

УДК 547.792;547.794.3

# СИНТЕЗ НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ, 1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА УРОВЕНЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

© 2019 г. Т. Р. Овсепян<sup>a</sup>\*, М. Р. Акопян<sup>a</sup>, Р. Е. Мурадян<sup>a</sup>, Л. Э. Нерсисян<sup>a</sup>,  
А. С. Агаронян<sup>a</sup>, И. С. Даниелян<sup>a</sup>, Н. С. Минасян<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Институт тонкой органической химии имени А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения,  
пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения  
\*e-mail: tag.hovsepyan@mail.ru

<sup>b</sup> Центр исследования строения молекул Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук, Ереван Армения

Поступило в Редакцию 8 ноября 2018 г.  
После доработки 8 ноября 2018 г.  
Принято к печати 15 ноября 2018 г.

В продолжение поиска биологически активных соединений среди функционально-замещенных азолов на основе некоторых производных 1,2,4-триазол-3-тиолов и 1,3,4-тиадиазолов синтезирован ряд новых соединений с фармакологически активными карбоксамидным, гидроксид- или карбоксиалкильным, а также с N-ациклонуклеозидным, N-циано- или карбоксиэтильным фрагментами в различных положениях гетероциклов. Выявлена способность отдельных представителей этого класса соединений ингибировать метилирование опухолевой ДНК в опытах *in vitro*. Соединение с наибольшей активностью выбрано для дальнейшего исследования *in vivo*.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, 1,3,4-тиадиазол, цианоэтилирование, алкилирование, ациклонуклеозид, метилирование ДНК

**DOI:** 10.1134/S0044460X19040061

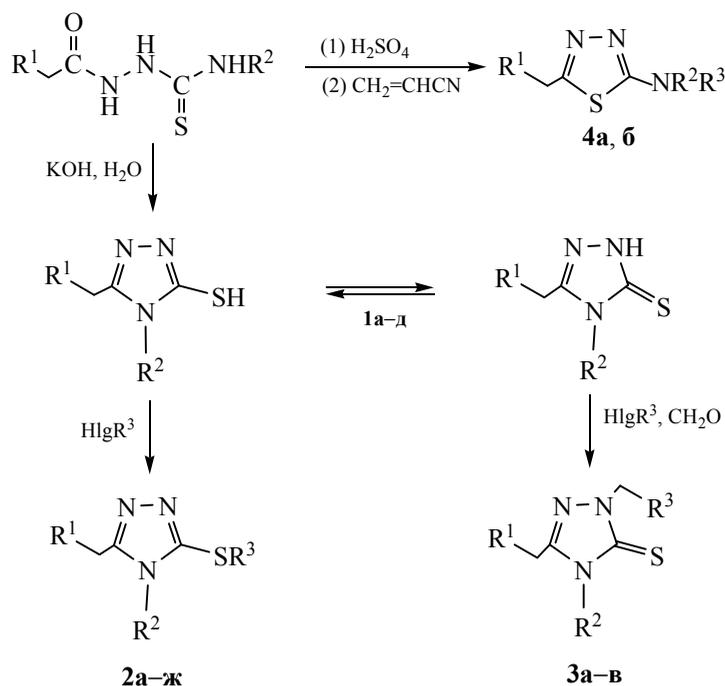
Внимание исследователей последних лет к производным 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола связано с тем, что многие из них проявляют широкий спектр биологической активности [1, 2], нашли применение как лекарственные средства или находятся на пути к внедрению в медицинскую практику в качестве противоопухолевых [3–5], антибактериальных [6, 7], противогрибковых [8, 9], антивирусных [10, 11], противосудорожных [12, 13] и других средств.

По результатам биологических испытаний среди некоторых ранее синтезированных нами соединений с 4-бромфенильным [14], 4-бром(хлор)-феноксиметиленовым [15], 4-алкоксибензильным [16, 17] заместителями выявлены вещества, обладающие умеренным противоопухолевым, влияющим на метилирование опухолевой ДНК, мутагенным и антимуtagenным действием [18]. Большинство этих соединений малотоксично или

практически лишено токсичности. Разнообразие биологических свойств производных 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола свидетельствует о своеобразном влиянии фармакологически активных заместителей в определенных положениях гетероциклов на биологическую активность. В связи с этим представляется перспективным расширение круга этого класса соединений путем разработки новых вариантов их функционализации и продолжения изучения фармакологической активности.

Нами получены новые производные 1,2,4-триазол-3-тиола, 1,3,4-тиадиазола с 3-бромфеноксиметиленовым и бензильным заместителями в положении 5 гетероциклов и изучены их превращения (схема 1). Ценные биологические свойства 1,2,4-триазол-3-тиолов [1] послужили основой для введения новых функциональных групп в кольцо отработанными нами ранее методами [19]. В качестве алкилирующих агентов

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$  (**1a**),  $\text{C}_6\text{H}_{11}$  (**1б**);  $\text{R}^1 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{O}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Bn}$  (**1в**),  $\text{All}$  (**1г**),  $\text{C}_6\text{H}_{11}$  (**1д**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  (**2a**);  $\text{R}^1 = 3\text{-BrC}_2\text{H}_4\text{O}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Bn}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  (**2б**),  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$  (**2в**),  $\text{CH}_2\text{COOH}$  (**2г**),  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$  (**2д**);  $\text{R}^1 = 3\text{-BrC}_2\text{H}_4\text{O}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{COOH}$  (**2е**);  $\text{R}^1 = 3\text{-BrC}_2\text{H}_4\text{O}$ ,  $\text{R}^2 = \text{All}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CONH}_2$  (**2ж**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}^3 = \text{морфолин-4-ил}$  (**3a**);  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CN}$  (**3б**),  $\text{CH}_2\text{COOH}$  (**3в**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{COPh}$  (**4a**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{R}^3 = \text{COPh}$  (**4б**).

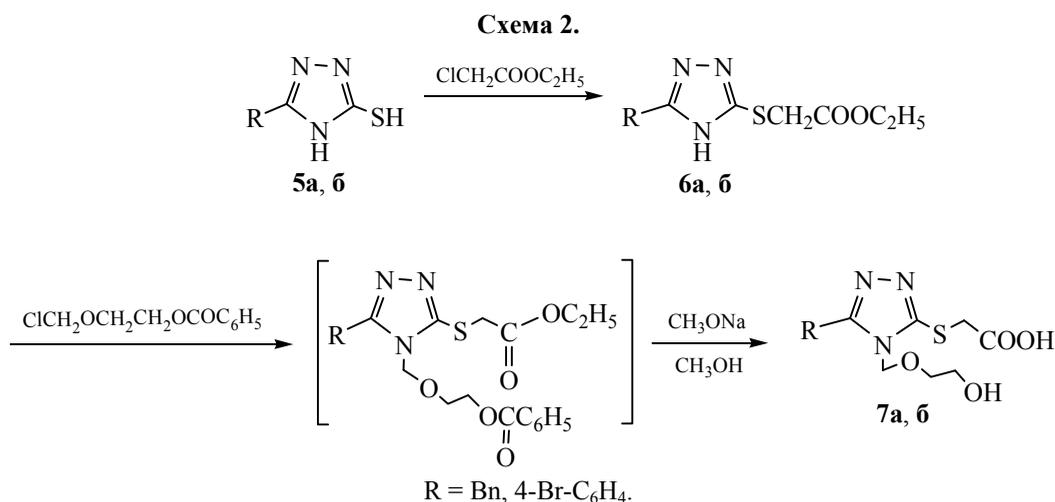
были выбраны галогениды алифатических кислот, 2-хлорацетамид, а также этиленхлоргидрин.

4*H*-1,2,4-Триазол-3-тиолы **1a–д** получены внутримолекулярной циклизацией 1,4-дизамещенных тиосемикарбазидов по методике [14]. Строение триазолов **1a–д** подтверждено данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Синглетные сигналы протонов группы  $\text{SCH}_2$  в области 3.80–4.10 м. д. в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2a–ж** свидетельствуют о протекании реакции алкилирования по нуклеофильному центру SH соединений **1a–д**.

Взаимодействие триазола **1б** с морфолином при комнатной температуре по реакции Манниха приводило к  $\text{N}^2$ -аминометильному производному **3a**. А в результате реакций карбокси- или цианоэтилирования со свежеперегнанными акрилонитрилом и акриловой кислотой в присутствии основного катализатора триэтиламина синтезированы  $\text{N}^2$ -замещенные 1,2,4-триазолы **3б, в**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **3a** в отличие от спектров S-алкилированных производных **2a–ж** наблюдается относительно слабый синглет-

ный сигнал группы  $\text{NCH}_2\text{N}$  в области 5.02 м. д., а в спектрах соединений **3б** и **3в** присутствуют триплетные сигналы группы  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$  в соответствующих областях, которые наряду с данными спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  подтверждают структуру соединений **3a–в**.

4-Бензоилзамещенный тиосемикарбазид также легко циклизуется в соответствующий 1,3,4-тиадиазол **4a** при дегидратации в присутствии концентрированной серой кислоты. Исходя из бинуклеофильной реакционной способности 1,3,4-тиадиазол-2-аминов, полученный *N*-(5-бензил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид **4a** был подвергнут цианоэтилированию с целью уточнения, по какому реакционному центру – эндоциклическому атому  $\text{N}^3$  или аминному атому азота в боковой цепи – присоединяется цианоэтильная группа. При аналогичной реакции с 5-замещенными 1,3,4-тиадиазол-2-тиолами цианоэтилированию подвергается не группа SH, а эндоциклический атом азота  $\text{N}^3$  [20]. В данном случае анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  подтверждает образование *N*-(5-бензил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-*N*-(2-цианоэтил)бензамида **4б**.



С целью оптимальной функционализации 1,2,4-триазольного кольца была предпринята попытка введения в положение 4 1,2,4-триазолов **5a, б** 2-(гидроксиэтокси)метильного фрагмента, который имеет структурное сходство с карбогидратной частью строения природных нуклеозидов и входит в структуру антивирусного лекарственного средства ацикловира [21, 22] (схема 2).

Исходные триазолы **6a, б** получали алкилированием 1,2,4-триазол-3-тиолов **5a, б** [1, 18]; 2-(хлорметокси)этилбензоат синтезировали хлорметилированием 2-гидроксиэтилбензоата по методике [22, 23]. Из известных методов синтеза ациклонуклеозидов [21–23] нами был выбран наиболее простой и доступный – сплавление исходных веществ при 110–120°C. Промежуточные бензоаты выделяли хроматографированием на колонке с силикагелем и без дальнейшей обработки дебензоилировали при взаимодействии с метилатом натрия в абсолютном метаноле [24]. После соответствующей очистки на колонке с силикагелем соединения **7a, б** выделяли в виде светло-желтых мелкокристаллических соединений. Строение соединений **7a, б** подтверждено аналитическими и спектральными данными, свидетельствующими о том, что в реакционной среде омылению подвергаются и этоксикарбонильные группы с образованием соответствующих сульфанилуксусных кислот. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  характерны уширенные синглеты протонов группы OH в области 4.46–4.47 м. д.

Присутствующие в ИК спектрах соединений **7a, б** полосы валентных, деформационных колебаний групп  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{COOH}$  достаточно характерны для их структуры.

Нами исследовано действие функционализированных производных 1,2,4-триазолов **2, 3, 7** и 1,3,4-тиадиазолов **4a, б** на уровень метилирования опухолевой ДНК в условиях *in vitro* на модели саркомы 180 (C-180) по методу, описанному в работе [25].

Проведенные нами эксперименты показали, что четкое различие между образцами ДНК из опухолевой ткани после воздействия исследуемых соединений обнаруживается только в отношении содержания 5-метилцитозина (5-МЦ). Наибольшей активностью обладают соединения **2e, 2a, 2ж**, которые подавляют уровень метилирования опухолевой ДНК на 63.5, 43.2 и 40.5% соответственно (см. таблицу). Соединения **2в** (32.4%), **2г** (35.1%), **3a** (35.1%) обладают слабой деметилирующей активностью. Соединения **2б, 2д, 7a** вызывают увеличение количества 5-метилцитозина. Из полученных данных видно, что у половины соединений, обладающих ингибирующей метилирование опухолевой ДНК активностью (**2a, 2e, 3a**), в положении 4 гетероцикла присутствует циклогексильная группа. Соединения **2e** выбрано для дальнейшего исследования *in vivo*.

Таким образом, синтезирован новый ряд функционально-замещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов. У некоторых из полученных соединений выявлена ингибирующая метилирование опухолевой ДНК активность, свидетельствующая о перспективности поиска противоопухолевых препаратов среди изучаемого класса соединений.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры

Влияние полученных соединений на уровень метилирования опухолевой ДНК

Соединение	Содержание оснований в ДНК, мол%		Изменение уровня метилирования, %
	5-МЦ	Г+Ц+5-МЦ	
Источник ДНК, (С-180)-контроль	0.74±0.02	42.66	
<b>2а</b>	0.42±0.02	43.34	43.2 <sup>а</sup>
<b>2б</b>	1.03±0.02	42.08	–
<b>2в</b>	0.05±0.01	43.72	32.4 <sup>а</sup>
<b>2г</b>	0.48±0.02	42.06	35.1 <sup>а</sup>
<b>2д</b>	1.53±0.01	42.00	–
<b>2е</b>	0.27±0.02	42.48	63.5 <sup>а</sup>
<b>2ж</b>	0.44±0.02	42.02	40.5а
<b>3а</b>	0.48±0.02	44.72	35.1 <sup>а</sup>
<b>3б</b>	0.68±0.01	42.02	–
<b>3в</b>	0.53±0.01	42.78	28.4
<b>4а</b>	0.61±0.02	44.76	17.6
<b>4б</b>	0.72±0.02	42.12	–
<b>7а</b>	1.05±0.01	43.00	–
<b>7б</b>	0.61±0.01	42.68	17.6

<sup>а</sup>  $p < 0.05$ .

ЯМР записаны на приборе Varian Mercury-300VX в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике Voetius 72/2064. Ход реакций и индивидуальность соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silica gel 60F<sub>254</sub> (Германия) в системах растворителей бензол–диоксан, 2:1 (**1а–д**, **2а–ж**, **3а–в**), бензол–диоксан, 1:1 (**4а**, **б**), бензол–этил-ацетат, 1:1 (**6**, **7а**, **б**), проявление УФ облучением.

4,5-Дизамещенные 4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы **1а–д** синтезировали по методике [16], константы триазолов **1а**, **б** соответствовали литературным данным [2].

**4-Бензил-5-(3-бромфеноксиметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (1в).** Выход 88%, т. пл. 159–160°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3062, 2766, 1589, 1577, 1494, 1470, 1284, 1226, 1044, 941, 860. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., (*J*, Гц): 4.97 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 5.32 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 6.76 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>, *J* = 8.0, 2.5, 1.2), 6.92 д. д (1H<sub>Ar</sub>, *J* = 2.5, 1.7), 7.07 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>, *J* = 7.9, 1.7, 1.2), 7.14 д. д (1H<sub>Ar</sub>, *J* = 8.0, 7.9), 7.22–7.29 м (5H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 46.0 (NCH<sub>2</sub>), 59.9 (OCH<sub>2</sub>), 113.1 (CH), 117.5 (CH), 121.8 (C), 124.1 (CH), 126.9 (2CH), 127.1 (CH), 127.9 (2CH), 130.1 (CH), 135.1 (C), 146.8 (C), 157.6 (C), 168.51 (C). Найдено, %: N 11.29;

S 8.67. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: N 11.17; S 8.52.

**4-Аллил-5-(3-бромфеноксиметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (1г).** Выход 89%, т. пл. 108–109°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3311, 3209, 3051, 2678, 1630, 1596, 1549, 1535, 1511, 1477, 1455, 1424, 1413, 1358, 1334, 1300, 1280, 1239, 1205, 1160, 1072, 1029, 939, 879, 866. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 4.71 д. т (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* = 5.7, 1.5), 5.11 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 5.10–5.25 м (2H, =CH<sub>2</sub>), 5.85–5.98 м (1H, =CH), 6.98 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>, *J* = 8.2, 2.5, 1.0), 7.06 м (2H<sub>Ar</sub>), 13.75 уш. с (1H, SH). Найдено, %: N 12.61; S 9.59. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: N 12.88; S 9.83.

**5-(3-Бромфеноксиметил)-4-циклогексил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (1д).** Выход 91%, т. пл. 123–124°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3091, 3041, 2749, 1590, 1577, 14959, 1471, 1456, 1424, 1370, 1352, 1342, 1297, 1279, 1244, 1222, 1031, 854, 771. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.14–1.29 м (1H), 1.35–1.52 м (2H), 1.66–1.74 м (1H), 1.83–1.94 м (4H) и 2.09–2.28 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 4.44–4.58 м (1H, NCH), 5.15 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 6.99 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>, *J* = 8.2, 2.5, 1.1), 7.12 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>, *J* = 7.7, 1.8, 1.1), 7.18–7.24 м (2H<sub>Ar</sub>), 13.68 с (1H, SH). Найдено, %: N 11.26; S 8.52. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: N 11.41; S 8.71.

Алкилирование 4,5-дизамещенных 4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов **1а**–**д** проводили по методике [16].

**2-[(5-Бензил-4-циклогексил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]этанол (2а).** Выход 88%, т. пл. 94–95°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3164, 1691, 1519, 1494, 1456, 1440, 1412, 1377, 1367, 1332.6, 1282, 1199, 1073. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.05–1.45 м (5H), 1.54–1.78 м (3H) и 1.86–2.02 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 3.28 т (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  6.5), 3.71 к (2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J$  6.5), 3.82–3.93 м (1H, NCH), 4.16 с (2H,  $\text{CCH}_2\text{C}$ ), 4.77 т (1H, OH), 7.17–7.31 м (5H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: N 13.41; S 10.31.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: N 13.23; S 10.10.

**2-[[4-Бензил-5-(3-бромфеноксиметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил]этанол (2б).** Выход 83%, т. пл. 84–85°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3311, 1592, 1577, 1527, 1466, 1398, 1377, 1282, 1222, 1068, 1014. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.28 т (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  = 6.4), 3.70 к (2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J$  6.5), 4.75 т (1H, OH,  $J$  = 5.7), 4.95 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.21 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.74 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 8.0, 2.5, 1.2), 6.89 д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 2.5, 1.2), 7.04 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 7.9, 1.7, 1.2), 7.12 д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 8.0, 7.9), 7.19–7.27 м (5H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: N 9.48; S 7.31.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 9.99; S 7.63.

**2-[[4-Бензил-5-(3-бромфеноксиметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил]ацетамид (2в).** Выход 98%, т. пл. 186–188°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3388, 3106, 1698, 1638, 1593, 1578, 1473, 1457, 1440, 1395, 1378, 1282, 1220, 1025. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.87 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 5.18 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.27 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.85 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 8.2, 2.5, 1.0), 6.95 уш. с (1H), 7.52 уш. с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.00–7.08 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.10–7.15 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.26–7.34 м (3H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: N 12.81; S 7.28.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 12.93; S 7.40.

**2-[[4-Бензил-5-(3-бромфеноксиметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил]уксусная кислота (2г).** Выход 93%, т. пл. 155–156°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1948, 1706.1, 1592, 1579, 1472, 1443, 1400, 1341, 1282, 1219, 1202, 1190, 1018. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.94 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.01 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ), 5.17 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.28 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.86 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.2, 2.5, 1.0), 6.99–7.02 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.03–7.07 м (1H<sub>Ar</sub>), 7.11–7.15 м (2H) и 7.25–7.31 м (3H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: N 9.46; S 7.21.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 9.67; S 7.38.

**2-[[4-Бензил-5-(3-бромфеноксиметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил]пропановая кислота**

**(2д).** Выход 91%, т. пл. 145–146°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1721, 1587, 1578, 1464, 1451, 1377, 1360, 1284, 1225, 1194. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.57 д (3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $J$  = 7.1), 3.90 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ), 4.20 к (1H, CH,  $J$  = 7.1), 5.17 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.28 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.85 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 8.2, 2.4, 1.1), 7.00 д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 2.4, 1.7), 7.04–7.10 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.14 д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 8.2, 7.8), 7.25–7.33 м (3H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: N 9.12; S 7.01.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 9.37; S 7.15.

**2-[[5-(3-Бромфеноксиметил)-4-циклогексил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил]уксусная кислота (2е).** Выход 81%, т. пл. 79–80°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1723, 1589, 1577, 1465, 1376, 1280, 1221, 1183, 1027. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.18–1.48 м (3H), 1.67–1.77 м (1H), 1.85–1.97 м (4H) и 2.00–2.15 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 3.65 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ), 4.00 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.08–4.21 м (1H, NCH), 5.26 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.01 д. д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 8.2, 2.4, 1.0), 7.08–7.12 м (1H<sub>Ar</sub>), 7.19 д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 8.2), 7.21–7.23 м (1H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: N 9.67; S 7.38.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 9.86; S 7.52.

**2-[[4-Аллил-5-(3-бромфеноксиметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил]ацетамид (2ж).** Выход 79%, т. пл. 147–148°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3394, 3105, 1698, 1637, 1592, 1579, 1533, 1467, 1378, 1282, 1219, 1022, 762. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.86 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.68 д. т (2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  = 5.4, 1.6), 5.08 д. к (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  = 17.0, 1.6), 5.23 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.24 д. к (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  = 10.5, 1.6), 5.94 д. д. т (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J$  = 17.0, 10.5, 1.6), 6.92 уш. с (1H), 7.50 уш. с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.01 д. д. д (1H,  $J$  = 8.2, 2.5, 1.0), 7.09 д. д. д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  = 7.8, 1.8, 1.0) и 7.18 д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 8.2, 7.8), 7.21 д. д (1H<sub>Ar</sub>,  $J$  = 2.5, 1.8). Найдено, %: N 14.43; S 8.11.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 14.62; S 8.37.

**5-Бензил-2-[(морфолин-4-ил)метил]-4-циклогексил-2*H*-1,2,4-триазол-3-тион (3а).** 0.27 г (1 ммоль) триазола **1в** растворяли в 8–10 мл метанола и прибавляли 0.12 г (1.3 ммоль) морфолина, затем по каплям при встряхивании приливали 0.14 г (1.6 ммоль) формалина и оставляли на 8–10 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали 5–10 мл воды и перекристаллизовывали из этанола. Выход 67%, т. пл. 94–96°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.09–1.34 м (3H), 1.40–1.67 м (3H), 1.71–1.83 м (2H) и 2.08–2.36 уш. с (2H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 2.70–2.74 м [4H, O( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>], 3.56–3.63 м [4H, O( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>], 4.14 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.25–4.37 м (1H, NCH), 5.00 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 7.18–7.36 м (5H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 24.2 ( $\text{CH}_2$ ),

25.3 (2CH<sub>2</sub>), 28.3 (2CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 50.2 (2CH<sub>2</sub>), 56.9 (NCH<sub>2</sub>), 65.8 (2CH<sub>2</sub>), 68.0 (NCH), 126.8 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 134.7 (C), 148.6 (C), 167.6 (CS). Найдено, %: N 14.87; S 8.41. C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: N 15.04; S 8.60.

**3-(5-Бензил-3-тиоксо-4-фенил-2H-1,2,4-триазол-2-ил)пропаннитрил (3б).** Смесь 0.26 г (1 ммоль) триазола **1а**, 1.62 г (30 ммоль) свежеперегнанного акрилонитрила, 4 мл воды и 3.0 г (30 ммоль) триэтиламина кипятили 8–10 ч. Раствор упаривали, кристаллический остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 62%, т. пл. 74–75°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.08 т (2H, CH<sub>2</sub>CN, *J* = 6.6), 3.90 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.47 т (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* = 6.6), 6.88–6.96 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.11–7.21 м (5H<sub>Ar</sub>), 7.41–7.51 м (3H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 15.7 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 43.9 (NCH<sub>2</sub>), 116.4 (C≡N), 126.4 (CH), 127.8 (2CH), 127.9 (2CH), 128.10 (2CH), 128.7 (2CH), 129.0 (CH), 133.3 (C), 133.6 (C), 149.6 (C), 167.5 (C). Найдено, %: N 17.23; S 9.73. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 17.48; S 10.00.

**3-(5-Бензил-3-тиоксо-4-фенил-2H-1,2,4-триазол-2-ил)пропановая кислота (3в)** получена из 0.26 г (1 ммоль) триазола **1а** и 0.22 г (3 ммоль) акриловой кислоты по методике получения соединения **3б**. Выход 82%, т. пл. 157–158°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.83 т (2H, CH<sub>2</sub>CO, *J* = 7.5), 3.86 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.39 т (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 6.86–6.92 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.11–7.19 м (5H<sub>Ar</sub>), 7.39–7.48 м (3H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 31.2 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (NCH<sub>2</sub>), 126.4 (CH), 127.9 (4CH), 128.1 (2CH), 128.7 (2CH), 128.9 (CH), 133.6 (C), 133.8 (C), 149.1 (C), 167.1 (C), 171.1 (C). Найдено, %: N 12.21; S 9.78. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: N 12.38; S 9.44.

**N-(5-Бензил-1,3,4-гиадиазол-2-ил)бензамид (4а)** синтезировали по методике [20]. Выход 88%, т. пл. 226–227°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1662, 1600, 1578, 1530, 1486, 1463, 1377, 1321, 1302, 1255, 694. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.32 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.17–7.32 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.40–7.55 м (3H) и 8.07–8.13 м (2H<sub>Ar</sub>), 12.59 м (1H, NH). Найдено, %: N 14.57; S 10.61. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: N 14.23; S 10.86.

**N-(5-Бензил-1,3,4-гиадиазол-2-ил)-N-(2-цианоэтил)бензамид (4б)** получали аналогично соединению **3б**. Выход 93%, т. пл. 109–110°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1608, 1572, 1547, 1497, 1483, 1416, 1389, 1366, 1320, 1298. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.14 т (2H, CH<sub>2</sub>CN, *J* = 6.5), 4.24 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.72 т (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* = 6.5), 7.24–7.35 м (5H<sub>Ar</sub>), 7.39–7.52 м (3H), 8.19–8.23 м (2H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>,

м. д.: 16.1 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 116.4 (CN), 126.8 (CH), 127.4 (2CH), 128.3 (2CH), 128.4 (2CH), 128.9 (2CH), 131.3 (CH), 135.4 (C), 157.9 (C), 165.2 (C), 172.5 (C). Найдено, %: N 15.79; S 9.37. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: N 16.08; S 9.20.

Триазолы **5** и **6** синтезировали по известным методикам [2, 18], константы соответствовали литературным.

**Соединения 7а, б.** Смесь 1 ммоль мелкоизмельченного триазола **6а** или **6б** и 1 ммоль свежеперегнанного 2-(хлорметокси)этилбензоата нагревали на масляной бане до полного расплавления соединений **6**, затем нагревали 1–1.5 ч при той же температуре (110–120°C). Полученную стекловидную массу растворяли в 3–4 мл бензола и хроматографировали на колонке с силикагелем. Продукт реакции элюировали сначала бензолом, затем смесью бензол–этилацетат, 1:1. Выделенные после отгонки растворителей стекловидные вещества без дальнейшей обработки подвергали дебензоилрованию по отработанной ранее методике [24].

**2-{5-Бензил-4-[(2-гидроксиэтокси)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил-сульфанил}уксусная кислота (7а).** Выход 53%, т. пл. >260°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3445, 3155, 1705, 1640, 1564, 1462, 1378, 1275, 1226, 1120, 1061, 931. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.45–3.58 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.67 с (1H) и 3.77 с (1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.90 с (1H) и 4.14 с (1H, CH<sub>2</sub>S), 4.63 уш. с (1H, OH), 5.38 с (1H) и 5.39 с (1H, NCH<sub>2</sub>), 7.13–7.29 м (5H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: C 51.67; H 5.18; N 12.71; S 9.69. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 51.99; H 5.30; N 12.99; S 9.91.

**2-{5-(4-Бромфенил)-4-[(2-гидроксиэтокси)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил-сульфанил}уксусная кислота (7б).** Выход 67%, т. пл. 131–132°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3406, 3161, 1727, 1599, 1466, 1398, 1360, 1199, 1117, 1069, 1011. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.52–3.57 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.58–3.64 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.0 м (2H<sub>Ar</sub>), 12.51 уш. с (1H, COOH). Найдено, %: C 40.03; H 3.27; N 10.68; S 16.17. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 40.22; H 3.64; N 10.82; S 8.26.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kushwaha N., Kushwaha S.K.S., Rai A.K. // Jnt. J. Chem. Tech. Res. 2012. Vol. 4. P. 517.
2. Shaker R.M. // Arkivoc. 2006. P. 59.

3. *Gomha S.M., Badry M.G., Abdolla M.M.* // J. Heterocycl. Chem. 2016. Vol. 53. P. 558. doi 10.1002/jhet.2417
4. *He R., Chen U.E., Chen U.H., Ougolkov A.V., Zhang J.S., Saroy D.N., Billadeai D.D., Kozikowski A.P.* // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. P. 6337. doi 10.1021/jm1002414
5. *Hamamc W.S., Gouda M.A., Badr M.H., Zeorob H.H.* // J. Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 50. P. 787. doi 10.1002/jhet.1569
6. *Kossentini M.* // J. Heterocycl. Chem. 2015. Vol. 52. P. 1769. doi 10.1002/jhet.2264
7. *Deshmukh R., Karale B., Akolkaz H., Kandhavane P.* // J. Heterocycl. Chem. 2017. Vol. 54. P. 1355. doi 10.1002/jhet.2714
8. *Tan Cheng-Xia, Shi Yan-xia, Weng, Jian-Quan, Liu Xing-Hai, Zhao Wei-Guang, Li Bao-Ju.* // J. Heterocycl. Chem. 2014. Vol. 51. P. 90. doi 10.1002/jhet.1656
9. *Wang Q.P., Zhang J.Q., Damu Guri L.V., Wan Kun, Zhang H.Z., Zhou Ch.H.* // Sci. China Chem. 2012. Vol. 55. P. 2134. doi 10.1007/s11426-012-4602-1
10. *Witkowski J.T., Robins R.K., Sidwell R.W., Simon L.N.* // J. Med. Chem. 1972. Vol. 15. P. 1150. doi 10.1021/jm00281a014
11. *Mi J.H., Zhou C.H., Baix X.* // Chin. J. Antibiot. 2007. Vol. 32. P. 587.
12. *Siddiqui N., Ahsan W.* // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. P. 1536. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.062
13. *Gupta A., Pandeya S.N., Mishra P., Kashaw S.K., Jatav Y., Stables J.P.* // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. P. 135. doi 10.1016/j.ejmech.2007.02.004
14. *Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджян Р.Г., Паносян Г.А., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж. 2009. Т. 43. С. 3; *Новсепуан Т.Р., Мелик-Оганян Р.Г., Паносян Г.А., Арсенян Ф.Н., Гарибджанян В.Т.* // Pharm. Chem. J. 2009. Vol. 43. P. 645. doi 10.1007/s11094-010-0371-3
15. *Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С., Пароникян Р.В., Мелик-Оганджян Р.Г.* // Хим.-фарм. ж. 2015. Т. 49. С. 23; *Новсепуан Т.Р., Арсенян Ф.Н., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С., Пароникян Р.В., Мелик-Оганян Р.Г.* // Pharm. Chem. J. 2015. Vol. 49. P. 231. doi 10.1007/s11094-015-1261-5
16. *Акопян М.Р., Овсепян Т.Р., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С., Пароникян Р.В., Минасян Н.С.* // ЖОХ. 2017. Т. 87. С. 782; *Накобыан М.Р., Новсепуан Т.Р., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С., Пароникян Р.В., Минасян Н.С.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. P. 973. doi 10.1134/S1070363217050140
17. *Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Минасян Н.С., Мелик-Оганджян Р.Г.* // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. С. 107; *Новсепуан Т.Р., Диланян С.В., Арсенян Ф.Н., Мурадян Р.Е., Минасян Н.С., Мелик-Оганян Р.Г.* // Pharm. Chem. J. 2018. Vol. 52. P. 404. doi 10.1007/S11094-018-1830-5
18. *Овсепян Т.Р., Аветисян А.Х., Терджанян С.М., Казарян Э.В., Тер-Захарян Ю.З., Пароникян Г.М., Акопян Л.Г.* // Арм. хим. ж. 1990. Т. 43. С. 399.
19. *Овсепян Т.Р., Грбоян С.В., Арсенян Ф.Г., Мелик-Оганджян Р.Г.* // Хим.-фарм. ж. 2011. Т. 45. С. 3; *Новсепуан Т.Р., Грбоян С.В., Арсенян Ф.Н., Мелик-Оганян Р.Г.* // Pharm. Chem. J. 2011. Vol. 45. P. 705. doi 10.1007/S11094-012-0706-3
20. *Овсепян Т.Р., Акопян М.Р., Минасян Н.С., Мелик-Оганджян Р.Г.* // ЖОХ. 2016. Т. 86. С. 1306; *Новсепуан Т.Р., Накобыан М.Р., Минасян Н.С., Мелик-Оганян Р.Г.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. P. 1306. doi 10.1134/S1070363216080119
21. *Schaeffer H.J., Beauchamp L., Miranda P., Elion G.B., Bauer D.J., Collins P.* // Nature. 1978. Vol. 272. P. 583. doi 10.1038/272583a0
22. *Beauchamp L.M., Dolmach B.L., Schaeffer H.J., Collins P., Bauer D.J., Keller P.M., Lyfe J.A.* // J. Med. Chem. 1985. Vol. 28. P. 982. doi 10.1021/jm00146a002
23. *Robinson B.J.* // J. Chem. Soc. 1963. P. 2417. doi 10.1039/JR9630002417
24. *Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Израелян С.Г., Гукасян М.С., Караханян Г.С., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // ЖОрХ. 2015. Т. 51. С. 377; *Мелик-Оганян Р.Г., Новсепуан Т.Р., Израелян С.Г., Гукасян М.С., Караханян Г.С., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. P. 361. doi 10.1134/S1070428015030124
25. *Vanyushin B.F., Masin A.N., Vasiliev V.R.* // Biochim. Et Biophys. Acta 1973. Vol. 299. P. 397.

# Synthesis of New Substituted 1,2,4-Triazoles and 1,3,4-Thiadiazoles and Their Effects on DNA Methylation Level

T. R. Hovsepyan<sup>a</sup> \*, M. R. Hakobyan<sup>a</sup>, R. E. Muradyan<sup>a</sup>, L. E. Nersesyan<sup>a</sup>,  
A. S. Agaronyan<sup>a</sup>, I. S. Danielyan<sup>a</sup>, and N. S. Minasyan<sup>b</sup>

<sup>a</sup> A.L. Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry of the Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia,  
pr. Azatutyan 26, Yerevan, 0014 Armenia

\*e-mail: tag.hovsepyan@mail.ru

<sup>b</sup> Molecular Structure Research Center of the Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences, Yerevan, Armenia

Received November 8, 2018; revised November 8, 2018; accepted November 15, 2018

Continuing to search for biologically active compounds among functionally substituted azoles, new 1,2,4-triazole-3-thiols and 1,3,4-thiadiazoles derivatives bearing pharmacologically active carboxamide, hydroxyl or carboxy-alkyl, as well as *N*-acyclonucleoside, *N*-cyano- or carboxyethyl fragments were synthesized. Ability of some compounds obtained to inhibit the methylation of tumor DNA *in vitro* was revealed. The compound with the highest activity was selected for further *in vivo* studies.

**Keywords:** 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, cyanoethylation, alkylation, acyclonucleoside, DNA methylation