

# СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 54.052:547.791.6

## СИНТЕЗ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ У РЯДУ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-4-(П-БРОМФЕНІЛСУЛЬФОНІЛ)-5-МЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛУ(1Н)

В.А.Георгіянц, А.В.Глущенко, Л.О.Перехода

Національний фармацевтичний університет

**Конденсацією арилсульфонілацетону з відповідними арилазидами у середовищі метанолу та у присутності метилату натрію синтезовано похідні 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н). Структуру отриманих речовин доведено за даними елементного аналізу та спектроскопії ЯМР<sup>1</sup>Н. Чистоту підтверджено методом ТШХ. За прогнозом фармакологічної активності передбачається посилення протисудомної активності сполук у цьому ряду, імовірно, внаслідок підвищення ліпофільності молекули.**

Як відомо, протисудомну активність виявляють речовини, які мають здатність послаблювати процеси збудження чи посилювати процеси гальмування у корі головного мозку. Незалежно від механізму дії існуючі протисудомні лікарські засоби належать до різноманітних класів хімічних сполук. Але їх об'єднує (за винятком деяких) наявність у будові азогетероциклічної системи. Це, наприклад, похідні барбітурової кислоти, гідантоїну, сукцинамідів, гексамідину, бензодіазепіну та інші [5].

Серед нових перспективних антиконвульсантів є такі, що мають у своїй будові атом сірки — похідні бензотіазоліл-2-тіосемікарбазону [12, 13], 2,5-заміщені-1,3,4-тіадіазолу [9, 10], 3,4,5-заміщені-1,2,4-тіадіазолу [16], 1,2,4-тіазоло[4,3-а]хінолін-1(2Н)-ону [11], хіназолініл-2-тіобарбітурової кислоти [6], тіазолідиніл-2-тіобарбітурової кислоти [7], бензолсульфонамідів [14] та інші.

Раніше нами було синтезовано аніліди 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонових кислот. Фармакологічний скринінг довів їх перспективність як потенційних протисудомних засобів [4].

У продовження робіт щодо вивчення похідних 1,2,3-триазолу, які, як свідчать літературні джерела, являють собою перспективну групу для вивчення протисудомної активності та створення на

їх основі нових ефективних антиконвульсантів [2, 3], ми поставили за мету дослідити вплив уведення сульфогрупи на протисудомну активність сполуки.

На нашу думку, атом сірки, введений до будови сполуки, здатен збільшувати ліпофільність молекули і таким чином покращувати транспорт крізь гематоенцефалічний бар'єр. Крім того, у будову синтезованих сполук введені інші замісники, зокрема, метильні групи, метоксигрупи, галогени, які теж впливають на ліпофільність молекули, а отже й на фармакологічну активність сполуки [1].

Виходячи з цього, ми здійснили синтез похідних 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н).

Цільові продукти отримано взаємодією арилсульфонілацетону з відповідними арилазидами. Реакція проведена у середовищі метанолу у присутності метилату натрію як основного каталізатора. Такі умови реакції є оптимальними та дозволяють отримати кінцеві продукти з високими виходами [4].

Синтез здійснювали відповідно до схеми.

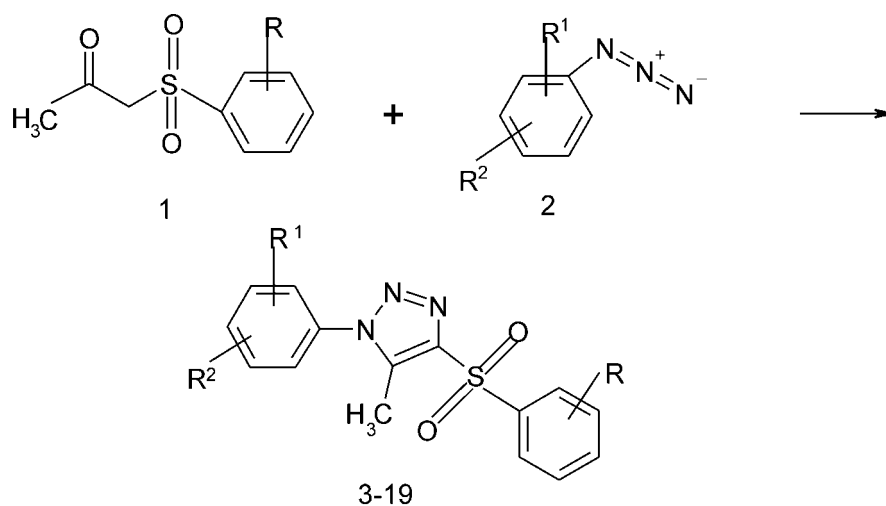
Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ.

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>Н здійснювали відповідно до їх хімічних зсувів та мультиплетності, що повністю узгоджується з літературними даними [8, 15].

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н спостерігається ряд загальних сигналів, обумовлених присутністю арильного фрагменту. Так, сигнали ароматичних протонів розташовані при 7,15-8,37 м.ч. в залежності від



де R = Br;

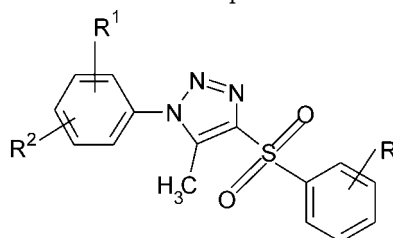
R<sup>1</sup> = 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl; 2-Br; 2-F; 2-CH<sub>3</sub>; 3-CH<sub>3</sub>; 2-OCH<sub>3</sub>; 3-OCH<sub>3</sub>; 4-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R<sup>2</sup> = H; 5-F; 5-F<sub>3</sub>; 4-Br; 3-Cl; 5-Cl; 3-CH<sub>3</sub>; 4-CH<sub>3</sub>; 5-CH<sub>3</sub>; 5-OCH<sub>3</sub>

Схема

Таблиця 1

Характеристики синтезованих речовин загальної формули:



№ п/п	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %	Т. пл., °C	N <sub>знайд.</sub> , %	Брутто формула	N <sub>вирах.</sub> , %
3	4-Br	2-Cl	H	87	104-106	10,29	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,18
4	4-Br	2-Cl	5-F <sub>3</sub>	85	100-102	8,91	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> BrClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	8,74
5	4-Br	3-Cl	4-CH <sub>3</sub>	76	96-98	9,95	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,84
6	4-Br	4-Cl	H	83	96-98	10,33	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,18
7	4-Br	2-Br	H	78	108-110	9,34	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,19
8	4-Br	2-F	4-Br	90	104-106	8,97	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	8,84
9	4-Br	2-F	5-F	79	100-102	10,29	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,14
10	4-Br	2-F	4-CH <sub>3</sub>	87	86-88	10,37	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,24
11	4-Br	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	88	104-106	9,98	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,84
12	4-Br	2-CH <sub>3</sub>	3-Cl	92	104-106	10,02	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,84
13	4-Br	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	93	107-109	10,48	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,34
14	4-Br	3-CH <sub>3</sub>	4-Br	87	105-107	9,06	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	8,91
15	4-Br	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	80	98-100	10,51	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,34
16	4-Br	2-OCH <sub>3</sub>	5-Cl	85	119-121	9,55	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,49
17	4-Br	2-OCH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	83	99-101	10,07	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	9,95
18	4-Br	3-OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	85	107-109	9,71	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	9,58
19	4-Br	4-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	79	93-95	9,11	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	8,93

Таблиця 2

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  похідних 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1H) (м.ч.)

Сполука	Ar-H, м	CH <sub>3</sub> , триаз. 3H, с	Сигнали протонів інших функціональних груп
3	7,56-8,00, 8H	2,36	—
4	7,94-8,37, 7H	2,41	—
5	7,57-7,90, 7H	2,52	2,41, 3H, с, CH <sub>3</sub>
6	7,69-7,92, 8H	2,50	—
7	7,65-7,93, 8H	2,36	—
8	7,72-7,95, 7H	2,45	—
9	7,66-7,92, 7H	2,45	—
10	7,35-7,93, 7H	2,37	1,93, 3H, с, CH <sub>3</sub>
11	7,56-7,80, 7H	2,37	1,90, 3H, с, CH <sub>3</sub>
12	7,50-7,93, 7H	2,38	1,90, 3H, с, CH <sub>3</sub>
13	7,33-7,92, 7H	2,34, 6H, д, CH <sub>3</sub> (тр)+ CH <sub>3</sub>	1,75, 3H, с, CH <sub>3</sub>
14	7,41-7,90, 7H	2,53	2,39, 3H, с, CH <sub>3</sub>
15	7,29-7,91, 7H	2,52	2,27, 6H, д, 2xCH <sub>3</sub>
16	7,36-7,90, 7H	2,35	3,77, 3H, с, OCH <sub>3</sub>
17	7,19-7,92, 7H	2,33	2,27, 3H, с, CH <sub>3</sub> ; 3,73, 3H, с, OCH <sub>3</sub>
18	6,73-7,91, 7H	2,51	3,76, 6H, с, 2xOCH <sub>3</sub>
19	7,15-7,92, 13H	2,45	—

уведених замісників та їх розташування, мають відповідні інтенсивності та мультиплетність. На рисунку всіх спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  серед інших сигналів ароматичних протонів присутній характерний дублет дублетів, що підтверджує наявність у молекулі двох пар магнітно-еквівалентних протонів п-Br-заміщеного фенільного радикалу.

Присутність у молекулі 1,2,3-триазольного кільця обумовлює наявність спільних сигналів протонів метильної групи при 2,33-2,52 м.ч., як і в синтезованих раніше сполуках [2, 3].

У сполуках 5, 10-15, 17 на ділянці 1,75-2,41 спостерігаються спільні синглети протонів, які відповідають алкільним замісникам. Сигнали метоксигруп у сполуках 16-18 мають синглети при 3,73-3,76 м.ч.

#### Експериментальна частина

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

Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

#### 1-(2-Хлорфеніл)-4-(4-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1H) (3)

2,07 г (0,01 Моль) 4-бромфенілсульфонілацетону розчиняють у метанольному розчині метилату натрію (1,35 г 0,025 Моль) у 50 мл MeOH, додають (1,31 г 0,011 Моль) 2-хлорфенілазиду та

кип'ять суміш протягом 5 годин. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують. Утворений осад відфільтровують та промивають сумішшю метанолу та води (1:1). Сушать при температурі 70-80°C. Т.пл. — 104-106°C (метанол). Вихід — 2,62 г (87%).

Сполуки 4-19 отримано аналогічно.

З метою доцільності вивчення антиконвульсивних властивостей синтезованих сполук перед фармакологічним скринінгом було проведено прогноз фармакологічної активності, який довів, що у цьому ряду передбачається посилення протисудомних властивостей, імовірно, внаслідок підвищення ліпофільності молекули. Тому ми вважаємо за доцільне проведення подальшого фармакологічного скринінгу з метою вивчення антиконвульсивної активності синтезованих сполук на різних моделях судом у тварин.

#### ВИСНОВКИ

1. Взаємодією фенілсульфонілу ацетону з фенілазидами синтезовано похідні 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1H).

2. Будову отриманих речовин доведено даними елементного аналізу та ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії.

3. Прогноз фармакологічної активності синтезованих сполук довів перспективність проведення подальшого фармакологічного скринінгу з метою пошуку найбільш активного антиконвульсанта у цьому ряду.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии / Пер. с англ. В 2-х т. — М.: Медицина, 1989. — Т. 2. — 432 с.
2. Георгіянци В.А., Перехода Л.О., Плис С.В. // Вісник фармації. — 2005. — Т. 42, №2. — С. 3-5.
3. Георгіянци В.А., Плис С.В., Перехода Л.О. // Фармац. журн. — 2004. — №2. — С. 44-47.
4. Георгіянци В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М. // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Т. 14, №2. — С. 102-105.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2003. — Т. 1. — 540 с.
6. Archana V.K., Srivastava, Ashok Kumar // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, №5. — P. 1257-1264.
7. Agarwal A., Lata S., Saxena K.K. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2006. — Vol. 41, №10. — P. 1223-1229.
8. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. — John Wiley @ Sons Ltd, Chichester, 2002. — 258 p.
9. Dawood K.M., Abdel-Gawad H., Rageb E.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2006. — Vol. 14, №11. — P. 3672-3680.
10. Dogan H.N., Duran A., Rollas S. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2002. — Vol. 10, №9. — P. 2893-2898.
11. Hong-Guang Jin, Xian-Yu Sun, Kyu-Yun Chai et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2006. — Vol. 14, №20. — P. 6868-6873.
12. Yogeewari P., Sriram D., L.R.J.S. Jit L.R.J.S. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2002. — Vol. 37, №3. — P. 231-236.
13. Yogeewari P., Sriram D., Mehta S. et al. // Farmaco. — 2005. — Vol. 60, №1. — P. 1-5.
14. Siddiqui N., Pandeya S.N., Khan S.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. — 2007. — Vol. 17, №1. — P. 255-259.
15. Silverstein R.M., Francis X.W. Spectrometric Identification of organic compounds. 6<sup>th</sup> ed. — John Wiley @ Sons Ltd, NY, 2001. — 196 p.
16. Srivastava K., Pandeya S.N. // Bioorg. Med. Chem. Let. — 1993. — Vol. 3, №4. — P. 547-552.

---

УДК 54.057:547.791

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АРИЛ-4-(п-БРОМФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ)-5-МЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛА(1H) В.А.Георгіянци, А.В.Глущенко, Л.О.Перехода  
Конденсацией арилсульфонилацетона с соответствующими ариламидами в среде метанола и в присутствии метилата натрия были синтезированы производные 1-арил-4-(п-бромфенилсульфонил)-5-метил-1,2,3-триазола(1H). Структура полученных веществ доказана данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Чистота подтверждена методом ТСХ. По прогнозу фармакологической активности ожидается усиление противосудорожной активности веществ в этом ряду, вероятно, вследствие повышения липофильности молекулы.

---

UDC 54.057:547.791

SYNTHESIS OF NEW POTENTIAL ANTICONVULSANTS AMONG THE DERIVATIVES OF 1-ARYL-4-(p-BROMPHENYLSULFONYL)-5-METHYL-1,2,3-TRIAZOLE(1H) V.A.Georgiyants, A.V.Glushchenko, L.O.Perekhoda  
The derivatives of 1-aryl-4-(p-bromphenylsulfonyl)-5-methyl-1,2,3-triazole(1H) have been synthesized by the condensation of arylsulfonylacetone with the corresponding arylazides in the methanol medium and in the presence of sodium methylate. The structure of the substances obtained has been confirmed by the ultimate analysis and the NMR-spectroscopy. Their purity has been proven by the thin-layer chromatography. According to the pharmacological activity prognosis the anticonvulsant activity in this series of the substances is expected to be increased, probably, due to the lipophilicity increase of the molecule.