

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД 3-АЦЕТИЛТІО-5-(2-, 3-, 4-ФТОРФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ, 1-((5-(2-, 3-, 4-ФТОРФЕНІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)СУЛЬФОНІЛ)ЕТАНОНІВ ТА 1,2-БІС(5-(2-, 3-, 4-ФТОРФЕНІЛ)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ДИСУЛЬФІДІВ

Досліджено реакцію ацилювання і взаємодії з йодом 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Проведено окиснення відповідних 3-ацетилтіо-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазолів. Будову отриманих речовин підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Проводиться вивчення фармакологічної активності одержаних сполук.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 1,2,4-тріазоли, окиснення, біологічна активність.

**ВСТУП.** Ключовим етапом на шляху створення оригінальних лікарських препаратів для боротьби з такими поширеними захворюваннями, як патології серцево-судинної системи, щитоподібної залози, нервової системи, туберкульоз, запальні процеси та ін., є цілеспрямований синтез біологічно активних речовин з вираженням фармакологічним ефектом і низькою токсичністю.

Аналіз науково-технічної літератури за останні десятиріччя показав, що великі синтетичні можливості в напрямку створення нових ефективних лікарських субстанцій надають гетероциклічні сполуки, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу [2–6]. Ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом багатьох синтетичних лікарських засобів [3]. Запропоновано, наприклад, потенційний оригінальний нейротропний лікарський препарат “Тіометрізол”. Але в науковій і патентній літературі немає відомостей про синтез, хімічні перетворення і біологічну активність похідних 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, серед яких можуть бути знайдені речовини з високими показниками біологічної дії.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Теоретично 5-R-1,2,4-тріазоліл-3-тіони можуть існувати в п'яти таутомерних формах (рис. 1), тому ацилювання останніх можливе як по атомах нітрогену, так і по атому сульфору з утворенням відповідних N- або S-похідних.

Квантово-механічні розрахунки молекул 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазолін-3-тіонів (1-3), а також аналогічні розрахунки попередніх дослідників показують, що найбільший електро-негативний заряд тіонів (1-3) має атом сульфору, тому ми вважаємо, що реакція ацилювання 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів буде проходити по атому сульфору.

Для ацилювання 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів ми використовували ангідрид та хлорангідрид ацетатної кислоти (рис. 2). Реакцію проводили шляхом нагрівання тіонів 1-3 з ацилюючим агентом на паровій бані до повного розчинення вихідних речовин.

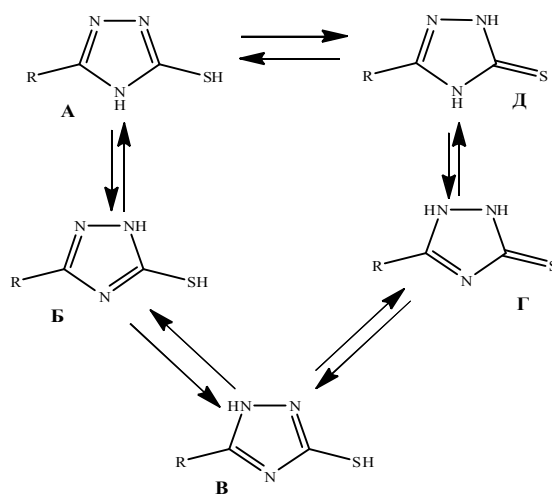


Рис. 1. Схема тіон-тіольної таутомерії 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

© О. А. Бігдан, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, 2012.

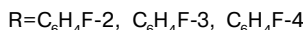
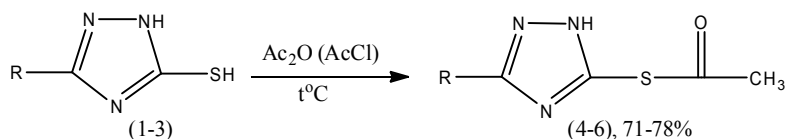


Рис. 2. Схема ацилювання 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів.

Напрямок проходження реакції ацилювання та будову синтезованих сполук підтверджено також з використанням елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та ПМР-спектрометрії. Окисненню як 1,2,4-тріазол-3-тіонів, так і їх S-алкільних заміщених присвячено декілька праць [2, 6]. При цьому, як свідчать автори, окиснення атома сульфуру завжди призводить до підсилення протимікробної, протизапальної та гіпоглікемічної активностей. Але нам не відомі роботи щодо окиснення 3-ацетилтіо-1,2,4-тріазолів, що і стало метою нашого подальшого вивчення.

Окиснення відповідних 3-ацетилтіо-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазолів (4-6) розчином гідроген пероксиду в середовищі концентрованої ацетатної кислоти (рис. 3) проводили при кімнатній температурі або при нагріванні реакційної суміші. Результати, отримані при використанні двох температурних режимів, ідентичні. Одержані таким чином 3-ацетилсульфоніл-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазоли (7-9) являють собою білі кристалічні речовини, що при нагріванні розчиняються у воді, розчиняються в органічних розчинниках. Для аналізу всі синтезовані речовини очищено шляхом перекристалізації із суміші ацетатна кислота-вода 1:1.

Будову отриманих 3-ацетилсульфоніл-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазолів (7-9) встановлено за допомогою елементного аналізу та методом спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці спектра.

Відомо [2], що 3-(1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфаніл-1,2,4-тріазоли знаходять своє застосування як інсектициди, протимікробні та протигрибкові засоби. Тому, займаючись синтезом і

біологічним скринінгом у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, з метою дослідження протимікробної дії, ми вважали за доцільне отримати ряд 3-[(5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфаніл]-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазолів.

Нагрівання в етанолі 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (1-3) з еквівалентною кількістю йоду за присутності натрію гідроксиду (рис. 4) призводить до утворення відповідних 3-[(5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфаніл]-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазолів (10-12).

Синтезовані сполуки являють собою білу (12), жовту (10) або помаранчеву (11) кристалічні речовини, малорозчинні у воді та розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищено шляхом перекристалізації із суміші диметилформамід-вода 1:1.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** В ІЧ-спектрах синтезованих сполук (4-6) виявлено смуги поглинання –C=N-груп при 1583–1550 см<sup>-1</sup>, C-S-груп – при 700–680 см<sup>-1</sup>, відсутні смуги при 2590–2550 см<sup>-1</sup>, що характеризують валентні коливання SH-груп. Крім того, на відміну від ІЧ-спектрів вихідних тіонів, в аналогічних спектрах 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-3-ацетилтіо-1,2,4-тріазолів (4-6) наявні смуги поглинання CH<sub>3</sub>CO-груп у межах 1360–1355 см<sup>-1</sup>. В ІЧ-спектрах сполук також виявлено чіткі смуги коливань фенільної групи при 1514–1502 см<sup>-1</sup> [1].

У ПМР-спектрах 4-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-3-ацетилтіо-1,2,4-тріазолів (4-6) наявні мультиплети протонів ароматичного кільця (7,1–7,8 м.ч.), синглети протонів метильної групи ацетильного радикала (2,50 м.ч.), синглети про-

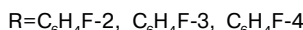
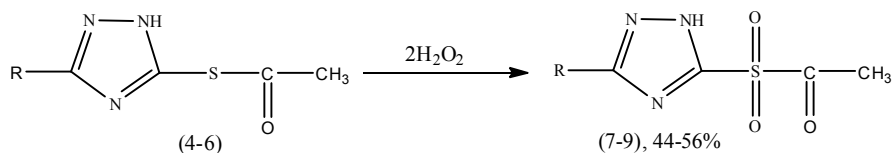


Рис. 3. Схема синтезу 3-ацетилсульфо-5-R-1,2,4-тріазолів.

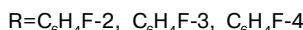
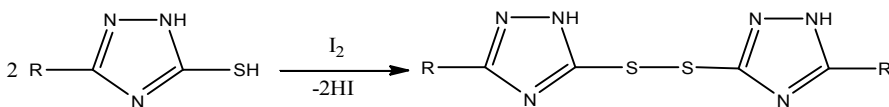


Рис. 4. Схема синтезу 3-[(5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфаніл]-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазолів.

тонів NH-групи (13,6 м.ч.), і в жодному випадку не виявлено сигналу протона тіогрупи.

Аналізуючи ІЧ-спектри сполук (7-9), слід відмітити наявність у них смуг поглинання в інтервалах 1150–1110 і 1394–1287  $\text{cm}^{-1}$ , що свідчать про наявність у структурі молекул  $\text{R}_2\text{SO}_2$ -груп (симетричні й асиметричні смуги поглинання) [1].

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук виявлено смуги поглинання  $\text{-C=N}$ -груп при 1600–1550  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C-S}$ -груп – при 700–680  $\text{cm}^{-1}$ , відсутні смуги при 2590–2550  $\text{cm}^{-1}$ , що характеризують валентні коливання SH-груп. В ІЧ-спектрах дисульфідів наявні смуги поглинання NH-груп у межах 3550–3500  $\text{cm}^{-1}$ . Крім того, в ІЧ-спектрах сполук виявлено смуги Ar-F у межах 1100–1030  $\text{cm}^{-1}$  [1]. ПМР-спектри 5-[(1,2,4-триазол-3-іл)дисульфаніл]-1,2,4-триазолів (2.21-2.23) не містять сигналу протона тіогрупи.

Крім вищеперерахованих методів, будову 3-[(5-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)дисульфаніл]-5-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазолу підтверджено мас-спектральними дослідженнями. Так, у мас-спектрі 3-[(5-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)дисульфаніл]-5-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазолу (12) (брутто-формула  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_6\text{S}_2$ , мол. маса 388 а.о.м.) зареєстровано пік  $\text{M}^+$  з  $m/z$  388. Розкладання сполуки 12 (рис. 5) під дією електронного удару супроводжується утворенням часток  $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_5\text{FN}_4\text{S}_2]^+$  –  $m/z$  136,  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_4\text{FN}_3]^+$  –  $m/z$  227,  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_4\text{FN}_3\text{S}]^+$  –  $m/z$  195,  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_6\text{FN}_3\text{S}]^+$  –  $m/z$  193,  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_4\text{FN}_3\text{S}]^+$  –  $m/z$  195, іон F у подальшому розкладається з утворенням часток  $[\text{F} - \text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{S}]^+$  –  $m/z$  176 та  $[\text{F} - \text{C}_6\text{H}_4\text{F}]^+$  –  $m/z$  100.

**Опис експериментів.** Хімічні назви сполук наведено згідно з номенклатурою IUPAC (1979) і рекомендаціями IUPAC (1993).

Деякі фізико-хімічні властивості синтезованих сполук вивчали методами, які наведено у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі “ELEMENTAR vario EL cube” (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри записували у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 1 %) на спектрофотометрі “Specord M-80” в межах 4000–500  $\text{cm}^{-1}$  (умови сканування: щільна програма 3.0). Таблетки готували шляхом спільного розтирання 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням.

ПМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу “Varian VXR-300”, розчинник –  $\text{DMSO-D}_6$ , на внутрішній стандарт – тетраметилсилан.

Мас-спектральні дослідження синтезованих сполук проводили на приладі “Varian 1200L”, іонізацію здійснювали електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела – 200  $^\circ\text{C}$ ; нагрівання відбувається від 25 до 390  $^\circ\text{C}$  зі швидкістю 30  $^\circ\text{C}/\text{хв}$ .

Хроматографію у тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм. підкл. 20x20) (Махерей-Нагель) або силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм. підкл. 10x20) (Махерей-Нагель).

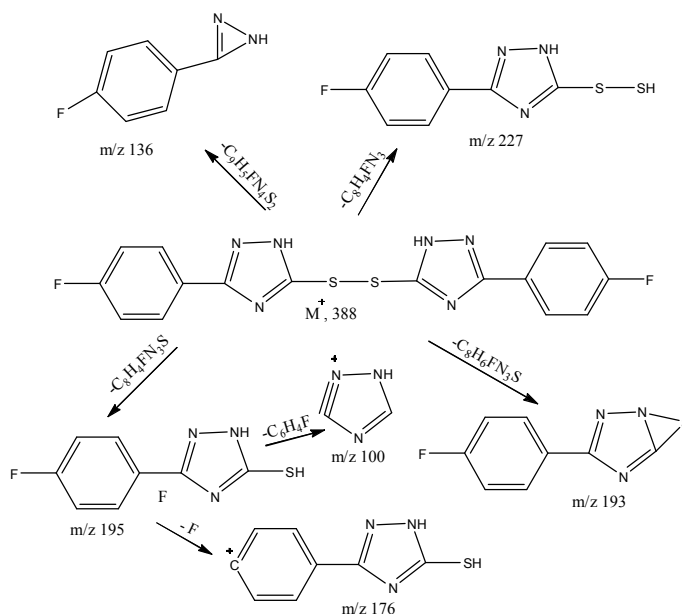


Рис. 5. Схема розкладання молекули 3-[(5-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)дисульфаніл]-5-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазолу під дією електронного удару.

### **5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-3-ацетилтіо-1,2,4-тріазол (4-6)**

До 0,1 моль 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (1-3) додають 30 мл ангідриду ацетатної кислоти, нагрівають на паровій бані 5 год, кип'яють 1 год, охолоджують, осад відфільтровують, висушують і кристалізують з ацетатної кислоти.

Вихід 5-(2-фторфеніл)-3-ацетилтіо-1,2,4-тріазолу складає 83 %. Біла кристалічна речовина з температурою плавлення 157–159 °С (із диметилформаміду), важко розчиняється у воді, розчиняється в органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 49,30; Н 3,14; N 21,63; S 16,52.  $C_{10}H_6FN_3OS$ .

Обчислено, %: С 49,32; Н 3,20; N 21,68; S 16,50.

Вихід 5-(3-фторфеніл)-3-ацетилтіо-1,2,4-тріазолу складає 81 %. Біла кристалічна речовина з температурою плавлення 143–145 °С (із диметилформаміду), важко розчиняється у воді, розчиняється в органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 49,39; Н 3,22; N 21,68; S 16,51.  $C_{10}H_6FN_3OS$ .

Вихід 5-(4-фторфеніл)-3-ацетилтіо-1,2,4-тріазолу складає 88 %. Біла кристалічна речовина з температурою плавлення 168–170 °С (із диметилформаміду), важко розчиняється у воді, розчиняється в органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 49,33; Н 3,20; N 21,63; S 16,59.  $C_{10}H_6FN_3OS$ .

### **3-ацетилсульфоніл-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазоли (7-9)**

До розчину 0,01 моль відповідного 3-ацетилтіо-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазолу (4-6) у 50 мл концентрованої ацетатної кислоти додають 5,15 мл (0,05 моль) 33 % розчину гідроген пероксиду і залишають на 48 год, періодично перемішуючи, або нагрівають 2 год на водяній бані при температурі 75 °С, інтенсивно перемішуючи, й охолоджують. Осади продуктів реакції відфільтровують. Результати, отримані при використанні двох температурних режимів, ідентичні.

Вихід 5-(2-фторфеніл)-3-ацетилсульфо-1,2,4-тріазолу складає 51 %. Біла кристалічна речовина з температурою плавлення 171–173 °С.

Знайдено, %: С 44,63; Н 2,93; N 15,78; S 11,90.  $C_{10}H_8FN_3O_3S$ .

Обчислено, %: С 44,61; Н 2,99; N 15,61; S 11,91.

Вихід 5-(3-фторфеніл)-3-ацетилсульфо-1,2,4-тріазолу складає 44 %. Біла кристалічна речовина з температурою плавлення 166–168 °С.

Знайдено, %: С 44,58; Н 3,07; N 15,61; S 12,00.  $C_{10}H_8FN_3O_3S$ .

Вихід 5-(4-фторфеніл)-3-ацетилсульфо-1,2,4-тріазолу складає 56 %. Біла кристалічна речовина з температурою плавлення 183–185 °С.

Знайдено, %: С 44,68; Н 3,03; N 15,57; S 11,98.  $C_{10}H_8FN_3O_3S$ .

### **2.4.10 1,2-біс(5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфід (10-12)**

До розчину 0,02 моль натрію гідроксиду в 20 мл етанолу додають 0,02 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (1-3) та розчин 0,01 моль йоду в 50 мл етанолу. Суміш кип'яють до нейтрального середовища, охолоджують, відфільтровують, до фільтрату додають 50 мл води. Осади сполук 10-12 відфільтровують.

Вихід 1,2-біс(5-(2-фторфеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфід (10-12) складає 86 %. Жовта кристалічна речовина з температурою плавлення 62–64 °С (із суміші диметилформамід–вода 1:1), важко розчиняється у воді, розчиняється в органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 49,44; Н 2,62; N 21,68; S 16,55.  $C_{16}H_{10}F_2N_6S_2$ .

Обчислено, %: С 49,48; Н 2,59; N 21,64; S 16,51.

Вихід 1,2-біс(5-(3-фторфеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфід (10-12) складає 86 %. Помаранчева кристалічна речовина з температурою плавлення 90–92 °С (із суміші диметилформамід–вода 1:1), важко розчиняється у воді, розчиняється в органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 49,39; Н 2,64; N 21,63; S 16,50.  $C_{16}H_{10}F_2N_6S_2$ .

Вихід 1,2-біс(5-(4-фторфеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфід (10-12) складає 86 %. Біла кристалічна речовина з температурою плавлення 79–81 °С (із суміші етанол–вода 1:1), розчиняється у воді при нагріванні, розчиняється в органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 49,49; Н 2,55; N 21,67; S 16,54.  $C_{16}H_{10}F_2N_6S_2$ .

**ВИСНОВКИ.** Розроблено препаративні методики одержання 3-ацетилтіо-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазолів, 1-((5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)сульфоніл)етанонів та 1,2-біс(5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфідів. Будову отриманих речовин підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Попереднє вивчення протимікробної та антиоксидантної активності синтезованих речовин дозволило рекомендувати декілька сполук для поглибленого вивчення.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
2. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д. фармац. наук / Кныш Е. Г. – Х., 1987. – 350 с.
3. Компендиум-2004. – К. : Морион, 2004. – 486 с.
4. Пат. 18863 Україна, C07D 249/08 A61K 31/41. Піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, який проявляє противірусну активність / Книш Є. Г., Парченко В. В., Панасенко Т. О. [та ін.]. – № u200606560; заявл. 13.06.06 ; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.
5. Bon V. V.  $[Cu_3(C_{11}H_{12}N_3OS)_3(C_{11}H_{10}N_3OS)]SO_4 \cdot 3H_2O$ , a Trinuclear Heteroleptic Copper (II) Complex with N-Allyl-N'-Salicylideneithiosemicarbazone and its Cyclization Product: Synthesis and X-Ray Diffraction Study / V. V. Bon, S. I. Orysyk, V. I. Pekhnyo // Russian J. of Coordination Chemistry. – 2011. – **37**, № 2. – P. 149–152.
6. Klen E. E. Reactions of 1,2,4-Triazole Derivatives with a "Model" Thiirane / E. E. Klen, F. A. Khaliullin // Russian J. of Organic Chemistry. – 2010. – **46**, № 5. – P. 685–688.

**А. А. Бигдан, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш**  
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

### ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СРЕДИ 3-АЦЕТИЛТИО-5-(2-, 3-, 4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ, 1-((5-(2-, 3-, 4-ФТОРФЕНИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)СУЛЬФОНИЛ)ЭТАНОНОВ И 1,2-БИС(5-(2-, 3-, 4-ФТОРФЕНИЛ)-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ДИСУЛЬФИДОВ

#### Резюме

Исследовано реакцию ацилирования и взаимодействия с йодом 5-(2-, 3-, 4-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-тионов. Проведено окисление соответствующих 3-ацетилтио-5-(2-, 3-, 4-фторфенил)-1,2,4-триазолов. Строение полученных веществ подтверждено комплексным использованием современных физико-химических методов анализа. Проводится изучение фармакологической активности полученных соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 1,2,4-триазолы, окисление, биологическая активность.

**O. A. Bihdan, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh**  
ZAPORIZHZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

### THE STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY AMONG 3-ATSETYLTIO-5-(2-, 3-, 4-FLUOROPHENYL)-,2,4-TRIAZOLES, 1-((5-(2-, 3-, 4-FLUOROPHENYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLES-3-YL) SULFONYL) ETHANONES AND 1,2-BIS (5-(2-, 3-, 4-FLUOROPHENYL)-1H-1,2,4-TRIAZOLES-3-YL)DISULFIDE

#### Summary

The reaction of acylation and interaction of 5-(2-, 3-, 4-fluorophenyl)-1,2,4-triazoles-3-thiones with iodine was investigated. An oxidation of the corresponding 3-atsetyltio-5-(2-, 3-, 4-fluorophenyl)-1,2,4-triazoles was made. The structure of the obtained compounds was confirmed by modern complex of physico-chemical methods of analysis. The pharmacological activity of the obtained compounds was studied.

KEY WORDS: 1,2,4-triazoles, oxidation, biological activity.

Отримано 28.09.12

Адреса для листування: О. А. Бигдан, мікрорайон 5-й Зарічний, 85, кв. 164, Кривий Ріг, 50081, Україна.