

УДК 547.484.34:547.791.6

## СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДИМЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 1-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1H)- 4,5-ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

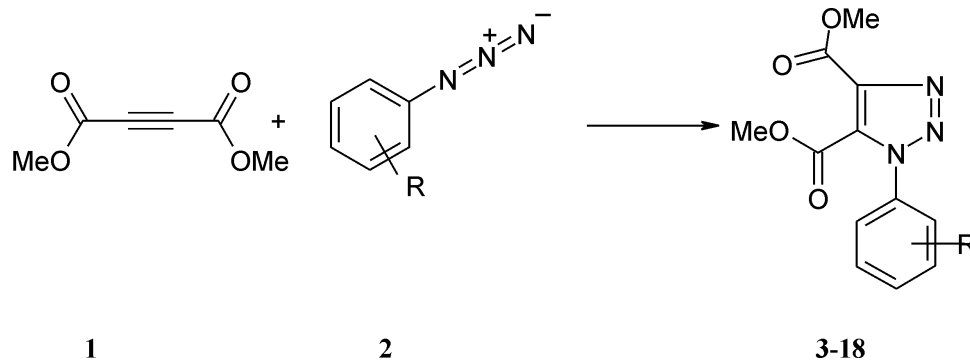
Л.О.Перехода, В.А.Георгіянци, С.В.Плис, С.М.Коваленко, Амжад Абу Шарк

Національний фармацевтичний університет,  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua*Ключові слова: синтез; диметиліві естери 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонівих кислот;  
антиконвульсанти***Синтезовані диметиліві естери 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонівих кислот. Структура підтверджена методом ЯМР-спектроскопії. Досліджені фізико-хімічні та фармакологічні властивості синтезованих речовин.****SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 1-ARYL-1,2,3-TRIAZOL (1H)-4,5-DICARBOXYLATES DIMETHYL ETHERS****L.A.Perekhoda, V.A.Georgiyants, S.V.Plys, S.N.Kovalenko, Amjad Abu Shark****The dimethyl esters of 1-aryl-1,2,3-triazol (1H)-4,5-dicarboxylates have been synthesized. The structure has been confirmed by the NMR-spectroscopy method. The physical, chemical and pharmacological properties of the substances synthesized are being discussed.****СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИМЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 1-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1H)-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ****Л.А.Перехода, В.А.Георгиянц, С.В.Плис, С.Н.Коваленко, Амжад Абу Шарк****Синтезированы диметилевые эфиры 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонивых кислот. Структура подтверждена методом ЯМР-спектроскопии. Исследованы физико-химические и фармакологические свойства синтезированных соединений.**

Результати досліджень вітчизняних та закордонних учених свідчать, що серед похідних триазолу знайдені сполуки, що виявляють широкий спектр дії — від антимікробної та протигрибкової [1-5] до нейротропної [6], протисудомної [7, 8] та синергізму з амфетаминами [9]. Слід зазначити, що більшість робіт присвячена дослідженню похідних 1,2,4-триазолу і лише невелика частка похідних 1,2,3-триазолу. З огляду на це, спираючись на публікації з розробки методів синтезу, вивчення хімічних та біологічних властивостей, ми вважаємо за доцільне подальше вивчення похідних 1,2,3-триазолу. Синтезовані раніше бензиламід та аніліди 1-(заміщений бензил)-5-аміно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонівих кислот та 1-арил-1,2,3-три-

азол(1H)-4,5-дикарбоніві кислоти в досліджах на тваринах продемонстрували помірні протисудомні властивості [10-12]. Отримані результати дозволили зробити висновки щодо подальших досліджень у цьому ряду сполук.

Зважаючи на вищенаведене, ми визначили за мету нашого дослідження поширення кола похідних 1,2,3-триазолу шляхом синтезу диметилівих естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонівих кислот. Як вихідні речовини нами були обрані арилазиди (2) та диметилівий естер ацетилендикарбоніві кислоти (1). Синтез цільових речовин диметилівих естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонівих кислот проводили відповідно до схеми.



Схема

Таблиця 1

## Характеристики синтезованих речовин

Сполука	R	Вихід, %	Т.пл., °С	Вирах. % N	Брутто-формула	Знайд. % N	Rf
3	H	87	128-130	16,09	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	16,21	0,64
4	3-Cl	86	116-118	14,21	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	14,50	0,65
5	4-Cl	84	134-136	14,21	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	14,21	0,48
6	4-OMe	85	93-95	14,45	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	14,13	0,56
7	4-Br	79	129-131	12,35	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	12,51	0,49
8	3,5-(OMe) <sub>2</sub>	79	101-103	13,08	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	13,19	0,53
9	3,4-(OMe) <sub>2</sub>	77	124-126	13,09	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	13,29	0,51
10	4-OEt	91	97-99	13,76	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	13,98	0,56
11	4-Me-3-Cl-	80	136-138	13,57	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	13,78	0,56
12	3,4-(Me) <sub>2</sub>	86	104-106	14,53	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	14,59	0,57
13	4-CH(Me) <sub>2</sub>	86	84-86	13,83	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	13,95	0,44
14	2,3-(Me) <sub>2</sub>	79	95-97	14,53	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	14,25	0,52
15	2-Me-5-Cl	88	117-119	13,59	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	13,77	0,52
16	2-OMe-5-Me	83	116-118	13,08	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	13,30	0,52
17	3,5-(Me) <sub>2</sub>	87	117-119	14,53	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	14,55	0,56
18	2,4-(OMe) <sub>2</sub>	89	100-102	13,08	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	13,10	0,57

Реакцію проводили при 50°C протягом двох діб, у результаті чого цільові продукти (3-18) були отримані з високими виходами (табл. 1). Як розчинник у цій реакції був використаний етилацетат, який після закінчення реакції відганяли на роторному випарювачі. Синтезовані сполуки є білими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення (табл. 1). Їх чистоту доведено хроматографічно, а будову — спектральними методами.

Аналізуючи спектри ПМР синтезованих речовин, можна зробити висновок, що усі вони мають спільні сигнали протонів, обумовлені наявністю складноэфірних груп (синглети на ділянці від 3,60 до 3,90 м.д. та сигнали, характерні для ароматичних протонів — 6,70-7,90 м.д.). Мультиплетність сигналів ароматичних протонів залежить від характеру та положення замісників. Зокрема, для п-заміщених похідних (сполуки 5, 6, 7, 10, 13) характерний прояв сигналу у вигляді симетричного дублету дублетів, що характеризує пари ароматичних протонів у положеннях 2,6 та 3,5 як магнітоеквівалентні. Таке розщеплення сигналів ароматичних протонів є очікуваним і відповідає загальним принципам спектроскопії ПМР. Спектри ізомерних сполук 12, 14, 17 характеризуються загальними сигналами протонів, що відповідають метильним замісникам (синглет від 2,30 до 2,40 м.д.) та відрізняються сигналами ароматичних протонів (табл. 2). У спектрі сполуки 17 сигнал протону в положенні 4 має вигляд окремого синглету, тоді як сигнали магнітоеквівалентних протонів у положеннях 2 та 6 представлені одним загальним синглетом більшої інтенсивності. У спектрах сполук 12 та 14 сигнали всіх ароматичних протонів не

є магнітоеквівалентними та мають вигляд окремих синглетів і дублетів. Аналогічно спектри ізомерних сполук 8, 9, 18 характеризуються загальними сигналами протонів, що відповідають метоксильним замісникам (синглет від 3,70 до 3,80 м.д.) і відрізняються сигналами ароматичних протонів (табл. 2).

З огляду на наведені дані спектроскопія ПМР дозволяє надійно підтвердити всі гідрогеновмісні функціональні групи синтезованих сполук [13].

Синтезовані речовини було піддано розрахунку потенційної фармакологічної активності за програмою PASS. Встановлено, що ця група речовин має вірогідність прояву протисудомної активності (індекс протисудомної активності синтезованих сполук знаходиться в інтервалі від 0,591 до 0,841) [14]. З урахуванням цього проводився фармакологічний скринінг. Гостру токсичність сполук визначали на інтактних білих мишах масою 18-24 г по 5 тварин у серії. Всі сполуки вводили у вигляді 3% водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 внутрішньоочеревинно. Середньосмертельні дози (ЛД<sub>50</sub>) розраховували за методом Кербера. Всі сполуки є практично нетоксичними (ЛД<sub>50</sub>=2950-3100). Для вальпроєвої кислоти — ЛД<sub>50</sub>=670. Вивчення протисудомної дії заявлених сполук проводили на щурах вагою 185-215 г. Всі дослідні тварини були поділені на групи (по 6 щурів у кожній). Щурам першої групи перорально вводили 0,3 мл твіну-80 (контроль), щурам інших груп перорально вводили всі сполуки відповідно у дозах 0,1 ЛД<sub>50</sub> у вигляді розчину у твіні-80. Клоніко-тонічні судоми викликалися підшкірним введенням 10%-ного розчину коразолу у дозі 50,0 мг/кг через одну годину після введення препаратів. Протисудомну

Таблиця 2

Спектри ПМР синтезованих речовин

Сполука	2 COOCH <sub>3</sub>	Ar-H	Сигнали протонів інших функціональних груп
3	3,80, 3H, c 3,90, 3H, c	7,60, 5H, c	-
4	3,85, 3H, c 3,90, 3H, c	7,50-7,90, 4H, м	-
5	3,85, 3H, c 3,90, 3H, c	7,60-7,75, 4H, дд	-
6	3,90, 3H, c	7,52, 2H, д (H <sup>3</sup> , H <sup>5</sup> ) 7,15, 2H, д (H <sup>2</sup> , H <sup>6</sup> )	3,80, 6H, с(COOCH <sub>3</sub> +OCH <sub>3</sub> )
7	3,85, 3H, c 3,95, 3H, c	7,84, 2H, д (H <sup>3</sup> , H <sup>5</sup> ) 7,60, 2H, д (H <sup>2</sup> , H <sup>6</sup> )	
8	3,85, 3H, c 3,90, 3H, c	6,60, 3H, м	3,80, 6H, с(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
9	3,60, 3H, c 3,85, 3H, c	7,20, 2H, д (H <sup>5</sup> , H <sup>6</sup> ) 7,50, 1H, с (H <sup>2</sup> )	3,70, 6H, с(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	3,70, 3H, c 3,80, 3H, c	7,50, 2H, д (H <sup>2</sup> , H <sup>6</sup> ) 7,20, 2H, д (H <sup>3</sup> , H <sup>5</sup> )	4,20, 2H, к, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; 1,40, 3H, т, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
11	3,80, 3H, c 3,90, 3H, c	7,80, 1H, д (H <sup>2</sup> ) 7,46-7,64, к (H <sup>5</sup> , H <sup>6</sup> )	2,40, 3H, с, (CH <sub>3</sub> )
12	3,60, 3H, c 3,80, 3H, c	7,40, 1H, с (H <sup>2</sup> ) 7,30, 1H, д (H <sup>5</sup> ) 7,45, 1H, д (H <sup>6</sup> )	2,30, 6H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13	3,80, 3H, c 3,90, 3H, c	7,50-7,65, 4H, дд	1,25, 6H, д, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-) 2,90-3,05, 1H, м, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-
14	3,75, 3H, c 3,95, 3H, c	7,45, 1H, т, (H <sup>5</sup> ) 7,27, 1H, д, (H <sup>6</sup> ) 7,30, 1H, д, (H <sup>4</sup> )	1,80, 3H, с, (CH <sub>3</sub> ) 2,30, 3H, с, (CH <sub>3</sub> )
15	3,75, 3H, c 3,95, 3H, c	7,52, 1H, д, (H <sup>3</sup> ) 7,65, 1H, д, (H <sup>4</sup> ) 7,74, 1H, с, (H <sup>6</sup> )	1,90, 3H, с, CH <sub>3</sub>
16	3,80, 3H, c 3,70, 3H, c	7,17, 1H, д, (H <sup>3</sup> ) 7,33, 1H, д, (H <sup>4</sup> ) 7,48, 1H, с, (H <sup>6</sup> )	3,40, 3H, с, (OCH <sub>3</sub> ) 2,30, 3H, с, (CH <sub>3</sub> )
17	3,80, 3H, c 3,90, 3H, c	7,15, 2H, с, (H <sup>2</sup> , H <sup>6</sup> ) 7,25, 1H, с, (H <sup>4</sup> )	2,30, 6H, с, (CH <sub>3</sub> )
18	3,85, 3H, c 3,95, 3H, c	7,50, 1H, д, (H <sup>6</sup> ) 6,70, 1H, д, (H <sup>5</sup> ) 6,80, 1H, с, (H <sup>3</sup> )	3,80, 3H, с, (OCH <sub>3</sub> ) 3,70, 3H, с, (OCH <sub>3</sub> )

активність заявлених сполук порівнювали з аналогом за фармакологічною дією — вальпроєвою кислотою, яку вводили аналогічно у дозі 0,1 ЛД<sub>50</sub>. Всі тварини, за винятком контролю, вижили. Як видно з табл. 3, синтезовані сполуки здатні повністю захищати тварин від загибелі при судомах, викликаних коразолом, на рівні препарату порівняння.

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин зняті на приладі Varian Mercury-VX-200, розчинник — ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — тетраметилси-

#### Література

1. Chu C.H., Hui X.P., Zhang Y. et al. // J. Chin. Chem. Soc. (Taipei) — 2001. — Vol. 48, №1. — P. 121-125.

Таблиця 3

Протисудомна активність диметилкових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот (3-18) та вальпроєвої кислоти

Сполука	Латентний період, с	Сполука	Латентний період, с
Контроль	120,0±9,41	11	583,0±18,18
3	704,0±18,33	12	598,0±24,41
4	625,0±24,41	13	589,2±14,67
5	580,0±20,13	14	624,2±17,90
6	597,0±28,73	15	690,3±15,42
7	604,0±18,33	16	639,5±17,58
8	598,0±24,57	17	704,0±18,05
9	614,0±18,33	18	645,0±70,39
10	596,0±24,41	Вальпроєва кислота	584,6±11,04

лан (ТМС). Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.д.). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Величини R<sub>f</sub> визначені на пластинках “Силуфол” та “Сорбфіл” у системі розчинників н-бутанол — конц. оцтова кислота — вода (10:40:1), проявник — пари йоду. Речовини наносили на пластинки для хроматографування у вигляді 0,1%-ного розчину в кількості 0,01 мл (10 мкг досліджуваної речовини). Перевірку придатності хроматографічної системи проводили згідно з вимогами ДФУ.

#### Диметилковий естер 1-феніл-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонової кислоти (3)

1,14 г (0,01 Моль) диметилового естеру ацетилдикарбонової кислоти розчиняють у 10 мл етил-ацетату та додають 1,30 г (0,011 Моль) фенілазиду. Реакційну суміш щільно закривають та витримують поглядом 48 годин при 50°C. Після закінчення реакції залишок етилацетату відганяють на роторному випарювачі при кімнатній температурі. Олієподібний осад затирають з діетиловим ефіром до отримання кристалічного залишку. Осад відфільтровують, промивають 2-3 порціями діетилового ефіру на фільтрі та висушують.

Сполуки 4-18 отримують аналогічно.

#### Висновки

1. Взаємодією арилазидів з диметилковим естером ацетилдикарбонової кислоти був синтезований ряд диметилкових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот.

2. Чистоту синтезованих речовин підтверджували методом тонкошарової хроматографії, а структуру — спектральними методами.

3. Усі синтезовані сполуки захищають тварин при судомах, викликаних коразолом на рівні вальпроєвої кислоти, крім того є менш токсичними.

2. *Chu C.-H., Sun X.-W., Zhang Zi-Yi et al. // Ind. J. Chem. Sect. B. — 2001. — Vol. 40, №9. — P. 854-856.*
3. *Genin M.J., Allwine D.A., Anderson D.J. et al. // J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 43, №5. — P. 953-970.*
4. *Sun X.W., Chu C.H., Zhang Z.Y. et al. // Pol. J. Chem. — 1999. — Vol. 73, №7. — P. 1203-1208.*
5. *Sun X.-W., Liang H.-T., Zhang Zi-Yi et al. // Ind. J. Chem. Sect. B. — 1999. — Vol. 38, №6. — P. 679-683.*
6. *Савельев В.Л., Самсонова О.Л., Лезина В.П. // Хим.-фармац. журн. — 2003. — Т. 37, №9. — С. 25-29.*
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. *Neves G., Fenner R., Heckler A.P. et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2003. — Vol. 36, №5. — P. 625-629.*
10. *Георгіяниці В.А., Перехода Л.А., Плис С.В. У зб.: “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики” — Матер. Міжнар. наук. конф., присвяченої 100-річчю створення фармац. фак-ту Запорізького держ. мед. університету. — Запоріжжя, 10-11 березня 2004 р. — Вип. XII, Т. 2. — С. 24-29.*
11. *Георгіяниці В.А., Плис С.В., Перехода Л.О. // Фармац. журн. — 2004. — №2. — С. 44-47.*
12. *Георгіяниці В.А., Перехода Л.О., Плис С.В. // Вісник фармації. — 2005. — №2 (42). — С. 3-6.*
13. *Браун Д., Флорйд А., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ. — М.: Мир, 1992. — 300 с.*
16. *ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html*

Надійшла до редакції 08.12.2006 р.