

НОВЫЕ БИС-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛЫ И ИХ ИЗУЧЕНИЕ *in vitro* В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

© 2020 г. С. В. Диланян, Т. Р. Овсепян, Л. Э. Нерсесян, А. С. Агаронян,
И. С. Даниелян, Н. С. Минасян, А. А. Арутюнян*

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук
Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
e-mail: harutyunyan.artur@yahoo.com

Поступило в Редакцию 22 декабря 2019 г.
После доработки 22 декабря 2019 г.
Принято к печати 26 декабря 2019 г.

Синтезированы бис-1,2,4-триазолы с ароматическим и алкильным линкерами. С целью повышения их гидрофильности и потенциальной биологической активности в молекулу введены фармакофорные электроотрицательные группы (карбоксильная, карбоксамидная, нитрильная). У функционализированных соединений обнаружен новый тип биологической активности – ингибирование уровня метилирования опухолевой ДНК.

Ключевые слова: бис-1,2,4-триазол, бистиосемикарбазид, линкер, циклизация, опухолевая ДНК

DOI: 10.31857/S0044460X20050042

Использование в стратегии создания макромолекулярных лекарственных средств комбинирования различных фармакофорных групп с гетероциклическим кольцом 1,2,4-триазола приводит к новым структурам с разносторонними биологическими свойствами [1–3]. Ранее мы сообщали о новом типе биологической активности производных 1,2,4-триазола, полученных внедрением в молекулу фармакологически активных алкилсульфанильных фрагментов и проявляющих ингибирующее действие на уровень метилирования опухолевой ДНК [4, 5]. Ингибиторы метилирования ДНК эффективно используются для лечения разнообразных форм рака [6]. Введение электроотрицательных групп в различные положения кольца 1,2,4-триазола (карбоксильной, сульфанильной, карбоксамидной, гидроксильной), а также галогензамещенных ароматических фрагментов, способствуют значительному увеличению фунгицидной [7, 8], противоопухолевой [9, 10] активности вследствие возможного повышения устойчивости и биодоступности соединений [11]. Внедрение

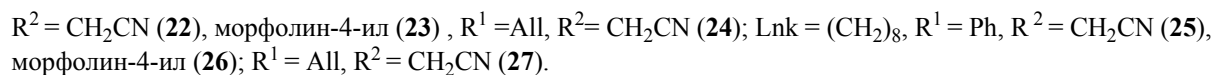
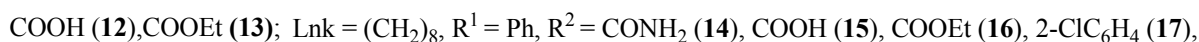
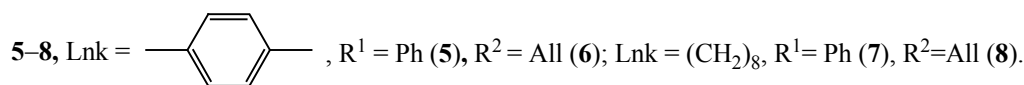
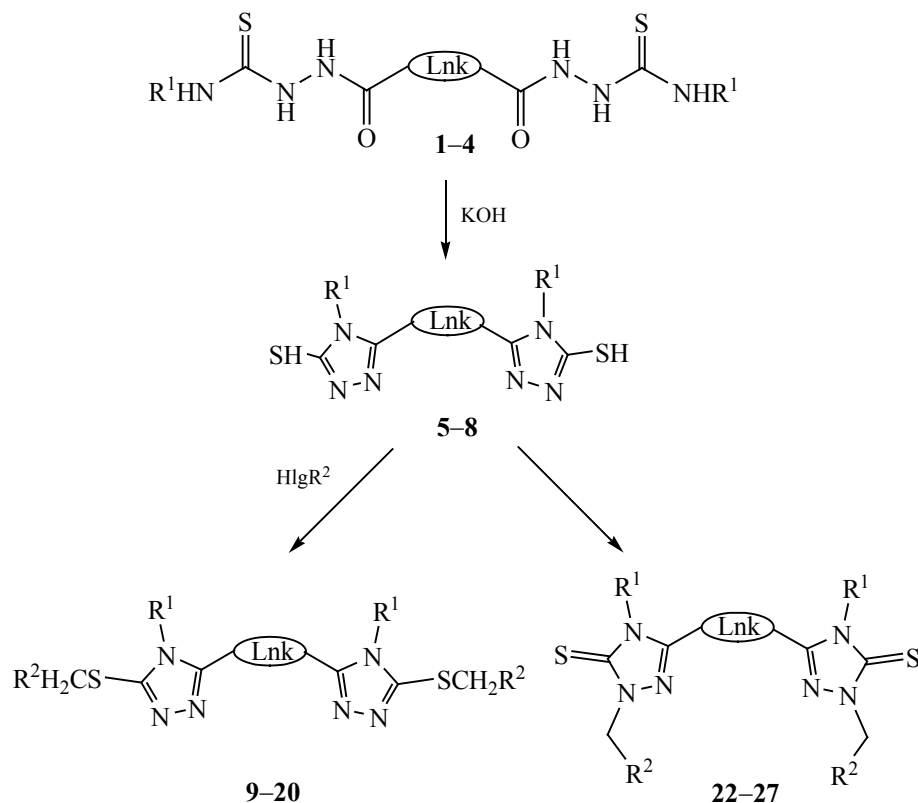
в структуру другой гетероциклической системы [12, 13], второго кольца 1,2,4-триазола, а также различных ароматических [14] или алифатических [15, 16] линкеров приводит к бистриазолилпроизводным и открывает новые возможности в рациональном конструировании лекарств.

Нами предпринят синтез новых бис-1,2,4-триазолилпроизводных **5–27**, в структуре которых функционализированные циклы 1,2,4-триазола связаны ароматическим или алкильным линкерами (схема 1).

Внедрение различных ароматических групп в структуру 1,2,4-триазольных производных повышает биологическую активность соединений [11], чем и обусловлен выбор ароматического линкера для синтеза бис-1,2,4-триазолов **5, 6**. Гидрофобная алифатическая группа несколько понижает водорастворимость, поэтому нами выбран также линкер (CH₂)₈ (**7, 8**).

Для синтеза бистриазолов с ароматическим и алифатическим линкерами **5–8** были использованы бистиосемикарбазиды **1–4**, полученные

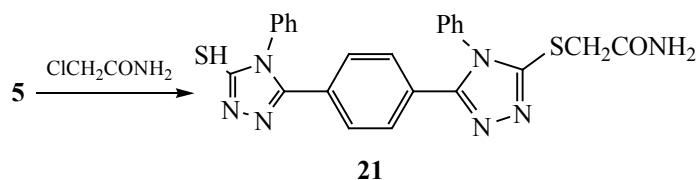
Схема 1.



взаимодействием бисгидразидов терефталевой и себаценовой кислот с фенил- или аллилизотиоцианатами при кипячении в этиловом спирте. Внутримолекулярная циклизация тиосемикарбазидов **1-4** в щелочной среде приводит к бис-1,2,4-триазолам **5-8**, представляющим собой белые кристаллические вещества, труднорастворимые в органических растворителях и в воде. С целью возможного повышения гидрофильности и, следовательно, биодоступности соединений, а также

для введения новых фармакофорных групп соединения **5-8** алкилировали галогенидами с электроотрицательными группами (2-хлорацетамидом, 2-хлоруксусной кислотой, этилхлорацетатом) в водноспиртовом растворе в присутствии избытка KOH. Бис-1,2,4-триазол **7** алкилировали также Cl- или F-замещенными бензилхлоридами и получили соединения **17, 18**. Для сравнения биологических свойств моно- и дизамещенных из бис-1,2,4-триазола **5** и эквимольного количества 2-хлорацетамид-

Схема 2.



да получено несимметричное алкилпроизводное **21** (схема 2).

В аналогичных условиях нам не удалось получить моноалкилпроизводное из бис-1,2,4-триазол-1,8-октана **7**. При использовании 2-хлорацетамида и 2-хлоруксусной кислоты с относительно низкими выходами образовались бисалкилпроизводные **14** и **15**. По-видимому, на протекание реакции значительное влияние оказывает подвижность алкильной цепи, что отмечено также при исследовании триазолпроизводных с длинными алкильными группами [17].

Строение бис-1,2,4-триазолов **5–8** и **9–27** установлено по данным ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. В ИК спектрах в ожидаемых диапазонах волновых чисел присутствуют характерные полосы поглощения амидной, карбоксильной и сложноэфирной групп, а также связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$. Четырехпротонные синглеты групп SCH_2 в спектрах ЯМР ^1H соединений **9–13** и **14–20** при 3.90–3.98 и 3.74–4.35 м. д. соответственно в совокупности с данными спектроскопии ЯМР ^{13}C свидетельствуют о протекании алкилирования соединений **5–8** по тиольной группе SH . Мультиплетные и триплетные сигналы протонов алифатического линкера $(\text{CH}_2)_8$ при 1.30–1.45, 1.66–1.77 и 2.63 м. д. дополнительно подтверждают строение соединений **14–20**. Хроматографически чистые бис-1,2,4-триазолы **9–20** – устойчивые белые кристаллические вещества.

С целью получения производных с более активной боковой функцией бистриазолы **5–8** подвергали цианоэтилированию при нагревании со свежеперегранным акрилонитрилом в присутствии основного катализатора триэтиламина (схема 1). Образование соединений **22**, **24**, **25**, **27** подтверждается появлением в спектрах ЯМР ^1H триплетных сигналов протонов групп CH_2CN и NCH_2 в интервалах 3.13–3.51 и 4.50 м. д. (**22**, **24**), 2.99–3.03 и 4.14–4.37 м. д. (**25**, **27**) соответственно.

Реакция бистриазолов **5**, **7** с морфолином в присутствии формалина (схема 1) протекает по связи N–H таутомерной тиоксоформы 1,2,4-триазольного кольца, о чем свидетельствуют сигналы протонов группы NCH_2N в области 5.13 и 5.02 м.д. в спектрах ЯМР ^1H соединений **28** и **26** соответственно. Выделенные основания Манниха – устойчивые белые кристаллические вещества.

Нами изучено воздействие производных бис-1,2,4-триазолов на уровень метилирования опухолевой ДНК *in vitro* на модели саркомы 180 (C-180) по методу [18]. Нарушение метилирования происходит на ранних стадиях опухоли. В отличие от мутаций, которые являются необратимыми, метилирование ДНК можно стабилизировать. Это открывает новые возможности для ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний. В последние годы появился целый ряд подходов, позволяющий деметилировать ДНК при раке, тем самым восстанавливая экспрессию генов [19].

Четкое различие между образцами ДНК из опухолевой ткани после воздействия исследуемых соединений обнаруживается только в отношении количества 5-метилцитозина (5-МЦ) (см. таблицу). Выраженной активностью обладают соединения **12** и **21**, которые подавляют уровень метилирования опухолевой ДНК на 65.6 и 56.3% соответственно. Относительно слабой деметилирующей активностью обладают соединения **6** (43.8%), **24** (37.5%), **22** (34.4%), **11** (31.3%). Все они, наряду с соединениями **12** и **21**, – производные бис-1,2,4-триазолов с ароматическим линкером, синтезированные из бисгидразида терефталевой кислоты. Наибольшую активность проявляет 2,2'-{бензол-1,4-диилбис[(4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диуксусная кислота **10**, которая ингибирует уровень метилирования опухолевой ДНК на 82.8%, что превышает активность контрольного препарата доксорубицина на 15.6%. Соединение **10** отобрано для дальнейших исследований *in vivo*.

Влияние синтезированных соединений на уровень метилирования ДНК саркомы-180

Соединение	Доля оснований в ДНК, мол. %		Ингибирование уровня метилирования, %
	5-МЦ±ζ	Г+Ц+5-МЦ	
Источник ДНК (С-180)	0.64±0.02	42.66	–
Доксорубин	0.21±0.01	43.40	67.2
5	0.82±0.01	42.22	–
6	0.36±0.02	42.52	43.8
7	1.63±0.01 ^a	44.10	–
8	1.57±0.02	43.44	–
9	0.55±0.02	40.56	–
10	0.11±0.02	42.78	82.8
11	0.44±0.01	42.86	31.3
12	0.22±0.02	42.50	65.6
13	0.70±0.02	43.42	–
14	0.63±0.01 ^a	42.16	–
15	0.37±0.01	44.18	42.2
16	1.01±0.02	42.72	–
17	0.79±0.02	43.26	–
18	0.61±0.01	45.00	–
19	0.86±0.02	42.92	–
20	0.55±0.01	43.40	–
21	0.28±0.01	43.18	56.3
22	0.42±0.01	42.68	34.4
23	0.73±0.01	42.46	–
24	0.40±0.01	43.48	37.5
25	1.25±0.02 ^a	44.64	–
26	1.54±0.02	44.86	–
27	1.01±0.02	41.34	–

^a $p < 0.05$.

В ряду бис-1,2,4-триазолов с октаметиленовым линкером (CH₂)₈ умеренную активность проявляет только соединение **15**, которое подавляет уровень метилирования ДНК на 42.2%. У большинства проявляющих активность соединений в положении 4 триазольного кольца присутствует ароматическая фенильная группа, а в боковой алкилсульфанильной цепи – карбоксильная.

Таким образом, синтезированы новые замещенные бистриазолы, содержащие фенильный и октаметиленовый линкеры. Установлено, что бистриазолы с жестким фенильным линкером в экспериментах *in vitro* на модели саркомы-180 значительно ингибируют уровень метилирования ДНК, в то время как бистриазолы с гибким октаметиленовым линкером менее активны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные со-

единения перекристаллизовывали из подходящих растворителей.

ИК спектры снимали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Varian Mercury-300 в ДМСО-*d*₆ (300 или 75 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voëtius. Ход реакций и индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинах Silicagel 60 F₂₅₄ в системах диоксан–бензол (2:1) или ацетон–бензол (1:4), проявление в УФ свете. Элементный анализ проводили на автоматическом элементном анализаторе EA 3000 Eurovector.

Исходные бистиосемикарбазиды **1–4** получали при кипячении смеси 0.1 моль гидразида себаценовой кислоты и 0.2 моль аллилизотиоцианата в 120 мл этанола по методике [20].

Общая методика синтеза бис-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов 5–8. Смесь 10 ммоль тиосемикарбазида **1–4** и 1.68 г (3 ммоль) КОН в 30 мл воды кипятили в течение 7–8 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтровали, фильтрат подкисляли ледяной уксусной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

5,5'-(Бензол-1,4-диил)бис(4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол) (5). Выход 91%, т. пл. >260°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.31 с (4H_{Ar}), 7.37–7.41 м (4H_{Ar}), 7.55–7.60 м (6H_{Ar}), 14.07 уш. с (2H, SH). Найдено, %: С 61.52; Н 3.58; N 19.47. C₂₂H₁₆N₆S₂. Вычислено, %: С 61.66; Н 3.76; N 19.61.

5,5'-(Бензол-1,4-диил)бис(4-аллил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол) (6). Выход 86%, т. пл. >260°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3040 ш (H–C=), 1709 с (C=C), 1520 с (N–C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.70–4.80 м (4H, NCH₂), 4.87 уш. д (2H, =CH₂, J = 17.0 Гц), 5.13 уш. д (2H, =CH₂, J = 10.4 Гц), 5.77–5.91 м (2H, =CH₂), 7.77–7.89 м (4H_{Ar}), 14.02 уш. с (2H, SH). Найдено, %: С 53.69; Н 4.64; N 23.40. C₁₆H₁₆N₆S₂. Вычислено, %: С 53.91; Н 4.52, N 23.58.

5,5'-(Октан-1,8-диил)бис(4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол) (7). Выход 38%, т. пл. 204–205°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1649 с (C=C), 1570 с (N–C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.98–1.16 м (8H, CH₂), 1.31–1.45 м (4H, CH₂), 2.38 т (4H, CH₂, J = 7.4 Гц), 7.36–7.42 м (4H_{Ar}), 7.50–7.59 м (6H_{Ar}), 13.63 уш. с (2H, SH). Найдено, % С 62.17; Н 6.26; N 18.31. C₂₄H₂₈N₆S₂. Вычислено, %: С 62.04; Н 6.07; N 18.09.

5,5'-(Октан-1,8-диил)бис(4-аллил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол) (8). Выход 90%, т. пл. 173–175°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3060 сл (H–C=), 1580 с (C=C), 1500 с (N–C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.29–1.44 м (8H, CH₂), 1.64–1.7 (4H, CH₂), 2.57 т (4H, CH₂, J = 7.5 Гц), 4.60 д. т (4H, CH₂, J = 5.3, 1.6 Гц), 5.10 д. т. д (2H, =CH, J = 17.1, 1.6, 1.2 Гц), 5.21 д. т. д (2H, =CH, J = 10.3, 1.6, 1.2 Гц), 5.87 д. д. т (2H, =CH, J = 17.1, 10.3, 5.3 Гц), 13.34 уш. с (2H, SH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 24.5 (2CH₂), 25.0 (2CH₂), 28.2 (2CH₂), 28.3 (2CH₂), 44.5 (2NCH₂), 116.9 (=CH₂), 131.3 (=CH), 151.2 (2C), 166.5 (CS). Найдено, %: С 55.26; Н 7.32; N 21.22. C₁₈H₂₈N₆S₂. Вычислено, %: С 55.07; Н 7.19; N 21.41.

S-Алкилирование бис-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов 5–8 проводили по методике [21] с при-

менением 2-кратного молярного количества алкилирующего реагента, длительность нагревания увеличивали до 8–10 ч.

2,2'-(Бензол-1,4-диилбис[(4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диацетамид (9). Выход 74%, т. пл. >260°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3318 ш (NH₂), 1689 с (C=O_{амид}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.93 с (4H, SCH₂), 7.19 уш. с (2H) и 7.63 уш. с (2H, CONH₂), 7.29 с (4H_{Ar}), 7.35–7.40 м (4H_{Ar}), 7.50–7.57 м (6H_{Ar}). Найдено, %: С 57.68; Н 4.20; N 20.44. C₂₆H₂₂N₈O₂S₂. Вычислено, %: С 57.55; Н 4.09; N 20.65.

2,2'-(Бензол-1,4-диилбис[(4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диуксусная кислота (10). Выход 56%, т. пл. >260°C. ИК спектр, см⁻¹: 3450 ш (O–H), 1731 с (C=O), 1377 с [δ(O–H)]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.94 с (4H, CH₂), 7.28 с (4H_{Ar}), 7.49–7.56 м (6H_{Ar}), 12.56 уш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 57.53; Н 3.56; N 15.51. C₂₆H₂₀N₆O₄S₂. Вычислено, %: С 57.34; Н 3.70; N 15.43.

2,2'-(Бензол-1,4-диилбис[(4-аллил-4*H*-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диацетамид (11). Выход 53%, т. пл. >260°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3120 ш (H–C=). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3363 ш (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.95 с (4H, SCH₂), 4.68–4.74 м (4H, NCH₂), 4.87 д. т. д (2H, =CH₂, J = 17.4 Гц), 5.25 уш. д (2H, =CH₂, J = 11.6 Гц), 5.94–6.07 м (2H, =CH), 7.22 уш. с и 7.67 уш. с (4H, NH₂), 7.77–7.84 м (4H_{Ar}). Найдено, %: С 51.22; Н 4.59; N 23.71. C₂₀H₂₂N₈O₂S₂. Вычислено, %: С 51.05; Н 4.71; N 23.81.

2,2'-(Бензол-1,4-диилбис[(4-аллил-4*H*-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диуксусная кислота (12). Выход 53%, т. пл. >260°C. ИК спектр, см⁻¹: 3420 ш (O–H), 3060 сл (H–C=), 1717 с (C=O), 1376 с [δ(OH)]. Найдено, %: С 50.72; Н 4.40; N 17.62. C₂₀H₂₀N₆O₄S₂. Вычислено, %: С 50.83; Н 4.27; N 17.79.

Диэтил-2,2'-(бензол-1,4-диилбис[(4-аллил-4*H*-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диацетат (13). Выход 57%, т. пл. >260°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3084 сл (H–C=), 1736 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.19 т (6H, CH₃, J = 7.1 Гц), 4.12 к (4H, OCH₂, J = 7.1 Гц), 4.13 с (4H, SCH₂), 4.68–4.74 м (4H, NCH₂), 4.87 уш. д (2H, =CH₂, J = 17.3 Гц), 5.26 уш. д (2H, =CH₂, J = 10.4 Гц),

5.93–6.06 м (2H, =CH), 7.28–7.82 м (4H_{Ar}). Найдено, %: С 54.32; Н 5.24; N 15.99. C₂₄H₂₈N₆O₄S₂. Вычислено, %: С 54.53; Н 5.34; N 15.90.

2,2'-{Октан-1,8-диилбис[(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диацетамид (14). Выход 51%, т. пл. 219–220°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320 ш (NH₂), 3091 ш (H–C=), 1693 с (C=O_{амид}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.01–1.17 м (8H, CH₂), 1.36–1.47 м (4H, CH₂), 2.48 т (4H, CH₂), 3.84 с (4H, SCH₂), 7.18 уш. с и 7.62 уш. с (4H, NH₂), 7.40–7.46 м (4H_{Ar}), 7.55–7.64 м (6H_{Ar}). Найдено, %: С 61.28; Н 6.36; N 20.36. C₂₈H₃₄N₈S₂. Вычислено, %: С 61.51; Н 6.27; N 20.50.

2,2'-{Октан-1,8-диилбис[(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диуксусная кислота (15). Выход 45%, т. пл. 216–218°C. ИК спектр, см⁻¹: 3420 ш (O–H), 1718 с (C=O), 1377 ср [δ (OH)]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.99–1.19 м (8H, CH₂), 1.35–1.47 м (4H, CH₂), 2.49 т (4H, CH₂, $J = 7.2$ Гц), 3.96 с (4H, CH₂), 7.39–7.46 м (4H_{Ar}), 7.55–7.62 м (6H_{Ar}), 12.94 уш. с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 24.3 (2CH₂), 26.1 (2CH₂), 28.0 (2CH₂), 28.1 (2CH₂), 34.4 (2SH₂), 127.9 (4CH), 129.9 (4CH), 132.8 (2CH), 199.1 (2C), 155.5 (2C), 169.2 (2CO). Найдено, %: С 57.70; Н 5.67; N 14.28. C₂₈H₃₂N₆O₄S₂. Вычислено, %: С 57.91; Н 5.55; N 14.47.

Диэтил-2,2'-{октан-1,8-диилбис[(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диацетат (16). Выход 38%, т. пл. 100–102°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1734 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.00–1.18 м (8H, CH₂), 1.17 т (6H, CH₃, $J = 7.0$ Гц), 1.36–1.47 м (4H, CH₂), 2.50 т (4H, CH₂, $J = 7.2$ Гц), 3.98 с (4H, SCH₂), 4.08 к (4H, CH₂, $J = 7.0$), 7.40–7.45 м (4H_{Ar}), 7.56–7.64 м (6H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 13.9 (2CH₃), 24.3 (2CH₂), 26.0 (2CH₂), 27.9 (2CH₂), 28.0 (2CH₂), 33.9 (2SCH₂), 61.1 (2OCH₂), 127.1 (4CH), 129.9 (6CH), 132.9 (2C), 155.6 (2C), 168.0 (2CO). Найдено, %: С 60.24; Н 6.55; N 13.10. C₃₂H₄₀N₆O₄S₂. Вычислено, %: С 60.35; Н 6.33; N 13.20.

3,3'-(Октан-1,8-диил)бис[4-фенил-5-(2-хлорбензилсульфанил)-4H-1,2,4-триазол] (17). Выход 85%, т. пл. 151–152°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3061 сл (H–C=), 1445 с (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.99–1.14 м (8H, CH₂), 1.35–1.45 м (4H, CH₂), 2.48 т (4H, CH₂, $J = 7.6$ Гц), 4.39 с (4H, SCH₂), 7.21–7.34 м

(8H_{Ar}), 7.37–7.44 м (4H_{Ar}), 7.49–7.55 м (6H_{Ar}). Найдено, %: С 64.18; Н 5.16; N 11.89. C₃₈H₃₈Cl₂N₆S₂. Вычислено, %: С 64.02; Н 5.37; N 11.79.

3,3'-(Октан-1,8-диил)бис[4-фенил-5-(4-фторбензилсульфанил)-4H-1,2,4-триазол (18). Выход 29%, т. пл. 159–162°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3080 сл (H–C=), 1600 с (C=C), 1461 с (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.98–1.15 м (8H, CH₂), 1.35–1.46 м (4H, CH₂), 2.48 т (4H, CH₂, $J = 7.6$ Гц), 4.28 с (4H, SCH₂), 7.05–7.13 м (4H_{Ar}), 7.23–7.36 м (8H_{Ar}), 7.50–7.56 м (6H_{Ar}). Найдено, %: С 66.72; Н 5.92; N 12.20. C₃₈H₃₈F₂N₆S₂. Вычислено, %: С 66.93; Н 5.76; N 12.33.

2,2'-{Октан-1,8-диилбис[(4-аллил-4H-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диацетамид (19). Выход 98%, т. пл. 167–169°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346 м (NH₂), 3051 ср (H–C=), 1600 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.31–1.43 м (8H, CH₂), 1.66–1.77 м (4H, CH₂), 2.63 т (4H, CH₂, $J = 7.5$ Гц), 3.74 с (4H, SCH₂), 4.56 д. т (4H, CH₂, $J = 4.9$, 1.7 Гц), 4.93 д. т. д (2H, =CH, $J = 17.1$, 1.7, 1.0 Гц), 5.21 д. т. д (2H, =CH, $J = 10.4$, 1.7, 10.2 Гц), 5.90 д. т (2H, =CH, $J = 17.1$, 10.4, 4.9 Гц), 6.92 уш. с (2H, CONH), 7.51 ш (2H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 24.1 (2CH₂), 26.0 (2CH₂), 28.2 (2CH₂), 28.3 (2CH₂), 36.5 (2SCH₂), 45.0 (2NH₂), 116.6 (=CH₂), 131.7 (=CH), 148.5 (2C), 154.8 (2C), 168.3 (2CO). Найдено, %: С 52.38; Н 6.58; N 22.21. C₂₂H₃₄N₈O₂S₂. Вычислено, %: С 52.15; Н 6.76; N 22.12.

2,2'-{Октан-1,8-диилбис[(4-аллил-4H-1,2,4-триазол-5,3-диил)сульфандиил]}диуксусная кислота (20). Выход 40%, т. пл. 122–123°C. ИК спектр, см⁻¹: 3420 ш (O–H), 1721 с (C=O), 1381 с [δ (OH)]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.30–1.45 м (8H, CH₂), 1.66–1.77 м (4H, CH₂), 2.63 т (4H, CH₂, $J = 7.5$ Гц), 3.85 с (4H, SCH₂), 4.57 д. т (4H, CH₂, $J = 4.8$, 1.6 Гц), 4.93 д. т. д (2H, =CH₂, $J = 17.1$, 1.6, 1.0 Гц), 5.22 д. т. д (2H, =CH₂, $J = 10.5$, 1.6, 1.0 Гц), 5.90 д. т. д (2H, =CH, $J = 17.1$, 10.5, 4.8 Гц), 11.58 уш. с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 24.1 (2CH₂), 26.1 (2CH₂), 28.2 (2CH₂), 28.3 (2CH₂), 35.2 (2CH₂), 116.7 (2=CH₂), 131.6 (2=CH), 147.9 (2C), 154.9 (2C), 168.7 (2CO). Найдено, %: С 51.71; Н 6.45; N 16.27. C₂₂H₃₂N₆O₄S₂. Вычислено, %: С 51.95; Н 6.34; N 16.52.

2-([5-[4-(5-Сульфанил-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-

ил}сульфанил)ацетамид (**21**). Выход 72%, т. пл. >260°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3322 ш (NH_2), 3072 ш ($\text{H}-\text{CH}=\text{C}$), 1689 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.94 с (2H, CH_2), 7.14–7.69 м (16 H_{Ar} , NH_2), 14.00 уш. с (1H, SH). Найдено, %: С 59.62; Н 3.83; N 20.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 59.36; Н 3.94; N 20.19.

N-Цианоэтилирование бис-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов 5–8. Смесь 1 ммоль соединения 5–8, 3.24 г (60 ммоль) свежеперегнанного акрилонитрила, 8 мл воды и 6.0 г (60 ммоль) триэтиламина кипятили 10–12 ч. Раствор упаривали, кристаллический остаток перекристаллизовывали из этанола.

N-Аминометилование бис-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов 5 и 7 проводили по методике [5] с применением 2-кратного молярного количества морфолина и формалина.

3,3'-[(Бензол-1,4-диил)бис(5-тиоксо-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3,1-диил)]дипропаннитрил (22**).** Выход 57%, т. пл. >260°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2249 с ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.15 т (4H, CH_2CN , $J = 6.5$ Гц), 4.51 т (4H, NCH_2 , $J = 6.5$ Гц), 7.28 с (4 H_{Ar}), 7.30–7.37 м (4 H_{Ar}), 7.46–7.54 м (6 H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.0 (CH_2CN), 44.4 (NCH_2), 118.2 (CN), 126.9, 128.4 (8CH), 129.4 (4CH), 129.7 (2CH), 134.4, 148.5, 168.1. Найдено, %: С 62.76; Н 4.38; N 20.78. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 62.90; Н 4.15; N 20.46.

5,5'-(Бензол-1,4-диил)бис{2-[(морфолин-4-ил)метил]-4-фенил-2,4-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-тион} (23**).** Выход 71%, т. пл. >260°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3071 ср ($\text{H}-\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.72–2.83 м [8H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.54–3.63 м [8H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 5.14 с (4H, NCH_2N), 7.28 с (4 H_{Ar}), 7.32–7.38 м (4 H_{Ar}), 7.43–7.51 м (6 H_{Ar}). Найдено, %: С 61.44; Н 5.33; N 17.67. $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 61.32; Н 5.46; N 17.88.

3,3'-[(Бензол-1,4-диил)бис(4-аллил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3,1-диил)]дипропаннитрил (24**).** Выход 98%, т. пл. >260°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2252 с ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.11–3.18 м (4H, CH_2 , NCH_2), 4.47–4.54 м (4H, CH_2CN), 4.79–4.85 м (4H, NCH_2), 4.90 уш. д (2H, $=\text{CH}_2$, $J = 17.4$ Гц), 5.16 уш. д (2H, $=\text{CH}_2$, $J = 10.6$ Гц), 5.79–5.93 м (2H, $=\text{CH}$), 7.87–7.94 м (4 H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.0 (CH_2), 44.3 (NCH_2), 47.1 (NCH_2), 117.4 (2CH), 118.0

($=\text{CH}_2$), 127.6 (2C), 129.0 (4CH), 131.2 ($=\text{CH}$), 149.5 (2C), 167.3 (2CN). Найдено, %: С 57.35; Н 4.67; N 24.35. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 57.12; Н 4.39; N 24.22.

3,3'-[(Октан-1,8-диил)бис(5-тиоксо-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3,1-диил)]дипропаннитрил (25**).** Выход 66%, т. пл. 109–110°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2250 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.00–1.18 м (8H, CH_2), 1.34–1.45 м (4H, CH_2), 2.45 т (4H, CH_2 , $J = 7.5$ Гц), 3.09 т (4H, CH_2CN , $J = 6.4$ Гц), 4.41 т (4H, NCH_2 , $J = 6.4$ Гц), 7.40–7.45 м (4 H_{Ar}), 7.51–7.61 м (6 H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.0 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.9 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.9 (CH_2), 43.9 (NCH_2), 118.0 (4CH), 129.5 (4CH), 129.6 (2CH), 133.9 (2C), 151.3 (2C), 167.1 (2C=S). Найдено, %: С 64.36; Н 4.38; N 19.81. $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 64.15; Н 4.49; N 19.95.

5,5'-(Октан-1,8-диил)бис{2-[(морфолин-4-ил)метил]-4-фенил-2,4-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-тион} (26**).** Выход 67%, т. пл. 209–210°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.01–1.19 м (8H, CH_2), 1.33–1.46 м (4H, CH_2), 2.44 т (4H, CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 2.68–2.75 м [8H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.53–3.59 м [8H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 7.39–7.45 м (4 H_{Ar}), 7.52–7.60 м (6 H_{Ar}). Найдено, %: С 61.43; Н 6.78; N 16.83. $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 61.60; Н 6.99; N 16.90.

3,3'-[(Октан-1,8-диил)бис(4-аллил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3,1-диил)]дипропаннитрил (27**).** Выход 99%, т. пл. 67–69°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2251 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30–1.45 м (8H, CH_2), 1.66–1.77 м (4H, CH_2), 2.63 т (4H, CH_2 , $J = 7.5$ Гц), 2.99 т (4H, CH_2CN , $J = 6.6$ Гц), 4.37 т (4H, NCH_2 , $J = 6.6$ Гц), 4.65 д. т (4H, CH_2 , $J = 5.3$, 1.6 Гц), 5.11 д. т. д (2H, $=\text{CH}_2$, $J = 17.2$, 1.6, 1.0 Гц), 5.23 д. т. д (2H, $=\text{CH}_2$, $J = 10.4$, 1.6, 1.0 Гц), 5.88 д. д. т (2H, $=\text{CH}$, $J = 17.2$, 10.4, 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 15.7 (CH_2), 24.3 (CH_2), 24.9 (CH_2), 28.0 (CH_2), 28.3 (CH_2), 43.8 (NCH_2), 45.7 (NCH_2), 116.4 (2CN), 117.3 ($=\text{CH}_2$), 130.7 ($=\text{CH}$), 151.1 (2C), 166.2 (2C=S). Найдено, %: С 57.66; Н 6.95; N 22.61. $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 57.80; Н 6.87; N 22.47.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhou C.-H, Wang Y. // *Curr. Med. Chem.* 2012. Vol. 19. P. 239. doi 10.2174/092986712803414243
- Zhou C.-H, Zhang Y.Y., Yan C.Y., Wan K., Gan L.L., Shi Y. // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2010. Vol. 10. P. 371. doi 10.2174/1871520611009050371
- Guzaldemirci N.U., Kucukbasmaci O. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 63. doi 10.1016/j.ejmech.2009.09.024
- 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. № 4. С. 23; *Hovsepyan T.R., Arsenyan F.H., Nersesyan L.E., Agaronyan A.S., Danielyan I.S., Paronikyan R.V., Melik-Ohanjanyan R.G.* // *Pharm. Chem. J.* 2015. Vol. 49. N 4. P.231. doi 10.1007/S11094-015-1261-5
- Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Минасян Н.С., Арсенян Ф.Г., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 7. С. 1098; *Hovsepyan T.R., Dilanyan S.V., Minasyan N.S., Arsenyan F.H., Nersesyan L.E., Agaronyan A.S., Danielyan I.S.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 7. P. 1390. doi 10.1134/S1070363218070071
- Howell P.M., Jr, Zixing L. // *Hung. T. Khong.* 2010. Vol. 3. N 7. P. 2022. doi 10.3390/Ph 3072022
- Uchida T., Kagoshima Y., Konosu T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 2013. doi 10.1016/j.bmel.2009.02.036
- Qandil A.M., Hassan M.A., Al-Shar'I N.A. // *Arch. Pharm.* 2008. Vol. 341. P. 99. doi 10.1002/ardp.200700125
- Iradyan M., Iradyan N., Hulin Ph., Hambardzumyan A., Gyulkhandaryan A., Alves de Souse R., Hessani A., Roussakis C., Bollot G., Bauvais C., Sakanyan V. // *Cancers.* 2019. Vol. 11. P. 1094. doi 10.3390/cancers 11081094
- 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. № 2. С. 107; *Hovsepyan T.R., Dilanyan S.V., Arsenyan F.H., Muradyan R.E., Minasyan N.S., Melik-Ohanjanyan R.G.* // *Pharm. Chem. J.* 2018. Vol. 52, N 5. P. 404. doi 10.1007/S11094-018-1830-5
- Liu P., Zhu S.L., Li P., Xie W.J., Jin Y.S., Sen Q. Y., Sun P., Zhany Y.J., Yang X.H., Jiang Y.Y., Zhang D.Z. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 3261. doi 10.1016/j.bmci.2008.04.056
- Yi-Lei Fan, Xing Ke, Min Liu // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 4. P. 791. doi 10.1002/jhot.3112
- Aisha Y.H., Marwa T.S., Ashraf H.B., Moshira A.E. // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 6. P. 1450. doi 10.1002/jhot. 3184
- Holla B. S., Poojary K. N., Rao B.S., Shivanada M.K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2002. Vol. 37. P. 511. doi10.1016/S02235234(02)01358-2
- Wang Q.P., Zhang J.Q., Damu G.L.Y., Wan Kun, Zhang Huizhen, Zhou Cheng He // *Sci. China Chem.* 2012. Vol. 55. N 10. P. 2134. doi 10.1007/S11426-012-4602-1
- Parameshwara C. J., Allam V., Perugu S., Rajeswar R.V. // *J. Heterocycl. Chem.* 2019. Vol. 56. N 3. P. 1012. doi 10.1002/jhet. 3484
- Aher N.G., Pore V.S., Mishra N.N., Kumar A., Shukla P.K., Sharma A., Bhat M.K., // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 759. doi 10.1016/j.bmci.2008.12.026
- Vanyushin B.F., Masin A.N., Vasiliev V.R. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1973. Vol. 299. P. 397. doi 10.1016/0005-2787(73)90264-5
- Кутлыева Л.р., Гилязова И.р., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. // *Экологическая генетика.* 2012. Т. 10. № 3. С. 59.
- Диланян Э.Р., Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджян Р.Г. // *ХГС.* 2008. № 11. С. 1712; *Dilanyan E.R., Hovsepyan T.R., Melik-Ohanjanyan R.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008. Vol. 44. P. 1395. doi 10.1007/S 10593-009-0187-9
- Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Минасян Н.С., Мелик-Оганджян Р.Г. // *ЖОрХ.* 2014. Т. 50. С. 746; *Hovsepyan T.R., Dilanyan S.V., Minasyan N.S., Melik-Ohanjanyan R.G.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. P. 736. doi 10.1134 / S1070428014050194

New Bis-4H-1,2,4-triazoles and Their *in vitro* Study as DNA Methylation Inhibitors

S. V. Dilanyan, T. R. Hovsepyan, L. E. Nersesyan, A. S. Agaronyan, I. S. Danielyan, N. S. Minasyan, and A. A. Harutyunyan*

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia

**e-mail: harutyunyan.artur@yahoo.com*

Received December 22, 2019; revised December 22, 2019; accepted December 26, 2019

Bis-1,2,4-triazoles with aryl and alkyl linkers were synthesized. In order to increase their hydrophilicity and potential biological activity, pharmacophore electron-deficient groups (carboxylic, carboxamide, nitrile) were introduced into the molecule. Functionalized compounds revealed a new type of biological activity such as inhibition of the level of methylation of tumor DNA.

Keywords: bis-1,2,4-triazole, bistiosemicarbazide, linker, cyclization, tumor DNA