (табл. 1, 2). Підтвердженням перебігу перегрупування Димрота є зміни в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих речовин. Сигнали, що відповідають незаміщеній аміногрупі у спектрах 1-заміщених похідних 3а-к на ділянці 6,48-6,68 м.ч., [11, 12] зникають, натомість у спектрах речовин 4а-д з'являється сигнал заміщеної аміногрупи біля 8 м.ч., а у деяких сполук в області слабого поля (15 м.ч.) з'являється уширений сигнал, який відповідає протонам NH-групи гетероциклу (табл. 2).

У всіх сполуках в області сильного поля спостерігаються спільні сигнали протонів, які відповідають алкільним замісникам.

Останнім часом дуже широко використовуються комп'ютерні технології для попереднього скринінгу нових хімічних речовин [18, 19]. Це дозволяє оптимізувати подальший фармакологічний скринінг, заощадити тварин та реактиви. Сьогодні існує чимало програм віртуального скринінгу, які дозволяють спрогнозувати, на яку систему організму здатна впливати речовина з урахуванням її фізико-хімічних властивостей та просторової будови. Найбільш широко у країнах СНД сьогодні застосовується програма PASS [20]. Проведений попередній прогноз фармакологічної активності синтезованих речовин показав, що всі 1-заміщені похідні 1,2,3-триазолу (1H) є перспективними протиепілептичними та антипротозойними засобами. Переміщення замісника до аміногрупи у 5 поло-

женні має призвести до втрати протиепілептичної активності. До антипротозойної активності в цьому випадку приєднуються такі види дії як проти-запальна та антиатеросклеротична.

Проведений фармакологічний скринінг підтвердив попередній прогноз щодо протисудомної активності синтезованих речовин. Проводяться поглиблені дослідження протисудомних властивостей на різних моделях судом у тварин.

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих речовин зняті на приладі Varian Mercury-VX-200, розчинник — ДМСО-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.ч.).

Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

#### 1-Феніл-4-(4-етилфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазол(1H) (3а)

2,09 г (0,01 Моль) 4-етилфенілсульфоацетонітрилу розчиняють у метанольному розчині метилату натрію (1,35 г 0,025 Моль) у 50 мл MeOH, додають (1,31 г 0,011 Моль) фенілазиду та витримують при кімнатній температурі протягом 20 год. Утворений осад відфільтровують та промивають ізопропанолом, сушать.

Т.пл. — 161-163°С (метанол).

Вихід — 2,85 г (87%).

Вирахувано % N: 17,06. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Знайдено % N: 17,14.

Сполуки 3б-к були отримані аналогічно.

#### 4-(4-Етилфенілсульфоніл)-5-(4-хлофеніламіно)-1,2,3-триазол(1H) (4а)

3,6 г (0,01 Моль) 1-(4-хлорфеніл)-4-(4-етилфенілсульфо)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H) (3г) розчиняють у 5 мл ДМФА, додають (0,1 Моль) триетиламіну та нагрівають суміш при 120-130°С протягом 14 год. Хід реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після завершення реакції реакційну

суміш розбавляють водою, нейтралізують 2 мл хлорводневої кислоти, осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Т.пл. — 126-128°C (ДМФА-ізопропанол 1:1).

Вихід — 2,25 г (62%).

Вирахувано % N: 15,44. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Знайдено % N: 15,5.

Сполуки 4б-д були отримані аналогічно.

#### Висновки

1. Взаємодією заміщених фенілсульфоацетонітрилів з арилазидами синтезовано похідні 1-

арил-4-(*n*-алкілфенілсульфо)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H).

2. Перегрупуванням Димрота синтезовано 4-(*n*-алкілфенілсульфо)-5-ариламіно-1,2,3-триазолу(1H).

3. Будову синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу та ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії.

4. Здійснено прогноз фармакологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS. Прогноз підтверджено попередніми фармакологічними дослідженнями.

#### Література

1. Olesen P.H., Srensen A.R., Urs B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №15. — P. 3333-3341.
2. Phillips O.A., Czajkowski D.P., Atchison K. et al. // *XTC.* — 1998. — №11. — С. 1536-1547.
3. Neves G., Fenner R., Heckler A.P. et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2003. — Vol. 36, №5. — P. 625-9.
4. Alam M.S., Kajiki R., Hanatani H. et al. // *J. Agric. Food Chem.* — 2006. — Vol. 54, №4. — P. 1361-1372.
5. Menegatti R., Cunha A.C., Ferreira V.F. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11, №10. — P. 4807-4813.
6. Moukha-Hafiq O., Taha M.L., Lazrek H.B. et al. // *Nucleosides Nucleotides. Nucleic Acids.* — 2000. — №10-11. — P. 1811-21.
7. Kadaba P.K. // *Biomed. Pharmacother.* — 1996. — Vol. 50, №3-4. — P. 163-169.
8. Kadaba P.K., Stevenson P.J., Pnane I., Damani L.A. // *Bioorg. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 4, №2. — P. 165-178.
9. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. — Х.: Фолио, 1998. — 148 с.
10. Георгіянци В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М. // *Укр. вісник психоневрал.* — 2006. — Т. 14, №2. — С. 102-105.
11. Георгіянци В.А., Плис С.В., Перехода Л.О. // *Фармац. журн.* — 2004. — №2. — С. 44-47.
12. Георгіянци В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О. // *Вісник фармації.* — 2007. — №2 (50). — С. 3-6.
13. Перехода Л.О., Георгіянци В.А., Плис С.В. та ін. // *ЖОФХ.* — 2007. — Т. 5, Вип. 2 (18). — С. 45-48.
14. Ghozlan S.A.S., Abdelhamid I.A., Ibrahim H.M., Elnagdi M.H. // *ARKIVOC.* — 2006. — Vol. XV. — P. 53-60.
15. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1996. — 442 с.
16. Silverstein R.M., Francis X.W. *Spectrometric Identification of organic compounds.* 6-th ed. — John Wiley & Sons Ltd, NY, 2001. — 196 p.
17. Breitmaier E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry.* 3-rd ed. — John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2002. — 258 p.
18. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* ed. 9. — New York: McGraw-Hill, 1996. — 752 p.
19. Flohr S., Kurz M., Kostenis E. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №9. — P. 1799-1805.
20. Филлимонов Д.А., Поройков В.В. // *Рос. хим. журн.* — 2006. — Т. L, №2. — С. 66-75.

Надійшла до редакції 12.05.2008 р.